

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 366**

51 Int. Cl.:

A01N 1/02

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2014** **PCT/US2014/067856**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015** **WO15084698**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2014** **E 14824182 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020** **EP 3086638**

54 Título: **El método de conservación de un pulmón para trasplante usando óxido nítrico**

30 Prioridad:

03.12.2013 US 201314095621

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

11.02.2021

73 Titular/es:

**MALLINCKRODT HOSPITAL PRODUCTS IP
LIMITED (100.0%)**

**Damastown Industrial Estate Mulhuddart
Dublin 15, IE**

72 Inventor/es:

**POTENZIANO, JIM;
HANSELL, DOUGLAS R.;
GRIEBEL, JEFF;
COSTA, EDDIE y
COOPER, LISA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 805 366 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

El método de conservación de un pulmón para trasplante usando óxido nítrico

5 **Campo técnico**

Las realizaciones de la presente invención se refieren, en general, al campo de la conservación de un pulmón para trasplante usando fluido de perfusión que comprende óxido nítrico.

10 **Antecedentes**

Las células, tejidos, órganos y organismos que son privados de circulación sanguínea apropiada sufren un daño isquémico. Los métodos tradicionales de reducción del daño isquémico implican la perfusión de los tejidos afectados con oxígeno, pero este procedimiento puede provocar un daño significativo al tejido y puede dar como resultado una lesión grave y/o permanente, tal como daño cerebral durante accidente cerebrovascular o paro cardíaco.

Se han hecho intentos por reducir la lesión por isquemia-reperfusión (LIR) induciendo a los tejidos y órganos a entrar en un estado metabólico reducido. En el contexto de los tejidos vivos que se conservan para trasplante o injerto, un método común de reducción de su actividad metabólica es sumergir los tejidos u órganos en un fluido fisiológico, tal como solución salina, y ponerlos en un ambiente frío. Sin embargo, no se puede depender de dichos métodos durante periodos prolongados, y el éxito del trasplante del órgano y tejido y las reimplantaciones de miembros siguen estando inversamente relacionados con el tiempo que el órgano, tejido o miembro no está en contacto con un organismo vivo. Por consiguiente, existe una necesidad de métodos mejorados de conservación de órganos, tejidos, miembros y otros materiales biológicos.

Por separado, la privación de oxígeno también puede ocurrir en organismos vivos cuando los pulmones están funcionando inapropiadamente o no están funcionando en absoluto. Un enfoque para mejorar la oxigenación en pacientes es mediante el uso de ECMO, en que sangre venosa se extrae del paciente, se pasa a través de un oxigenador de membrana, y luego se devuelve al paciente. El sistema ECMO puede incluir filtros u otros componentes que se usan para retirar coágulos de sangre y otros materiales biológicos que puedan necesitar retirada antes de que la sangre se reintroduzca al paciente, evitando así la obstrucción del sistema ECMO, en particular la obstrucción del oxigenador de membrana. Existe una necesidad de mejorar los sistemas y métodos de ECMO existentes para evitar esta obstrucción. Isibe et al., British Journal of Anaesthesia, 83(3), 430-435 desvela un método de conservación de un pulmón para trasplante, pero no enseña la monitorización de los niveles de metahemoglobina.

Sumario

Las realizaciones de la presente invención proporcionan métodos de conservación de un pulmón *ex vivo* para trasplante que comprenden: perfundir un pulmón con un fluido de perfusión que comprende óxido nítrico (NO) y/o donante de NO y glóbulos rojos, en donde el fluido de perfusión está en contacto con un gas que contiene desde 0,1 ppm hasta 300 ppm de NO, y opcionalmente ventilar el pulmón con un gas de ventilación que comprenden NO; monitorizar la metahemoglobina en el fluido de perfusión; y disminuir la cantidad de NO en el gas suministrado al fluido de perfusión y opcionalmente al gas de ventilación si los niveles de metahemoglobina alcanzan o superan 12 % como un porcentaje de metahemoglobina con respecto a los glóbulos rojos.

Aunque los métodos y sistemas descritos en el presente documento tienen muchas aplicaciones, en particular se cree que la administración de NO y su monitorización son beneficiosos en el contexto de circuitos de ECMO y/o la conservación de órganos y otro material biológico para trasplante. Con respecto a ECMO, en el que la sangre de un paciente se oxigena *ex vivo*, se añade NO al circuito de ECMO y se monitoriza NO y/o un marcador de NO, y en consecuencia se ajusta la administración de NO. Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, se espera que esa administración de NO a la sangre en un circuito de ECMO reduzca la activación de plaquetas en la sangre, y así se ayude a prevenir la obstrucción en el circuito de ECMO. Por ejemplo, se puede obstruir un filtro en el circuito de ECMO debido a la agregación de plaquetas, y puede tener que sustituirse el filtro, que es caro e inconveniente. Por consiguiente, se puede usar administración de NO para prevenir las obstrucciones, prolongándose así la vida del circuito de ECMO. Sin embargo, el exceso NO puede dar como resultado la formación de metahemoglobina, que no se une al oxígeno, y puede conducir a metahemoglobinemia. Como resultado, se monitoriza la administración de NO para garantizar que la metahemoglobina u otro marcador de NO no suba por encima o por debajo de un cierto umbral de seguridad.

Con respecto al trasplante de órganos y material biológico, se extirpa un órgano de un donante y se hacen grandes esfuerzos por conservar apropiadamente el órgano o material biológico para implante en un receptor. Los materiales biológicos, que incluyen células, tejidos y órganos, que se usan para trasplante, requieren la eficaz conservación *ex vivo* desde el momento en que el órgano u otro material biológico se recupera hasta el momento del trasplante. El trasplante de órganos incluye muchos métodos que se pueden usar individualmente o en combinación. En los métodos desvelados, se administra NO a fluido de perfusión, y se monitoriza NO y/o un marcador de NO y/u otro

parámetro relevante en el fluido de perfusión y la cantidad de NO que se administra se ajusta si fuera necesario para cumplir o mantener una cantidad apropiada de NO. Alternativamente o además de monitorizar el fluido de perfusión, el órgano o tejido se puede monitorizar directamente, tal como midiendo NO y/o un marcador de NO y/u otros parámetros (tal como indicadores del daño tisular) en el órgano o tejido. También se puede añadir NO a los gases
 5 usados para persuflar un órgano o a los gases usados para ventilar *ex vivo* los pulmones. Se espera que esa administración de NO a los fluidos de perfusión, gases de persuflación y gases de ventilación, y su monitorización, amplíe un grupo de donantes de órganos y aumente la viabilidad de los órganos donados. Se puede usar NO como agente de preacondicionamiento para limitar el daño al órgano de la lesión por isquemia-reperfusión. Se espera que el NO ayude en la conservación del órgano, reduciendo al menos en parte el "golpe" de isquemia caliente que ocurre
 10 cuando se reperfunde sangre a un órgano después del trasplante. Aunque no se desea quedar ligado a teoría particular alguna, se cree que esta reducción en el golpe de isquemia caliente puede ocurrir por múltiples mecanismos, que incluyen reducción en el estrés oxidativo y/o conservación de la función celular clave.

Además, la administración de NO también puede reducir las alteraciones de la microcirculación que pueden ocurrir después de extirpar un órgano para trasplante y/o durante/tras la ECMO. Por ejemplo, después de extirpar un órgano, la microcirculación del órgano puede experimentar restructuración, que puede afectar enormemente la perfusión a través del órgano. Cuanta más restructuración ocurra, peor será el pronóstico para el trasplante de órganos. Se pueden usar NO para tratar y/o prevenir dicha alteración de la microcirculación, tal como administrando NO, monitorizando la microcirculación y ajustando la administración de NO en respuesta a las alteraciones de la
 15 microcirculación.
 20

Por consiguiente, un aspecto desvelado en el presente documento se refiere a un método de monitorización de la administración de NO. Este método comprende administrar NO a un fluido *ex vivo*, monitorizar el NO y/o un marcador de NO y/u otro parámetro relevante en el fluido *ex vivo* y ajustar la administración de NO basándose en la monitorización del NO y/o marcador de NO y/u otro parámetro relevante. El fluido *ex vivo* puede contener
 25 componentes tales como glóbulos rojos, etc. La administración de NO al fluido *ex vivo* puede comprender poner en contacto el fluido *ex vivo* con un gas que comprende una concentración de NO en el intervalo desde 0,1 ppm hasta 300 ppm. El fluido *ex vivo* se puede poner en contacto con células después de administrar NO al fluido o durante la administración de NO al fluido *ex vivo*. Como se expone anteriormente, también se puede medir NO y/o un marcador
 30 de NO y/u otro parámetro relevante en un órgano o tejido, además de o como una alternativa a medir NO y/o un marcador de NO y/u otro parámetro relevante en el fluido *ex vivo*.

En uno o más métodos desvelados, el fluido *ex vivo* comprende uno o más de sangre o fluido de perfusión. El fluido *ex vivo* puede comprender sangre que se recircula en un circuito de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y la sangre *ex vivo* se puede introducir en un organismo vivo (tal como un ser humano), de manera que la sangre se pueda poner en contacto con las células en el organismo vivo. Como un ejemplo alternativo, el fluido *ex vivo* puede comprender fluido de perfusión y las células que se ponen en contacto con el fluido *ex vivo* pueden comprender células de órganos *ex vivo*.

El fluido *ex vivo* también se puede oxigenar antes de administrar el NO al fluido *ex vivo* y/o después de administrar el NO al fluido *ex vivo*. Se pueden monitorizar el NO y/o marcador de NO y/u otro parámetro antes de oxigenar el fluido *ex vivo*, después de oxigenar el fluido *ex vivo* y antes de administrar el NO al fluido *ex vivo*, después de administrar el NO al fluido *ex vivo* y antes de poner en contacto las células con el fluido *ex vivo*, y/o después de poner en
 40 contacto las células con el fluido *ex vivo*.

La monitorización del NO se puede realizar continua o intermitentemente y la administración de óxido nítrico se puede ajustar continua o intermitentemente. En los métodos desvelados, monitorizar el marcador de NO comprende uno o más de monitorizar la metahemoglobina en el fluido *ex vivo* o monitorizar el NO_x en el fluido *ex vivo*. En los métodos desvelados, ajustar la administración de NO comprende ajustar uno o más de la concentración de NO o el caudal del gas que comprende el NO que se administra al fluido *ex vivo*.
 45
 50

Otro aspecto desvelado en el presente documento se refiere a un método de monitorización de la administración de NO durante la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). En uno o más ejemplos, este método comprende administrar NO a la sangre *ex vivo* en un circuito de ECMO poniendo en contacto la sangre *ex vivo* con un gas que
 55 comprende una concentración de NO en el intervalo desde 1 ppm hasta 50 ppm, monitorizar uno o más de (1) una caída de presión en el circuito de ECMO para determinar si la caída de presión está por encima de una caída de presión umbral o (2) NO y/o un marcador de NO en la sangre *ex vivo* para determinar si el NO y/o marcador de NO está por debajo o por encima de un umbral de NO, y ajustar la administración de NO basándose en uno o más de la monitorización de la caída de presión o la monitorización del NO y/o marcador de NO. Se puede aumentar la
 60 administración de NO si la caída de presión está por encima del umbral de caída de presión y se puede disminuir la administración de NO si el NO y/o marcador de NO está por encima del umbral de NO.

En uno o más métodos desvelados, el umbral de caída de presión está en el intervalo desde 1 % hasta 30 % de la máxima presión en el circuito *ex vivo*.
 65

En uno o más métodos desvelados, ajustar la administración de NO comprende ajustar uno o más de la

concentración de NO o el flujo de gas que comprende el NO.

En uno o más métodos desvelados, monitorizar el marcador de NO comprende uno o más de monitorizar la metahemoglobina en la sangre *ex vivo* o monitorizar el NO_x en la sangre *ex vivo*. Monitorizar el marcador de NO puede comprender monitorizar la metahemoglobina y el umbral de NO puede estar en el intervalo desde 1 % hasta 15 % de metahemoglobina. En algunos ejemplos, el marcador de NO se monitoriza por uno o más de pulsioximetría o medición óptica.

Otro aspecto desvelado en el presente documento se refiere a un método de monitorización de la administración de NO a un fluido *ex vivo* para la conservación de material biológico. En uno o más aspectos, este método comprende administrar NO a un fluido *ex vivo* poniendo en contacto el fluido *ex vivo* con un gas que comprende una concentración de NO en el intervalo desde 0,1 ppm hasta 300 ppm, monitorizar el NO y/o un marcador de NO y/u otro parámetro en el fluido *ex vivo* y ajustar la administración de NO basándose en la monitorización del NO y/o marcador de NO y/u otro parámetro. El material biológico puede comprender uno o más de células aisladas, tejido, un órgano parcial o un órgano completo. En algunos métodos desvelados, el órgano comprende uno o más de un corazón, pulmón, riñón, hígado, páncreas, ojo, hueso, piel, corazón válvula, intestino, tendón, ligamento o vena. En ejemplos particulares, el órgano puede ser un hígado. En los métodos inventivos los órganos son pulmones. En otros métodos desvelados, el órgano puede ser un corazón.

En uno o más métodos desvelados, monitorizar el marcador de NO comprende uno o más de monitorizar la metahemoglobina en el fluido *ex vivo* o monitorizar el NO_x en el fluido *ex vivo*. Monitorizar el marcador de NO puede comprender monitorizar la metahemoglobina y el umbral de NO puede estar en el intervalo desde 1 hasta 50 % de metahemoglobina.

En uno o más métodos desvelados, ajustar la administración de NO comprende ajustar uno o más de la concentración de NO o el caudal del gas que comprende el NO.

Otro aspecto desvelado en el presente documento se refiere a un método de conservación de un hígado *ex vivo* para trasplante. Los métodos desvelados comprenden persuflar el hígado con un gas de persuflación que comprende NO, monitorizar uno o más parámetros de persuflación en (i) el hígado y/o (ii) un fluido de conservación usado para guardar el hígado durante la persuflación, y ajustar la cantidad de NO proporcionada al hígado por el gas de persuflación basándose en la monitorización del uno o más parámetros de persuflación. En uno o más métodos desvelados, el uno o más parámetros de persuflación se seleccionan del grupo que consiste en NO, un marcador de NO, un indicador de daño tisular, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de indicadores de daño tisular incluyen, pero no se limitan a, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT).

En uno o más métodos desvelados, la concentración de NO en el gas de persuflación está en el intervalo desde 0,1 ppm hasta 300 ppm. El gas de persuflación puede contener otros gases además de NO, tales como oxígeno y/o aire y/o gases portadores tales como nitrógeno y helio.

La monitorización se puede realizar continua o intermitentemente y el ajuste de la cantidad de NO y/o el donante de NO se puede realizar continua o intermitentemente.

En las variantes desveladas, el método comprende además perfundir el hígado con un fluido de perfusión que comprende NO y/o un donante de NO. El hígado se puede perfundir con el fluido de perfusión antes de que el hígado sea persuflado con el gas de persuflación. En una o más variantes, se monitoriza uno o más parámetros de perfusión (tales como NO y/o un marcador de NO y/o un indicador de daño tisular) en el fluido de perfusión y/o en el propio hígado, y se ajusta la cantidad de NO y/o donante de NO proporcionada al hígado por el fluido de perfusión basándose en la monitorización del uno o más parámetros de perfusión.

Según uno o más métodos desvelados, ajustar uno o más de (i) la cantidad de NO proporcionada al hígado por el gas de persuflación o (ii) la cantidad de NO proporcionada al hígado por el fluido de perfusión comprende ajustar la concentración de NO en un flujo de gas suministrado al gas de persuflación y/o fluido de perfusión, y/o ajustar el caudal del gas suministrado al gas de persuflación y/o fluido de perfusión.

El fluido de perfusión puede comprender glóbulos rojos, y el método puede comprender además oxigenar el fluido de perfusión antes de perfundir el hígado. En algunas variantes, monitorizar el marcador de NO en el fluido de perfusión comprende monitorizar la metahemoglobina.

En algunos métodos desvelados, se aumenta la viabilidad del hígado por la persuflación y/o perfusión con NO y/o donante de NO, particularmente cuando la administración de NO se ajusta basándose en la monitorización como se describe en el presente documento.

La presente invención se refiere a un método de conservación de un pulmón *ex vivo* para trasplante. El método comprende la conservación de un pulmón para trasplante, comprendiendo el método:

perfundir un pulmón con un fluido de perfusión que comprende óxido nítrico (NO) y/o un donante de NO y glóbulos rojos; estando el fluido de perfusión en contacto con un gas, en donde concentración de NO en el gas suministrado al fluido de perfusión está en un intervalo desde 0,1 ppm hasta 300 ppm;

monitorizar la metahemoglobina en el fluido de perfusión; y

- 5 ajustar la cantidad de NO y/o donante de NO proporcionada al pulmón por el fluido de perfusión si los niveles de metahemoglobina alcanzan o superan 12 % como un porcentaje de metahemoglobina con respecto a los glóbulos rojos, en donde ajustar la cantidad de NO proporcionada al pulmón por el fluido de perfusión comprende disminuir una concentración de NO en el gas suministrado al fluido de perfusión.

- 10 En realizaciones a modo de ejemplo, el método comprende además ventilar el pulmón con un gas de ventilación que comprenden NO, en donde el pulmón se perfunde y ventila simultánea o secuencialmente. La perfusión y la ventilación también pueden ocurrir durante diferentes longitudes de tiempo.

- 15 En una o más realizaciones, la concentración de NO en el gas de ventilación está en un intervalo desde 0,1 ppm hasta 300 ppm; y el método comprende además ajustar la cantidad de NO proporcionada al pulmón por el gas de ventilación si los niveles de metahemoglobina alcanzan o superan 12 % como un porcentaje de metahemoglobina con respecto a los glóbulos rojos, en donde ajustar la cantidad de NO proporcionada al pulmón por el fluido de perfusión comprende disminuir la concentración de NO en el gas suministrado al gas de ventilación. El gas de ventilación puede contener otros gases además de NO, tales como oxígeno y/o aire y/o gases portadores tales como nitrógeno y helio. Por ejemplo, el gas de ventilación puede tener al menos 20 % de oxígeno.

Como se ha descrito anteriormente, la monitorización se puede realizar continua o intermitentemente y el ajuste de la cantidad de NO y/o el donante de NO se puede realizar continua o intermitentemente.

- 25 En una o más realizaciones, ajustar una o más de (i) la cantidad de NO proporcionada al pulmón por el fluido de perfusión o (ii) la cantidad de NO proporcionada al pulmón por el gas de ventilación comprende disminuir la concentración de NO en un flujo de gas suministrado al gas de ventilación y/o fluido de perfusión, y/o disminuir el caudal del gas suministrado al gas de ventilación y/o fluido de perfusión.

- 30 En algunas realizaciones, se aumenta la viabilidad del pulmón por la ventilación y/o perfusión con NO y/o donante de NO, cuando la administración de NO se ajusta basándose en la monitorización de metahemoglobina como se ha descrito anteriormente.

- 35 En algunas realizaciones los métodos inventivos usan un sistema para administrar y monitorizar el NO. En uno o más ejemplos, el sistema comprende un dispositivo de suministro de NO para administrar NO al fluido de perfusión y/o gas de ventilación. El sistema también puede comprender un dispositivo de monitorización para monitorizar los niveles de metahemoglobina en el fluido de perfusión. El dispositivo de monitorización puede estar en comunicación con el dispositivo de suministro de NO, y el dispositivo de suministro de NO ajusta la administración de NO basándose en los niveles de metahemoglobina en el fluido de perfusión. El dispositivo de monitorización puede ser parte de o estar integrado con el dispositivo de suministro de NO, o puede ser un componente separado del dispositivo de suministro de NO.

- 45 La administración de NO comprende poner en contacto el fluido de perfusión con un gas que comprende una concentración de suministro de NO en el intervalo desde 0,1 ppm hasta 300 ppm. Dichas concentraciones de NO también se pueden usar en el gas de ventilación.

El dispositivo de monitorización puede comprender cualquier dispositivo de medición apropiado, que incluye uno o más de un pulsioxímetro o un dispositivo de medición óptica.

- 50 En uno o más ejemplos, el dispositivo de suministro de NO está en comunicación con un primer sensor de presión y un segundo sensor de presión en un circuito de oxigenación extracorpórea (ECMO) que proporcionan una primera lectura de presión y una segunda lectura de presión, respectivamente, y el dispositivo de suministro de NO ajusta la administración de NO basándose en un diferencial entre la primera lectura de presión y la segunda lectura de presión. En algunos ejemplos, el dispositivo de suministro de NO aumenta la administración de NO si el diferencial entre la primera lectura de presión y la segunda lectura de presión está por encima de 1 % a 30 % de la primera lectura de presión.

- 60 En uno o más ejemplos, el dispositivo de suministro de NO ajusta uno o más de la concentración de NO o el flujo de gas que comprende el NO.

Breve descripción de los dibujos

- 65 De modo que se pueda entender con detalle la manera en que lo anterior citó las características de la presente invención, una descripción más particular de la invención, brevemente resumida anteriormente, se puede tener como referencia a realizaciones, algunas de las cuales se ilustran en los dibujos adjuntos. Se debe observar, sin embargo, que los dibujos adjuntos solo ilustran realizaciones típicas de la presente invención y, por tanto, no se consideran

limitantes de su alcance, ya que la invención puede admitir otras realizaciones igualmente eficaces.

La FIG. 1 ilustra un circuito de ECMO a modo de ejemplo que se puede usar según uno o más métodos desvelados en el presente documento.

La FIG. 2 ilustra un circuito de perfusión de órganos a modo de ejemplo que se puede usar según uno o más métodos desvelados en el presente documento.

La FIG. 3 ilustra un sistema a modo de ejemplo para persuflar un hígado que se puede usar según uno o más ejemplos desvelados en el presente documento.

La FIG. 4 ilustra un sistema a modo de ejemplo para ventilar pulmones que se puede usar según una o más realizaciones de la invención.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

El término "material biológico" se refiere a cualquier material biológico vivo, que incluye células, tejidos, órganos y/u organismos. Se contempla que los métodos de la presente invención se pueden poner en práctica en una parte de un organismo (tal como en células, en tejido y/o en uno o más órganos), o en todo el organismo. El término "material biológico *in vivo*" se refiere a material biológico que está *in vivo*, es decir, todavía dentro de o fijado a un organismo. "Material biológico *ex vivo*" incluye material biológico que está fuera de un organismo vivo, tal como "órganos *ex vivo*" que son conservados para el posterior trasplante en un organismo vivo o injerto en un organismo vivo.

"Fluido *ex vivo*" se refiere a cualquier fluido fuera de un organismo vivo. El fluido *ex vivo* puede ser un líquido, gas, combinaciones de diferentes líquidos, combinaciones de diferentes gases, o combinaciones de líquidos o gases. El fluido puede proporcionar sangre y/o componentes de sangre y/u otros componentes que son beneficiosos para un material biológico. Por ejemplo, dichos fluidos pueden contener glóbulos rojos para llevar oxígeno al material biológico. Fluidos *ex vivo* a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, fluido de perfusión, sangre *ex vivo*, gases de persufiación y gases de ventilación. El fluido *ex vivo* se puede tomar de un organismo vivo (tal como un mamífero) u otra fuente natural, o puede ser sintético, o puede ser una combinación de estas fuentes.

"Concentración de suministro" se refiere a la concentración de NO gaseoso en una composición de gas que contiene NO para uso médico que se administra a un fluido *ex vivo*. Además del NO gaseoso, dichas composiciones para uso médico pueden comprender además un gas diluyente inerte. Se debe entender que la concentración de suministro se diluirá tras el contacto con el fluido *ex vivo*, donde se mezcla y distribuye al material biológico diana.

"Donante de NO" se refiere a un compuesto que dona una o más moléculas de óxido nítrico (NO). Los ejemplos de donantes de NO conocidos en la técnica incluyen compuestos tales como nitroglicerina y nitroprusiato sódico.

"Marcador de NO" se refiere a un indicador directo o indirecto de la concentración de NO en un fluido. Por ejemplo, los marcadores de NO incluyen, entre otros, metahemoglobina y NO_x (es decir, NO, iones nitrito (NO₂⁻), iones nitrato (NO₃⁻), etc.).

El término "fluido de perfusión" se refiere a cualquier fluido usado en la conservación de células, tejido u órganos *ex vivo*. Frecuentemente, los fluidos de perfusión tendrán composiciones similares a la sangre o contendrán componentes encontrados en la sangre tales como glóbulos rojos, sales, conservantes, etc. Sin embargo, los fluidos de perfusión no necesitan necesariamente incluir glóbulos rojos, y pueden ser cualquier fluido usado para conservar órganos o células. Por ejemplo, el fluido de perfusión puede ser disolución de histidina-triptófano-cetoglutarato (disponible como la disolución CUSTODIOL® HTK de Dr. Franz Kohler Chemie GmbH en Alemania). Otro ejemplo de un fluido de perfusión es PERFADEX® (disponible de XVIVO Perfusion AB en Suecia), que es una disolución de electrolito baja en K⁺ "extracelular" ligeramente tamponada que contiene coloide. Los fluidos de perfusión son frecuentemente estériles e isotónicos. La composición del fluido de perfusión puede variar entre órganos.

El término "fluido de conservación" también se refiere a cualquier fluido usado en la conservación de células, tejido u órganos *ex vivo*. Un fluido de conservación puede tener cualquiera de las características de fluido de perfusión como se describe en el presente documento. Sin embargo, no se requiere que un fluido de conservación tenga el mismo contenido que un fluido de perfusión, y si un órgano se trata con tanto un fluido de conservación como un fluido de perfusión, los dos fluidos pueden tener las mismas composiciones o diferentes.

"Parámetro de perfusión" se refiere a cualquier parámetro relevante que se pueda monitorizar o medir durante un proceso de perfusión. Los ejemplos de dichos parámetros incluyen NO, marcadores de NO e indicadores de daño tisular. Los parámetros de perfusión se pueden medir en un órgano que se perfunde o en todo o una porción del entorno del órgano, tal como en el fluido usado para perfundir el órgano.

"Gas de persufiación" se refiere a un gas que se usa para persuflar un órgano durante un proceso de conservación de órganos *ex vivo*.

"Parámetro de persuflación" se refiere a cualquier parámetro relevante que se pueda monitorizar o medir durante un proceso de persuflación. Los ejemplos de dichos parámetros incluyen NO, marcadores de NO e indicadores de daño tisular. Los parámetros de persuflación se pueden medir en un órgano que se persufla o en una porción del entorno del órgano, tal como un fluido de conservación usado para guardar el órgano durante la persuflación.

"Parámetro pulmonar" se refiere a cualquier parámetro relevante que se pueda monitorizar o medir que da una indicación del rendimiento de la vasculatura pulmonar. Los ejemplos de parámetros pulmonares incluyen, pero no se limitan a, resistencia vascular pulmonar (RVP), presión de enclavamiento capilar pulmonar (PECP), tensión arterial pulmonar media (TAPm) y gasto cardíaco (GC).

"Gas de ventilación" se refiere a un gas respiratorio usado para ventilar uno o más pulmones durante la conservación de los pulmones *ex vivo*.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de NO gaseoso que, cuando se administra a un sujeto, órgano y/o dispositivo, es suficiente para efectuar el tratamiento como se define en el presente documento. La cantidad de NO que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo de una variedad de factores, pero se pueden determinar por un experto habitual en la técnica.

"Tratar" o "tratamiento", como se usan en el presente documento, cubre el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un sujeto u órgano de un sujeto, o la sangre de un sujeto, que tiene la enfermedad o afección de interés, e incluye: (i) prevenir que ocurra la enfermedad o afección en el sujeto, (ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su progresión; (iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, causar la regresión de la enfermedad o afección; o (iv) aliviar los síntomas resultantes de la enfermedad o afección. Como se usa en el presente documento, los términos "enfermedad", "trastorno" y "afección" se pueden usar indistintamente.

Los aspectos desvelados en el presente documento se refieren a un método de monitorización de la administración de NO que comprende administrar gas que contiene NO a un fluido *ex vivo*, tal como uno que contiene glóbulos rojos, y monitorizar el NO y/o un marcador de NO y/u otro parámetro en el fluido. El fluido se puede oxigenar antes y/o después de administrar el NO. Después de administrar el NO al fluido y opcionalmente oxigenar el fluido (ya sea antes y/o después de la administración de NO), el fluido se transporta y se pone en contacto con células en un material biológico. Las células también se pueden poner en contacto con el fluido *ex vivo* durante la administración de NO al fluido *ex vivo*. Estas células pueden ser células aisladas, tejido, órganos parciales, órganos completos, o pueden estar dentro de un organismo vivo tal como un mamífero.

El gas que contiene NO comprende NO y opcionalmente un gas portador tal como nitrógeno, helio y/o aire. El gas que contiene NO se puede proporcionar por cualquier método conocido, tal como de un cilindro de gas o generando químicamente el NO en o cerca del sitio de administración. El gas que contiene NO puede estar a una concentración más alta en el cilindro u otra fuente de gas y diluirse hasta una concentración de suministro antes de uso.

Alternativamente, se puede usar un donante de NO en lugar de o además de un gas que contiene NO. Se conocen en la técnica los donantes de NO e incluyen compuestos tales como nitroglicerina y nitroprusiato sódico.

Además, también es posible usar un fluido que ya contiene NO y/o un donante de NO. En dichos ejemplos, no es necesario administrar NO y/o un donante de NO al fluido.

En uno o más métodos desvelados, la concentración de suministro de NO en el gas que contiene NO está en el intervalo desde 0,1 ppm hasta 300 ppm.

En uno o más métodos desvelados, el gas que contiene NO se administra continuamente, por ejemplo poniendo continuamente en contacto el fluido *ex vivo* con el gas que contiene NO. El gas que contiene NO también se puede administrar como un "impulso" o serie de impulsos al fluido *ex vivo*. Similarmente, el oxígeno se puede administrar o continuamente o por impulsos. También se pueden impulsar intermitentemente NO y oxígeno.

Se desvela que se puede usar un dispositivo para monitorizar el NO y/o un marcador de NO y/u otro parámetro relevante en el fluido *ex vivo* y/o usar para monitorizar en el organismo vivo o células. En la presente invención dicha monitorización significa monitorizar la metahemoglobina en el fluido de perfusión. Estos marcadores de NO se pueden medir directamente mediante técnicas tales como pulsioximetría o medición óptica o cualquier otro medio para medir o correlacionar NO y/o marcadores de NO, ya sea directa o indirectamente. Por ejemplo, otra técnica de medición implica poner una sonda en el fluido *ex vivo* para medir los niveles de NO_x en el fluido y puede proporcionar análisis en tiempo real del fluido *ex vivo*.

Otros dispositivos de monitorización pueden incluir dispositivos de obtención de imágenes y/o espectroscópicos tales como dispositivos de tomografía computerizada (TAC), dispositivos de imagen por resonancia magnética (IRM), dispositivos de resonancia magnética nuclear (RMN) y dispositivos de ultrasonidos. Estos dispositivos de obtención de imágenes y/o espectroscópicos pueden comunicar automáticamente la información a un dispositivo de suministro de NO. Estos dispositivos de obtención de imágenes y/o espectroscópicos también pueden proporcionar

la obtención de imágenes visuales que se evalúa por un profesional clínico, que puede hacer ajustes manuales a un dispositivo de suministro de NO. Por ejemplo, el profesional clínico puede evaluar visualmente la circulación y/o la composición del tejido con la ayuda de un dispositivo de obtención de imágenes y/o espectroscópico para determinar si existe daño tisular u otra necesidad de ajuste de la cantidad de NO proporcionada al material biológico.

5 El dispositivo de monitorización puede ser parte de o estar integrado en el dispositivo de suministro de NO, o el NO y/o marcador de NO se pueden monitorizar por un componente separado del dispositivo de suministro de NO.

10 En uno o más métodos desvelados, la administración de NO se ajusta basándose en la monitorización del NO y/o marcador de NO y/u otro parámetro relevante. Dicho ajuste puede ser manual o ser automáticamente implementado por el dispositivo de suministro de NO. El sistema de administración de NO también puede proporcionar una alarma basándose en la monitorización. Si el dispositivo de monitorización es un componente separado del dispositivo de suministro de NO, el dispositivo de monitorización puede transmitir la información de la monitorización al dispositivo de suministro de NO mediante una conexión alámbrica o inalámbrica apropiada. Por ejemplo, si el NO y/o marcador de NO y/u otro parámetro en el fluido está por debajo de un cierto umbral, la administración de NO se puede aumentar hasta que el NO y/o marcador de NO y/u otro parámetro en el fluido alcance el umbral. Similarmente, si el NO y/o marcador de NO y/u otro parámetro en el fluido está por encima de un cierto umbral, se puede disminuir la cantidad de NO administrada.

20 En uno o más métodos desvelados, el NO y/o marcador de NO se monitoriza comparando una medición del NO y/o marcador de NO con un umbral de NO. El umbral de NO puede ser una limitación de seguridad que garantiza que no se desarrolla metahemoglobinemia. En la presente invención, el umbral de NO es un porcentaje de metahemoglobina con respecto a los glóbulos rojos $\leq 12\%$, o en el intervalo desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 12% de metahemoglobina, o aproximadamente 3% a aproximadamente 10% de metahemoglobina. Por consiguiente, la administración de NO se puede reducir si los niveles de metahemoglobina alcanzan o superan un intervalo aceptable, tal como $\leq 3\%$, $\leq 4\%$, $\leq 5\%$, $\leq 6\%$, $\leq 7\%$, $\leq 8\%$, $\leq 9\%$, $\leq 10\%$, $\leq 11\%$ o $\leq 12\%$.

30 Se desvela además que se pueden monitorizar otros parámetros, tales como indicadores de daño tisular. Los ejemplos de indicadores del daño tisular incluyen las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). Otro ejemplo incluye creatinina del suero, que es un indicador del daño tisular en los riñones. Los ejemplos adicionales incluyen troponina y creatina cinasa MB (CK-MB), que son indicadores de daño al corazón. Se conocen en la técnica otros indicadores de daño tisular, tales como creatina fosfoquinasa (CPK). Un aumento en un indicador de daño tisular puede indicar una necesidad de reducir la administración de NO.

35 También se desvela que también se pueden monitorizar otros parámetros. Por ejemplo, parámetros relevantes adicionales para pulmones incluyen resistencia vascular pulmonar (RVP) u otras mediciones relacionadas, tales como presión de enclavamiento capilar pulmonar (PECP), tensión arterial pulmonar medios (TAPm) y gasto cardíaco (GC). La administración de NO a los pulmones se puede ajustar para obtener una disminución deseada en RVP o garantizar que RVP no disminuya por debajo de un cierto umbral.

40 También se desvela que el NO y/o marcador de NO y/u otro parámetro se pueden monitorizar ya sea continua o intermitentemente, tal como a intervalos regulares. El NO y/o marcador de NO y/u otro parámetro se pueden tomar como resultado de una única medición o un promedio de mediciones de diferentes localizaciones o en diferentes tiempos.

La administración de NO también se puede ajustar continua o intermitentemente. La administración de oxígeno se puede administrar continua o intermitentemente y se puede ajustar continua o intermitentemente.

50 Se desvela que el nivel de NO₂ también se puede monitorizar en el fluido *ex vivo*. Se puede acumular NO₂ en los fluidos debido a la recirculación de los fluidos. Si la concentración de NO₂ sube por encima de un cierto umbral, el dispositivo de suministro de NO puede ajustar la administración de NO y/o proporcionar una alarma. El NO₂ también se puede retirar mediante el uso de un agente reductor, lavador, base, u otro medio apropiado.

55 En lugar de o además de ajustar la concentración de NO, la administración de NO se puede ajustar mediante cualquier medio para ajustar la cantidad de NO que se administra al fluido de perfusión, tal como ajustando el caudal de gas que contiene NO que se administra al fluido *ex vivo*. El caudal de gas que contiene NO puede ser, por ejemplo, 5 ml/min, 10 ml/min, 15 ml/min, 20 ml/min, 25 ml/min, 30 ml/min, 40 ml/min, 50 ml/min, 60 ml/min, 70 ml/min, 80 ml/min, 90 ml/min, 0,1 l/min, 0,15 l/min, 0,2 l/min, 0,25 l/min, 0,3 l/min, 0,35 l/min, 0,4 l/min, 0,45 l/min, 0,5 l/min, 0,55 l/min, 0,6 l/min, 0,65 l/min, 0,7 l/min, 0,75 l/min, 0,8 l/min, 0,85 l/min, 0,9 l/min, 1 l/min, 1,25 l/min, 1,5 l/min, 1,75 l/min, 2 l/min, 2,5 l/min, 3 l/min, 3,5 l/min, 4 l/min, 4,5 l/min, 5 l/min, 5,5 l/min, 6 l/min, 6,5 l/min, 7 l/min, 8 l/min, 9 l/min o 10 l/min. El caudal se puede ajustar en cantidades incrementales, tales como en incrementos en 5 ml/min, 10 ml/min, 15 ml/min, 20 ml/min, 25 ml/min, 30 ml/min, 40 ml/min, 50 ml/min, 60 ml/min, 70 ml/min, 80 ml/min, 90 ml/min, 0,1 l/min, 0,15 l/min, 0,2 l/min, 0,25 l/min, 0,3 l/min, 0,35 l/min, 0,4 l/min, 0,45 l/min, 0,5 l/min, 0,55 l/min, 0,6 l/min, 0,65 l/min, 0,7 l/min, 0,75 l/min, 0,8 l/min, 0,85 l/min, 0,9 l/min, 1 l/min, 1,25 l/min, 1,5 l/min, 1,75 l/min, 2 l/min, 2,5 l/min, 3 l/min, 3,5 l/min, 4 l/min, 4,5 l/min, 5 l/min, 5,5 l/min, 6 l/min, 6,5 l/min, 7 l/min, 8 l/min,

9 l/min o 10 l/min. El caudal también se puede ajustar por un cierto porcentaje con respecto al último caudal. Dichos porcentajes incrementales pueden incluir 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 110 %, 125 %, 150 %, 175 % y 200 % de cambios en el caudal del gas que contiene NO.

5 El dispositivo usado en los métodos reivindicados para la introducción de gas que contiene NO en el fluido de perfusión puede comprender un recipiente, cilindro de gas o receptáculo para contener o generar localmente el gas que contiene NO, denominado un "generador/receptáculo de NO". El dispositivo para la introducción del gas que
10 contiene NO en el fluido de perfusión normalmente incluirá una bomba, inyector o dispositivo dosificador para facilitar la administración del gas que contiene NO en el fluido de perfusión, denominado un "dispositivo de suministro de NO".

El dispositivo de suministro de NO puede incluir cualquier componente apropiado para administrar NO al fluido de perfusión, que incluye sensores de flujo, válvulas, controladores de flujo, procesadores, válvula de corte de
15 seguridad, válvulas de purga, etc. El dispositivo de suministro de NO también puede incluir componentes para monitorizar el gas que se administra al fluido, tales como sensores de concentración de gas (por ejemplo, sensores de O₂, NO y/o NO₂), bombas de muestreo, etc. El dispositivo de suministro de NO también puede incluir sensores y/o válvulas redundantes y tener un sistema de administración de reserva automático en caso de fallo del sistema de administración de NO principal. El dispositivo de suministro de NO también puede incluir uno o más sensores para el
20 control de retroalimentación de la administración de NO y/o para la monitorización de seguridad independiente de la administración de NO. El dispositivo de suministro de NO también puede proporcionar alarmas si cualquiera de los parámetros monitorizados alcanza o supera un cierto nivel o si están presentes otras cuestiones de seguridad. El dispositivo de suministro de NO también puede incluir sensores de flujo de fluidos o de presión que se colocan cerca del punto de inyección del NO, o integrados en el punto de inyección de NO, de manera que el NO solo se pueda
25 inyectar cuando el fluido se mueve a través del sistema u órgano.

El dispositivo de suministro de NO puede ser portátil y ligero (<10 lbs (4,5 kg)) de manera que no impida el proceso de transporte y pueda ser capaz de ser montado en las cajas de transporte existentes. El dispositivo de suministro de NO puede funcionar con una batería y tener una vida de la batería que cumple un cierto criterio mínimo, tal como
30 que tiene una vida de batería de al menos 16 horas. El dispositivo de suministro de NO también puede incluir una batería de reserva u otra fuente de alimentación.

La fuente de NO puede incluir dos o más cilindros de gas de forma que no se interrumpa la administración continua de NO cuando se sustituye uno de los cilindros de gas.

35 El dispositivo de suministro de NO también puede incluir un procedimiento automático de comprobación previa al uso con purga automática para limpiar NO₂, e instrucciones de configuración en pantalla. El sistema también puede tener ayuda de alarma en la pantalla y conectividad inalámbrica para comunicar con un sistema de registro médico electrónico (EMR) o un escritorio de soporte técnico para la solución de problemas en remoto. Otra característica de
40 seguridad puede ser la incorporación de sensores y mecanismos para detectar automáticamente fugas de fluido o gas.

Como se expone anteriormente, el dispositivo de suministro de NO puede estar en comunicación con un dispositivo de monitorización, y el dispositivo de suministro de NO puede ajustar la administración de NO basándose en la
45 monitorización de los niveles de metahemoglobina en el fluido de perfusión. El dispositivo de monitorización puede ser parte de o estar integrado con el dispositivo de suministro de NO, o puede ser un componente separado del dispositivo de suministro de NO.

También se puede usar un dispositivo para monitorizar la microcirculación de un tejido, órgano u organismo. El
50 dispositivo de monitorización de la microcirculación puede medir la presión parcial del dióxido de carbono (PCO₂) en el tejido, órgano u organismo deseado. El dispositivo de monitorización de la microcirculación puede ser parte de o estar integrado en el dispositivo de suministro de NO, o se puede monitorizar por un componente separado del dispositivo de suministro de NO. La microcirculación se puede monitorizar continua o intermitentemente, el dispositivo de suministro de NO puede ajustar la administración de NO en respuesta a cambios en la
55 microcirculación. Por ejemplo, si aumenta la restructuración de la microcirculación, se puede aumentar la dosis de NO. El dispositivo también puede incluir al menos un sensor de monitorización de la microcirculación redundante que es independiente del control de la administración, u otro mecanismo de monitorización para garantizar la seguridad del paciente. Dichos sensores redundantes pueden ayudar a prevenir una dosis excesiva o insuficiente en el caso de un fallo del sensor de la microcirculación.

60 También se desvela que los métodos anteriores, composiciones y dispositivos se usan para tratar o prevenir cualquiera de una variedad de enfermedades y trastornos que se benefician del tratamiento con NO. En particular, se desvela que se pueden usar para modular vías biológicas reguladas o afectadas por NO.

65 El NO media en la vasodilatación y puede afectar las respuestas inflamatorias, entre otros procesos biológicos. También se desvela que las enfermedades, trastornos o afecciones que incluyen las afecciones de interés en un

sujeto u órgano de un sujeto, o la sangre de un sujeto, que pueden ser posiblemente tratables por la administración de NO gaseoso directamente en fluido *ex vivo*, incluyen enfermedades, trastornos o afecciones respiratorias, cardiovasculares, pulmonares y de la sangre, así como hipoxemia, tumores, infecciones, inflamación, choque, lesión por isquemia-reperusión, septicemia y accidente cerebrovascular. En ejemplos específicos, síndrome de dificultad respiratoria, asma, enfermedad broncoespástica, infarto de miocardio, hemorragia, drepanocitosis, agregación de plaquetas y cirugía mayor pueden ser tratables según los métodos desvelados. Los ejemplos específicos adicionales incluyen hipertensión pulmonar e hipoxemia tras la derivación cardiopulmonar, sustitución de la válvula mitral, trasplante de corazón o de pulmón y embolia pulmonar. El NO también se puede usar en circuitos de ECMO y/o en cualquier aspecto del proceso del trasplante de órganos. El NO también se puede usar en derivación cardiopulmonar. Otro ejemplo incluye usar NO para prevenir y/o tratar la alteración de la microcirculación.

También se desvela que la administración de NO gaseoso en fluido *ex vivo* puede ser útil en suprimir, destruir e inhibir células patógenas, tales como células tumorales/cancerosas, o microorganismos, que incluyen, pero no se limitan a, bacterias patógenas, micobacterias patógenas, parásitos patógenos y hongos patógenos. Los ejemplos de microorganismos incluyen los asociados a una infección respiratoria dentro de las vías respiratorias.

También se desvela que la administración de NO gaseoso en fluidos *ex vivo* puede potenciar la capacidad de supervivencia de materiales biológicos, por ejemplo, órganos y tejidos, que se someten a condiciones isquémicas o hipóxicas. También se desvelan métodos relacionados de prevención o reducción del daño a materiales biológicos, por ejemplo, que incluyen lesiones a células, órganos o tejidos resultantes de isquemia o hipoxia. Se entiende que un material biológico completo o solo una porción del mismo, por ejemplo, un órgano particular, se puede someter a condiciones isquémicas o hipóxicas.

Las condiciones isquémicas o hipóxicas pueden ser el resultado de una lesión o enfermedad sufrida por un organismo. Los ejemplos de enfermedades específicas que pueden inducir isquemia o hipoxia incluyen, pero no se limitan a, lesión o cirugía traumática, paro respiratorio o cardíaco, tumores, enfermedades cardíacas y enfermedades neurológicas. Los ejemplos de lesiones específicas que pueden dar como resultado condiciones isquémicas o hipóxicas incluyen, pero no se limitan a, ataques externos, tales como quemaduras, heridas por corte, amputaciones, heridas por arma de fuego o traumatismo quirúrgico. Además, las lesiones también pueden incluir ataques internos, tales como accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, que dan como resultado la reducción aguda en la circulación. Otras lesiones incluyen reducciones en la circulación debido a estrés no invasivo, tales como exposición al frío o radiación, o una reducción planeada en la circulación, por ejemplo, durante cirugía del corazón.

Ciertos métodos desvelados incluyen administrar gas que contiene NO en fluido *ex vivo* antes del desarrollo de una enfermedad, trastorno o afección tratable con NO gaseoso, por ejemplo, antes de una lesión isquémica o hipóxica o ataque por enfermedad. Los ejemplos de dichas situaciones incluyen, pero no se limitan a, cirugía mayor donde puede ocurrir espontáneamente pérdida de sangre o como resultado de un procedimiento, derivación cardiopulmonar en la que la oxigenación de la sangre se puede comprometer o en la que se puede reducir la administración vascular de sangre (como en el ámbito de la cirugía de injerto de derivación de las arterias coronarias (IDAC)), o en el tratamiento de donantes de órganos antes de la extirpación de los órganos del donante para el transporte y el trasplante en un receptor. Otros ejemplos incluyen, pero no se limitan a, afecciones médicas en las que un riesgo de la lesión o progresión de la enfermedad es inherente (por ejemplo, en el contexto de angina inestable, tras angioplastia, aneurismas sangrantes, accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, tras traumatismo mayor o pérdida de sangre).

Ciertos métodos desvelados incluyen administrar gas que contiene NO en fluido *ex vivo* después del desarrollo o la aparición de una enfermedad, trastorno o afección tratable con NO, por ejemplo, después de una lesión isquémica o ataque hipóxico o por enfermedad, o después de la aparición de cualquiera de las enfermedades, trastornos o condiciones tratadas anteriormente. En un aspecto particular de dichos métodos, el gas que contiene NO se puede administrar a un paciente que padece la enfermedad, trastorno o afección tras el reconocimiento o el diagnóstico de la enfermedad, trastorno o afección.

En ciertos métodos desvelados, las enfermedades o trastornos relacionados con la inflamación se pueden tratar por la administración de gas que contiene NO directamente en fluido *ex vivo*. Las enfermedades o trastornos relacionados con la inflamación que pueden ser tratables por los métodos de la presente invención incluyen, por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad injerto contra huésped, diabetes, psoriasis, esclerosis sistémica progresiva, esclerodermia, síndrome coronario agudo, enfermedad de Crohn, endometriosis, glomerulonefritis, miastenia grave, fibrosis pulmonar idiopática, asma, síndrome disneico agudo (SDA), vasculitis y miositis autoinmunitaria inflamatoria.

Ciertos métodos desvelados comprenden la administración de gas que contiene NO directamente en la sangre en un sistema de oxigenación extracorpórea. El sistema de oxigenación extracorpórea puede ser, por ejemplo, un sistema de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). En dichos métodos, el gas que contiene NO se administra en la sangre en cualquier momento en el circuito de ECMO. En algunos ejemplos, el NO se administra a sangre arterializada, que es después de la oxigenación de la sangre extraída. Sin embargo, el NO se puede administrar en

otros puntos del circuito, tales como antes de la oxigenación, o se puede administrar en múltiples localizaciones en el circuito. Un circuito de ECMO 100 a modo de ejemplo según la invención se ilustra en la FIG. 1. Se extrae sangre venosa del paciente a través de una cánula venosa 105, que se puede insertar en la aurícula derecha, vena cava o vena femoral. La sangre venosa extraída se recoge en el depósito 110 y se hace circular en el oxigenador de membrana 115 por la bomba 120. El oxigenador de membrana retira el CO₂ y oxigena la sangre antes de que la sangre pase a través del intercambiador de calor 130. Se suministra oxígeno al oxigenador de membrana 115 por la fuente de oxígeno 117, que puede ser aire, un mezclador de oxígeno, concentrador de oxígeno, o cualquier otra fuente de un gas que contiene oxígeno. La sangre oxigenada se filtra, en general, a través de un filtro 135 antes del retorno al cuerpo por la cánula arterial 140, que se puede insertar en la aorta descendente o la arteria femoral. Alternativamente, la cánula 140 puede ser una cánula venosa para ECMO veno-venoso (VV). Se puede usar fuente de heparina 121 y fuente de fluido 123 para añadir anticoagulantes y fluidos adicionales, respectivamente, al circuito de ECMO. También se pueden usar anticoagulantes distintos de heparina.

Se puede introducir gas que contiene NO en el circuito del ECMO por el dispositivo de suministro de NO 145 que está en comunicación fluida con el dispositivo generador de NO / depósito de NO 150 y el oxigenador de membrana 115. Se puede introducir el gas que contiene NO en el circuito de ECMO en cualquier momento en el circuito antes del retorno a la circulación arterial en el cuerpo. En el circuito de ECMO ilustrado en la FIG. 1, esto incluye la introducción antes del oxigenador de membrana 115, en el oxigenador de membrana 115, entre el oxigenador 115 y el filtro 135 o entre el filtro 135 y la cánula arterial 140. Como se muestra en la FIG. 1, se puede administrar NO en el oxigenador de membrana 115 de forma que el NO y el O₂ se administren al mismo tiempo, o el NO se pueda añadir en el oxigenador de membrana 115 en cualquier momento después de que se oxigene la sangre. En algunas realizaciones, el NO se añade poco después de que se oxigene la sangre.

La presión se mide en el circuito de ECMO en al menos dos sitios, tales como por el primer sensor de presión 155 y el segundo sensor de presión 160. Los sensores de presión 155 y 160 se pueden disponer en diversas localizaciones en el circuito de ECMO, tal como antes y después del oxigenador de membrana y cualquier filtro(s). La diferencia en las lecturas de presión entre el sensor de presión 155 y el sensor de presión 160 proporciona una caída de presión en el circuito de ECMO. Esta caída de presión puede llegar a ser inaceptablemente alta debido a la obstrucción, y así la administración de NO puede reducir la obstrucción y la caída de presión asociada por la desactivación de plaquetas.

En uno o más dispositivos desvelados, el sensor de presión 155 y 160 están en comunicación directa o indirecta con el dispositivo de suministro de NO. El dispositivo de suministro de NO puede comparar las mediciones del sensor de presión de los dos sensores de presión para determinar una caída de presión en el circuito de ECMO, o un componente separado en el circuito de ECMO puede determinar la caída de presión y comunicar la caída de presión al dispositivo de suministro de NO. El dispositivo de suministro de NO puede comparar la caída de presión a un umbral de caída de presión y ajustar la administración de NO basándose en esta comparación. Si la caída de presión alcanza o supera la caída de presión umbral, el dispositivo de suministro de NO puede aumentar la administración de concentración de NO para reducir la obstrucción en el sistema de ECMO. La caída de presión diana en un circuito de ECMO normalmente es 2-6 %, pero puede variar entre diversos circuitos de ECMO. Por consiguiente, el umbral de caída de presión puede estar en el intervalo desde 1 % hasta 30 % con respecto a la presión máxima en el circuito de ECMO o con respecto a la lectura más alta entre los dos sensores de presión. Umbrales de caída de presión a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, 1 %, 1,5 %, 2 %, 2,5 %, 3 %, 3,5 %, 4 %, 4,5 %, 5 %, 5,5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 % y 30 %.

Además de administrar NO a la sangre, el dispositivo de suministro de NO también puede monitorizar NO y/o un marcador de NO en la sangre. Alternativamente, el NO y/o marcador de NO se pueden monitorizar por un componente separado del dispositivo de suministro de NO.

El NO y/o marcador de NO se pueden monitorizar en cualquier número de puntos dentro del circuito de ECMO. Dichas localizaciones incluyen, pero no se limitan a, antes de la oxigenación, después de la oxigenación y antes de la administración de NO, después de la administración de NO pero antes de la reintroducción en el aparato circulatorio del paciente, y/o después de la reintroducción de la sangre en el aparato del paciente. El NO y/o el marcador de NO se pueden medir muestreando una porción de la sangre del circuito, de forma que una muestra se extraiga del circuito y se analice. El tamaño de muestra puede ser una cantidad muy pequeña. El NO y/o el marcador de NO también se pueden medir directamente en la sangre que circula en el circuito. Esto se puede llevar a cabo utilizando un sensor susceptible sin extraer sangre del circuito. Por ejemplo, se puede enrollar un pulsioxímetro alrededor del tubo que lleva la sangre *ex vivo* o se puede colocar una sonda en la circulación sanguínea. En el sistema desvelado en la FIG. 1, el marcador de NO se mide por el dispositivo de monitorización 125 poco antes de que la sangre *ex vivo* se reintroduzca en el paciente. Además, el NO y/o marcador de NO se pueden monitorizar basándose en una única medición, o un promedio de mediciones de diferentes localizaciones o diferentes tiempos.

También se puede administrar NO y monitorizar en el fluido de perfusión para conservar órganos u otro material biológico para trasplante. La FIG. 2 ilustra un circuito de perfusión de órganos 200 a modo de ejemplo. Uno o más depósitos 265 proporcionan diversos componentes para el fluido de perfusión. Cada depósito 265 está en

comunicación fluida con un conducto 270 para llevar los componentes respectivos. Un sistema de válvulas 275 dosifica los componentes de los diversos conductos 270 hasta un conducto común 280 para proporcionar el fluido de perfusión para el circuito de perfusión. Como se ha descrito anteriormente, el fluido de perfusión puede contener cualquier componente conocido, que incluye glóbulos rojos, sales, conservantes, etc. Se pueden usar uno o más
 5 filtros 235 antes y/o después de entrar en el oxigenador de membrana 215. El oxigenador de membrana 215 retira el CO₂ y oxigena el fluido de perfusión. Se suministra oxígeno al oxigenador de membrana 215 por la fuente de oxígeno 217, que puede ser aire, un mezclador de oxígeno, concentrador de oxígeno, o cualquier otra fuente de un gas que contiene oxígeno. El fluido de perfusión se puede calentar y/o enfriar por uno o más intercambiadores de calor 230. Una bomba 220 proporciona el fluido de perfusión oxigenado al órgano 285.

Se puede usar un dispositivo de suministro de NO 245 para introducir gas que contiene NO de un dispositivo generador de NO / depósito de NO 250. El gas que contiene NO se puede introducir en el circuito de perfusión de órganos en cualquier momento en el circuito. En el circuito de perfusión de órganos ilustrado en la FIG. 2, éste incluye la introducción antes del oxigenador de membrana 215, en el oxigenador de membrana 215, o entre el
 10 oxigenador de membrana 215 y el órgano 285.

El NO y/o marcador de NO y/u otro parámetro se pueden monitorizar en cualquier número de puntos dentro del circuito de perfusión. Dichas localizaciones incluyen, pero no se limitan a, una o más de, antes de la oxigenación, después de la oxigenación y antes de la administración de NO, después de la administración de NO pero antes de la exposición al órgano, y/o exponiendo el órgano al fluido de perfusión. El NO y/o marcador de NO y/u otro parámetro se pueden medir muestreando una porción del fluido de perfusión desde el circuito, de forma que una muestra se extraiga del circuito y se analice. El tamaño de muestra puede ser una cantidad muy pequeña. El NO y/o marcador de NO y/u otro parámetro también se pueden medir directamente en la perfusión que circula en el circuito. Esto se puede llevar a cabo utilizando un sensor sensible sin retirar el fluido de perfusión del circuito. En las realizaciones a modo de ejemplo mostradas en la FIG. 2, el dispositivo de monitorización 225 mide el marcador de NO poco antes
 20 de que el fluido de perfusión se administre al órgano 285. Un dispositivo de monitorización también puede comprender una sonda dispuesta en el fluido de perfusión y/u órgano que puede proporcionar mediciones en tiempo real de los niveles de NO_x, etc. Además, además de o como una alternativa a medir NO y/o marcador de NO y/u otro parámetro en el fluido de perfusión, cualquiera de estos parámetros se puede medir directamente en el órgano. Además, el NO y/o marcador de NO y/u otro parámetro se pueden monitorizar basándose en una única medición, o un promedio de mediciones de diferentes localizaciones o diferentes tiempos.

El fluido de perfusión puede recircular a través del circuito de perfusión, o algunos o todos del fluido de perfusión se pueden retirar como parte de una purga o sangrado en el punto 281. Por ejemplo, el fluido sangrado en el punto 281 puede ser un cierto porcentaje volumétrico del fluido en el conducto 280, y puede variar de 0 % (sin sangrado, recirculación completa) hasta 100 % (sangrado completo, sin recirculación). Los porcentajes de sangrado a modo de ejemplo incluyen 0 %, 0,5 %, 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % y 100 % en volumen. Se desvela que, proporcionar un sangrado superior a 0 %, puede reducir la formación de subproductos en el fluido de perfusión, tal como la formación de compuestos de NO_x
 35 como resultado de la administración de NO al fluido de perfusión.

Como una alternativa a un sangrado continuo, se puede retirar y sustituir en ciertos intervalos toda o una porción del fluido. Como resultado del repentino cambio en NO y/o el marcador de NO que puede ocurrir de la retirada y sustitución, el dispositivo de suministro de NO puede administrar una gran cantidad de NO en un corto periodo de tiempo para aumentar el NO y/o marcador de NO de nuevo hasta un nivel deseado. Este ajuste de NO puede ocurrir automáticamente como parte del bucle de retroalimentación entre el dispositivo de suministro de NO y la monitorización de NO y/o el marcador de NO
 45

El circuito de perfusión de órganos descrito en el presente documento se puede utilizar con cualquier material biológico en necesidad de la administración de NO o en necesidad de prevenir y/o tratar la lesión por isquemia-reperfusión. El material biológico puede incluir células, tejido, o un órgano parcial o completo. Los órganos, tejido y/o células pueden ser para cualquier tipo adecuado para el trasplante, que incluye corazones, pulmones, riñones, hígados páncreas, ojos, huesos, piel, corazón válvulas, intestinos, tendones, ligamentos o venas, o cualquier porción o células derivadas de los mismos. En algunos métodos desvelados, el órgano puede ser un hígado. En la presente invención, el órgano es un trasplante de pulmón. En algunos métodos desvelados, el órgano puede ser un corazón.
 50

Se desvela que puede ser ventajoso lavar el órgano o material biológico antes de la implantación en un receptor. Por ejemplo, después de terminar la administración de NO al órgano o material biológico, el lavado del órgano o material biológico puede ayudar a retirar el NO residual y/o los subproductos relacionados con NO del órgano o material biológico de manera que estos compuestos no sean residuales y se introduzcan en el receptor. Técnicas para lavar los órganos y materiales biológicos pueden incluir cualquiera que se conozca en la técnica.
 60

Además, se pueden usar otras técnicas de conservación, además de o en lugar de la perfusión. Por ejemplo, la persuffación es una técnica de conservación de órganos en la que un órgano se perfunde con un gas tal como un gas que contiene oxígeno. El gas se puede introducir en el órgano a través de un vaso sanguíneo, tal como una vena, y se puede perforar el órgano para permitir que el gas escape a través de los orificios. Otra técnica de
 65

conservación de órganos es la ventilación, en donde pulmones *ex vivo* se ventilan con un gas respiratorio, que puede simular la respiración en pulmones *in vivo*. Cualquiera de estas técnicas se puede combinar con la perfusión de órganos, como se describirá más abajo en más detalle.

La FIG. 3 desvela el sistema 300 para persuflar un órgano 385. Como se muestra en la FIG. 3, el órgano 385 puede ser un hígado. El órgano 385 se puede almacenar en un recipiente 346, que se puede llenar con un fluido de conservación. El fluido de conservación puede ser cualquier líquido adecuado para almacenar un órgano, tal como fluido de perfusión como se ha descrito anteriormente. El gas de persuflación se introduce en el órgano 385 mediante un catéter 342, que puede inyectar el gas de persuflación en la vasculatura existente del órgano 385. Por ejemplo, el gas de persuflación se puede inyectar en la vena cava suprahepática.

El fluido de conservación usado para guardar el órgano 385 durante la persuflación se puede monitorizar y/o regular por un dispositivo de fluido de conservación 390. Por ejemplo, el dispositivo de fluido de conservación 390 puede retirar una porción del fluido de conservación, y regular la composición del fluido de conservación retirando subproductos del fluido de conservación y/o añadiendo fluido de conservación nuevo y/o añadiendo componentes deseados al fluido de conservación. El dispositivo de fluido de conservación 390 puede incluir cualquiera de las características de cualquier circuito de perfusión de órganos descrito anteriormente, que incluye bombas, filtros, intercambios de calor, oxigenadores de membrana, fuentes para componentes para el fluido de conservación, etc. También se puede administrar NO al fluido de conservación según los métodos descritos en el presente documento.

El gas de persuflación inyectado al órgano 385 puede comprender aire, oxígeno suplementario y/o gas que contiene óxido nítrico, así como gases portadores inertes tales como nitrógeno. Por ejemplo, se puede usar una fuente de oxígeno 317 para introducir O₂ en el gas usado para la persuflación. Se puede usar un dispositivo de suministro de NO 345 que está en comunicación fluida con el dispositivo generador de NO / depósito de NO 350 para introducir NO en el gas de persuflación. Sin embargo, si el gas de persuflación ya incluye NO, entonces puede no ser necesario suministrar NO al gas de persuflación.

Se desvela que la concentración de oxígeno en el gas de persuflación puede ser aproximadamente 0 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o hasta aproximadamente 100 %. La concentración de NO en el gas de persuflación puede ser cualquiera de los intervalos descritos anteriormente, tal como desde 0,1 ppm hasta 300 ppm.

Se desvela que la concentración de NO y/o un marcador de NO y/u otro parámetro se mide en el fluido de conservación, y la concentración de NO en el gas de persuflación se ajusta basándose en la medición del NO y/o el marcador de NO y/u otro parámetro. Cualquiera de los procedimientos de monitorización y ajuste descritos anteriormente para fluidos *ex vivo* se puede aplicar a la monitorización y el ajuste de NO durante la persuflación. El NO y/o un marcador de NO y/u otro parámetro en el fluido de conservación se pueden medir por el dispositivo de fluido de conservación 390 y/o se pueden medir por el dispositivo de suministro de NO 345 y/o se pueden medir por un dispositivo de monitorización 325. El dispositivo de monitorización 325 puede tener cualquiera de las características descritas anteriormente. Por ejemplo, se pueden medir NO y/o marcadores de NO directamente mediante técnicas tales como pulsioximetría o medición óptica o cualquier otro medio para medir o correlacionar el NO y/o los marcadores de NO, ya sea directa o indirectamente. Como otro ejemplo, se puede poner una sonda en el fluido de conservación para medir los niveles de NO_x fluido y puede proporcionar análisis en tiempo real del fluido de conservación. Como se muestra en la FIG. 3, el dispositivo de monitorización 325 puede medir el NO y/o marcador de NO en fluido de conservación que se ha sacado del recipiente 346, y/o el dispositivo de monitorización 325 puede medir el NO y/o marcador de NO en el fluido de conservación mientras que está en el recipiente 346. El dispositivo de monitorización 325 puede estar en comunicación con el dispositivo de suministro de NO 345. Es más, además de o como una alternativa a medir NO y/o marcador de NO y/u otro parámetro en el fluido de conservación, cualquiera de estos parámetros se puede medir directamente en el órgano. Si los parámetros se miden directamente en el órgano, entonces puede ser ventajoso hacer mediciones en varias localizaciones diferentes en el órgano debido a que diferentes partes del órgano pueden tener diferentes condiciones localizadas. Estas mediciones diferentes se pueden promediar o monitorizar individualmente según cualquiera de los métodos de monitorización descritos en el presente documento.

Se desvela que el órgano (por ejemplo, hígado) también se puede perfundir antes o después de la persuflación. Dicha perfusión puede incorporar cualquiera de las características descritas anteriormente.

Si el órgano para conservación es uno o más pulmones, los pulmones pueden ser ventilados durante la perfusión. Cualquier sistema 400 a modo de ejemplo para ventilar y perfundir pulmones se muestra en la FIG. 4. Sin embargo, también es posible que los pulmones solo sean ventilados o solo sean perfundidos, o que los pulmones se perfundan y ventilen secuencialmente en lugar de simultáneamente.

Uno o más depósitos 465 proporcionan diversos componentes para el fluido de perfusión. Cada depósito 465 está en comunicación fluida con un conducto 470 para llevar los componentes respectivos. Un sistema de válvula 475

dosifica los componentes de los diversos conductos 470 hasta el conducto 480 común para proporcionar el fluido de perfusión para el circuito de perfusión. Como se ha descrito anteriormente, el fluido de perfusión puede contener cualquier componente conocido, que incluye glóbulos rojos, sales, conservantes, etc. Se pueden usar uno o más filtros 435 antes y/o después de entrar en el oxigenador de membrana 415. El oxigenador de membrana 415 retira el

5 CO₂ y oxigena el fluido de perfusión. Se suministra oxígeno al oxigenador de membrana 415 por la fuente de oxígeno 417, que pueden ser aire, un mezclador de oxígeno, concentrador de oxígeno, o cualquier otra fuente de un gas que contenga oxígeno. El fluido de perfusión puede ser calentado y/o enfriado por uno o más intercambiadores de calor 430. Una bomba 420 proporciona el fluido de perfusión oxigenado a los pulmones 485.

10 Se puede usar un dispositivo de suministro de NO 445 para introducir gas que contiene NO desde un dispositivo generador de NO/depósito de NO 450. Se puede introducir gas que contiene NO en el circuito de perfusión de órganos en cualquier momento en el circuito. En el circuito de perfusión de órganos ilustrado en la FIG. 4, éste incluye la introducción antes del oxigenador de membrana 415, en el oxigenador de membrana 415, o entre el oxigenador de membrana 415 y los pulmones 485. Sin embargo, si el fluido de perfusión ya incluye NO y/o un

15 donante de NO, entonces puede no ser necesario administrar NO al gas de ventilación.

Como se muestra en la FIG. 4, los pulmones 485 se pueden ventilar por un ventilador 495 u otro dispositivo que proporcione un gas respiratorio a los pulmones 485. El gas de ventilación puede ser transportado desde el ventilador 495 hasta los pulmones 485 por cualquier conducto y/o tubo apropiado.

20 Se pueden emplear diversas estrategias de ventilación. Por ejemplo, los pulmones pueden ser ventilados suministrando gas de ventilación con una presión positiva (por encima de la presión atmosférica). Otro ejemplo incluye utilizar una presión negativa (por debajo de la presión atmosférica) alrededor de los pulmones para permitir

25 que los pulmones se llenen naturalmente con gas de ventilación que está a presión atmosférica o próxima. Estas estrategias también se pueden combinar suministrando gas de ventilación de presión positiva a los pulmones y utilizando una presión negativa alrededor de los pulmones.

Por tanto, según una o más realizaciones, los pulmones se pueden disponer en varias posiciones posibles durante la ventilación y/o perfusión. En los presentes métodos, los pulmones se disponen normalmente sobre sus lados durante la ventilación y/o perfusión. Sin embargo, dicha colocación puede provocar una presión excesiva sobre ciertas porciones de los pulmones, y puede conducir a hipertensión pulmonar localizada y/o daño tisular. Por consiguiente, una o más realizaciones de la presente invención proporciona que los pulmones se sitúen en una posición más "natural" que es similar a la posición de los pulmones cuando están en un organismo vivo. Por ejemplo,

30 los pulmones se pueden suspender en una posición vertical colocando los pulmones en una disolución o gel que tiene una densidad apropiada para mantener los pulmones en la posición vertical. Otros métodos posibles para suspender los pulmones incluyen meter los pulmones en un material que distribuye la presión sobre una gran área de los pulmones. Los pulmones también pueden ser colgados en una bolsa o malla, o pueden ser colgados por la tráquea. También se pueden combinar estos diversos métodos de suspender los pulmones en la posición natural.

40 El gas de ventilación puede ser un gas que contiene oxígeno, tal como aire con o sin oxígeno suplementario. Al igual que con el gas de persuflación descrito anteriormente, la concentración de oxígeno en el gas de ventilación puede ser aproximadamente 0 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 98 %,

45 aproximadamente 99 % o hasta aproximadamente 100 %.

El gas de ventilación también contiene NO. La concentración de NO en el gas de ventilación es desde 0,1 ppm hasta 300 ppm.

50 Se desvela que la concentración de NO y/o un marcador de NO y/u otro parámetro se mide en el fluido de perfusión y/o en el gas de ventilación y/o directamente en los pulmones. El NO y/o marcador de NO y/u otro parámetro se pueden monitorizar en cualquier número de puntos dentro del circuito de perfusión o dentro del circuito de ventilación. Para medir el NO y/o marcador de NO y/u otro parámetro en el fluido de perfusión, dichas localizaciones incluyen, pero no se limitan a, antes de la oxigenación, después de la oxigenación y antes de la administración de

55 NO, después de la administración de NO pero antes de exposición a los pulmones, y/o después de exponer los pulmones al fluido de perfusión. El NO y/o marcador de NO y/u otro parámetro se pueden medir muestreando una porción del fluido de perfusión del circuito, de forma que una muestra se extraiga del circuito y se analice. El tamaño de muestra puede ser una cantidad muy pequeña. El NO y/o marcador de NO y/u otro parámetro también se puede medir directamente en la perfusión que circula en el circuito. Esto se puede llevar a cabo utilizando un sensor

60 sensible sin retirar el fluido de perfusión del circuito. En la realización a modo de ejemplo mostrada en la FIG. 4, el dispositivo de monitorización 425 mide el nivel de metahemoglobina poco antes de administrar el fluido de perfusión a los pulmones 485. Un dispositivo de monitorización también puede comprender una sonda dispuesta en el fluido de perfusión y/o pulmones que puede proporcionar mediciones en tiempo real de niveles de NO_x, etc. El dispositivo de monitorización 425 puede estar en comunicación con el dispositivo de suministro de NO 445 y/o el dispositivo de

65 suministro de NO 446.

Para medir el NO y/o marcador de NO en el circuito de ventilación, el NO y/o marcador de NO se pueden medir antes de administrar el gas de ventilación a los pulmones y/o después de que el gas de ventilación se administre a los pulmones.

- 5 Para medir uno o más de estos parámetros en los pulmones, se pueden medir NO y/o NO₂ en el gas en los pulmones. También se pueden medir otros parámetros, tales como RVP, PCWP, TAPm y/o GC, o indicadores de daño tisular. Si los parámetros se miden directamente en los pulmones, entonces puede ser ventajoso hacer mediciones en varias localizaciones diferentes en los pulmones debido a que diferentes partes de los pulmones pueden tener diferentes afecciones localizadas. Estas mediciones diferentes se pueden promediar o monitorizar individualmente según cualquiera de los métodos de monitorización descritos en el presente documento.

Basándose en las mediciones del NO y/o marcador de NO en el fluido de perfusión y/o gases de ventilación, la concentración de NO en el gas de ventilación y/o la administración de NO al fluido de perfusión se pueden ajustar según los métodos descritos en el presente documento.

- 15 El fluido de perfusión se puede recircular a través del circuito de perfusión, o algo o todo el fluido de perfusión se puede retirar como parte de una purga o sangrado en el punto 481. Por ejemplo, el fluido sangrado en el punto 481 puede ser un cierto porcentaje volumétrico del fluido en el conducto 480, y puede variar de 0 % (sin sangrado, recirculación completa) hasta 100 % (sangrado completo, sin recirculación). Los porcentajes de sangrado a modo de ejemplo incluyen 0 %, 0,5 %, 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % y 100 % en volumen. En algunas realizaciones, proporcionar un sangrado superior a 0 % puede reducir la formación de subproductos en el fluido de perfusión, tal como la formación de compuestos de NO_x como resultado de la administración de NO al fluido de perfusión.

- 25 Se desvela que además de administrar NO al fluido de perfusión, gas de persuflación y/o gas de ventilación para un órgano *ex vivo*, se puede administrar NO a cualquiera del donante de órganos y/o receptor de órganos para potenciar la probabilidad de éxito para el trasplante de órganos. Por ejemplo, se cree que la administración de óxido nítrico inhalado (NOi) al receptor de órganos reducirá la principal disfunción del injerto. Si se administra NOi al órgano receptor, el NOi se puede administrar antes del trasplante del órgano, durante el trasplante del órgano y/o después del trasplante del órgano. Se desvela que la concentración de NOi administrada al donante y/o receptor pueden estar en el intervalo desde aproximadamente 1 ppm hasta aproximadamente 80 ppm, tal como aproximadamente 1 ppm, aproximadamente 2 ppm, aproximadamente 3 ppm, aproximadamente 4 ppm, aproximadamente 5 ppm, aproximadamente 6 ppm, aproximadamente 7 ppm, aproximadamente 8 ppm, aproximadamente 9 ppm, 10 ppm, aproximadamente 15 ppm, aproximadamente 20 ppm, aproximadamente 25 ppm, aproximadamente 30 ppm, aproximadamente 35 ppm, aproximadamente 40 ppm, aproximadamente 45 ppm, aproximadamente 50 ppm, aproximadamente 60 ppm, aproximadamente 70 ppm, o aproximadamente 80 ppm.

- 40 Referencia en toda esta memoria descriptiva a "una realización", "ciertas realizaciones", "una o más realizaciones" o "una realización" significa que una característica particular, estructura, material o característica descrita a propósito de la realización se incluye en al menos una realización de la invención. Así, apariciones de las expresiones tales como "en una o más realizaciones", "en ciertas realizaciones" o "en una realización" en diversos sitios en toda esta memoria descriptiva no son necesariamente con referencia a la misma realización de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método de conservación de un pulmón *ex vivo* para trasplante, comprendiendo el método:

- 5 perfundir un pulmón con un fluido de perfusión que comprende óxido nítrico (NO) y/o un donante de NO y glóbulos rojos; estando el fluido de perfusión en contacto con un gas, en donde la concentración de NO en el gas suministrado al fluido de perfusión está en un intervalo desde 0,1 ppm hasta 300 ppm; monitorizar la metahemoglobina en el fluido de perfusión; y
- 10 ajustar la cantidad de NO y/o donante de NO proporcionada al pulmón por el fluido de perfusión si los niveles de metahemoglobina alcanzan o superan 12 % como un porcentaje de metahemoglobina con respecto a los glóbulos rojos, en donde ajustar la cantidad de NO proporcionada al pulmón por el fluido de perfusión comprende disminuir una concentración de NO en el gas suministrado al fluido de perfusión.

15 2. El método de la reivindicación 1, en donde el método comprende además ventilar el pulmón con un gas de ventilación que comprende NO, y en donde el pulmón se perfunde y ventila simultánea o secuencialmente.

20 3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la concentración de NO en el gas de ventilación está en un intervalo desde 0,1 ppm hasta 300 ppm; y el método comprende además ajustar la cantidad de NO proporcionada al pulmón por el gas de ventilación si los niveles de metahemoglobina alcanzan o superan 12 % como un porcentaje de metahemoglobina con respecto a los glóbulos rojos, en donde ajustar la cantidad de NO proporcionada al pulmón por el fluido de perfusión comprende disminuir la concentración de NO en el gas suministrado al gas de ventilación.

25 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicha monitorización se realiza continua o intermitentemente y en donde dicho ajuste de la cantidad de NO y/o donante de NO se realiza continua o intermitentemente.

30 5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicha monitorización se lleva a cabo por un dispositivo de monitorización que está en comunicación con un dispositivo de suministro de óxido nítrico que realiza dicho ajuste.

6. El método de la reivindicación 5, en donde el dispositivo de monitorización es una parte de o está integrado con el dispositivo de suministro de óxido nítrico.

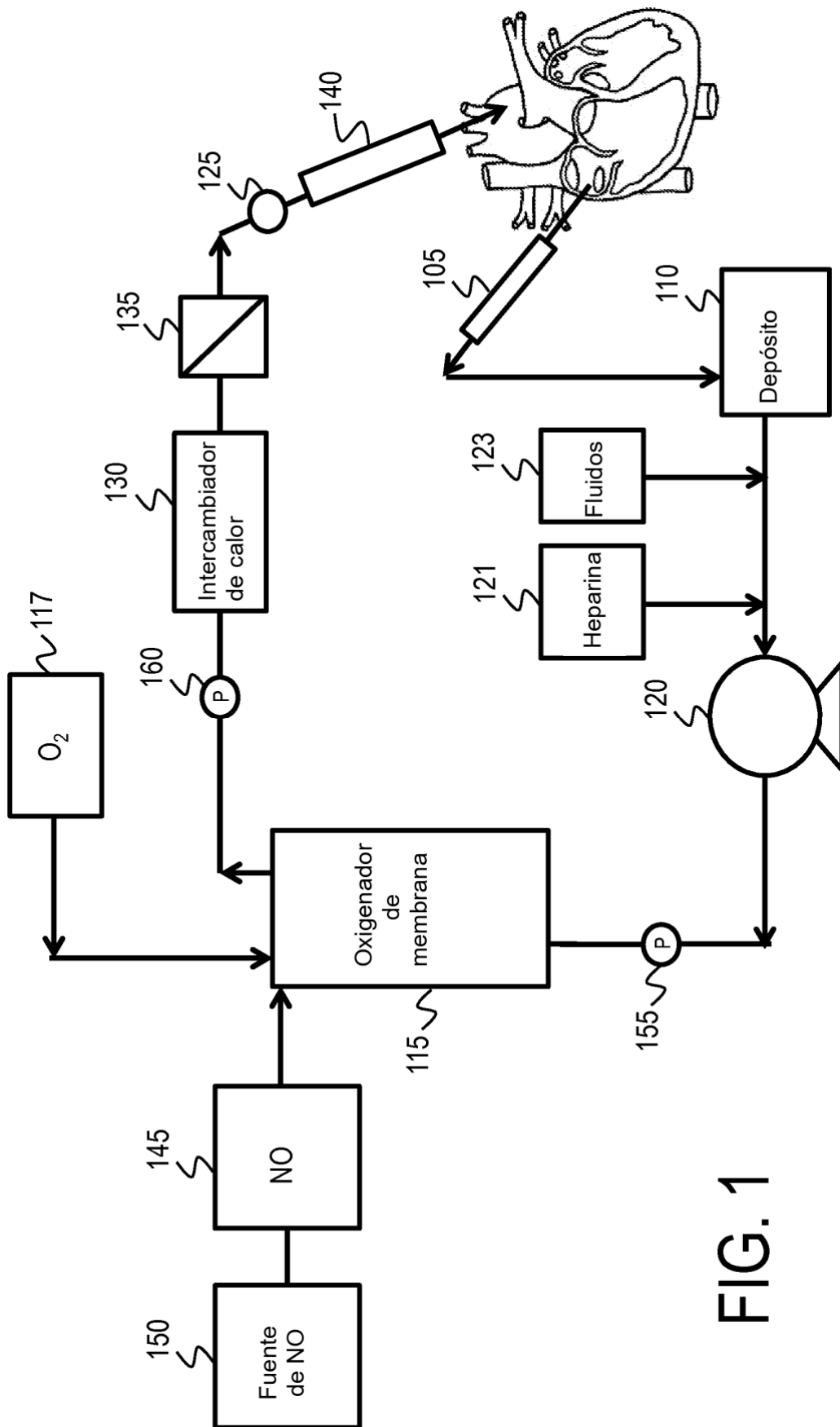


FIG. 1

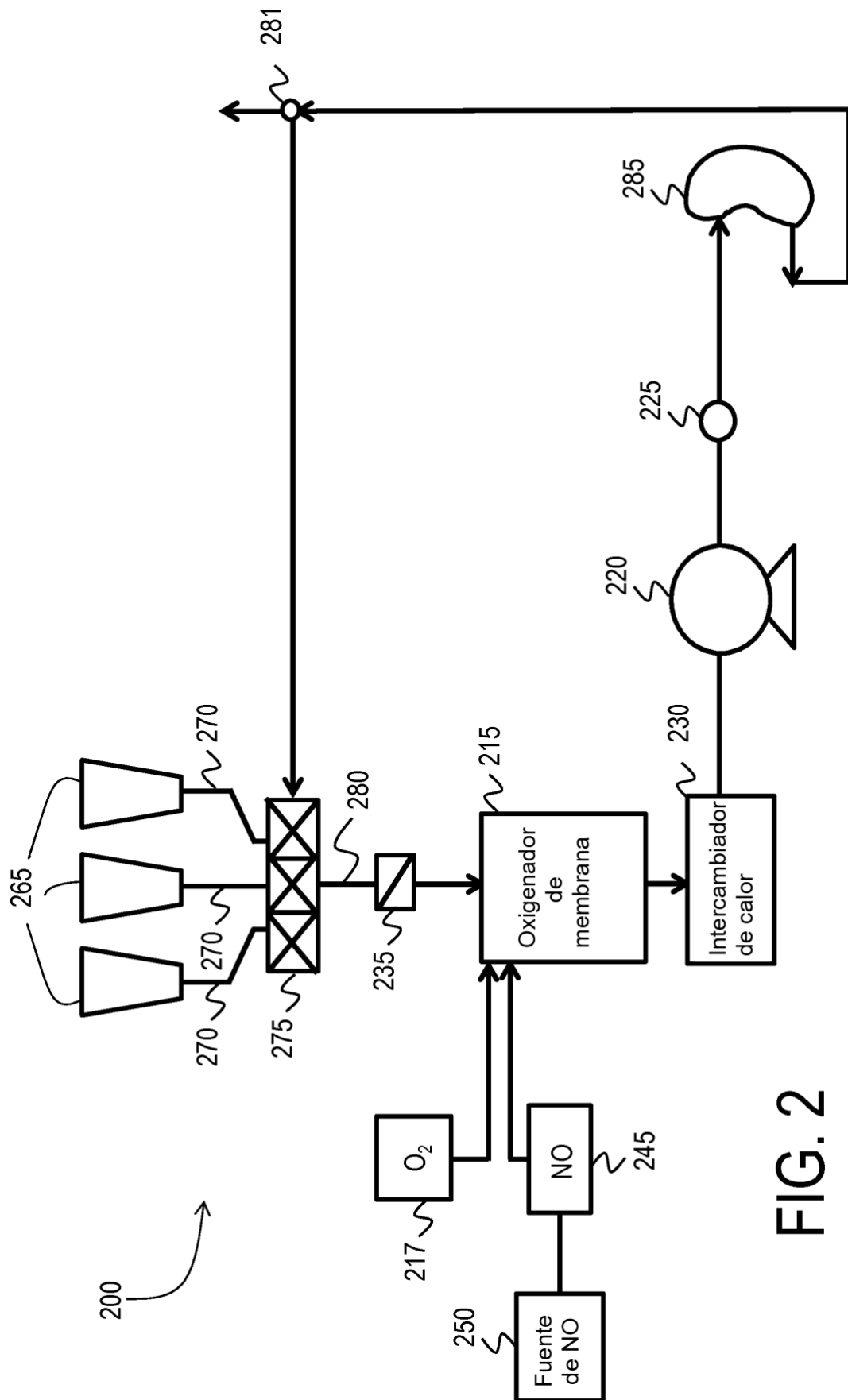


FIG. 2

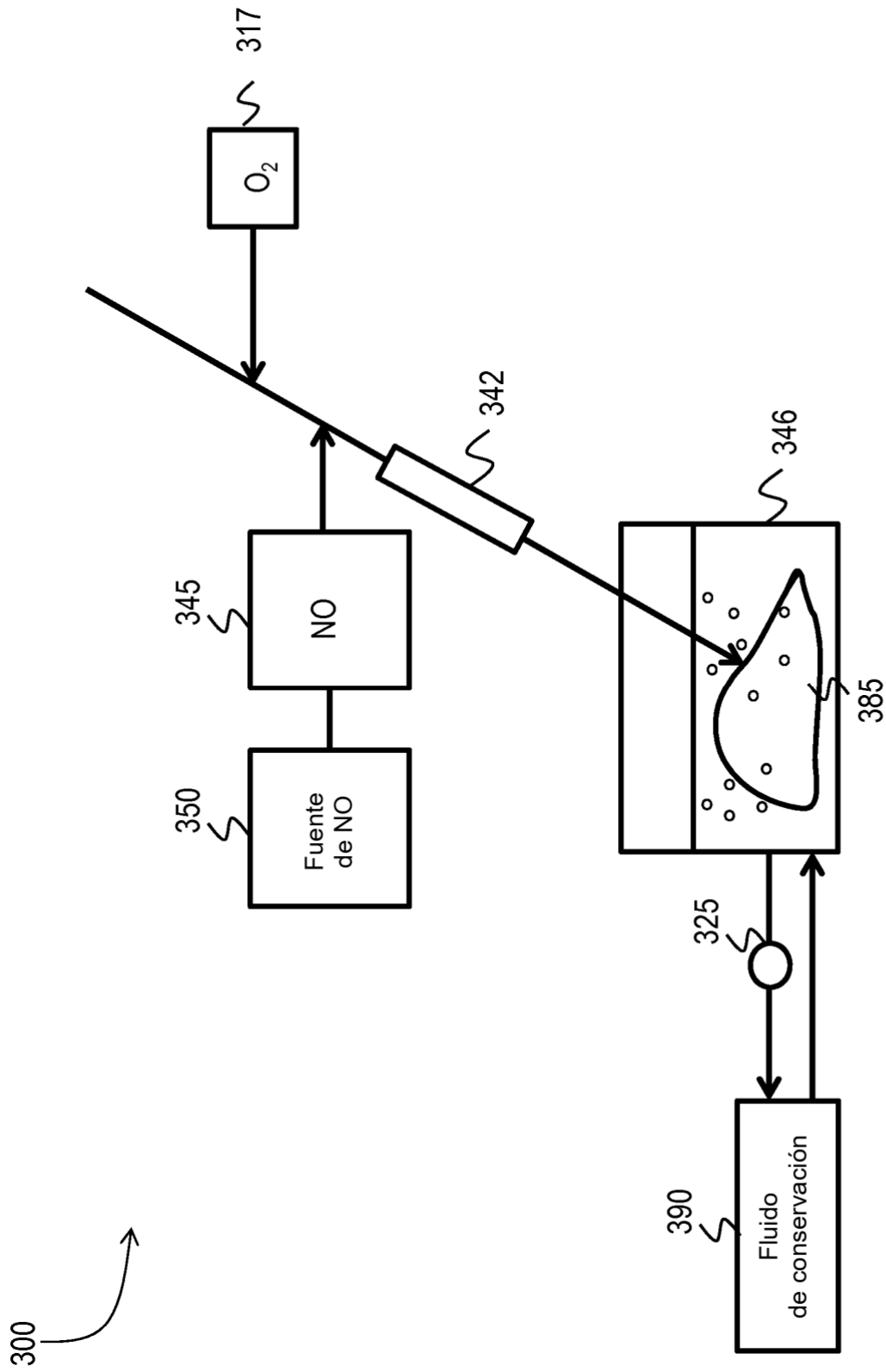


FIG. 3

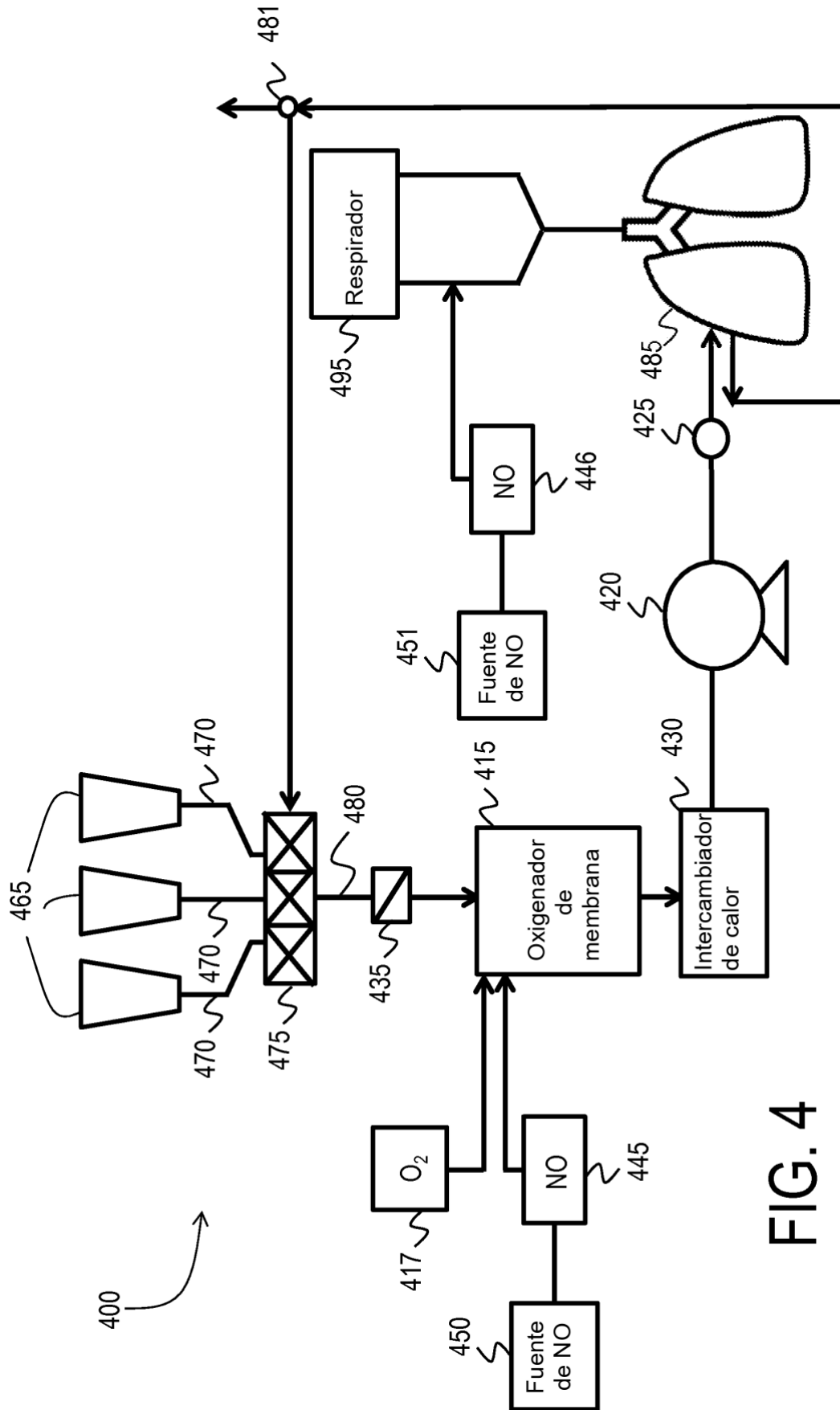


FIG. 4