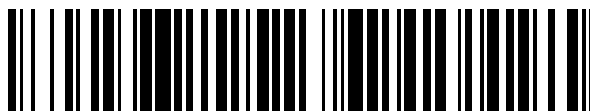


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 723 753**

51 Int. Cl.:

**A01N 1/02** (2006.01)  
**A61K 31/135** (2006.01)  
**A61K 31/46** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61K 31/137** (2006.01)  
**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61K 31/573** (2006.01)  
**A61K 38/11** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.12.2009 PCT/SE2009/000541**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.07.2010 WO10077200**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2009 E 09836460 (7)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 2384112**

54 Título: **Una composición que comprende noradrenalina y un inhibidor de NET para su administración a un posible donante de órganos en estado de muerte encefálica y con ritmo cardíaco**

30 Prioridad:

**30.12.2008 SE 0802678**  
**19.03.2009 US 210444 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.08.2019**

73 Titular/es:

**XVIVO PERFUSION AB (100.0%)**  
**Mässans gata 10**  
**412 51 Göteborg, SE**

72 Inventor/es:

**STEEN, STIG**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 723 753 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

Una composición que comprende noradrenalina y un inhibidor de NET para su administración a un posible donante de órganos en estado de muerte encefálica y con ritmo cardíaco

5

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un método para el tratamiento de un posible donante de órganos inmediatamente después de la muerte encefálica y hasta que se extraen los órganos, y a una composición y una solución de infusión.

10

**Antecedentes de la invención**

Se sabe bien que existe una gran escasez de órganos de donantes, que son adecuados para el trasplante. En este campo se han publicado diversos documentos. Un resumen de algunos de estos es el siguiente. John y *col.*: "Donor Management and selection for heart transplantation", *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*, Saunders, Filadelfia, PA, EE.UU., vol. 16, n.º 4, 29 de diciembre de 2004 (29-12-2004), páginas 364-369, analiza la grave escasez de órganos de donantes disponibles.

15

Zaky Ahmed y *col.*: "Hemodynamic and Metabolic Efficacy of Dopamine Versus Norepinephrine in a Brain-dead Swine Model", *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society Sep 2008 LNKD-Pubmed: 18756452*, vol. 14, n.º 9, septiembre de 2008 (2008-09), páginas 1266-1272, desvela una solución de infusión para su administración intravascular para el tratamiento de un posible donante de órganos con respiración artificial en estado de muerte encefálica y con ritmo cardíaco, en la que la solución de infusión comprende noradrenalina.

20

25

Muir Judith K y *col.*: "Cocaine potentiates the blood pressure and cerebral blood flow response to norepinephrine in rats", *European Journal of Pharmacology*, vol. 249, n.º 3, 1993, páginas 287-292, se refiere a un estudio para determinar si la cocaína altera la presión sanguínea o la respuesta del flujo sanguíneo cerebral a la norepinefrina exógena.

30

Johnsson G y *col.*: "Interaction studies between three antidepressant drugs (chlorimipramine, imipramine and zimelidine) and nor-adrenaline, tyramine and vagal stimulation on the heart rate and blood pressure in dogs", *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 1979, DK vol. 45, n.º 3, 1979, páginas 192-197, registra los resultados de un estudio entre 3 fármacos antidepresivos sobre la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea de perros.

35

Schnuelle, Peter y *col.*: "Donor catecholamine use reduces acute allograft rejection and improves graft survival after cadaveric renal transplantation" *Kidney International*, vol. 56 (1999), páginas 738-746, registra los datos que sugieren que el uso de catecolaminas en donantes de órganos posteriores a la muerte durante los cuidados intensivos da como resultado efectos inmunomoduladores y mejora la supervivencia del injerto en el seguimiento a largo plazo.

40

El documento WO 2005/056763 es una publicación que se refiere a los métodos y las composiciones para la conservación de las células que usan glucosaminoglicanos y derivados de los mismos.

45

La inestabilidad hemodinámica durante y después de la muerte encefálica de un donante con ritmo cardíaco a menudo se asocia al deterioro de la viabilidad del injerto, lo que conduce a la exclusión de órganos.

Existe la necesidad de un método para el tratamiento del posible donante de órganos después de la muerte encefálica y antes de la extracción de los órganos, que disminuya la tasa de rechazo de los órganos que se extraigan de tal donante.

50

**Sumario de la invención**

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es atenuar, aliviar o eliminar una o más de las deficiencias y desventajas identificadas anteriormente de manera individual o en cualquier combinación.

55

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona el uso de una solución de infusión para su administración intravascular para el tratamiento de un posible donante de órganos con respiración artificial en estado de muerte encefálica y con ritmo cardíaco, que comprende: adrenalina, noradrenalina y un inhibidor de NET, tal como se define en la reivindicación 1.

60

El inhibidor de NET es cocaína o un análogo estimulante de la misma. Los inhibidores de NET descritos en el presente documento incluyen al menos un antidepresivo tricíclico incluido en el grupo que comprende: amitriptilina (ELAVIL); clomipramina (ANAFRANIL); doxepina (ADAPIN, SINEQUAN); imipramina (TROFANIL); trimipramina (SURMONTIL); amoxapina (ASENDIN); desipramina (NORPRAMIN); maprotilina (LUDIOMIL); nortriptilina (PAMELOR); y protriptilina (VIVACTIL). Los inhibidores de NET adicionales descritos incluyen al menos un agente

65

incluido en el grupo que comprende: venlafaxina (EFFEXOR); atomoxetina (WELLBUTRIN); duloxetina (CYMBALTA); mirtazapina (REMERON); norclomipramina; oxaprotalina; lofepramina; reboxetina; maprotilina; nomifensina; doxepina; mianserina; viloxazina; mirtazapina; y nisoxtina.

- 5 De acuerdo con una realización adicional, la solución de infusión puede comprender, además, al menos uno de: hidrocortisona, tiroxina, insulina, triyodotironina, un agente vasopresor, tal como desmopresina y metilprednisolona.

El inhibidor de NET puede estar presente en una cantidad de 0,2 a 5 veces la cantidad de noradrenalina. En el caso de la cocaína, la relación entre la cocaína y la noradrenalina puede ser de aproximadamente 1:1.

- 10 La solución de infusión comprende los componentes mencionados anteriormente y un medio farmacéuticamente aceptable, tal como agua pura, solución de acetato de Ringer y solución de cloruro de sodio fisiológica. Los componentes se pueden disolver en el medio farmacéuticamente aceptable en una cantidad de aproximadamente 1 mg de noradrenalina y aproximadamente 1 mg de cocaína en aproximadamente 50 ml de fluido.

- 15 En un aspecto adicional, se proporciona un método para el tratamiento de un posible donante de órganos con respiración artificial en estado de muerte encefálica y con ritmo cardíaco, que comprende: la infusión de la solución de infusión mencionada anteriormente, en una cantidad suficiente para el mantenimiento de una tensión arterial media de aproximadamente 60 mmHg.

- 20 En un aspecto adicional más, se proporciona un kit para su administración intravenosa para el tratamiento de un posible donante de órganos con respiración artificial en estado de muerte encefálica y con ritmo cardíaco, que comprende: una bolsa de infusión que comprende una solución de infusión, tal como se ha mencionado anteriormente; una bomba de infusión para el bombeo de la solución de infusión a una aguja insertada en el sistema vascular del donante para el control de la cantidad de solución de infusión introducida en el donante y tubos para la interconexión de la bolsa, la bomba y la aguja. El kit puede comprender varios conjuntos de bolsas de infusión, bombas de infusión y tubos. El kit puede comprender, además, un ordenador para el control de la bomba o las bombas, por lo que el ordenador funciona de acuerdo con una estrategia de control predeterminada.

- 30 En otro aspecto adicional, se proporciona un método para la infusión de una solución en el sistema de circulación de un posible donante de órganos con respiración artificial en estado de muerte encefálica y con ritmo cardíaco, que comprende: la determinación de que el donante está en estado de muerte encefálica; la continuación o iniciación de la respiración para la oxigenación de la sangre; la infusión de una solución de infusión, tal como se ha mencionado anteriormente; y el control de la infusión por medio de un ordenador.

- 35 **Breve descripción de los dibujos**

Los objetivos, características y ventajas adicionales de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de las realizaciones de la invención con referencia a los dibujos, en los que:

- 40 la Fig. 1 es una vista esquemática de una terminación de nervio;  
 las Fig. 2, 3 y 4 son diagramas que muestran las presiones sanguíneas durante el tratamiento con las composiciones de acuerdo con las realizaciones;  
 45 la Fig. 5 es un diagrama esquemático de un kit para la administración de una solución de infusión de acuerdo con las realizaciones;  
 la Fig. 6 es un diagrama esquemático de otro kit para la administración de soluciones de infusión de acuerdo con las realizaciones.

### Descripción detallada de las realizaciones

- 50 A continuación, se describirán varias realizaciones de la invención. Estas realizaciones se describen con fines ilustrativos con el fin de permitir que una persona experta lleve a cabo la invención y divulgue el mejor modo. Sin embargo, tales realizaciones no limitan el alcance de la invención. Además, se muestran y analizan determinadas combinaciones de las características. Sin embargo, resultan posibles otras combinaciones de las diferentes características dentro del alcance de la invención.

- Definiciones: en el contexto de la presente descripción y realizaciones, se aplican las siguientes definiciones: la expresión "análogo de la cocaína" pretende significar un análogo, que actúa de la misma manera o similar que la cocaína para conservar los órganos en un posible donante con respiración artificial en estado de muerte encefálica y con ritmo cardíaco antes de la extracción de los órganos. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico que no disminuye la eficacia de la actividad biológica de los principios activos. En la técnica, se conocen bien tales tampones, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, véanse, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, A.R Gennaro, Ed., Mack Publishing Company (1990) y el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª edición, A. Kibbe, Ed., Pharmaceutical Press (2000). La expresión "solución fisiológicamente aceptable" significa una solución que no interfiere sustancialmente con los fluidos en el cuerpo.

Un objetivo de las realizaciones descritas más adelante es mejorar el resultado de la extracción de órganos y el trasplante de un donante, que se ha declarado en estado de muerte encefálica, pero que todavía tiene ritmo cardíaco y que tiene ventilación.

5 El proceso de llegar a un estado de muerte encefálica es una experiencia traumática para el cuerpo y sus órganos. Por tanto, una comprensión a fondo sobre las actividades endocrinas, hormonales y metabólicas antes, durante y después de la declaración de estado de muerte encefálica resultaría de interés para la determinación de la intervención.

10 El estado de muerte encefálica puede estar iniciado por una necrosis masiva de las células encefálicas, que se puede deber a diferentes causas. Tal necrosis puede dar como resultado una presión osmótica aumentada en el encéfalo, lo que da como resultado una absorción de agua a través de la barrera hematoencefálica. Puesto que el cráneo no se puede expandir, la presión intracraneal aumenta de manera considerable.

15 Cuando la presión intracraneal excede la presión sanguínea sistólica, el encéfalo se expone a una afección isquémica, debido a que la sangre no puede entrar al encéfalo. El encéfalo puede reaccionar mediante el aumento de la frecuencia cardíaca y el flujo sanguíneo y mediante el aumento de la resistencia vascular sistemática. Además, la glándula suprarrenal aumenta el nivel de adrenalina (epinefrina) y noradrenalina (norepinefrina) en circulación.  
20 Esto se denomina reflejo de Cushing.

La frecuencia cardíaca puede aumentar en varios cientos por ciento, hasta una frecuencia cardíaca máxima. La presión sanguínea puede aumentar hasta por encima de 200 mmHg. Esta reacción masiva también se denomina "tormenta de catecolaminas" o "tormenta autónoma simpática". Los niveles de adrenalina y/o noradrenalina pueden  
25 aumentar en 70 veces, tal como se describe con mayor detalle a continuación.

Si este aumento de la presión sanguínea sistólica es insuficiente para el suministro de sangre al encéfalo, el encéfalo mantendrá su estado isquémico. Sin embargo, el encéfalo no puede soportar más de aproximadamente 10 minutos sin suministro de sangre.

30 Si la presión intracraneal, por ejemplo, debido a la presión osmótica aumentada, aumenta a más de aproximadamente 300 mmHg, el encéfalo no puede soportar tales presiones altas, sino que se desintegra. El resultado final será una inflamación progresiva del encéfalo y una hernia de los giros del hipocampo con presión lateral del tronco encefálico, con pérdida definitiva de la función del tronco encefálico y pérdida de la respiración espontánea. Esto puede dar como resultado una hernia del tronco encefálico a través del agujero occipital.

35 Otras causas del estado de muerte (encefálica) pueden dar como resultado procesos algo diferentes.

40 En Suecia, el estado de muerte encefálica se define como una pérdida irreversible de la función de todo el encéfalo, incluyendo el tronco encefálico. Existen varios indicios del estado de muerte encefálica, que resultan de menos interés para las presentes realizaciones. Sin embargo, después de la muerte encefálica, no hay ninguna circulación sanguínea cerebral ni ninguna respiración espontánea. La temperatura corporal debe estar por encima de 33 °C y no debe haber intoxicación por fármacos.

45 Después de la muerte encefálica, el encéfalo, incluyendo el tronco encefálico, no puede conservar su función, debido a que está dañado de manera permanente.

Durante la "tormenta de catecolaminas", los niveles de adrenalina y noradrenalina pueden aumentar de manera considerable. Durante los experimentos en perros, se obtuvieron un aumento en la concentración sanguínea de adrenalina de aproximadamente 0,40 a 75 nmol/l y un aumento de noradrenalina de aproximadamente 0,40 a  
50 12 nmol/l en un período de uno a tres minutos.

Después de la aparición de la muerte encefálica, se interrumpió el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Sin embargo, la necrosis está seguida de una liberación de citocinas, en especial, IL-6, que estimula la glándula suprarrenal para producir adrenalina y noradrenalina. Finalmente, se reducirá la producción de estos inotrópicos y, después de unos  
55 60 minutos, los niveles de adrenalina y noradrenalina serán más bajos de lo normal. Esto dará como resultado una vasoplejía por pérdida del tono vascular simpático.

60 La glándula pituitaria también produce la hormona antidiurética (ADH en inglés) o vasopresina, que actúa en los riñones con el fin de controlar la resorción de agua. La ADH tiene un tiempo de semivida de aproximadamente 15 minutos y se producirá una escasez de la ADH después de unos 60 minutos (con grandes variaciones individuales). El agotamiento de la ADH puede dar como resultado diabetes insipidus, lo que dará como resultado la producción de grandes cantidades de orina en el orden de varios litros por hora. A menos que se produzca un reemplazo del fluido, la diabetes insipidus dará como resultado hipovolemia, una mayor reducción de la presión sanguínea y una pérdida  
65 permanente de la circulación, lo que dará como resultado el daño isquémico de todos los órganos.

Además, la glándula pituitaria produce la hormona adrenocorticotrófica (ACTH en inglés), que estimula la secreción de glucocorticoides, lo que estimula la síntesis de la adrenalina y la noradrenalina.

5 Además, la glándula pituitaria produce la hormona estimulante del tiroides (TSH en inglés), que estimula la glándula tiroides para secretar las hormonas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). El agotamiento de la T4 y T3 puede dar como resultado un cambio del metabolismo aerobio al anaerobio en, por ejemplo, el corazón, lo que puede dar como resultado niveles aumentados de lactato y piruvato.

10 Debido a que la glándula pituitaria depende del hipotálamo, se reduce o cesa el funcionamiento de la glándula pituitaria, lo que da como resultado niveles en circulación disminuidos de, por ejemplo, T3, T4, ADH, ACTH, cortisol e insulina. Esto da como resultado un metabolismo aerobio deteriorado, un metabolismo anaerobio aumentado, un agotamiento de los fosfatos de alta energía y una producción de lactato aumentada.

15 Los efectos secundarios de los altos niveles de catecolaminas son la taquicardia, las arritmias auriculares y ventriculares, así como anomalías en la conducción.

El edema pulmonar puede aparecer después de altos niveles de catecolaminas, en especial, adrenalina.

20 Debido a la vasoconstricción causada por las catecolaminas, los órganos pueden perder perfusión.

El hipotálamo controla la temperatura corporal y la insuficiencia del hipotálamo puede dar como resultado hipotermia.

25 Existen varias estrategias diferentes sugeridas en la literatura para el mantenimiento de los órganos después de la muerte encefálica. El hecho de que esto resulta posible con el soporte somático prolongado se ha indicado para una mujer embarazada en estado de muerte encefálica. Mediante el soporte completo de ventilación y nutrición, los fármacos vasoactivos, el mantenimiento de la normotermia, el reemplazo hormonal y otras medidas de soporte, el feto podría nacer varias semanas después de la muerte encefálica de la madre, mejorando de este modo el pronóstico de supervivencia del feto.

30 Un artículo de revisión de Kenneth E. Wood y John McCartney titulado: "Management of the potential organ donor" publicado en *Transplantation Reviews* 21 (2007), páginas 204-218, y disponible en línea en [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com), resume el estado de la técnica en este campo.

35 En Suecia, se permite mantener al donante durante 24 horas después de la muerte encefálica hasta que se realice la extracción del órgano. Después de la extracción, los órganos se examinan para determinar su viabilidad y se almacenan, normalmente en condiciones hipotérmicas hasta el trasplante.

40 Puesto que la ADH disminuye de manera rápida, resulta necesario abordar este problema. El agotamiento de la ADH antes de los resultados posteriores en la diabetes insipidus con altos volúmenes de orina conduce a la hipovolemia. Esto se ha contrarrestado mediante la infusión de grandes volúmenes de fluido coloidal o cristaloides, tal como solución de Ringer. Otro enfoque es añadir un agente vasopresor, tal como arginina vasopresina, desmopresina, DDAVP o minirina.

45 La disminución del nivel de hormona tiroidea también debe abordarse con el fin de no agravar el metabolismo. Por tanto, puede resultar adecuada la adición de T4 y/o T3.

La reducción de la ACTH y cortisol se puede abordar mediante la provisión de metilprednisolona o un agente similar.

50 Con el fin de mantener una perfusión adecuada de los órganos, en especial, el riñón, se considera que debe mantenerse una tensión arterial media MAP de al menos 60 mmHg, véase, por ejemplo, el artículo de revisión mencionado anteriormente. Esto se puede realizar mediante la adición de catecolaminas, tales como noradrenalina y/o adrenalina. Sin embargo, existen pruebas de que la adición de adrenalina y/o noradrenalina puede agravar las afecciones de algunos órganos y existe una tendencia en la técnica a evitar la adición de catecolaminas. De manera tradicional, la dopamina ha sido el inótrope de elección en dosis valoradas que aseguran el gasto cardíaco y la vasoconstricción para asegurar los gradientes de presión de perfusión al miocardio y la circulación renal.

55 Las catecolaminas tienen una semivida de aproximadamente unos pocos minutos, cuando circula en la sangre. La secreción normal en la médula suprarrenal de adrenalina es de 0,2 µg/kg/min y de noradrenalina 0,05 µg/kg/min.

60 En la literatura, se ha indicado que la administración de noradrenalina se ha asociado al daño miocárdico y al no funcionamiento inicial después del trasplante cardíaco. Se plantea la hipótesis de que la "tormenta de catecolaminas" después de la muerte encefálica puede causar isquemia miocárdica o desensibilización rápida de la vía de señalización beta-adrenérgica. La administración de noradrenalina adicional después de la muerte encefálica puede desensibilizar, además, la señalización beta-adrenérgica miocárdica.

65 Otra posible explicación podría ser que, tras la liberación masiva de catecolaminas, los sistemas de metabolización

de la captación y la inactivación pueden estar saturados, lo que da como resultado una regulación negativa de los receptores cardíacos beta adrenérgicos (BAR en inglés), es decir, una reducción de la densidad de los BAR, que puede depender de la dosis. La posible recuperación de los BAR sigue siendo desconocida, pero puede tener un impacto sobre la función de los órganos.

5 Además, las catecolaminas se pueden sulfoconjuguar, lo que se considera un proceso de inactivación mediante el que el organismo "acumula" catecolaminas de plasma libres en derivados inactivados, que, posteriormente, se desconjugan y se liberan.

10 Por tanto, existen pruebas de que los altos niveles de catecolaminas pueden afectar a la potencia de los receptores alfa y/o beta. Además, el sistema de eliminación puede estar saturado, lo que, finalmente, puede dar como resultado un resultado deficiente del injerto.

15 La idea fundamental de las presentes realizaciones es reemplazar al menos algunas de las sustancias y/u hormonas, que ya no se excretan o se excretan en niveles sustancialmente inferiores, en el cuerpo en estado de muerte encefálica, en comparación con un cuerpo vivo. El objetivo es mantener la estabilidad hemodinámica mediante el soporte cardiovascular, ya que puede mantener a todos los órganos del donante en el mejor estado posible.

20 El inventor ha hallado que la adrenalina y noradrenalina son dos sustancias que sería beneficioso añadir, pero la adición de cualquiera de las sustancias es controvertida y puede dar como resultado efectos secundarios no deseados, tal como se ha mencionado anteriormente.

25 Aunque el mecanismo exacto se desconoce hoy en día, se cree que un nivel alto de catecolaminas, tal como en la "tormenta de catecolaminas", causará un agotamiento de las reservas de catecolaminas que normalmente se encuentran en las terminaciones de nervio y la médula suprarrenal. Además, el tono vascular se pierde, debido a que las terminaciones de nervio no reciben ninguna señal desde el encéfalo.

30 La noradrenalina se produce normalmente en la terminación de nervio presináptica a partir de la tirosina, que es un aminoácido presente en todo el cuerpo en grandes cantidades.

35 La Fig. 1 es una vista esquemática y simplificada que muestra una terminación de nervio del sistema nervioso simpático. La terminación de nervio termina en una varicosidad 11 adrenérgica presináptica que tiene una membrana 12 celular. Una membrana 14 de célula efectora postsináptica se posiciona a una distancia corta de la membrana 12 de célula. La distancia se denomina hendidura sináptica y puede ser de aproximadamente 20 nm en una sinapsis química.

40 La tirosina se transporta hacia la varicosidad 11 mediante un transportador 15 y hacia el citoplasma, en el que la tirosina se convierte en DOPA con la influencia de una enzima; la tirosina hidroxilasa (TH en inglés). Esta etapa se considera que es la etapa limitante de la velocidad en la síntesis de la noradrenalina y la adrenalina.

La DOPA se transforma en dopamina en el citoplasma con la influencia de una enzima; la L-aminoácido aromático descarboxilasa (AAADC en inglés).

45 La dopamina se recoge en las vesículas 16 mediante un transportador 17 activo denominado VMAT-2 (transportador de monoamina vesicular, por sus siglas en inglés), que es relativamente no específico y puede transportar diferentes catecolaminas, tales como noradrenalina y dopamina, y otras sustancias. Solo aproximadamente el 50 % de la dopamina producida se transporta normalmente hacia las vesículas 16; el resto se metaboliza mediante una enzima denominada MAO (monoamina oxidasa), véase más adelante adicionalmente. Existe un gran número de vesículas  
50 en la terminación de nervio.

55 En el interior de la vesícula, hay una enzima; la dopamina-β-hidroxilasa (DβH en inglés), que convierte la dopamina que se introduce en la vesícula en noradrenalina (NA). Además, cualquier noradrenalina presente en el interior de la varicosidad 11 se transporta hacia la vesícula 16 mediante el mismo transportador 17 VMAT-2. De esta manera, se vuelve a usar la noradrenalina. Una parte de la noradrenalina en el interior de la varicosidad no se introduce en la vesícula 16, pero se metaboliza mediante la enzima MAO. Por tanto, existe una competición entre la enzima MAO y el transportador 17 activo VMAT-2, ambos con respecto a la dopamina y la noradrenalina.

60 La concentración de la noradrenalina en el interior de la vesícula es muy alta. Se ha indicado una concentración en el intervalo de 1 mol/litro.

65 En la despolarización de la membrana celular nerviosa a la llegada de una señal de estimulación, varios canales 18 de iones de calcio dependientes de la tensión permiten el paso de los iones de calcio a través de la membrana 12 de la varicosidad. Los niveles elevados de iones de calcio promueven la fusión de la membrana vesicular con la membrana de la varicosidad con la posterior exocitosis de la noradrenalina, NA. El proceso de fusión implica la interacción de las proteínas especializadas asociadas a la membrana vesicular (VAMP, proteínas de membrana

asociadas a la vesícula) y la membrana de la varicosidad (SNAP, proteínas asociadas a la sinaptosoma). Cuando la vesícula emite su contenido a la hendidura sináptica, la noradrenalina pasa a la hendidura sináptica y puede interactuar con los receptores alfa y beta presentes en la membrana de célula efectora, tal como se muestra mediante flechas en la Fig. 1. Puesto que la concentración de la noradrenalina en la vesícula es extremadamente alta y debido a que la concentración de la noradrenalina en la hendidura sináptica normalmente es muy baja y debido a que la distancia a través de la hendidura sináptica es muy pequeña, de unos 20 nm, la noradrenalina explotará más o menos debido al alto gradiente de concentración y llegará rápidamente a los receptores en la membrana de célula efectora. Todo el proceso, que comprende la recepción de una tensión de despolarización, la entrada de calcio y la exocitosis de noradrenalina, tarda a menudo menos de 1/10:º de un segundo.

La noradrenalina liberada también puede interactuar con los receptores presinápticos de tipo alfa-2 y tipo beta. El receptor alfa-2 puede influir directamente en la vesícula y disminuir la liberación de la noradrenalina. El receptor beta puede facilitar la liberación de la noradrenalina. El mecanismo no se entiende claramente para tal influencia directa de la liberación de la noradrenalina.

Después de un tiempo, la noradrenalina unida a los receptores se libera de los receptores en la hendidura sináptica. La noradrenalina presente en la hendidura sináptica se transporta hacia la varicosidad suprarrenal mediante un transportador 19 activo, denominado NET (transportador de norepinefrina, norepinefrina = noradrenalina). Este transportador tiene una alta afinidad con la noradrenalina. El NET retira la noradrenalina libre de la hendidura sináptica, a menudo en un período de 0,1 segundos. Sin embargo, una pequeña parte de la noradrenalina libre en la hendidura sináptica pasa al fluido intersticial circundante y, posteriormente, a la circulación sanguínea. La noradrenalina en circulación se metaboliza de manera rápida en el hígado, normalmente en un período de unos pocos minutos.

Por tanto, se vuelve a usar la mayor parte de la noradrenalina liberada durante la exocitosis. Una parte se pierde en la circulación y una parte se pierde en el interior de la varicosidad adrenérgica debido a la metabolización mediante MAO antes de la introducción en la vesícula 16. Tal noradrenalina perdida se reemplaza con noradrenalina recién producida a partir de la tirosina, tal como se ha explicado anteriormente.

Existe una regulación de retroalimentación negativa de la síntesis de la noradrenalina a partir de la tirosina. Por tanto, una alta concentración de noradrenalina en los receptores alfa-2 presinápticos parece disminuir la producción de la noradrenalina, probablemente mediante la interferencia con la enzima TH limitante de la velocidad.

La distancia de la hendidura sináptica a la circulación sanguínea puede ser de aproximadamente 0,1 mm a varios milímetros y, por tanto, es mucho más grande que la hendidura sináptica. Por tanto, la noradrenalina tarda mucho tiempo en difundirse desde la hendidura sináptica hasta la circulación sanguínea y viceversa. Como consecuencia, la concentración sanguínea de noradrenalina en un cuerpo humano vivo es normalmente baja. Además, se necesita una alta concentración en la sangre para que algo de noradrenalina se difunda a la hendidura sináptica e influya en los receptores de la membrana de célula efectora.

La adrenalina se produce a partir de noradrenalina mediante una etapa dirigida enzimáticamente adicional en la médula suprarrenal. La enzima se denomina feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT en inglés) y convierte la noradrenalina en adrenalina. Esta enzima está presente esencialmente solo en la médula suprarrenal. La médula suprarrenal comprende terminaciones de nervio similares a la varicosidad adrenérgica mostrada en la Fig. 1, pero carece de una parte postsináptica. En su lugar, se produce la exocitosis directamente en el torrente circulatorio. Normalmente, la médula suprarrenal excreta aproximadamente el 80 % de adrenalina y el 20 % de noradrenalina en la sangre.

La descripción anterior es válida para un cuerpo vivo, tal como el ser humano. Cuando el cuerpo llega a estar en estado de muerte encefálica, este estado es precedido por una tormenta de catecolaminas, tal como se ha explicado anteriormente. Por tanto, la exocitosis libera tanta noradrenalina como sea posible en el sistema nervioso simpático, lo que causa un aumento de la resistencia del sistema vascular por medio de los receptores alfa de las células efectoras. Como consecuencia, todas las vesículas 16 en la terminación de nervio se vacían en la hendidura sináptica. Posiblemente, el mecanismo de captación del transportador 19 NET se sobrecargará y la concentración de noradrenalina en la hendidura sináptica aumentará, probablemente por un factor 100 anterior. Esto causará una alteración del reuso de la noradrenalina y el reuso de las vesículas después de la exocitosis. Además, habrá una regulación negativa de la liberación de las vesículas mediante los receptores alfa-2. Asimismo, la producción nueva de noradrenalina se regulará negativamente mediante la alta concentración sináptica de la noradrenalina. La mayor parte de la noradrenalina producida pasará a la circulación sanguínea y se metabolizará mediante el hígado. Como consecuencia, todas las reservas de noradrenalina en las terminaciones de nervio se agotarán y el funcionamiento de las terminaciones de nervio se alterará gravemente.

La médula suprarrenal también liberará toda su reserva de adrenalina, así como noradrenalina, a la sangre. Las catecolaminas en circulación se metabolizarán de manera rápida mediante el hígado.

Como consecuencia, después de la tormenta de catecolaminas, todas las reservas de catecolaminas, en particular,

no adrenalina y adrenalina, se evacúan. Solo hay una pequeña producción nueva de adrenalina debido a que la producción de tirosina tarda varias horas en ajustarse a sí misma a la nueva situación.

5 Por tanto, de acuerdo con una realización de la presente invención, la adrenalina se puede añadir en concentraciones similares a aquellas encontradas normalmente en la sangre. La adrenalina añadida interactúa con los receptores beta para promover, por ejemplo, el gasto cardíaco. La adrenalina tiene muchas otras acciones en el cuerpo, tal como conoce bien la persona experta.

10 De acuerdo con otra realización, la noradrenalina se puede añadir en concentraciones suficientes como para causar la difusión de la sangre a la hendidura sináptica y a los receptores presentes en la misma, normalmente, los receptores alfa, con el fin de interactuar con, por ejemplo, los receptores alfa para causar la vasoconstricción. La noradrenalina tiene muchas otras acciones en el cuerpo, tal como conoce bien la persona experta.

15 Sin embargo, la noradrenalina se produce normalmente y actúa normalmente en sitios diferentes de la sangre. Esto significa que la noradrenalina en la circulación sanguínea puede tener un efecto rápido y directo en determinadas localizaciones del cuerpo, por ejemplo, el riñón, al tiempo que puede tardar más tiempo y tener menos efecto en otras localizaciones, por ejemplo, el sistema vascular. Por tanto, la consecuencia de la adición de noradrenalina a la circulación sanguínea es muy compleja e incongruente.

20 Un mecanismo que puede disminuir la acción de la noradrenalina que circula en la sangre y la difusión a la hendidura sináptica puede ser el hecho de que cualquier noradrenalina que alcance la hendidura sináptica será rápidamente captada por el transportador NET e introducida en la terminación de nervio presináptica. Puesto que la terminación de nervio se agota de noradrenalina, esta acción será rápida. Por tanto, el transportador NET competirá con la activación de los receptores de célula efectora y disminuirá la acción de la noradrenalina en circulación  
25 añadida. Con el fin de obtener un efecto, se requerirá una alta concentración de noradrenalina en la sangre, que es incompatible con otras funciones en el cuerpo.

30 Si se añade noradrenalina a la circulación sanguínea, la noradrenalina será absorbida o atraída por las terminaciones de nervio. Por tanto, el estado de agotamiento de las terminaciones de nervio después de la tormenta de catecolaminas se puede revertir y se puede reanudar el funcionamiento normal de las terminaciones de nervio. Sin embargo, debido a que el cuerpo en estado de muerte encefálica no emite ninguna señal nerviosa, los canales de calcio permanecen sin estimular y no se puede producir ninguna exocitosis ni liberación de noradrenalina.

35 El inventor ha hallado que la adición de cocaína junto con noradrenalina permitiría el uso de niveles mucho más bajos de noradrenalina en la circulación sanguínea y aun así obtener los efectos deseados de la vasoconstricción. Una hipótesis para explicar este resultado puede ser que la cocaína actúa como inhibidor de NET, que se ha conocido anteriormente. Mediante el bloqueo de la recaptación de la noradrenalina de la hendidura sináptica, el transportador NET no competirá más con el receptor alfa y la difusión de noradrenalina de la sangre a la hendidura sináptica puede causar la acción deseada. Otras explicaciones pueden resultar relevantes en combinación.

40 Con el fin de someter a ensayo esta hipótesis, se sometieron a ensayo otros inhibidores de NET, tales como desipramina e imipramina, que ambos se conocen por ser inhibidores de NET. Se sabía que se obtenían resultados similares mediante estos antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, la cocaína tiene un tiempo de semivida mucho menor de aproximadamente 1 hora, mientras que la imipramina tiene un tiempo de semivida de 12 horas y la desipramina tiene un tiempo de semivida de 30 horas. También se sabía que la venlafaxina (de tiempo de semivida de 5 horas) tenía un efecto similar. Por tanto, parece que la inhibición de NET resulta al menos deseable con el fin de potenciar el efecto de la noradrenalina de circulación sanguínea.

50 La conclusión es que una combinación de inhibidores de NET y noradrenalina produciría un efecto sinérgico en un cuerpo con respiración artificial en estado de muerte encefálica, con el fin de mantener o aumentar la resistencia vascular y potenciar el efecto de la noradrenalina en circulación sanguínea.

Al menos una combinación de noradrenalina y antidepresivos tricíclicos (incluyendo cocaína) tendría el efecto sinérgico.

55 Las mismas sustancias también tienen influencia en la acción de la adrenalina en el cuerpo con respiración artificial en estado de muerte encefálica. Una hipótesis es que los antidepresivos tricíclicos tienen un efecto similar sobre los receptores beta, tal como tiene la cocaína, por ejemplo, para prevenir la regulación negativa de los receptores beta cardíacos adrenérgicos (BAR), es decir, una reducción de la densidad de los BAR, véase lo anterior.

60 Los inhibidores de NET típicos son las siguientes sustancias:

65 tricíclicos de amina terciaria, tales como: amitriptilina (ELAVIL), clomipramina (ANAFRANIL), doxepina (ADAPIN, SINEQUAN), imipramina (TROFANIL), trimipramina (SURMONTIL);  
tricíclicos de amina secundaria, tales como: amoxapina (ASENDIN); desipramina (NORPRAMIN); maprotilina (LUDIOMIL); nortriptilina (PAMELOR); protriptilina (VIVACTIL);



venlafaxina (EFFEXOR); atomoxetina (WELLBUTRIN); duloxetina (CYMBALTA); mirtazapina (REMERON); norclomipramina; oxaprotalina; lofepramina, reboxetina, maprotalina, nomifensina, doxepina, mianserina, viloxazina, mirtazapina, nisoxetina y cocaína.

La potencia parece ser más alta en la desipramina, la protriptilina y la norclomipramina.

5 En una realización, se ha usado cocaína (benzoilmetil ecgonina). La cocaína actúa como inhibidor de NET de la noradrenalina y la dopamina. Las terminaciones neuronales se protegerán de los altos niveles sistémicos de catecolaminas. El nivel de catecolaminas en la sangre en circulación se puede mantener mediante la infusión de pequeñas cantidades de adrenalina y/o noradrenalina. Por tanto, la acción neuronal se conservará a pesar de la  
10 exposición en niveles altos de catecolaminas en circulación, tanto durante la "tormenta" como, posteriormente, durante las siguientes 24 horas antes de la extracción de los órganos. Mediante la adición de adrenalina y/o noradrenalina, los tonos simpáticos y parasimpáticos se pueden mantener, lo que previene, por ejemplo, la vasodilatación y la taquicardia descontroladas.

15 La cocaína y los inhibidores de NET pueden también, o como alternativa, actuar mediante mecanismos adicionales no conocidos hoy en día y pueden tener un efecto beneficioso en la conservación de los órganos antes de la extracción en un cuerpo con respiración artificial en estado de muerte encefálica.

20 Los análogos de la cocaína pueden funcionar de la misma manera. Los análogos pueden ser cualquier análogo definido anteriormente. Se cree que es el efecto estimulante de la cocaína el que está activo. Por tanto, los análogos de la cocaína significan los análogos de la cocaína con efecto estimulante.

25 Los análogos de la cocaína tanto con efectos estimulantes como anestésicos locales son: dimetocaína o larocaína (DMC en inglés) ((3-dietilamino-2,2-dimetilpropil)-4-aminobenzoato); y 3-(p-fluorobenzoil)tropano ((1R,5S)-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-fluorobenzoato).

30 Los análogos de la cocaína para los efectos estimulantes con efectos anestésicos retirados son:  $\beta$ -CIT (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(4-yodofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato);  $\beta$ -CPPIT (3 $\beta$ -(4'-clorofenil)-2 $\beta$ -(3'-fenilisoxazol-5'-il)tropano); FE- $\beta$ -CPPIT (N-(2'-fluoroetil)-3 $\beta$ -(4'-clorofenil)-2 $\beta$ -(3'-fenilisoxazol-5'-il)nortropano); FP- $\beta$ -CPPIT (N-(3'-fluoropropil)-3 $\beta$ -(4'-clorofenil)-2 $\beta$ -(3'-fenilisoxazol-5'-il)nortropano); altropano (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(4-fluorofenil)-8-[(E)-3-yodoprop-2-enil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); brasofensina ((E)-1-[(1R,2R,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-il]-N-metoximetanimina); CFT (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(4-fluorofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); dicloropropano (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); difluoropina (metil (1S,2S,3S,5R)-3-[bis(4-fluorofenil)metoxi]-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); yoflupano (<sup>123</sup>I) (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(4-yodofenil)-8-(3-fluoropropil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); nocaína (metil (3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidina-3-carboxilato); tesofensina ((1R,2R,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-2-(etoximetil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano); troparil (metil (1R,2S,3S,5S)-8-metil-3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); tropoxano (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); (-)-metil-1-metil-4 $\beta$ -(2-naftil)piperidina-3 $\beta$ -carboxilato (metil (3S,4S)-1-metil-4-naftalen-2-ilpiperidina-3-carboxilato); PIT (2-propanoil-3-(4-isopropilfenil)-tropano); PTT (2 $\beta$ -propanoil-3 $\beta$ -(4-tolil)-tropano); RTI-121, IPCIT (propan-2-il (1R,2S,3S)-3-(4-yodofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); RTI-126 ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-2-(1,2,4-oxadiazol-5-metil)-3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]octano); RTI-150 (ciclobutil (1R,2S,3S,5S)-8-metil-3-(4-metilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); RTI-336 ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-2-(3-(4-metilfenil)isoxazol-5-il)-3-(4-clorofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano); WF-23 (2 $\beta$ -propanoil-3 $\beta$ -(2-naftil)-tropano); WF-33 (2 $\alpha$ -(propanoil)-3 $\beta$ -(2-(6-metoxinaftil))-tropano).

50 El uso de un análogo de la cocaína con el efecto estimulante retirado y que incluye un efecto anestésico local no se puede usar para el fin de las presentes realizaciones. La lidocaína es un ejemplo típico. Sin embargo, la infusión de lidocaína dará como resultado una vasodilatación y una disminución de la presión sanguínea. Se espera que otros agentes anestésicos locales similares a la lidocaína produzcan el mismo efecto de disminución de la presión sanguínea.

55 Se ha hallado que mediante el uso de un inhibidor de NET, tal como cocaína o un análogo de la cocaína (estimulante) o un antidepresivo tricíclico, resulta posible mantener un donante con respiración artificial en estado de muerte encefálica y con ritmo cardíaco durante 24 horas, con un mantenimiento sustancial de la viabilidad de los órganos, mediante la inyección intravenosa del inhibidor de NET y la noradrenalina.

60 En particular, el corazón se beneficiará mediante el inhibidor de NET, lo que parece que disminuye la irritabilidad cardíaca.

Además, se ha hallado que el edema pulmonar puede disminuirse mediante el uso de un inhibidor de NET. Esto mejorará el resultado del trasplante pulmonar posterior.

65 Mediante la adición adicional de pequeñas cantidades de un agente vasopresor, se puede mantener el funcionamiento del riñón y se espera que el resultado del trasplante de riñón se mejore.

Lo mismo se aplica en el hígado y otros órganos, tales como el páncreas, los intestinos, etc. Esto puede estar causado por la estabilidad cardiovascular mejorada obtenida.

5 Se le proporciona al cuerpo una ventilación respiratoria adecuada para mantener las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono a niveles adecuados. Normalmente, el cuerpo en estado de muerte encefálica no tiene ninguna respiración espontánea, lo que significa que se requiere una ventilación activa. Tal ventilación puede tener lugar de cualquier manera conocida anteriormente, por ejemplo, mediante una mascarilla, mediante compresión externa del tórax, mediante medios manuales o mecánicos, etc.

10 También se le proporciona al cuerpo una solución de infusión para el mantenimiento del equilibrio de fluido. Los riñones producen orina a un nivel de gasto deseado de al menos 1,0 ml/kg/hora. Por tanto, un fluido, tal como solución de Krebs-Ringer, se infunde a una velocidad de aproximadamente 1 a 5 ml/kg/hora para compensar el gasto del riñón, el sudor y las pérdidas de fluidos durante la respiración.

15 La composición puede contener, además, componentes adicionales, tales como cortisona, tiroxina (T4), insulina, triyodotironina (T3), un agente vasopresor, tal como arginina vasopresina, desmopresina o minirina y metilprednisolona (cortisona).

20 Con el fin de evitar la diabetes insipidus, puede resultar adecuado añadir desmopresina lo antes posible, por ejemplo, un bolo al inicio de la intervención y, a continuación, una dosis continua normal como la producida por el cuerpo. La desmopresina se puede valorar en dependencia del gasto de orina, con el fin de mantener el objetivo de, por ejemplo, 1,0 ml/kg/hora. Puesto que el gasto de orina inmediatamente después de la tormenta de catecolaminas es muy pequeño o incluso no existente, se puede requerir la adición de un agente diurético, tal como furosemida (LASIX) con el fin de iniciar la producción de orina.

En un ejemplo, la composición comprende el inhibidor de NET, tal como cocaína, y, además, adrenalina, noradrenalina, cortisona, tiroxina, triyodotironina y desmopresina.

30 La relación entre el inhibidor de NET:noradrenalina puede ser de aproximadamente 1:1.

En algunas realizaciones, la adrenalina y/o noradrenalina se puede reemplazar parcial o completamente mediante una sustancia equivalente. Por ejemplo, la fenilefrina es un agonista alfa-1 y puede reemplazar la noradrenalina. Parece que la fenilefrina es aproximadamente 5 veces menos potente que la noradrenalina.

35 La dopamina se puede añadir en cantidades inferiores a aproximadamente 0,01 mg/kg/min.

40 Las realizaciones también se refieren a una solución de infusión que comprende la composición definida anteriormente disuelta en un medio farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de medios aceptables son solución de cloruro de sodio fisiológica, solución de Hartmann y solución (de acetato) de Ringer. Puesto que el volumen añadido es muy pequeño, en el intervalo de 1,7 ml/hora (=0,04 ml/kg/hora), los ingredientes se pueden disolver en agua estéril y no iónica, es decir, H<sub>2</sub>O en estado puro.

45 Las cantidades finales de los diferentes componentes, que pueden estar presentes en la solución de infusión de un volumen de 50 ml, son de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg de noradrenalina, por ejemplo, de 1 mg, de 0,1 a aproximadamente 10 mg de adrenalina, tal como de 1 mg, de 0,1 a aproximadamente 10 mg del inhibidor de NET, tal como de 1 mg. Los otros componentes, que pueden estar presentes, pueden estar en una cantidad de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3 mg de triyodotironina, T3, de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.000 mg de hidrocortisona, insulina y desmopresina.

## 50 EXPERIMENTO 1

Los siguientes ingredientes: 1 mg (1 ml) de adrenalina, 1 mg (1 ml) de noradrenalina, 0,3 mg (3 ml) de T3, 300 mg (3 ml) de cortisona, 36 mg (9 ml) de minirina y 1 mg (3 ml) de cocaína se disolvieron en una solución de cloruro de sodio fisiológica de 50 ml. La solución se añadió al cadáver en estado de muerte encefálica y con ritmo cardíaco de un cerdo con un peso de 40 kg, mediante infusión intravenosa a una velocidad inicial de 1,7 ml/hora, que se disminuyó posteriormente de una manera dependiente de la dosis con el fin de mantener la tensión arterial media MAP por encima de aproximadamente 60 mmHg. La velocidad de infusión se podría reducir a aproximadamente 0,4 ml/hora durante 24 horas.

60 Con el fin de mantener el volumen de sangre, se añadió un fluido de reemplazo de macrodex a 100 ml/hora (2,5 ml/kg/hora) para soportar un gasto de orina de aproximadamente 1,9 litros durante 24 horas. El resto del fluido añadido se retira del cuerpo mediante la respiración pulmonar y el sudor.

65 Con el fin de contrarrestar cualquier tendencia a formar un edema o cualquier inestabilidad vascular, puede resultar adecuado añadir dextrano al fluido de reemplazo, tal como dextrano 40 o dextrano 70.

En la reducción del riesgo de diabetes insipidus, se proporcionó un bolo de 12 mg de minirina al inicio del tratamiento.

- 5 El cadáver no mostró ningún signo significativo de disfunción de órganos. El corazón, los pulmones, el hígado, el riñón y otros órganos son adecuados para el fin del trasplante.

10 La presión sanguínea en un experimento con la solución anterior en un cerdo con un peso de 40 kg se muestra en la Fig. 1. La curva superior es la presión sistólica, la curva intermedia es la tensión arterial media MAP calculada y la curva inferior es la presión diastólica. La ordenación muestra la tensión arterial en mmHg y la abscisa muestra el tiempo en horas.

15 Después de 14 horas, se aumentó la velocidad de infusión, lo que dio como resultado un aumento claro e inmediato de la presión sanguínea. La velocidad de infusión se disminuyó después para obtener presiones de valor basal. Tal como se muestra en la Fig. 1, la MAP se mantuvo a 80 mmHg, que es suficiente para el mantenimiento de todos los órganos bien perfusionados de sangre.

20 Durante la extracción de los órganos después de 24 horas, se aumentó de nuevo la infusión de la solución al valor basal de 1,7 ml/hora durante media hora antes de la extracción y se mantuvo hasta que se retiraron todos los órganos.

25 Una velocidad de infusión de 1,7 ml/hora corresponde a una infusión de 0,015 µg/kg/min de adrenalina y noradrenalina, que es inferior a la velocidad de producción normal de la médula suprarrenal, que puede ser de aproximadamente 0,05 µg/kg/min. Se cree que la tal pequeña velocidad de infusión en la sangre es tolerada por los órganos y el sistema del cuerpo en estado de muerte encefálica.

#### EXPERIMENTO COMPARATIVO 2

30 Se realizó un experimento similar en el que se reemplazó la cocaína por desipramina. Se añadieron 3 mg de desipramina en lugar de 1 mg de cocaína a 50 ml de solución de cloruro de sodio fisiológica. Además, se incluyeron 1 mg de adrenalina y 1 mg de noradrenalina en la solución.

35 La solución de desipramina se añadió a un cerdo similar al cerdo del Experimento 1 en el momento de 21 horas. La velocidad de infusión fue de 1,7 ml/hora. La velocidad de infusión se aumentó a 3,2 ml/hora en el momento de 22 horas y la presión sanguínea comenzó a aumentar. En el momento de 26 horas, la velocidad de infusión se disminuyó a 2,5 ml/hora. En el momento de 28 horas, la velocidad de infusión se disminuyó a 1,7 ml/hora.

40 La presión sanguínea durante el intervalo de tiempo de 17 horas a 35 horas se muestra en la Fig. 3. De la misma manera que en la Fig. 2, la curva superior es la presión sanguínea sistólica, la curva intermedia es la tensión arterial media MAP calculada y la curva inferior es la presión diastólica. Además, la presión pulmonar media se muestra en la curva inferior.

45 Tal como se puede observar, el cuerpo en estado de muerte encefálica respondió a la infusión de desipramina mediante el aumento de la presión sanguínea de una presión media de aproximadamente 40 mmHg a una presión media de 80 mmHg. Cuando se disminuyó la velocidad de infusión, se redujo la presión sanguínea a aproximadamente 60 mmHg, pero nunca se disminuyó más. Se cree que la desipramina mantuvo su efecto inhibitor de NET durante un largo tiempo debido a su largo tiempo de semivida. Por tanto, la desipramina era activa incluso cuando se disminuyó la infusión de desipramina y durante varias horas posteriormente.

#### 50 EXPERIMENTO COMPARATIVO 3

55 Se realizó un experimento similar en el que se reemplazó la cocaína por imipramina. En este experimento, se añadió adrenalina y noradrenalina a una velocidad constante de 0,4 ml/hora. En el momento de 21 horas, se añadió un bolo de 2 mg de cocaína y dio como resultado un aumento de la presión sanguínea. El efecto del bolo de cocaína cesó después de aproximadamente 3 horas y se añadió un bolo de imipramina en el momento de 24,5 horas. El bolo de imipramina dio como resultado un aumento de la presión sanguínea de aproximadamente 80 mmHg a aproximadamente 100 mmHg. Esto se muestra en el diagrama de la Fig. 4, que, sin embargo, se ve difuminado por el hecho de los tubos de medición de la presión estaban coagulados y necesitaban descargarse.

60 La solución de infusión que comprende las sustancias mencionadas anteriormente se añade a la circulación sanguínea por vía intravenosa. La adición tiene lugar por medio de una bomba de infusión electrónicamente controlada, tal como se muestra en la Fig. 5.

65 La Fig. 5 muestra un kit de infusión de acuerdo con una realización. El kit comprende una bolsa 21 para el mantenimiento de la solución de infusión. La bolsa puede comprender un volumen de 50 ml de solución de infusión. Un tubo 22 se conecta a la parte inferior de la bolsa 21 con una bomba 23 de infusión, que puede ser una jeringa

- provista de un motor eléctrico para el funcionamiento automático. Como alternativa, se puede usar una bomba peristáltica que funcione sobre el tubo 22. Un segundo tubo 24 se conecta a la bomba con una aguja 25 prevista para introducirse en una vena de un posible donante con respiración artificial en estado de muerte encefálica y con ritmo cardíaco. Como alternativa, se puede usar cualquier tipo de acceso o conexión al sistema vascular, tal como un catéter venoso. Puesto que el volumen a infundir durante varias horas es solo de aproximadamente 50 ml, una jeringa grande puede reemplazar la bolsa y la bomba.
- En otra realización, el volumen de solución de infusión es de aproximadamente 100 ml, que será suficiente para un paciente grande de hasta 100 kg durante 24 horas. En este caso, todo el procedimiento puede tener lugar de manera automática por completo, sin ninguna necesidad de intervención manual.
- La Fig. 6 desvela varias bolsas 31, 41, 51, 61, 71 y 81 de infusión. Las bolsas son las mismas que la correspondiente bolsa 21 de la Fig. 5. Las seis bolsas se muestran en la Fig. 6, pero puede haber cualquier número de bolsas, según se requiera. Un tubo 32, 42, 52, 62, 72, 82 se conecta a la parte inferior de la bolsa con una bomba 33, 43, 53, 63, 73, 83 de infusión que puede ser una jeringa o una bomba peristáltica. Un segundo tubo 34, 44, 54, 64, 74, 84 se conecta a la bomba con una aguja 35 prevista para introducirse en una vena de un posible donante con respiración artificial en estado de muerte encefálica y con ritmo cardíaco. Un tubo 36 común se conecta a cada extremo del segundo tubo de la aguja 35.
- Cada bolsa puede comprender uno o varios de los ingredientes mencionados anteriormente. Por ejemplo, la bolsa 31 puede comprender adrenalina, la bolsa 41 puede comprender noradrenalina, la bolsa 51 puede comprender cocaína o un inhibidor de NET, la bolsa 61 puede comprender minirina, la bolsa 71 puede comprender una mezcla de hormonas, tales como T3, T4, cortisona, etc., y la bolsa 81 puede comprender una solución de infusión, tal como solución de Krebs-Ringer, que es una solución de infusión isotónica que comprende glucosa.
- Cada bomba se puede controlar mediante un ordenador 90, tal como se muestra en la Fig. 6. El ordenador recibe las señales de entrada de los sensores 91, 92, 93, etc. Por ejemplo, la bomba 33 se puede controlar en dependencia del gasto cardíaco, para el control de la adición de adrenalina, la bomba 43 se puede controlar en dependencia de la presión sanguínea o la resistencia vascular, para el control de la adición de noradrenalina, la bomba 53 se puede controlar en dependencia del efecto de la adrenalina y/o noradrenalina o se puede controlar de acuerdo con una estrategia de control predeterminada deseada, la bomba 63 se puede controlar en dependencia del gasto de orina, la bomba 73 se puede controlar de acuerdo con una estrategia de control deseada y la bomba 83 se puede controlar para el equilibrio de la pérdida de fluido mediante la orina, el sudor y la respiración.
- El ordenador puede funcionar de acuerdo con varias estrategias. Una estrategia puede ser añadir cocaína a una velocidad que sea proporcional a la velocidad de adición de la noradrenalina. Otra estrategia puede ser añadir cocaína en proporción a la velocidad de adición de la adrenalina o la suma de adrenalina y noradrenalina. Una estrategia adicional sería añadir cocaína en una velocidad constante independiente de la adición de la adrenalina y/o noradrenalina.
- Si se usa otro inhibidor de NET que tenga una semivida larga, resultaría adecuado un bolo al inicio de la intervención, seguido de un bolo más pequeño después de seis horas, etc. El efecto del bolo estará presente durante un tiempo largo después de la inyección de bolo y la estabilidad hemodinámica se puede controlar mediante cantidades pequeñas de adrenalina y noradrenalina.
- El tratamiento o la intervención deben comenzar tan pronto como sea posible después de la determinación del estado de muerte encefálica. Puede haber retardos temporales entre la muerte real y el momento en que se determina el estado de muerte encefálica y tales retardos temporales deben ser lo más cortos posible. El tratamiento puede comenzar con una inyección de bolo, en especial, si existe un retardo temporal sustancial y la presión sanguínea ya está por debajo de aproximadamente 50 mmHg.
- El tratamiento se continúa hasta que se determine que se debe realizar la extracción de órganos. Poco antes de la extracción, se aumenta la infusión para preparar los órganos para que se mantengan en el mejor estado posible durante la extracción y el momento inmediatamente posterior a la extracción. El tratamiento se realiza desde inmediatamente después de la muerte encefálica hasta la extracción de órganos.
- El inventor ha realizado más de 20 experimentos con cerdos y usando cocaína en combinación con adrenalina y noradrenalina. En cada caso, ha sido posible mantener la presión sanguínea a un nivel constante de, por ejemplo, 70 mmHg desde el inicio de la intervención y durante 24 horas. Normalmente, la dosis requerida durante las primeras horas ha de reducirse, por ejemplo, desde 1,7 ml/hora durante las primeras seis horas y hasta 0,4 ml/hora durante las últimas seis horas. Sin embargo, hay grandes diferencias individuales. Mediante esta acción, se puede mantener la presión sanguínea inmediatamente después de la tormenta de catecolaminas a un nivel suficiente, evitando de este modo una presión sanguínea por debajo de 40 mmHg, que normalmente se produce después de la tormenta de catecolaminas si no se realiza ninguna intervención.
- En muchos casos, no se requiere controlar todos los parámetros ni usar seis (o más) fuentes controladas de manera individual. Una combinación versátil sería tener adrenalina y cocaína en la bolsa 31, noradrenalina y cocaína en la

bolsa 41, minirina en la bolsa 51, solución de infusión en la bolsa 61 y los otros ingredientes en la bolsa 71 y excluyendo la bolsa 81.

5 Una realización adicional incluiría adrenalina, noradrenalina y cocaína en la bolsa 31, ingredientes adicionales en una segunda bolsa 41 y solución de infusión en una tercera bolsa 51.

Como alternativa, tanto la solución de infusión, que comprende un inhibidor de NET, como el fluido de reemplazo se pueden disponer en la misma bolsa, que, en este caso, debería tener un volumen de aproximadamente 2,5 litros.

10 En las reivindicaciones, la expresión "comprende/que comprende" no excluye la presencia de otros elementos o etapas. Asimismo, aunque desglosada de manera individual, una pluralidad de medios, elementos o etapas de método se puede implementar mediante, por ejemplo, una unidad individual. Adicionalmente, aunque se pueden incluir las características individuales en diferentes reivindicaciones o realizaciones, estas posiblemente se puedan combinar de manera ventajosa y la inclusión en diferentes reivindicaciones no implica que una combinación de características no sea viable y/o ventajosa. Además, las referencias en singular no excluyen una pluralidad. Los términos "un", "una", "primer/primero/primera", "segundo/segunda", etc. no excluyen una pluralidad. Los números de referencia en las reivindicaciones se proporcionan simplemente como ejemplo de clarificación y no deben interpretarse como limitantes del alcance de las reivindicaciones de ninguna manera.

15  
20 Aunque la presente invención se ha descrito anteriormente con referencia a realizaciones y experimentos específicos, esta no pretende limitarse a la forma específica establecida en el presente documento. Más bien, la invención está limitada únicamente por los dibujos adjuntos y otras realizaciones diferentes a aquellas especificadas anteriormente resultan igualmente posibles dentro del alcance de estas reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Uso de una solución de infusión para su infusión intravascular en el tratamiento de un posible donante de órganos con respiración artificial, en estado de muerte encefálica y con ritmo cardíaco para el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, en donde la solución de infusión comprende adrenalina, noradrenalina y un inhibidor de NET seleccionado de cocaína o un análogo de la cocaína, en donde la administración de la noradrenalina es de entre 0,08 µg/kg/h y 0,8 µg/kg/h y en donde el análogo de la cocaína se selecciona de dimetocaina o larocaina (DMC) ((3-dietilamino-2,2-dimetilpropil)-4-aminobenzoato); 3-(p-fluorobenzoil)tropano ((1R,5S)-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-fluorobenzoato); β-CIT (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(4-yodofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); β-CPPIT (3β-(4'-clorofenil)-2β-(3'-fenilisoaxazol-5'-il)tropano); FE-β-CPPIT (N-(2'-fluoroetil)-3β-(4'-clorofenil)-2β-(3'-fenilisoaxazol-5'-il)nortropano); FP-β-CPPIT (N-(3'-fluoropropil)-3β-(4'-clorofenil)-2β-(3'-fenilisoaxazol-5'-il)nortropano); altropano (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(4-fluorofenil)-8-[(E)-3-yodoprop-2-enil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); brasofensina ((E)-1-[(1R,2R,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-il]-N-metoximetanimina); CFT (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(4-fluorofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); dicloropano (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); difluoropina (metil (1S,2S,3S,5R)-3-[bis(4-fluorofenil)metoxi]-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); yoflupano (<sup>123</sup>I) (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(4-yodofenil)-8-(3-fluoropropil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); nocaína (metil (3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidina-3-carboxilato); tesofensina ((1R,2R,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-2-(etoximetil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano); troparil (metil (1R,2S,3S,5S)-8-metil-3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); tropoxano (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); (-)-metil-1-metil-4β-(2-naftil)piperidina-3β-carboxilato (metil (3S,4S)-1-metil-4-naftalen-2-ilpiperidina-3-carboxilato); PIT (2-propanoil-3-(4-isopropilfenil)-tropano); PTT (2β-propanoil-3β-(4-tolil)-tropano); RTI-121, IPCIT (propan-2-il (1R,2S,3S)-3-(4-yodofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); RTI-126 ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-2-(1,2,4-oxadiazol-5-metil)-3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]octano); RTI-150 (ciclobutil (1R,2S,3S,5S)-8-metil-3-(4-metilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); RTI-336 ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-2-(3-(4-metilfenil)isoxazol-5-il)-3-(4-clorofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano); WF-23 (2β-propanoil-3β-(2-naftil)-tropano); o WF-33 (2α-(propanoil)-3β-(2-(6-metoxinaftil))-tropano).
2. El uso de la solución de infusión de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la administración del inhibidor de NET es de entre 0,08 µg/kg/h y 0,8 µg/kg/h.
3. El uso de la solución de infusión de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que la administración de la adrenalina es de entre 0,08 µg/kg/h y 0,8 µg/kg/h.
4. El uso de la solución de infusión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhibidor de NET está presente en una cantidad de 0,2 a 5 veces la cantidad de noradrenalina.
5. El uso de la solución de infusión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación entre la cocaína y la noradrenalina es de aproximadamente 1:1.
6. El uso de la solución de infusión de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la solución de infusión comprende, además, al menos uno de: hidrocortisona, tiroxina, insulina, triyodotironina, dopamina, desmopresina y metilprednisolona.
7. Una solución de infusión para su infusión intravascular en el tratamiento de un posible donante de órganos con respiración artificial, en estado de muerte encefálica y con ritmo cardíaco para el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, en donde la solución de infusión comprende adrenalina, noradrenalina y cocaína y en donde las relaciones en peso entre la adrenalina, la noradrenalina y la cocaína es de 1:1:1.
8. Un método para el tratamiento de un posible donante de órganos con respiración artificial, en estado de muerte encefálica y con ritmo cardíaco para el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, que comprende:  
la infusión de una solución de infusión que comprende adrenalina, noradrenalina y un inhibidor de NET seleccionado de cocaína o un análogo de la cocaína, en donde la administración de la noradrenalina es de entre 0,08 µg/kg/h y 0,8 µg/kg/h y en donde el análogo de la cocaína se selecciona de dimetocaina o larocaina (DMC) ((3-dietilamino-2,2-dimetilpropil)-4-aminobenzoato); 3-(p-fluorobenzoil)tropano ((1R,5S)-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-fluorobenzoato); β-CIT (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(4-yodofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); β-CPPIT (3β-(4'-clorofenil)-2β-(3'-fenilisoaxazol-5'-il)tropano); FE-β-CPPIT (N-(2'-fluoroetil)-3β-(4'-clorofenil)-2β-(3'-fenilisoaxazol-5'-il)nortropano); FP-β-CPPIT (N-(3'-fluoropropil)-3β-(4'-clorofenil)-2β-(3'-fenilisoaxazol-5'-il)nortropano); altropano (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(4-fluorofenil)-8-[(E)-3-yodoprop-2-enil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); brasofensina ((E)-1-[(1R,2R,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-il]-N-metoximetanimina); CFT (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(4-fluorofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); dicloropano (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); difluoropina (metil (1S,2S,3S,5R)-3-[bis(4-fluorofenil)metoxi]-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); yoflupano (<sup>123</sup>I) (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(4-yodofenil)-8-(3-fluoropropil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); nocaína (metil (3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidina-3-carboxilato);

tesofensina ((1R,2R,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-2-(etoximetil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano); troparil (metil (1R,2S,3S,5S)-8-metil-3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); tropoxano (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); (-)-metil-1-metil-4β-(2-naftil)piperidina-3β-carboxilato (metil (3S,4S)-1-metil-4-naftalen-2-ilpiperidina-3-carboxilato); PIT (2-propanoil-3-(4-isopropilfenil)-tropano); PTT (2β-propanoil-3β-(4-tolil)-tropano); RTI-121, IPCIT (propan-2-il (1R,2S,3S)-3-(4-yodofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); RTI-126 ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-2-(1,2,4-oxadiazol-5-metil)-3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]octano); RTI-150 (ciclobutil (1R,2S,3S,5S)-8-metil-3-(4-metilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); RTI-336 ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-2-(3-(4-metilfenil)isoxazol-5-il)-3-(4-clorofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano); WF-23 (2β-propanoil-3β-(2-naftil)-tropano); o WF-33 (2α-(propanoil)-3β-(2-(6-metoxinaftil))-tropano).

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el inhibidor de NET está presente en una cantidad de 0,2 a 5 veces la cantidad de noradrenalina.

10. El método de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, en el que la relación entre la cocaína y la noradrenalina es de aproximadamente 1:1.

11. El método de acuerdo con las reivindicaciones 8, 9 o 10, en el que la solución de infusión comprende, además, al menos uno de: hidrocortisona, tiroxina, insulina, triyodotironina, dopamina, desmopresina y metilprednisolona.

12. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que la solución de infusión comprende adrenalina en la misma concentración que la noradrenalina.

13. Un kit para la administración intravenosa en el tratamiento de un posible donante de órganos con respiración artificial, en estado de muerte encefálica y con ritmo cardíaco, que comprende una bolsa de infusión (21) que comprende una solución de infusión que comprende adrenalina, noradrenalina y un inhibidor de NET seleccionado de cocaína o un análogo de la cocaína y en donde la noradrenalina tiene una concentración de 2 µg/ml a 200 µg/ml;

una bomba de infusión (23) para el bombeo de la solución de infusión a una aguja (25) insertada en el sistema vascular del donante para el control de la cantidad de solución de infusión introducida en el donante y tubos (22, 24) para la interconexión de la bolsa, la bomba y la aguja, en donde el análogo de la cocaína se selecciona de dimetocaína o larocaína (DMC) ((3-dietilamino-2,2-dimetilpropil)-4-aminobenzoato); 3-(p-fluorobenzoil)tropano ((1R,5S)-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-fluorobenzoato); β-CIT (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(4-yodofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); β-CPPIT (3β-(4'-clorofenil)-2β-(3'-fenilisoxazol-5'-il)tropano); FE-β-CPPIT (N-(2'-fluoroetil)-3β-(4'-clorofenil)-2β-(3'-fenilisoxazol-5'-il)nortropano); FP-β-CPPIT (N-(3'-fluoropropil)-3β-(4'-clorofenil)-2β-(3'-fenilisoxazol-5'-il)nortropano); altropano (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(4-fluorofenil)-8-[(E)-3-yodoprop-2-enil]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); brasofensina ((E)-1-[(1R,2R,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-il]-N-metoximetanimina); CFT (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(4-fluorofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); dicloropano (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato);

difluoropina (metil (1S,2S,3S,5R)-3-[bis(4-fluorofenil)metoxi]-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); yoflupano (<sup>123</sup>I) (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(4-yodofenil)-8-(3-fluoropropil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); nocaína (metil (3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-metilpiperidina-3-carboxilato); tesofensina ((1R,2R,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-2-(etoximetil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano); troparil (metil (1R,2S,3S,5S)-8-metil-3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); tropoxano (metil (1R,2S,3S,5S)-3-(3,4-diclorofenil)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); (-)-metil-1-metil-4β-(2-naftil)piperidina-3β-carboxilato (metil (3S,4S)-1-metil-4-naftalen-2-ilpiperidina-3-carboxilato); PIT (2-propanoil-3-(4-isopropilfenil)-tropano); PTT (2β-propanoil-3β-(4-tolil)-tropano); RTI-121, IPCIT (propan-2-il (1R,2S,3S)-3-(4-yodofenil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); RTI-126 ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-2-(1,2,4-oxadiazol-5-metil)-3-fenil-8-azabicyclo[3.2.1]octano); RTI-150 (ciclobutil (1R,2S,3S,5S)-8-metil-3-(4-metilfenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato); RTI-336 ((1R,2S,3S,5S)-8-metil-2-(3-(4-metilfenil)isoxazol-5-il)-3-(4-clorofenil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano); WF-23 (2β-propanoil-3β-(2-naftil)-tropano); o WF-33 (2α-(propanoil)-3β-(2-(6-metoxinaftil))-tropano).

14. Un método de infusión de una solución en el sistema de circulación de un posible donante de órganos con respiración artificial, en estado de muerte encefálica y con ritmo cardíaco, que comprende:

- la determinación de que el donante está en estado de muerte encefálica;
- la continuación o la iniciación de la respiración para la oxigenación de la sangre;
- la infusión de una solución de infusión de acuerdo con la reivindicación 7;
- el control de la infusión por medio de un ordenador.

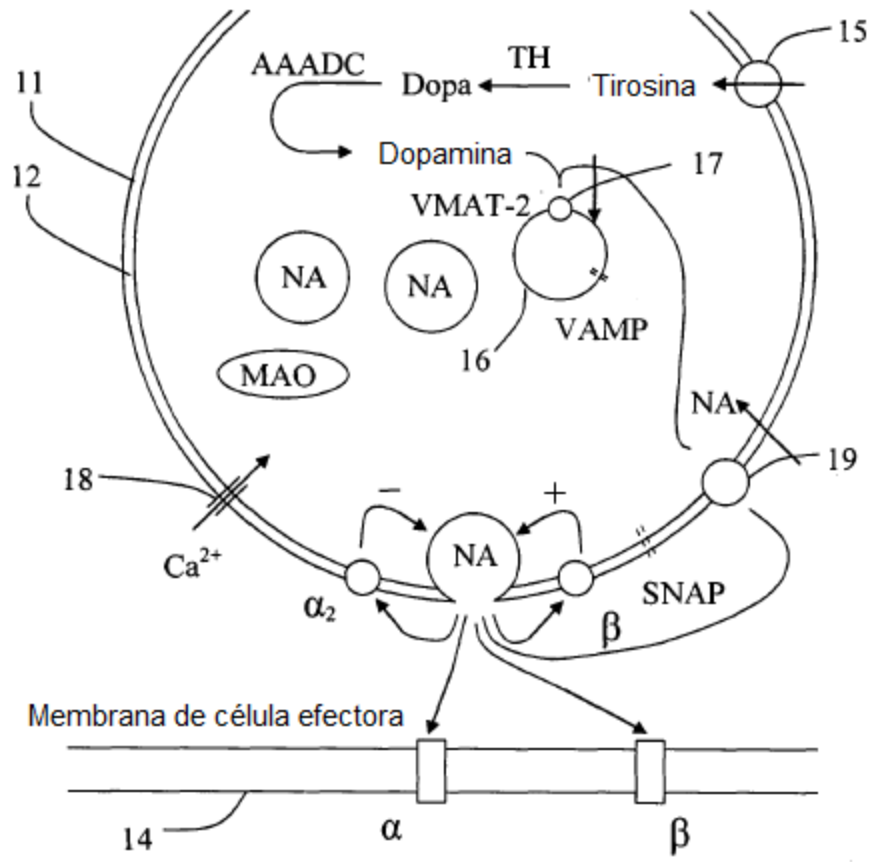


Fig. 1



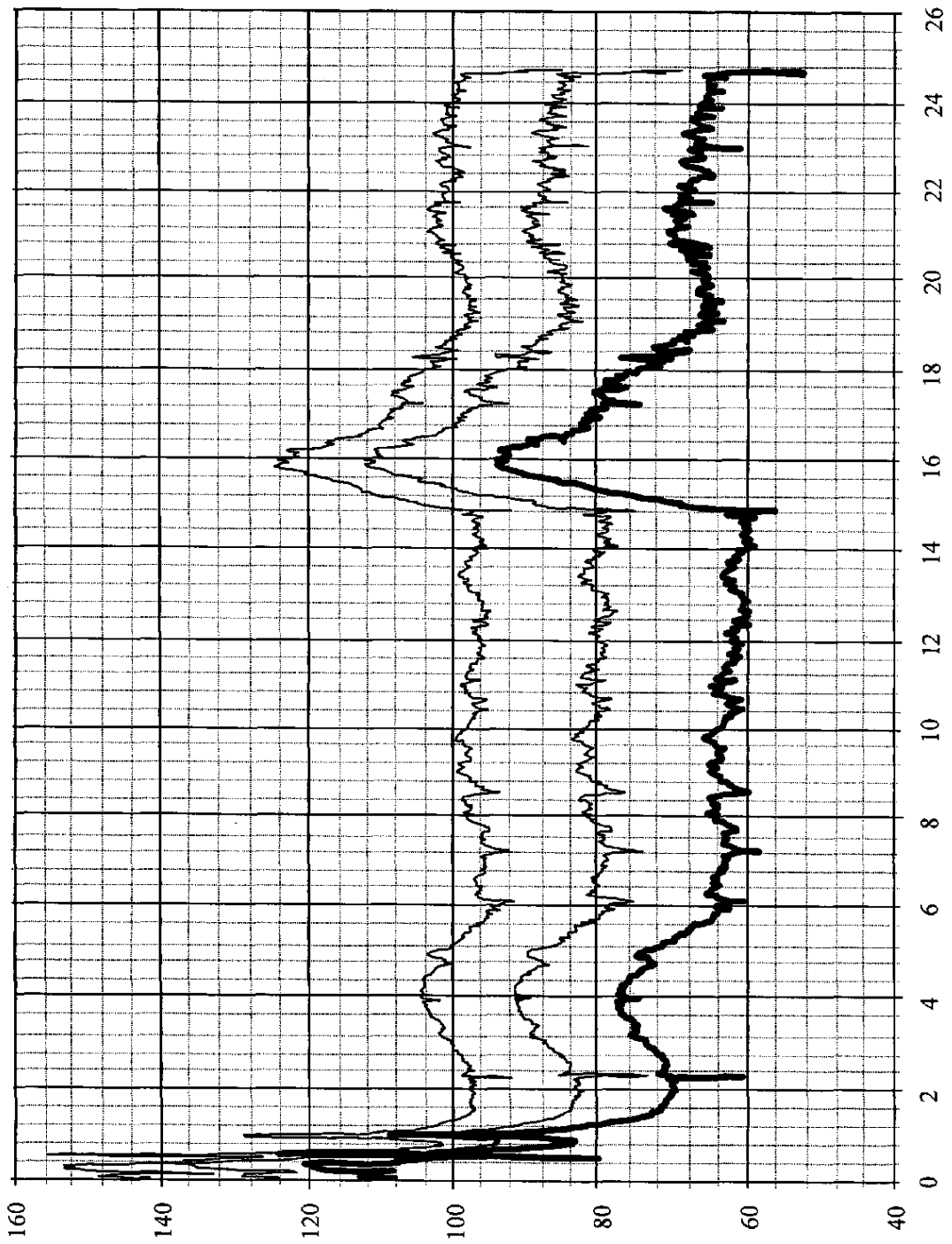


Fig. 2

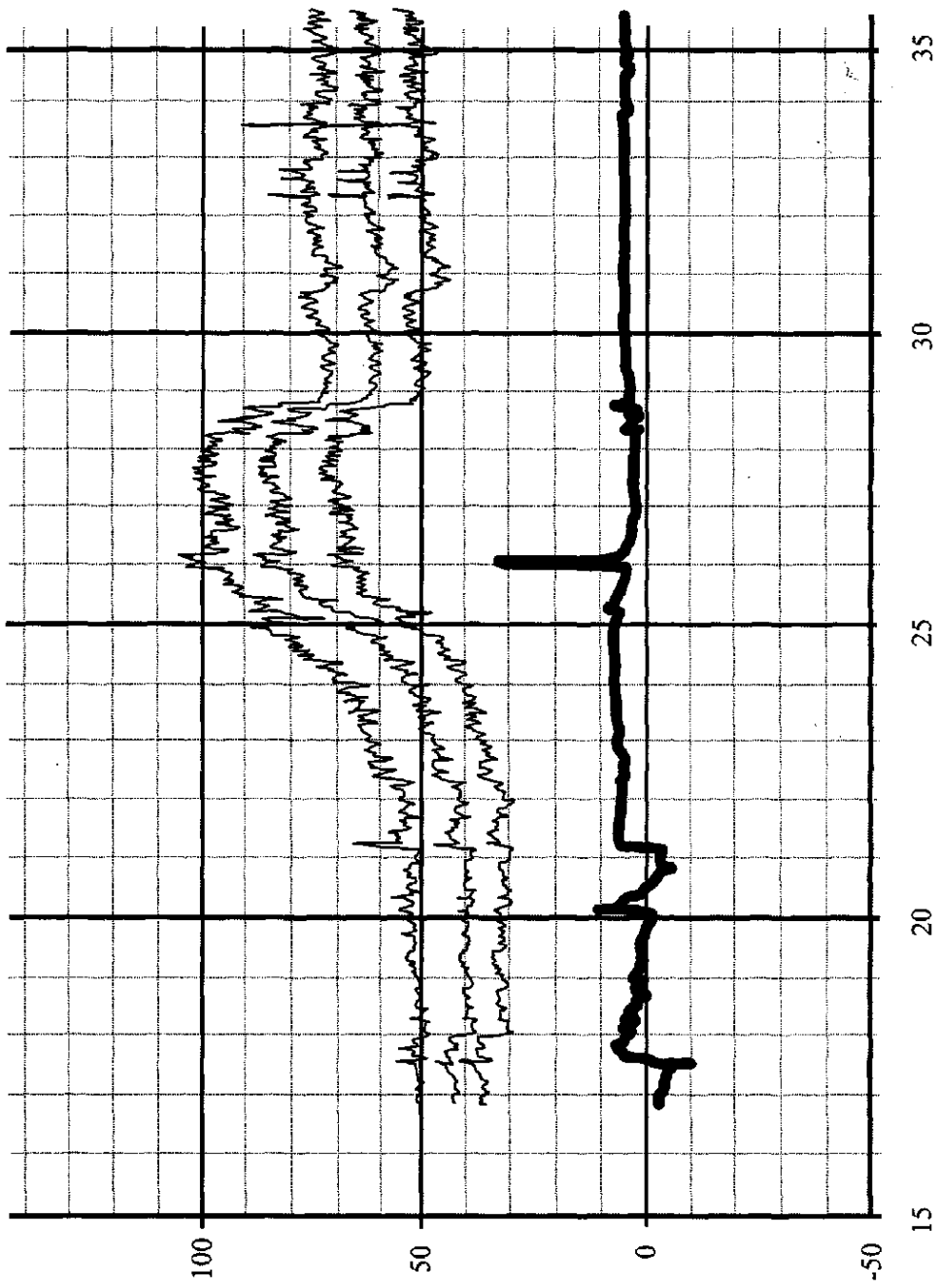


Fig. 3

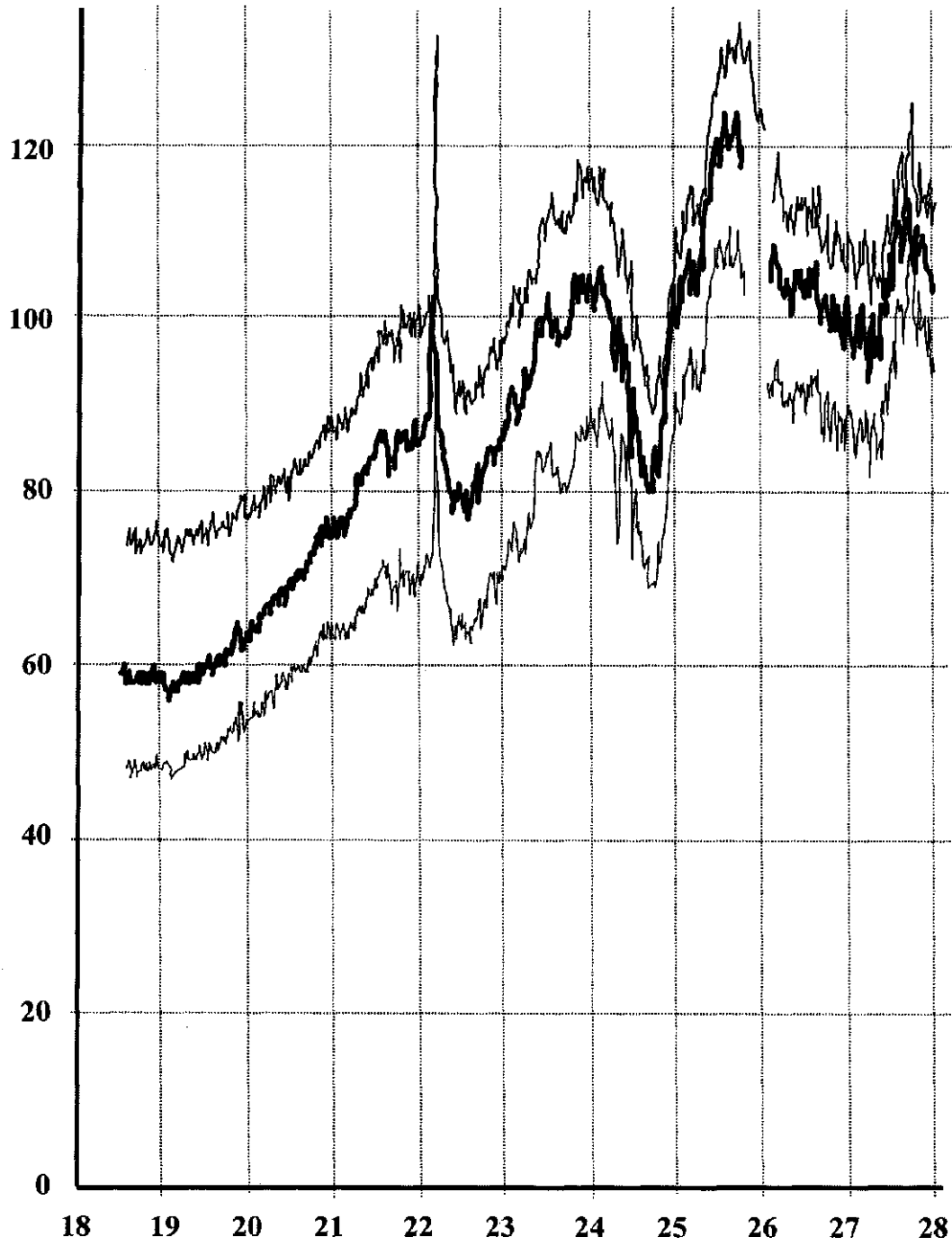


Fig. 4

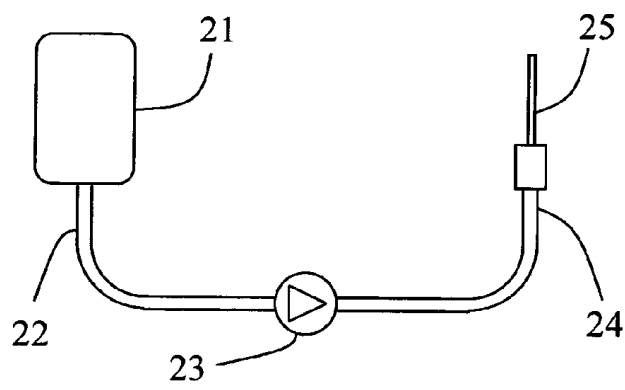


Fig. 5

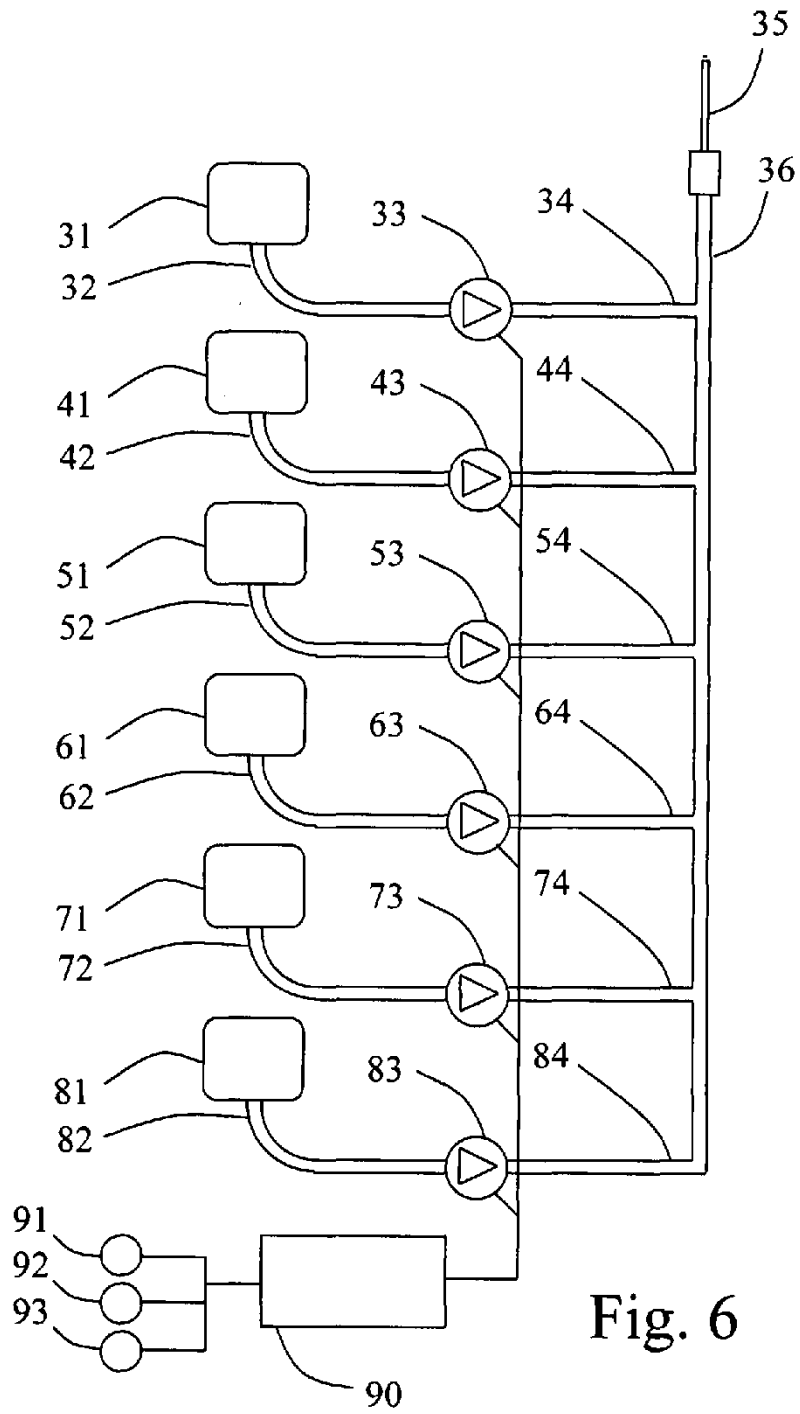


Fig. 6