

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 809 502**

51 Int. Cl.:

A01N 1/02

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2014** **PCT/IB2014/066205**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015** **WO15075669**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2014** **E 14828515 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020** **EP 3071028**

54 Título: **Kit para acondicionamiento y purificación ex-vivo de un órgano explantado**

30 Prioridad:

20.11.2013 IT TO20130944

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

04.03.2021

73 Titular/es:

AFERETICA S.R.L. (100.0%)
Via Spartaco 10
40138 Bologna, IT

72 Inventor/es:

RIMONDI, STEFANO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 809 502 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

Kit para acondicionamiento y purificación ex-vivo de un órgano explantado

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un kit para acondicionamiento y purificación de órganos explantados.

Técnica anterior

10 A pesar del progreso continuo del tratamiento médico, la petición de órganos de donante siempre es más alta que su disponibilidad, debido a los largos tiempos de espera. Además, el porcentaje de órganos explantados que son adecuados para reimplante puede ser bastante bajo, como en el caso de pulmones, en que solamente 20% de los pulmones explantados de donantes se consideran adecuados para trasplante. Otros órganos, como el corazón, el hígado, los riñones y el páncreas, son más adecuados para trasplante; sin embargo, todos ellos, una vez explantados, están sujetos a un mecanismo de deterioro que puede invalidar la probabilidad de éxito del posterior reimplante.

20 El daño de los órganos tiene lugar en tiempos diferentes, por ejemplo, en el período que precede a la muerte cerebral o parada cardíaca del donante potencial, durante el explante del órgano propiamente dicho, durante su conservación y transporte o en el período que precede a la operación de reimplante.

25 La presencia en el órgano de citoquinas inflamatorias, elementos celulares, partes de células y lesión de reperfusión, es decir, lesión de un órgano cuando el suministro de sangre vuelve al órgano después de un período de isquemia o en general después de una falta de oxígeno, son algunos de los principales factores que producen disfunción del órgano una vez trasplantado y fallo del trasplante propiamente dicho.

30 Las citoquinas y los mediadores desempeñan un papel clave en muchos de los procesos implicados en el deterioro de un órgano, tales como la activación adicional de la cascada de citoquinas, la promoción de apoptosis, el aumento de adhesión de leucocitos y la activación de óxido nítrico sintetasa inducible. Todos estos procesos inflamatorios pueden desempeñar un papel muy importante en el deterioro del órgano que se ha observado, incluyendo edema y daño microcirculatorio.

35 En el caso de trasplante de pulmón, el trasplante se realiza a veces usando los pulmones de un donante después de perfusión pulmonar ex vivo (EVLP). Los pulmones explantados y sometidos a dicho proceso son sanos, pero temporalmente se han deteriorado en términos funcionales como resultado de los eventos metabólicos vinculados con la muerte cerebral (por ejemplo, edema, producción de secreciones endobronquiales), haciéndolos inadecuados para trasplante. La técnica de perfusión pulmonar ex vivo consiste esencialmente en purificar los pulmones y los bronquios, extraer el exceso de agua del tejido pulmonar, y aspirar las secreciones de dentro de los bronquios. Al final de este tratamiento, la función de los órganos puede ser evaluada y, por lo tanto, es posible decidir si son adecuados para trasplante.

Se conocen en el mercado varios dispositivos para perfusión ex vivo de un órgano de donante.

45 Vivoline® LS1 es un dispositivo EVLP que consta de dos partes; la primera parte, llamada unidad de evaluación, consta de una bomba de rodillo, una unidad calefactora/refrigeradora y un sistema de circulación de gas. También comprende un medio para poner la presión máxima y el valor del flujo de gas y su temperatura.

50 La segunda parte, llamada cámara pulmonar, consta de un depósito para el órgano, un oxigenador, tubos de conexión y un filtro de leucocitos.

Otro dispositivo para EVLP es XVIVO Organ Chamber que consta de un conjunto de cánulas pulmonares, una arterial y otra venosa, un depósito, un intercambiador de calor, una membrana de oxigenador, y una bomba centrífuga.

55 Otros dispositivos para EVLP se describen en M. A. Roman y colaboradores., "Ex Vivo Lung Perfusion: A Comprehensive Review of the Development and Exploration of Future Trends", Transplantation, Vol. 96, Nº 6, p. 509-518, WO9630111 y WO2007111495.

60 Desventajosamente, dicho equipo no permite la eliminación de residuos celulares, elementos celulares y sustancias inflamatorias que pueden estar presentes en el órgano explantado y por lo tanto fluyen al líquido de perfusión.

65 El artículo de T. Kakishita y colaboradores, "Suppression of Inflammatory Cytokines During Ex vivo Lung Perfusion With an Adsorbent Membrane", The Annals of Thoracic Surgery, Vol. 89, Nº 6, 2010, p. 1773-1779, describe un circuito de perfusión pulmonar ex vivo comprendiendo medios de conexión a y del pulmón, medios de conexión de

fluido, y un medio de separación comprendiendo una membrana adsorbente para extraer citoquinas proinflamatorias perfusadas y un filtro de leucocitos.

Descripción de la invención

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo mejorado para acondicionamiento y purificación ex vivo de órganos. En particular, el objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo para acondicionamiento y purificación ex vivo de órganos capaz de eliminar los residuos de células de órganos, elementos celulares y sustancias inflamatorias que pueden producir disfunción de los mismos y fallo del trasplante.

Dicho objeto se logra con la presente invención, que se refiere a un kit para acondicionamiento y purificación ex vivo de órganos explantados según la reivindicación 1. Se definen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

En particular, la presente invención se refiere a un kit para acondicionamiento y purificación ex vivo de un órgano explantado comprendiendo:

- conexiones de y a dicho órgano;

- medios de conexión de fluido;

- un medio de separación comprendiendo al menos un filtro de fraccionación y un cartucho de absorción (5), en el que dicho filtro de fraccionación tiene un corte del orden de 80.000 a 800.000 Da y está situado hacia arriba de dicho cartucho de absorción. El kit comprende además un filtro de plasma con un diámetro de poro de 0,2 a 0,6 micra, estando colocado dicho filtro de plasma hacia arriba de dicho filtro de fraccionación y dicho cartucho de absorción.

Ventajosamente, la presencia de dicho medio de separación purifica y acondiciona el órgano antes de su reimplante en el receptor.

El kit está destinado al uso con un líquido de perfusión, por ejemplo, un líquido de perfusión comercial, sangre o plasma que, circulando a través del órgano explantado y luego a través del kit de la invención, lo limpia, eliminando citoquinas, mediadores de inflamación, fragmentos de células, elementos celulares (células enteras), por ejemplo, leucocitos, plaquetas y factores de coagulación como factores de Von Willebrand ultragrandes.

El término "filtro de fraccionación" indica un filtro de fibras huecas que tiene un corte del orden de 80.000 a 800.000 Da, hecho, por ejemplo, de un material como polisulfona (PS), poliétersulfona (PES), polimetilmetacrilato (PMMA), poliéter-poliámid (PEPA), copolímero de etileno alcohol vinílico (EVAL). El área superficial es generalmente del rango de 0,8 a 2,4 m². Dicho filtro de fraccionación permite la retención de fragmentos de células y elementos, productos de coagulación (trombos), productos de coagulación y factores de von Willebrand ultragrandes, es decir, con un peso molecular superior a 20.000 Dalton.

El término "corte" indica el peso molecular para el que el coeficiente de tamizado de la membrana (relación entre cantidad filtrada y cantidad contenida en el fluido que entra en el filtro) es inferior a 5%.

En una realización que no forma parte de la presente invención, el filtro de fraccionación puede ser alternativamente un filtro de alta permeabilidad, es decir, con un corte del orden de 45.000 a 80.000 Da.

Dicho filtro de fraccionación permite la discriminación de los compuestos presentes en el líquido de perfusión en base a las dimensiones por medio de exclusión física, reteniendo las partículas más grandes y permitiendo que las citoquinas pasen a su través.

El término "cartucho de absorción" indica un cartucho de absorción producido insertando en un alojamiento rígido o semirrígido una resina sintética, preferiblemente hidrófoba, por ejemplo, una resina de agarosa, una resina de copolímero de estireno-divinilbenceno, una resina acrílica conteniendo al menos un grupo funcional seleccionado del grupo que consta de grupo carboxílico, grupo tiol y grupo aldehído. Dichas resinas también pueden ser modificadas para que contengan ligandos de afinidad como anticuerpos, glicoproteínas, proteínas de fusión o péptidos para promover la unión específica de citoquinas o moléculas inflamatorias en la resina. El diámetro de las perlas de resina en el cartucho de absorción, modificado, si es necesario, con ligandos de afinidad, es del rango de 100 a 600 micras.

El término "dimensión de poro" indica la dimensión que permite el paso de citoquinas y es el doble de grande que la longitud de las citoquinas en su configuración tridimensional. En general, la dimensión de los poros es del rango de 50 a 500 Angstrom.

El cartucho de absorción permite la retención de las sustancias inflamatorias tales como la interleucina 1 beta (IL1β), la interleucina 6 (IL6), la interleucina 17 (IL17), la interleucina 33 (IL33), el factor de necrosis de tumor alfa (TNFα), el receptor ST2, la angiopoietina-2 (Ang2), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor inhibidor de la

migración de macrófagos (MIF), las metaloproteinasas MM3, MM9 y MM12, y los ligandos correlacionados con la familia de los linfomas de células B del gen-2 (Bcl-2).

El término "filtro de plasma" indica un filtro de fibras huecas hecho de un material tal como polietileno, acetato de celulosa, polipropileno, polisulfona o polimetacrilato. El diámetro de poro de dicho filtro de plasma es del rango de 0,2 a 0,6 micra. El área superficial es generalmente del rango de 0,2 a 0,8 m². El filtro de plasma permite la retención de fragmentos y elementos celulares.

El término "hemofiltro" indica un filtro con corte por debajo de 60.000 Dalton.

El término "filtro de leucocitos" indica un elemento capaz de retener leucocitos. El material sorbente puede constar de polisulfona hidrófila o hidrófoba, acetato de celulosa, tereftalato de polietileno, poliarilato y poliésteres en general.

Dicho filtro de leucocitos permite la retención de leucocitos, microagregados y plaquetas.

El órgano y el medio de separación están unidos formando un circuito mediante medios de conexión de fluido. Estos se hacen de materiales biocompatibles, con el fin de evitar fenómenos no deseados como activación de los factores de coagulación, por ejemplo, son conductos hechos de cloruro de polivinilo (PVC).

En particular, el órgano está conectado a los medios de conexión de fluido mediante medios de conexión, por ejemplo, cánulas, que permiten el transporte del líquido de perfusión de y al órgano.

Breve descripción de los dibujos

Realizaciones no limitadoras de la presente invención se describirán ahora con referencia a los dibujos acompañantes, en los que:

La figura 1 ilustra esquemáticamente un kit para acondicionamiento y purificación de órganos explantados según una primera realización útil para la comprensión de la invención.

La figura 2 ilustra esquemáticamente un kit alternativo para acondicionamiento y purificación de órganos explantados según una segunda realización de la invención.

Mejor modo de llevar a la práctica la invención

Según una primera realización que es útil para la comprensión de la invención, se proporciona un kit para acondicionamiento y purificación ex-vivo de un órgano explantado comprendiendo un cartucho de absorción 5 y un filtro de fraccionación 4 hacia arriba del cartucho de absorción 5 con referencia a la dirección de circulación del líquido de perfusión establecida por la bomba.

Con referencia a la figura 1 se representa un primer ejemplo de realización del kit 1 según la primera realización.

El kit 1 está adaptado para ser conectado por medio de cánulas 12 al órgano que, después del explante, se coloca dentro de una cámara de alojamiento 11. Las cánulas 12 están conectadas, a su vez, a un sistema de conductos 21 para formar un circuito que permite la circulación del líquido de perfusión dentro del kit 1.

En particular, la cánula 12a está conectada en un lado a la arteria del órgano y, en el otro lado, por medio del conducto 24a, a una bomba 3 que tiene la tarea de mantener el flujo de circulación deseado del líquido de perfusión dentro del circuito. Dicha bomba puede ser, por ejemplo, una bomba peristáltica o una bomba centrífuga.

El conducto 24b hacia abajo de la bomba 3 conecta la salida de la bomba 3 a un filtro de fraccionación 4. Dicho filtro de fraccionación 4 está provisto de una descarga 6 para permitir la eliminación del filtrado conteniendo fragmentos de células, por ejemplo. Con este filtro, leucocitos, fragmentos de células y productos de coagulación grandes son eliminados del líquido de perfusión, pero no las citoquinas y los mediadores de inflamación.

El conducto 24c conecta el filtro de fraccionación 4 al cartucho de absorción 5, dentro del que tiene lugar la adsorción de las citoquinas y los mediadores de inflamación.

En la salida del cartucho de absorción 5, el conducto 24d vuelve a transportar el líquido de perfusión al órgano por medio de la cánula 12b.

Ventajosamente, el cartucho de absorción 5 quita por interacción química las sustancias inflamatorias con dimensiones más pequeñas que las de los poros del filtro de fraccionación 4 y que por lo tanto podrían seguir estando presentes en el líquido de perfusión que sale del filtro.

Según la invención, en una segunda realización, ilustrada en la figura 2, el kit 1 para acondicionamiento y purificación de un órgano explantado comprende además un filtro de plasma 7 situado hacia arriba con respecto al filtro de fraccionación 4. En particular, la cánula 12a está conectada en un lado a la arteria del órgano y en el otro lado, mediante el conducto 25a, a una bomba 3.

5 Un conducto 25b conecta la salida de la bomba 3 a un filtro de plasma 7. El filtro de plasma 7 separa la parte de corpúsculos originalmente presente en el líquido de perfusión o que puede haber sido extraída del órgano que experimenta acondicionamiento después de la purificación. En particular el filtro de plasma 7 divide el líquido de perfusión en dos fracciones: una primera fracción sin parte de corpúsculos y una segunda fracción rica en la parte de corpúsculos. La primera fracción sin la parte de corpúsculos es transportada mediante el conducto 25c al filtro de fraccionación 4 y desde él, mediante el conducto 25d, al cartucho de absorción 5.

Desde aquí el fluido de perfusión es transportado al punto de conexión 8 mediante el conducto 25f.

15 La segunda fracción rica en la parte de corpúsculos que sale del filtro de plasma 7 es transportada mediante el conducto 25e directamente al punto de conexión 8. En el punto de conexión 8, la primera fracción y la segunda fracción se vuelven a unir y son transportadas al órgano mediante el conducto 25g y la cánula 12b.

20 Ventajosamente, la presencia del filtro de plasma 7 hacia arriba del filtro de fraccionación 4 permite la separación del componente de corpúsculos presente en el líquido de perfusión evitando la obstrucción del filtro de fraccionación 4.

El kit 1 según la invención puede comprender además un filtro de leucocitos que puede estar colocado hacia arriba de la bomba o inmediatamente antes del retorno al órgano, es decir, inmediatamente antes de la cánula 12b.

25 Ventajosamente, la presencia del filtro de leucocitos permite la extracción de cualesquiera leucocitos presentes en el líquido de perfusión.

REIVINDICACIONES

1. Un kit (1) para acondicionamiento y purificación ex vivo de un órgano explantado, comprendiendo:

5 - medios de conexión a y de dicho órgano (12);

- medios de conexión de fluido (2);

10 - un medio de separación comprendiendo al menos un filtro de fraccionación (4) y un cartucho de absorción (5), donde dicho filtro de fraccionación (4) tiene un corte en el rango de 80.000 a 800.000 Da y está colocado hacia arriba de dicho cartucho de absorción (5); y

15 - un filtro de plasma (7) con un diámetro de poro de 0,2 a 0,6 micra, estando colocado dicho filtro de plasma (7) hacia arriba de dicho filtro de fraccionación (4) y dicho cartucho de absorción (5).

2. Un kit según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho filtro de fraccionación (4) es un filtro hecho de un material seleccionado del grupo que consta de polisulfona, poliétersulfona, polimetilmetacrilato, poliéter poliamida, copolímero de etileno alcohol vinílico.

20 3. Un kit según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho cartucho de absorción (5) tiene un diámetro de las perlas de resina en el rango de 100 a 600 micras.

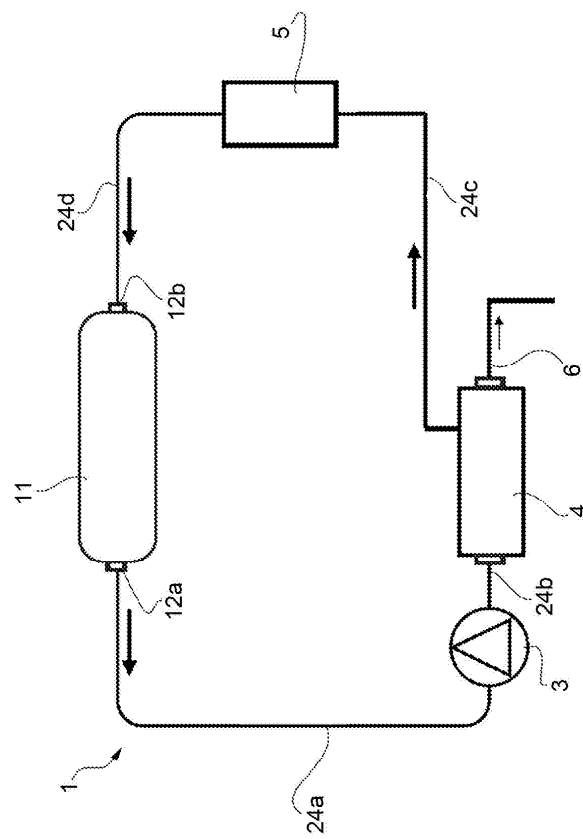
25 4. Un kit según la reivindicación 3, **caracterizado porque** dicho cartucho de absorción (5) comprende al menos una resina sintética hidrófoba seleccionada del grupo que consta de una resina de agarosa, una resina de copolímero de estireno-divinilbenceno y una resina acrílica conteniendo al menos un grupo funcional seleccionado del grupo que consta de grupo carboxílico, grupo tiol y grupo aldehído.

30 5. Un kit según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho filtro de plasma (7) es un filtro hecho de un material seleccionado del grupo que consta de polietileno, acetato de celulosa, polipropileno, polisulfona y polimetacrilato.

6. Un kit según alguna de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo además una bomba (3).

35 7. Un kit según la reivindicación 6, **caracterizado porque** dicha bomba (3) está colocada hacia arriba de dicho medio de separación.

FIG. 1



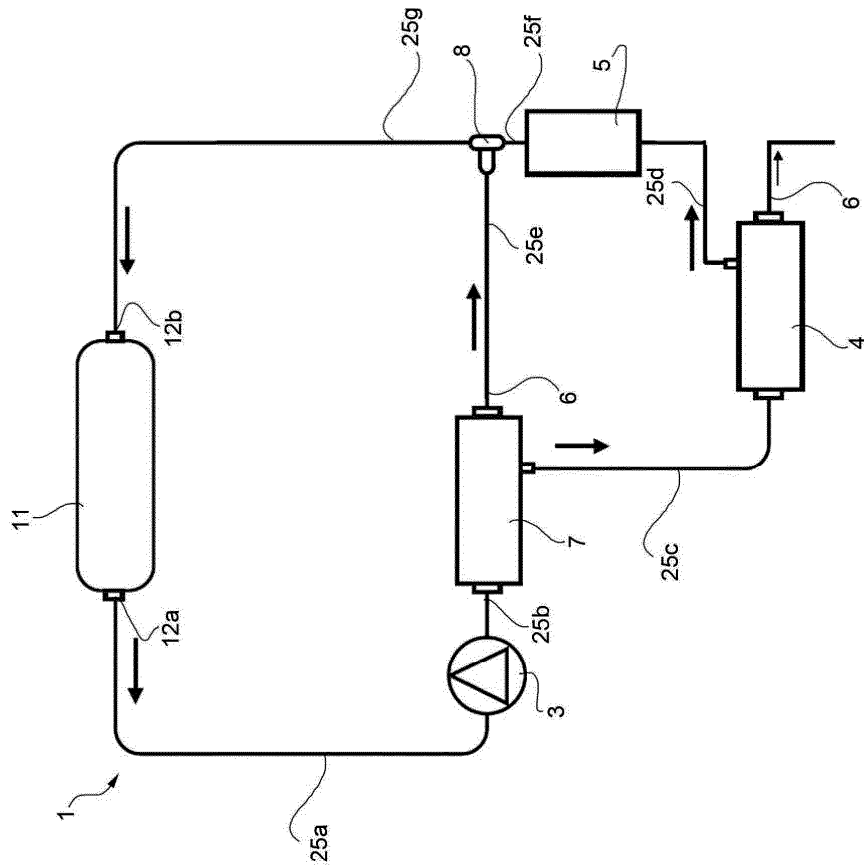


FIG. 2