



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 365 136**

(51) Int. Cl.:
A61M 1/34 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04720673 .5**

(96) Fecha de presentación : **15.03.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1603609**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.12.2005**

(54) Título: **Dispositivo de tratamiento de sangre con extracción selectiva de solutos.**

(30) Prioridad: **17.03.2003 FR 03 03257**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.09.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.09.2011

(73) Titular/es: **GAMBRO LUNDIA AB.**
Magistratsvägen 16
22 643 Lund, SE

(72) Inventor/es: **Chevallet, Jacques;**
Mercier, Guy;
Rada, Hiram y
Monchi, Mehran

(74) Agente: **No consta**

ES 2 365 136 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

5 Dispositivo de tratamiento de sangre con extracción selectiva de solutos.

Campo de la invención

10 El objeto de la presente invención es la filtración de sangre con el fin de separar y extraer selectivamente moléculas de tamaño elegido por medio de sistemas extracorporales para la separación de sustancias.

Tales sistemas se utilizan para el tratamiento de sangre que comprende solutos de masa molecular diferente. Tales sustancias son, a modo de ejemplo, urea de una masa molecular de 60 dalton, fosfato (96-97 dalton), creatinina (113 dalton), vitamina B₁₂ (1355 dalton), inulina (5200 dalton), beta 2-microglobulina (12.000 dalton), albúmina (58.000 dalton).

Se denominarán en adelante moléculas de pequeño tamaño a las moléculas cuya masa molecular es inferior a aproximadamente 2.000 dalton, moléculas de masa mediana a las moléculas cuya masa molecular está comprendida entre 2.000 y 50.000 dalton y moléculas de masa grande a las moléculas cuya masa molecular es superior a 50.000 dalton (las proteínas, por ejemplo).

Estado de la técnica

25 Tales sistemas son a menudo sistemas de membrana extracorporal para la separación de solutos de masa inferior a la albúmina aplicados a tratamientos de insuficiencia renal.

Siempre se han intentado avances especialmente para mejorar el aclaramiento, para disminuir la duración de tratamiento

30 Se conoce a partir del documento WO96/28198 un circuito de separación por tamaño de dos fases basado en la tecnología de filtración y los equipos de diálisis disponibles para el tratamiento de insuficiencia renal aguda, que se dice que puede ofrecer eliminación en una única pasada del virus libre (y que presenta una constante de tiempo de aproximadamente de 10 a 15 minutos para el aclaramiento sistémico): un circuito de este tipo presenta un subcircuito de recirculación cerrado (véase, por ejemplo, la figura 2).

Al mismo tiempo, el circuito representado en el documento WO96/28198 muestra una línea, referenciada mediante el número 17, que es una línea de entrada (que permite que el líquido entre en la unidad 13 de tratamiento): por lo tanto, una línea de este tipo no es una "línea de descarga" de la unidad de tratamiento.

40 y para hacer que tales sistemas sean más sencillos y menos caros. Se recuerda que el aclaramiento de un soluto es la tasa de soluto en la sangre limpia para un volumen dado.

45 En el campo de la diálisis, las primeras membranas utilizadas eran muy permeables a pequeños solutos de un tamaño hasta 200 dalton. El aclaramiento de los pequeños solutos depende de la permeabilidad y la capacidad de difusión de la membrana utilizada.

La falta de permeabilidad de las primeras membranas para determinados solutos de tamaño molecular mediano en el intervalo de las vitaminas B₁₂ (1355 dalton) se ha considerado responsable de la aparición de neuropatías múltiples urémicas.

Respecto a la mejora del aclaramiento de moléculas medianas, una primera solución era añadir al flujo difusivo a través de la membrana un flujo convectivo utilizando membranas de flujo elevado con un punto de corte ("cut off" en inglés) de tamaño molecular de 40.000 dalton. Se recuerda que el punto de corte de una membrana se define por el tamaño molecular en el que solamente el 10% de los solutos pasan a través de la membrana.

60 Pero los problemas encontrados durante la puesta en práctica de esta solución son la dificultad de controlar la tasa de ultrafiltración obtenida por el flujo convectivo, y la pérdida elevada de componentes útiles del plasma tales como hormonas, vitaminas y aminoácidos.

Una segunda solución relativa a la mejora del aclaramiento de moléculas medianas ha sido entonces la hemofiltración, es decir, un procedimiento puramente convectivo de eliminación de solutos mediante la membrana. Pero un procedimiento de este tipo extrae mucho líquido y necesita en compensación una dilución de líquido estéril en predilución y/o en postdilución y la utilización de una membrana muy permeable a los solutos de tamaño molecular que llega a 40.000 dalton. Sin embargo, en modo puramente convectivo el aclaramiento depende del modo de dilución (pre o postdilución), del caudal de la sangre y del caudal del producto de infusión. Con una

hemofiltración convencional, el aclaramiento de las moléculas pequeñas es inferior al obtenido en modo de hemodiálisis. Este aclaramiento en modo de hemofiltración podría alcanzar el de la hemodiálisis si se aumenta el caudal del producto de infusión, el caudal sanguíneo y la superficie de membrana. Pero todo esto no es práctico, aumenta el coste del tratamiento y provoca la pérdida de aminoácidos y de hormonas. Además, el caudal sanguíneo es limitado, especialmente para los pacientes que tienen un acceso sanguíneo pequeño.

Respecto al aclaramiento de las moléculas pequeñas, cuando se ha constatado que este aclaramiento en modo de hemofiltración era limitado, se han combinado los dos fenómenos de hemofiltración y de hemodiálisis. Esta técnica simultánea para una misma membrana se conoce con el nombre de hemodiafiltración. Pero los problemas constatados son la dificultad del control preciso del flujo de hemofiltración, la pérdida elevada de hormonas y de aminoácidos, la complejidad del sistema, las grandes cantidades de líquido estéril y de dializado necesarias y por consiguiente el coste de un tratamiento de este tipo.

Así, la utilización de un solo filtro que trabaja en modos operativos diferentes no siempre resolvía especialmente los problemas de pérdidas de moléculas de un determinado tamaño y de coste del tratamiento.

Entonces los doctores J.C. Kingswood y F.D. Thompson han realizado una propuesta. Tenía como objeto una hemofiltración continua sin líquido de reinyección: el tratamiento del ultrafiltrado se garantizaba mediante una segunda membrana que también funcionaba en ultrafiltración espontánea. La figura 1 representa el dispositivo de diálisis derivado de esta propuesta.

Se trata de tratar un primer ultrafiltrado procedente de una primera membrana de fibras huecas mediante el paso a través de una segunda membrana de fibras huecas en modo de ultrafiltración. Se efectúa una primera ultrafiltración a través de una primera membrana de flujo elevado y no permeable a las moléculas de masa molecular superior a 10.000 dalton. El tamaño de los orificios a través de la segunda membrana es más pequeño que el de la primera.

Tal como se indica en la figura 1, a la salida de la primera membrana, el líquido no filtrado que contiene principalmente moléculas de masa grande se vuelve a reinyectar al paciente. El primer ultrafiltrado que contiene moléculas de masa pequeña y mediana se filtra a través de la segunda membrana. El líquido no filtrado por la segunda membrana que contiene principalmente moléculas de masa mediana se recoge en una bolsa de desecho. El segundo ultrafiltrado que contiene principalmente moléculas de masa pequeña se reinyecta en postdilución en la línea venosa del paciente.

Esto permite no consumir demasiado líquido estéril en postinyección, y reinyectar al paciente un líquido que contiene pocas partículas de tamaño mediano.

Pero se ha constatado una pérdida elevada de nutrientes, aminoácidos, glucosa y vitaminas; y el aclaramiento de los iones pequeños como el potasio no es bueno.

Asimismo, se ha realizado otro dispositivo en diálisis. Se ha considerado que las moléculas urémicas que deben eliminarse tenían una masa molecular inferior a 200 dalton y una masa molecular comprendida entre 10.000 y 40.000 dalton.

Esta consideración era el origen de la realización de un dispositivo que comprende tres filtros, representado en la figura 2. Un primer filtro presenta un punto de corte de aproximadamente 40.000 dalton. La sangre pasa a través de este primer filtro y produce en salida un primer filtrado que contiene moléculas medianas y pequeñas, es decir, moléculas de masa molecular inferior a 40.000 dalton. Los solutos de masa comprendida entre 10.000 y 40.000 dalton se eliminan a continuación mediante ultrafiltración a través del filtro 2 que tiene un punto de corte inferior a 10.000 dalton. A continuación el segundo filtrado se trata en hemofiltración con una membrana que tiene un punto de corte de aproximadamente 200 dalton. Así, el filtrado purificado que contiene los solutos entre 200 y 10.000 dalton se retorna en postinfusión hacia el paciente que recibe también las moléculas de masa superior a 40.000 dalton.

Pero el aclaramiento de todos los solutos depende de la tasa de ultrafiltración en el filtro 1, que no puede ser superior al 30% del flujo sanguíneo, lo que es un valor pequeño en comparación con la hemodiálisis convencional. Asimismo el coste es elevado.

Por último, la patente US 6.193.681 describe un aparato para tratar la septicemia en la sangre representado en la figura 3. La sangre pasa por un dispositivo de irradiación con ultravioleta, después a través de un hemoconcentrador antes de reinyectarse en el paciente. Un circuito secundario se acopla a una segunda salida del hemoconcentrador por el que el fluido saliente pasa a través de un filtro, después un módulo de membrana y una fuente de dilución antes de inyectarse aguas arriba del hemoconcentrador.

Por otro lado, existe un problema equivalente para la plasmaféresis. La plasmaféresis de intercambio terapéutico se practica en un paciente cuyo plasma contiene una o varias sustancias nocivas o tóxicas.

La eliminación de los solutos del plasma se efectúa según el mismo principio que la eliminación de los solutos de la sangre, siendo una diferencia la masa molecular más grande de los solutos que deben extraerse del plasma.

Así, se han encontrado problemas recurrentes durante la realización de los dispositivos de la técnica anterior:

el consumo elevado del líquido de perfusión,

la pérdida elevada de nutrientes, de aminoácidos, de glucosa y de vitaminas,

el aclaramiento pequeño de los solutos,

el coste del dispositivo que comprende varios filtros y bombas.

El problema planteado por la solicitud es eliminar selectivamente moléculas por intervalo(s) de masa molecular con un buen aclaramiento y consumir poco líquido estéril. Por ejemplo, para pacientes en estado de septicemia, se desea eliminar muchas moléculas de tamaño mediano al tiempo que se mantiene una eliminación correcta de moléculas de masa pequeña. Se recuerda que la septicemia se caracteriza por descargas importantes y repetidas de gérmenes patógenos que aparecen a partir de un foco primitivo.

Un problema secundario sería la adaptación óptima de un sistema de este tipo a una terapia de larga duración practicada en cuidados intensivos sin riesgo de obturación de los filtros. La adaptación se efectuaría mediante la elección de los modos de funcionamiento de los diferentes filtros, la utilización y la colocación oportuna de medios de regulación de caudal, caudales controlados, y la arquitectura hidráulica de las líneas.

Descripción de la invención

Para solucionar el problema planteado se prevé, según la invención, un dispositivo de tratamiento extracorporeal de sangre tal como el reivindicado.

También se describe, aunque no forma parte de la invención, un procedimiento de tratamiento extracorporeal de sangre para la puesta en práctica en un dispositivo de tratamiento extracorporeal de sangre que comprende un intercambiador 1 al que se acoplan una línea 10 de entrada de la sangre y una línea 11 de salida de la sangre, y una unidad 21 de tratamiento, comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas: enviar la sangre a la línea 10 de entrada conectada al intercambiador 1, efectuar una primera filtración de la sangre a través del intercambiador 1 produciendo un primer filtrado, efectuar al menos una segunda filtración del primer filtrado a través de la unidad 21 de tratamiento produciendo un segundo filtrado, reenviar el segundo filtrado a la línea 10 de entrada para efectuar una predilución de la sangre que va a tratarse, enviar la sangre en la salida del intercambiador 1 hacia la línea 11 de salida.

Otras características de la invención se pondrán de manifiesto tras la lectura de la siguiente descripción.

Breve descripción de los dibujos

Se hará referencia a los dibujos adjuntos en los que:

la figura 1 representa el estado de la técnica relativo a la utilización de dos filtros con puntos de corte diferentes y con una reinyección en postdilución;

la figura 2 representa el estado de la técnica relativo a la utilización de tres filtros con puntos de corte diferentes y con una reinyección en postdilución;

la figura 3 representa el estado de la técnica de la patente US 6.193.681;

las figuras 4 a 9 son representaciones esquemáticas del dispositivo de tratamiento de líquido fisiológico según la invención, así como variantes de realización;

las figuras 10 y 11 representan los resultados estimados en cuanto al aclaramiento en función del tamaño molecular de los solutos para dos configuraciones de dispositivo según la invención.

Descripción detallada de la invención

La figura 4 representa de manera esquematizada el principio de la invención: el paso de la sangre por una línea de entrada, su entrada en un intercambiador y su salida del intercambiador hacia una línea de salida, así como el tratamiento del primer filtrado mediante una unidad de tratamiento y la inyección del líquido en la salida de la unidad de tratamiento en predilución en la línea arterial. Puede verse este concepto como una "cascada" de filtración con

inyección del filtrado final en predilución del circuito: un primer filtrado se filtra por segunda vez, y el segundo filtrado se inyecta en la entrada del primer filtro, o en "predilución".

La figura 5 representa el dispositivo de tratamiento extracorporeal de sangre de la invención que comprende un intercambiador 1 que comprende una primera entrada 2 para la sangre que va a tratarse, una primera salida 4 de fluido y una segunda salida 5 de fluido, una línea 10 de entrada de la sangre que va a tratarse o línea arterial conectada a la primera entrada 2 del intercambiador 1, una línea de salida de la sangre o línea 11 venosa conectada a la primera salida 4 del intercambiador 1. Una unidad 21 de tratamiento comprende una primera entrada 22 de fluido y una primera salida 24 de fluido, la segunda salida 25 del intercambiador 1 está en comunicación de fluido con la primera entrada 22 de la unidad 21 de tratamiento, y la primera salida 24 de la unidad 21 de tratamiento está en comunicación de fluido con la línea 10 de entrada.

La comunicación de fluido entre la primera entrada 22 de la unidad 21 de tratamiento y la segunda salida 5 del intercambiador 1 se efectúa mediante una canalización 12.

El intercambiador 1 puede comprender una membrana 6 semipermeable que lo divide en una primera cámara 7 y una segunda cámara 8. La primera entrada 2 del intercambiador está en comunicación de fluido con la primera cámara 7 del intercambiador y la primera salida 4 del intercambiador está en comunicación de fluido con la primera cámara 7 del intercambiador y la segunda salida 5 del intercambiador está en comunicación de fluido con la segunda cámara 8 del intercambiador.

La línea 10 de entrada de la sangre denominada "línea arterial" conectada a la primera entrada 2 del intercambiador 1, la línea 11 de salida de la sangre denominada "línea venosa" conectada a la primera salida 4 del intercambiador y la primera cámara 7 del intercambiador forman parte de un circuito extracorporeal de tratamiento de sangre.

En un modo de realización representado en la figura 6, el intercambiador 1 puede comprender una segunda entrada 3 en comunicación de fluido con la segunda cámara 8 y en comunicación de fluido con una primera fuente 9 de líquido de diálisis. En este modo de funcionamiento, la sangre y el líquido de diálisis circulan en sentido inverso en cada una de las dos cámaras.

La figura 5 representa la unidad 21 de tratamiento con una membrana 26 semipermeable que la divide en una primera cámara 27 y una segunda cámara 28.

Asimismo, la unidad 21 de tratamiento puede comprender una segunda salida 25 de fluido.

Asimismo, la primera salida 24 de la unidad 21 de tratamiento está en comunicación de fluido con la primera cámara 27 de la unidad 21 de tratamiento y la segunda salida 25 de la unidad 21 de tratamiento está en comunicación de fluido con la segunda cámara 28 de la unidad 21 de tratamiento.

De manera alternativa, la primera entrada 22 de la unidad 21 de tratamiento puede estar en comunicación de fluido o bien con la segunda cámara 28 de la unidad 21 de tratamiento o bien con la primera cámara 27 de la unidad 21 de tratamiento.

La segunda salida 25 de la unidad 21 de tratamiento está en comunicación de fluido con una primera línea 30 de descarga de líquido usado, pudiendo dicha primera línea 30 de descarga conectar la segunda salida 25 de la unidad 21 de tratamiento a un colector o a un primer depósito 31 de líquido usado.

La unidad 21 de tratamiento también puede comprender una segunda entrada 23, estando la segunda entrada 23 en comunicación de fluido con la segunda cámara 28 y con una segunda fuente 29 de líquido de diálisis. En este modo de funcionamiento de la unidad de tratamiento representada en la figura 7, el líquido de diálisis circula en sentido contrario con respecto al líquido fisiológico que llega por la primera entrada 22.

El intercambiador 1 y la unidad 21 de tratamiento tienen características diferentes. En efecto, la membrana 6 del intercambiador 1 puede ser una membrana de flujo elevado y la membrana 26 de la unidad 21 de tratamiento puede ser una membrana de poco flujo.

Una membrana de poco flujo tiene poca permeabilidad al agua. El coeficiente de ultrafiltración está aproximadamente entre 2 y 10 mL/h,mmHg,m². Una membrana de flujo elevado tiene una permeabilidad al agua más elevada. El coeficiente de ultrafiltración está aproximadamente entre 20 y 50 mL /h,mmHg,m².

El intercambiador o la unidad de tratamiento puede comprender una membrana de fibras huecas (también se habla de filtro capilar) o una membrana de fibras planas, es decir, de placas.

Asimismo, la permeabilidad a las moléculas de la membrana 6 del intercambiador 1 es superior a la permeabilidad a las moléculas de la membrana 26 de la unidad 21 de tratamiento al menos por encima de una determinada masa molecular.

- Más particularmente, puede definirse una relación o una diferencia entre los puntos de corte de la primera membrana y de la segunda membrana. Así, puede considerarse que la relación del punto de corte de la primera membrana respecto al punto de corte de la segunda membrana es inferior o igual a 3. De otra manera, puede considerarse que la diferencia de punto de corte entre la primera membrana y la segunda membrana está comprendida entre 20.000 y 30.000 dalton. Puede concebirse que el punto de corte de la primera membrana sea inferior o igual a 40.000 dalton, que el punto de corte de la segunda membrana sea inferior o igual a 10.000 dalton. En un modo utilizado el punto de corte de la primera membrana es aproximadamente igual a 40.000 dalton y el punto de corte de la segunda membrana es aproximadamente igual a 10.000 dalton.
- Para reinfundir agua al paciente en tratamiento, puede acoplarse en la línea 11 de salida una línea 50 de postdilución conectada a una primera fuente 51 de líquido estéril y/o en la línea 10 de entrada una línea 60 de predilución conectada a una segunda fuente 61 de líquido estéril.
- Una canalización 40 pone en comunicación de fluido la primera salida 24 de la unidad 21 de tratamiento y la primera entrada 2 del intercambiador 1.
- La línea 60 de predilución puede acoplarse directamente en dicha canalización 40 o directamente en la línea 10 de entrada.
- Las diferentes fuentes 51, 61 de líquido estéril pueden ser bolsas de líquido estéril y/o pueden obtenerse mediante una preparación en línea de líquido estéril a partir del agua de la red hídrica.
- En la aplicación de la presente invención al caso particular de la plasmaféresis, representado en la figura 9, el intercambiador es un plasmafiltro. El plasmafiltro tiene un punto de corte comprendido entre un millón y cinco millones de dalton.
- También en este caso, el intercambiador o la unidad de tratamiento puede comprender una membrana de fibras huecas (también se habla de filtro capilar) o una membrana de fibras planas, es decir, de placas.
- Asimismo, la unidad 21 de tratamiento comprende una unidad que puede fijar al menos una sustancia dada. Puede ser un cartucho de adsorción, un reactor, por ejemplo, una célula de electroforesis.
- La unidad de tratamiento puede comprender una membrana 26 semipermeable que la divide en una primera cámara 27 que comprende una primera salida 24 y una segunda cámara 28 que comprende una primera entrada 22 y una segunda salida 25. La segunda salida se conecta a una línea de descarga. La unidad de tratamiento puede tener un punto de corte inferior o igual a 250.000 dalton.
- El punto de corte podrá ser inferior o igual a 200.000 dalton.
- La unidad de tratamiento puede tener un punto de corte tal que la membrana deje pasar el 100% de las moléculas de albúmina de 58.000 dalton.
- Otro aspecto de la invención es la adición de un tercer medio de filtración para efectuar una eliminación suplementaria de intervalo de masa molecular, representado en la figura 8. El dispositivo puede comprender al menos un intercambiador 81 auxiliar que tiene una membrana 86 que lo separa en una primera cámara 87 en comunicación de fluido con una primera entrada 82 y una primera salida 84 y en una segunda cámara 88 en comunicación de fluido con al menos una segunda salida 85. El punto de corte de un intercambiador auxiliar de este tipo sería inferior a los puntos de corte de las otras dos membranas (6, 26).
- La primera entrada 82 del intercambiador 81 auxiliar está en comunicación de fluido con la segunda salida 24 de la unidad 21 de tratamiento y una de las dos salidas 84, 85 del intercambiador 81 auxiliar está en comunicación de fluido con la primera entrada 2 del intercambiador 1.
- Una segunda línea 90 de descarga de líquido usado conecta la otra salida 84, 85 del intercambiador 81 auxiliar a un colector, pudiendo el colector ser un segundo depósito 91 de líquido usado.
- La figura 8 representa el intercambiador auxiliar funcionando en modo de diálisis: el intercambiador 81 auxiliar comprende una segunda entrada 83 en comunicación de fluido con la segunda cámara 88 del intercambiador 81 auxiliar y en comunicación de fluido con una tercera fuente 89 de líquido de diálisis, estando la primera salida 84 del intercambiador 81 auxiliar en comunicación de fluido con la primera entrada 82 del intercambiador 1, estando la segunda salida 85 del intercambiador 81 auxiliar en comunicación de fluido con un colector 91 mediante una segunda línea 90 de descarga de líquido usado.
- La elección de las tres membranas se efectuará de manera muy precisa en función del paciente y del tratamiento que deba adoptarse relativo a la masa de las moléculas que se desee eliminar o conservar. La primera membrana 6

- permite trabajar sobre las moléculas de masa molecular grande (de manera preferida en modo de hemofiltración), la segunda membrana 26 permite trabajar sobre las moléculas de masa molecular mediana (de manera preferida en modo de hemofiltración), y la tercera membrana 86 permite trabajar sobre las moléculas de masa pequeña molecular, por tanto, de manera preferida en modo de diálisis. Esto no impide al intercambiador 81 auxiliar funcionar también en modo de ultrafiltración. La elección del funcionamiento permite personalizar el tratamiento y acceder a un funcionamiento óptimo de las membranas sin demasiada obturación.
- Respecto a la regulación de los diferentes caudales de fluido, se prevén primeros medios 101 de regulación de caudal de líquido activos en la línea 10 de entrada conectada a la primera entrada 2 del intercambiador 1.
- Alternativamente, los primeros medios 101 de regulación de caudal pueden estar exactamente entre la primera entrada 2 del intercambiador 1 y el punto 110 de acoplamiento que conecta la línea de entrada a la canalización o aguas arriba del punto 110 de acoplamiento que conecta la línea 10 de entrada a la canalización 40.
- En la primera alternativa, la depresión de la canalización 40 necesita una presión positiva más pequeña en la conducción 12 para alcanzar la presión transmembrana (TMP) de la membrana 26 deseada.
- Asimismo, en la primera alternativa, no es necesario tener una bomba en la canalización 40: una sola bomba 101 basta para la canalización 40 y la línea 11 arterial.
- En la segunda alternativa, hay segundos medios 102 de regulación de caudal de líquido activos en la segunda canalización 40 que conecta la primera salida 24 de la unidad 21 de tratamiento a la primera entrada 2 del intercambiador 1.
- Se prevén asimismo terceros medios 103 de regulación de caudal de líquido activos en la primera conducción 12 que conecta la segunda salida 5 del intercambiador 1 a una de las entradas 22, 23 de la unidad 21 de tratamiento.
- Asimismo pueden acoplarse cuartos medios 104 de regulación de caudal de líquido activos en la línea 50 de postdilución.
- Pueden acoplarse quintos medios 105 de regulación de caudal de líquido activos en la línea 30 de descarga de líquido usado que conecta la segunda salida 25 de la unidad 21 de tratamiento a un colector 31.
- En la configuración que tiene al menos los tres medios 101 de regulación de caudal en la línea de entrada, 102 en la segunda canalización 40 y 105 en la línea 30 de descarga, será necesario vigilar en particular los diferentes caudales impuestos y compatibles.
- Pueden acoplarse sextos medios 106 de regulación de caudal de líquido activos en la línea 60 de predilución.
- Estos medios 101, 102, 103, 104 y 105 de regulación de caudal pueden ser bombas y/o válvulas. En particular los medios de regulación de caudal en la línea 30 de descarga, o en la línea 50 de postdilución o la línea 60 de predilución serán válvulas.
- En un modo de realización particular, la primera fuente 51 de líquido estéril para la postdilución es una bolsa de líquido estéril y el primer depósito 31 de líquido usado conectado a la línea de descarga a la salida de la unidad de tratamiento es una bolsa de líquido usado. El dispositivo comprende una primera balanza 120 para medir el peso de la bolsa 51 de líquido estéril y una segunda balanza 121 para medir el peso de la bolsa 31 de líquido usado. Alternativamente, una única balanza 120, 121 puede medir el peso total de la bolsa 51 de líquido estéril y de la bolsa 31 de líquido usado.
- A partir de aquí, una unidad 130 de cálculo y de mando va a recibir las señales emitidas por al menos una balanza 120, 121 y controlar los medios 101, 102, 103, 104, 105 de regulación de caudal de líquido.
- La unidad de cálculo y de mando calcula periódicamente el caudal real o un parámetro en función del caudal real, por ejemplo, a partir del peso y del intervalo de tiempo entre cada dos medidas. Comparará el caudal real medido con el caudal deseado y estará en condiciones de controlar uno o varios medios (101, 102, 103, 104, 105) de regulación de caudal de líquido.
- Así, las cantidades de líquido estéril y de líquido usado, o su diferencia, pueden conocerse y controlarse durante el tratamiento. Conociendo dichos pesos, la unidad de mando y de control podrá obtener una cantidad deseada de disolución de líquido estéril y de líquido usado. El equilibrio hídrico podrá controlarse correctamente.
- El dispositivo descrito anteriormente es aplicable a la plasmáféresis.
- También se describe, aunque no forma parte de la invención, un procedimiento de tratamiento extracorporeal de sangre para la puesta en práctica en un dispositivo de tratamiento extracorporeal de sangre que comprende un

- intercambiador 1 en el que se acoplan una línea 10 de entrada de la sangre y una línea 11 de salida de la sangre, y una unidad 21 de tratamiento, comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas: enviar la sangre a la línea 10 de entrada conectada a la primera entrada del intercambiador 1, efectuar una primera filtración de la sangre a través del intercambiador 1 produciendo un primer filtrado que sale por la segunda salida del intercambiador, efectuar al menos una segunda filtración del primer filtrado a través de la unidad 21 de tratamiento produciendo un segundo filtrado, volver a enviar el segundo filtrado saliente de la primera salida de la unidad de tratamiento a la línea 10 de entrada para efectuar una predilución de la sangre que va a tratarse, enviar la sangre a través de la primera salida del intercambiador hacia la línea 11 de salida.
- 10 Particularmente, el procedimiento tiene una segunda filtración efectuada a través de una membrana 26 semipermeable en una unidad 21 de tratamiento dividida en una primera cámara 27 y una segunda cámara 28 que produce en la salida por un lado el segundo filtrado y que envía, por otro lado, en la salida el líquido no filtrado hacia una línea 30 de colector.
- 15 Otra característica del procedimiento es que la primera filtración se efectúa a través de una membrana 6 semipermeable que divide el intercambiador 1 en una primera cámara 7 y una segunda cámara 8.
- Otra característica del procedimiento es que la membrana 26 de la unidad de tratamiento filtra moléculas de masa molecular inferior a la masa molecular de las moléculas filtradas de la membrana 16 del intercambiador.
- 20 El procedimiento comprende la etapa de perfundir un líquido estéril en la línea 11 de salida de la sangre del intercambiador.
- El procedimiento comprende la etapa de perfundir un líquido estéril en la línea 10 de entrada de la sangre del intercambiador.
- 25 El procedimiento emplea una membrana 16 del intercambiador que tiene un punto de corte inferior a 40.000 dalton.
- El procedimiento emplea una membrana 16 de la unidad de tratamiento que tiene un punto de corte inferior a 10.000 dalton.
- 30 El tratamiento efectuado es una plasmaféresis y la unidad de tratamiento fija al menos una determinada sustancia dada.
- 35 Según otra característica de la invención, la membrana 16 del intercambiador tiene un punto de corte comprendido entre un millón y cinco millones de dalton.
- Según otra característica de la invención, la membrana 16 de la unidad de tratamiento tiene un punto de corte inferior a 250.000 dalton.
- 40 Se han realizado simulaciones relativas a filtros con puntos de corte diferentes. Las figuras 10 y 11 representan los resultados estimados en cuanto al aclaramiento en función de la masa molecular de los solutos para dos configuraciones de dispositivo según la invención. La figura 10 representa una primera configuración que tiene un intercambiador de punto de corte igual a 40.000 dalton, y una unidad de tratamiento que tiene un intercambiador de punto de corte igual a 10.000 dalton. El aclaramiento (curva 1) para moléculas de alrededor de 11.000 dalton es muy bueno mientras que el aclaramiento de las moléculas pequeñas se mantiene constante con respecto a un dispositivo de funcionamiento que tiene un único filtro (curva 2).
- 45 La figura 11 representa una segunda configuración para la plasmaféresis que tiene un intercambiador de punto de corte igual a 1.000.000 de dalton, y una unidad de tratamiento que tiene un intercambiador de punto de corte igual a 250.000 dalton. El aclaramiento (curva 1') para moléculas de alrededor de 300.000 dalton es muy bueno mientras que el aclaramiento de las moléculas medianas se mantiene constante con respecto a un dispositivo de funcionamiento que tiene un único filtro (curva 2').
- 50 La invención aporta numerosas ventajas: permite:
- multiplicar por tres o cuatro, con respecto a un tratamiento convencional de larga duración, la depuración de las moléculas medianas (o grandes para la plasmaféresis) sin aumentar la cantidad de líquido de intercambio y sin cambiar la depuración convencional de las moléculas pequeñas (pequeñas y medianas para la plasmaféresis),
 - consumir mucho menos líquido estéril, tener, por tanto, un coste menos elevado,
 - eliminar suficientes moléculas de tamaño mediano,
 - conservar los oligoelementos y los nutrientes que se reinyectan al paciente,
- 65

filtrar a alto volumen.

Particularmente, en la configuración ilustrada en la figura 5, están presentes numerosas otras ventajas. Se necesita un número mínimo de medios de regulación de caudal: una bomba 101 peristáltica en la línea arterial y una bomba 103 en la canalización 40 permiten hacer funcionar el dispositivo.

Asimismo, la posición de los medios de regulación de caudal está inteligentemente estudiada: no se necesita forzosamente una bomba en la canalización 40, aunque esto pueda concebirse, y no es necesario que el medio 103 de regulación de caudal sea muy potente. Esto permite tener un funcionamiento de larga duración para cuidados intensivos evitando una fuerte obturación de los poros de las diferentes membranas.

Por último, se ha pensado aplicar este esquema de funcionamiento a otro modo de tratamiento extracorporal de sangre: la plasmaféresis. El funcionamiento en plasmaféresis es óptimo cuando se eligen y se emplean las membranas con cuidado.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de tratamiento extracorporeal de sangre que comprende:

- al menos un intercambiador (1) que comprende una membrana (6) semipermeable que divide dicho intercambiador en una primera cámara (7) y una segunda cámara (8), al menos una primera entrada (2) para la sangre que va a tratarse en comunicación de fluido con la primera cámara (7) del intercambiador (1), una primera salida (4) de fluido en comunicación de fluido con la primera cámara (7) del intercambiador (1) y una segunda salida (6) de fluido en comunicación de fluido con la segunda cámara (8) del intercambiador (1),

- una línea (10) de entrada de la sangre que va a tratarse conectada a la primera entrada (2) del intercambiador (1),

- una línea (11) de salida de la sangre conectada a la primera salida (4) del intercambiador (1),

- al menos una unidad (21) de tratamiento que comprende una membrana (26) semipermeable que divide la unidad (21) de tratamiento en una primera cámara (27) y una segunda cámara (28) y al menos una primera entrada (22) de fluido en comunicación de fluido con la segunda cámara (28) de la unidad (21) de tratamiento y al menos una primera salida (24) de fluido en comunicación de fluido con la primera cámara (27) de la unidad (21) de tratamiento.

- estando la segunda salida (5) del intercambiador (1) en comunicación de fluido con la primera entrada (22) de la unidad (21) de tratamiento,

- estando la primera salida (24) de la unidad (21) de tratamiento en comunicación de fluido con la línea (10) de entrada;

caracterizado porque:

- la unidad (21) de tratamiento comprende una segunda salida (25) de fluido en comunicación de fluido con la segunda cámara (28) de la unidad (21) de tratamiento,

- la segunda salida (25) de la unidad (21) de tratamiento está en comunicación de fluido con una primera línea (30) de descarga de líquido usado, pudiendo dicha primera línea (30) de descarga conectar la segunda salida (25) de la unidad (21) de tratamiento a un colector o a un primer depósito (31) de líquido usado.

2. Dispositivo según la reivindicación anterior, caracterizado porque la línea (10) de entrada de la sangre conectada a la primera entrada (2) del intercambiador (1), la línea (11) de salida de la sangre conectada a la primera salida (4) del intercambiador y la primera cámara (7) del intercambiador forman parte de un circuito extracorporeal de tratamiento de sangre.

3. Dispositivo según la reivindicación 1 ó 2, en el que una primera canalización (12) se acopla entre la segunda salida (5) del intercambiador (1) y la primera unidad (21) de tratamiento para efectuar la comunicación de fluido.

4. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, en el que una segunda canalización (40) se acopla entre la primera salida (24) de la unidad (21) de tratamiento y la primera entrada (2) del intercambiador (1) para efectuar la comunicación de fluido.

5. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el intercambiador (1) comprende una segunda entrada (3) en comunicación de fluido con su segunda cámara (8) y en comunicación de fluido con una primera fuente (9) de líquido de diálisis, circulando la sangre y el líquido de diálisis en cada una de las dos cámaras del intercambiador en sentido inverso.

6. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la permeabilidad a las moléculas de la membrana (6) del intercambiador (1) es superior a la permeabilidad a las moléculas de la membrana (26) de la unidad (21) de tratamiento al menos por encima de una determinada masa molecular.

7. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la membrana (6) del intercambiador (1) es una membrana de flujo elevado y la membrana (26) de la unidad (21) de tratamiento es una membrana de poco flujo.

8. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, caracterizado porque la relación del punto de corte de la primera membrana (6) respecto al punto de corte de la segunda membrana (26) es inferior o igual a 3.
- 5 9. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado porque la diferencia de punto de corte entre la primera membrana y la segunda membrana está comprendida entre 20.000 dalton y 30.000 dalton.
- 10 10. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, caracterizado porque el punto de corte de la primera membrana es inferior o igual a 40.000 dalton.
- 11 11. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, caracterizado porque el punto de corte de la segunda membrana es inferior o igual a 10.000 dalton.
- 15 12. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque una línea (50) de postdilución se acopla a la línea (11) de salida y se conecta a una primera fuente (51) de líquido estéril.
- 20 13. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende una línea (60) de predilución en comunicación de fluido con la línea (10) de entrada y conectada a una segunda fuente (61) de líquido estéril.
- 25 14. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque la línea (60) de predilución se acopla directamente a la segunda canalización (40).
15. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque la línea (60) de predilución se acopla directamente a la línea (10) de entrada.
- 30 16. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 ó 12 a 15, caracterizado porque el intercambiador es un plasmafiltro.
17. Dispositivo según la reivindicación 16, caracterizado porque el plasmafiltro tiene un punto de corte comprendido entre un millón y cinco millones de dalton.
- 35 18. Dispositivo según la reivindicación 16 ó 17, caracterizado porque la unidad de tratamiento comprende una membrana (26) semipermeable que tiene un punto de corte inferior o igual a 250.000 dalton.
19. Dispositivo según una de las reivindicaciones 16 a 18, caracterizado porque la unidad (21) de tratamiento comprende una membrana (26) semipermeable que tiene un punto de corte de modo que sensiblemente todas las moléculas de albúmina pasan a través de dicha membrana.
- 40 20. Dispositivo según una de las reivindicaciones 16 a 19, caracterizado porque comprende medios para reaccionar sobre al menos determinadas moléculas (70) activas en la primera conducción (12) garantizando la comunicación de fluido entre la segunda salida (5) del intercambiador (1) y la primera entrada (22) de la unidad (21) de tratamiento.
- 45 21. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos:
- 50 - un intercambiador (81) auxiliar que tiene una membrana (86) que lo separa en una primera cámara (87) en comunicación de fluido con una primera entrada (82) y una primera salida (84) y en una segunda cámara (88) en comunicación de fluido con al menos una segunda salida (85), y cuyo punto de corte es inferior a los puntos de corte de las membranas (6, 26) del intercambiador y de la unidad de tratamiento,
- 55 - estando la primera entrada (82) del intercambiador (81) auxiliar en comunicación de fluido con la segunda salida (24) de la unidad (21) de tratamiento,
- estando una de las dos salidas (84, 85) del intercambiador (81) auxiliar en comunicación de fluido con la primera entrada (2) del intercambiador (1).
- 60 22. Dispositivo según la reivindicación 21, caracterizado porque el intercambiador (81) auxiliar comprende una segunda entrada (83) en comunicación de fluido con la segunda cámara (88) del intercambiador (81) auxiliar y en comunicación de fluido con una tercera fuente (89) de líquido de diálisis,
- 65 - estando la primera salida (84) del intercambiador (81) auxiliar en comunicación de fluido con la primera entrada (82) del intercambiador (1),

- estando la segunda salida (85) del intercambiador (81) auxiliar en comunicación de fluido con un colector (91) mediante una segunda línea (90) de descarga de líquido usado.

23. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende primeros medios (101) de regulación de caudal de líquido activos en la línea (10) de entrada conectada a la primera entrada (2) del intercambiador (1).
24. Dispositivo según la reivindicación 23, caracterizado porque los primeros medios (101) de regulación de caudal de líquido activos en la línea (10) de entrada están exactamente entre la primera entrada (2) del intercambiador (1) y el punto (110) de acoplamiento que conecta la línea de entrada a la canalización (40).
25. Dispositivo según la reivindicación 23, caracterizado porque los primeros medios (101) de regulación de caudal de líquido activos en la línea (10) de entrada están aguas arriba del punto (110) de acoplamiento que conecta la línea (10) de entrada a la segunda canalización (40) y segundos medios (102) de regulación de caudal de líquido activos están en la segunda canalización (40) que conecta la primera salida (24) de la unidad (21) de tratamiento a la primera entrada (2) del intercambiador (1).
26. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, caracterizado porque comprende terceros medios (103) de regulación de caudal de líquido activos en la conducción (12) que conecta la segunda salida (5) del intercambiador (1) a una de las dos entradas (22, 23) de la unidad (21) de tratamiento.
27. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, caracterizado porque comprende cuartos medios (104) de regulación de caudal de líquido activos en la línea (50) de postdilución.
28. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, caracterizado porque comprende quintos medios (105) de regulación de caudal de líquido activos en la línea (30) de descarga de líquido usado que conecta la segunda salida (25) de la unidad (21) de tratamiento a un colector (31).
29. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 28, caracterizado porque comprende sextos medios (106) de regulación de caudal de líquido activos en la línea (60) de predilución.
30. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, caracterizado porque la primera fuente (51) de líquido estéril para la postdilución es una bolsa de líquido estéril y porque el primer depósito (31) de líquido usado conectado a la línea de descarga en salida de la unidad de tratamiento es una bolsa de líquido usado.
31. Dispositivo según la reivindicación 30, caracterizado porque comprende una primera balanza (120) para medir el peso de la bolsa (51) de líquido estéril y una segunda balanza (121) para medir el peso de la bolsa (31) de líquido usado.
32. Dispositivo según la reivindicación 30, caracterizado porque comprende una única balanza (120, 121) para medir el peso total de la bolsa (51) de líquido estéril y de la bolsa (31) de líquido usado.
33. Dispositivo según la reivindicación 31 ó 32, caracterizado porque comprende una unidad (130) de cálculo y de mando para recibir las señales emitidas por al menos una balanza (120, 121) y para controlar los medios (101, 102, 103, 104, 105) de regulación de caudal de líquido.

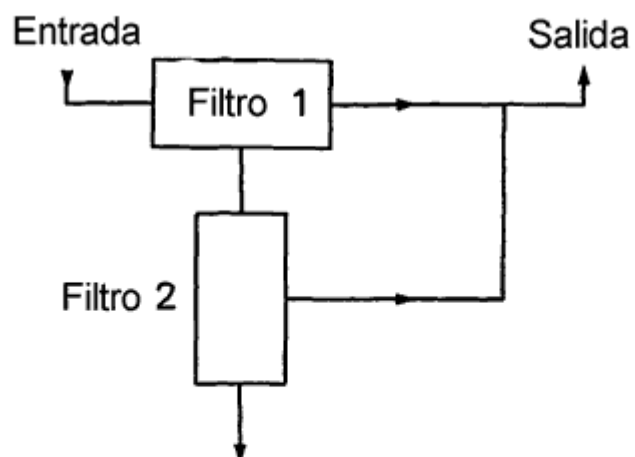


Fig. 1 — Estado de la técnica
Principio de reinyección en postdilución

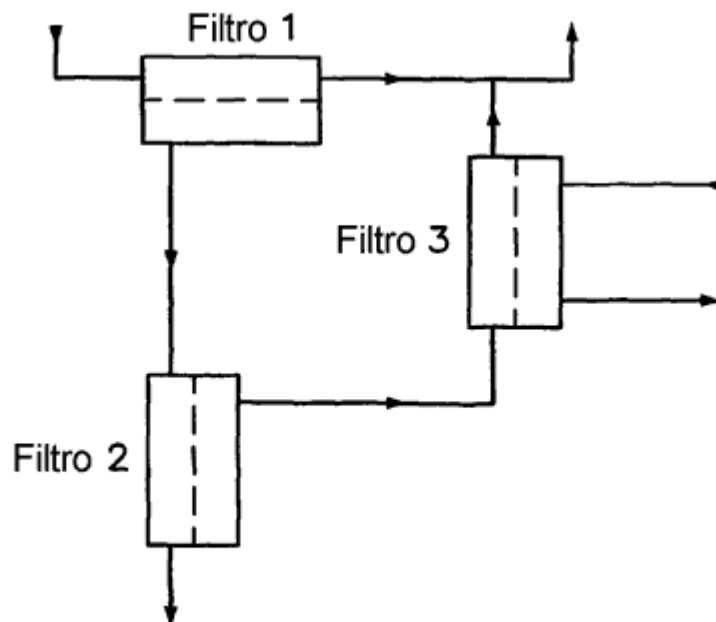


Fig. 2 — Estado de la técnica
Principio de reinyección en postdilución

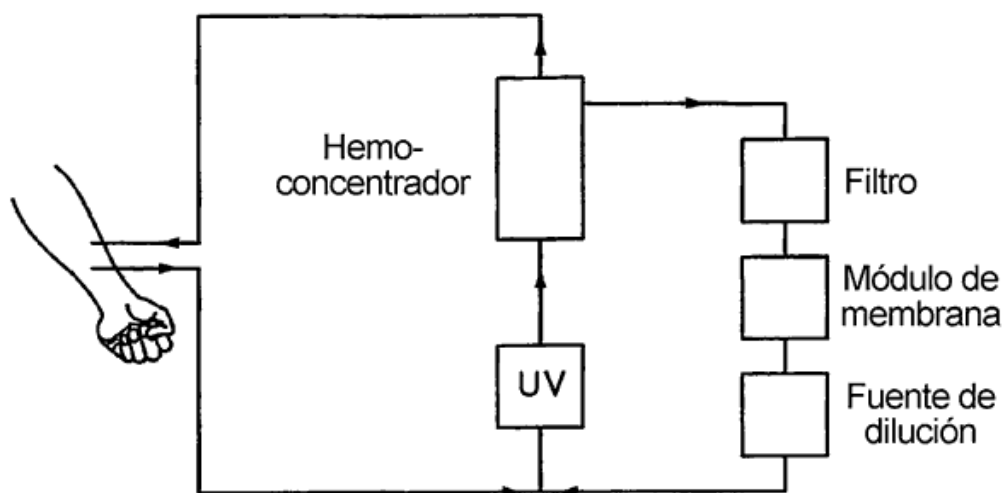


Fig. 3. — Estado de la técnica

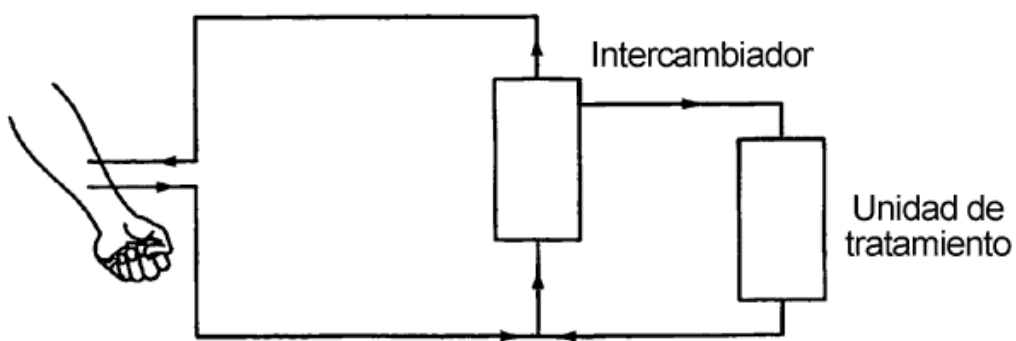


Fig. 4 — Principio de la invención

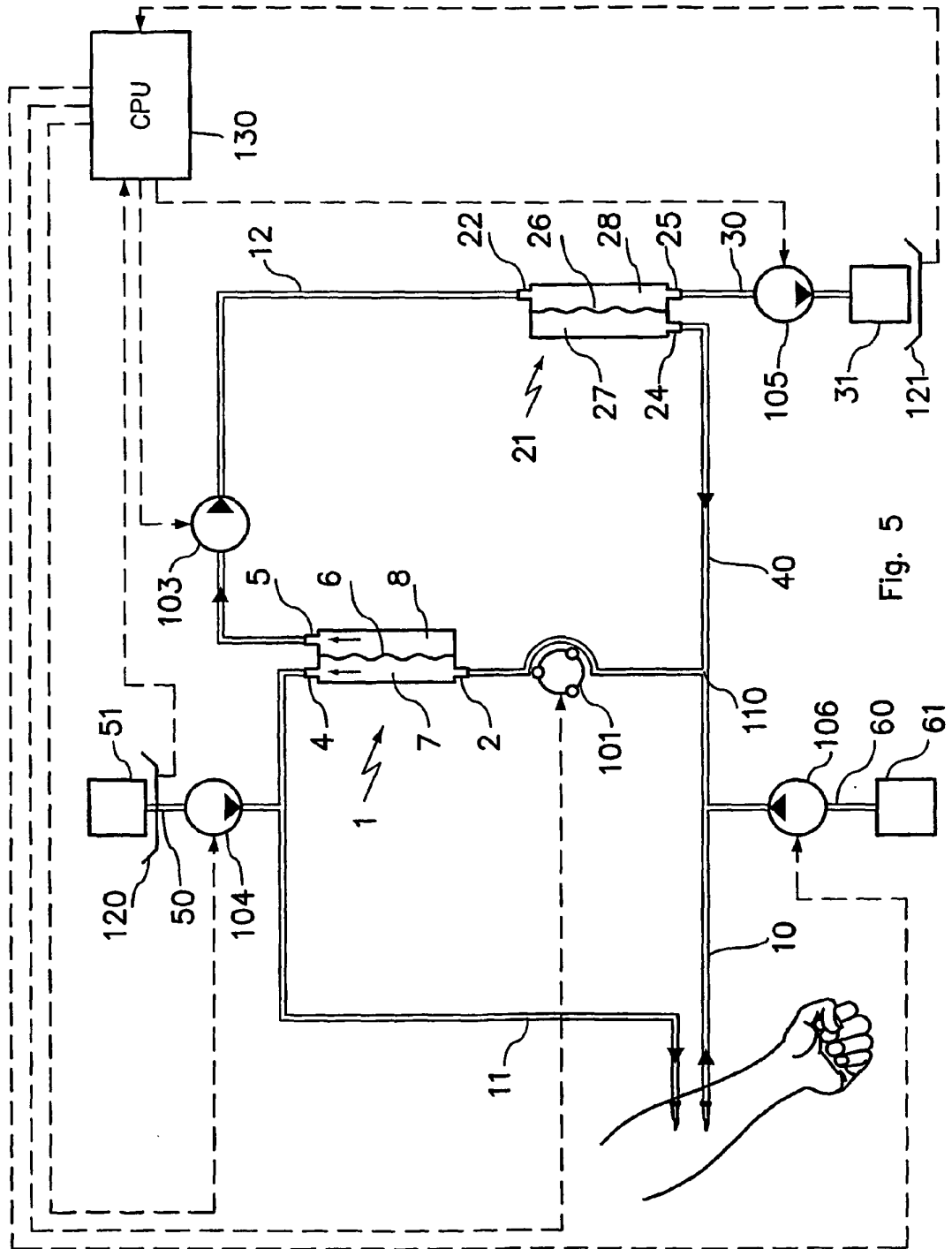


Fig. 5

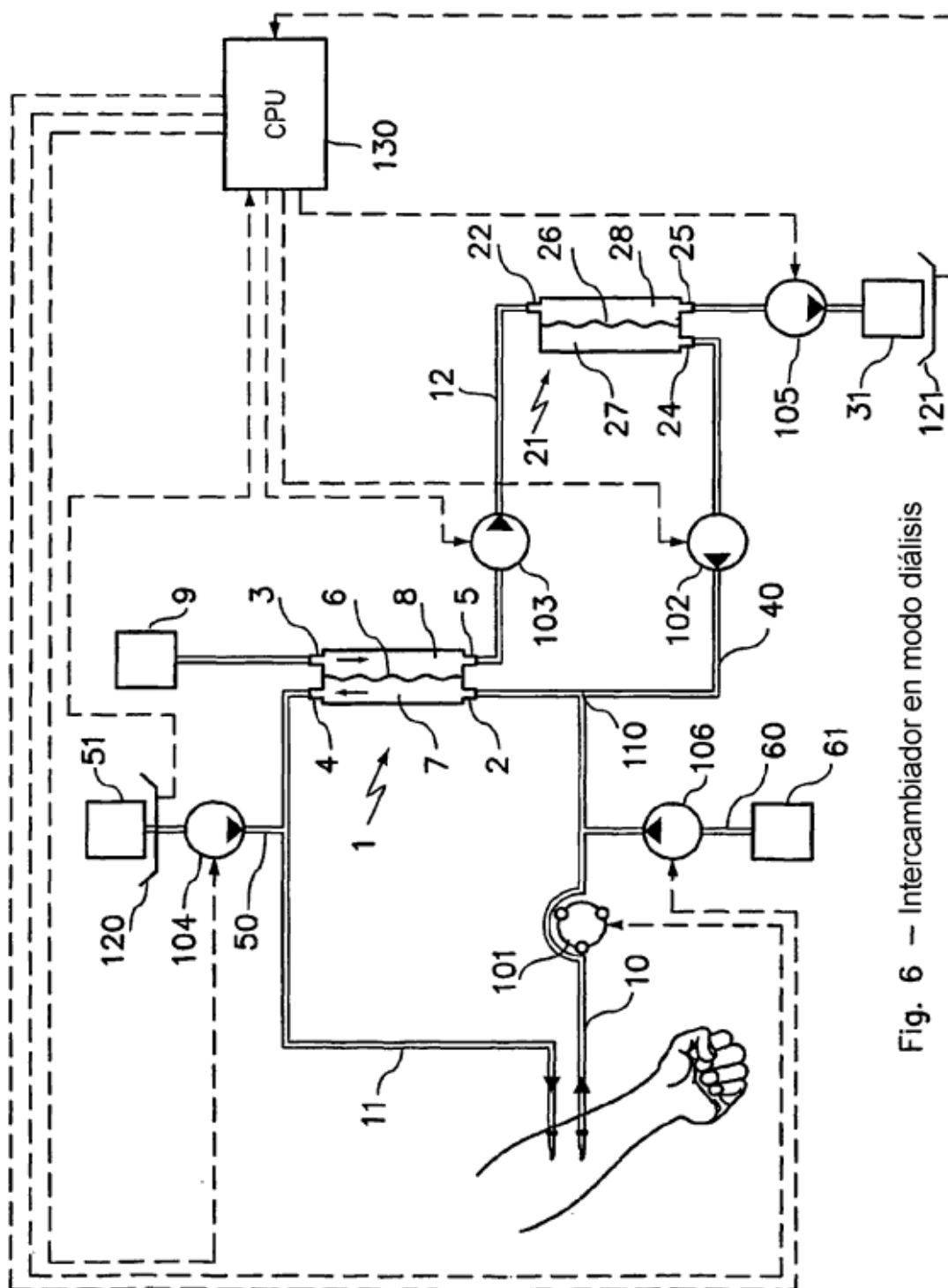


Fig. 6 – Intercambiador en modo diálisis

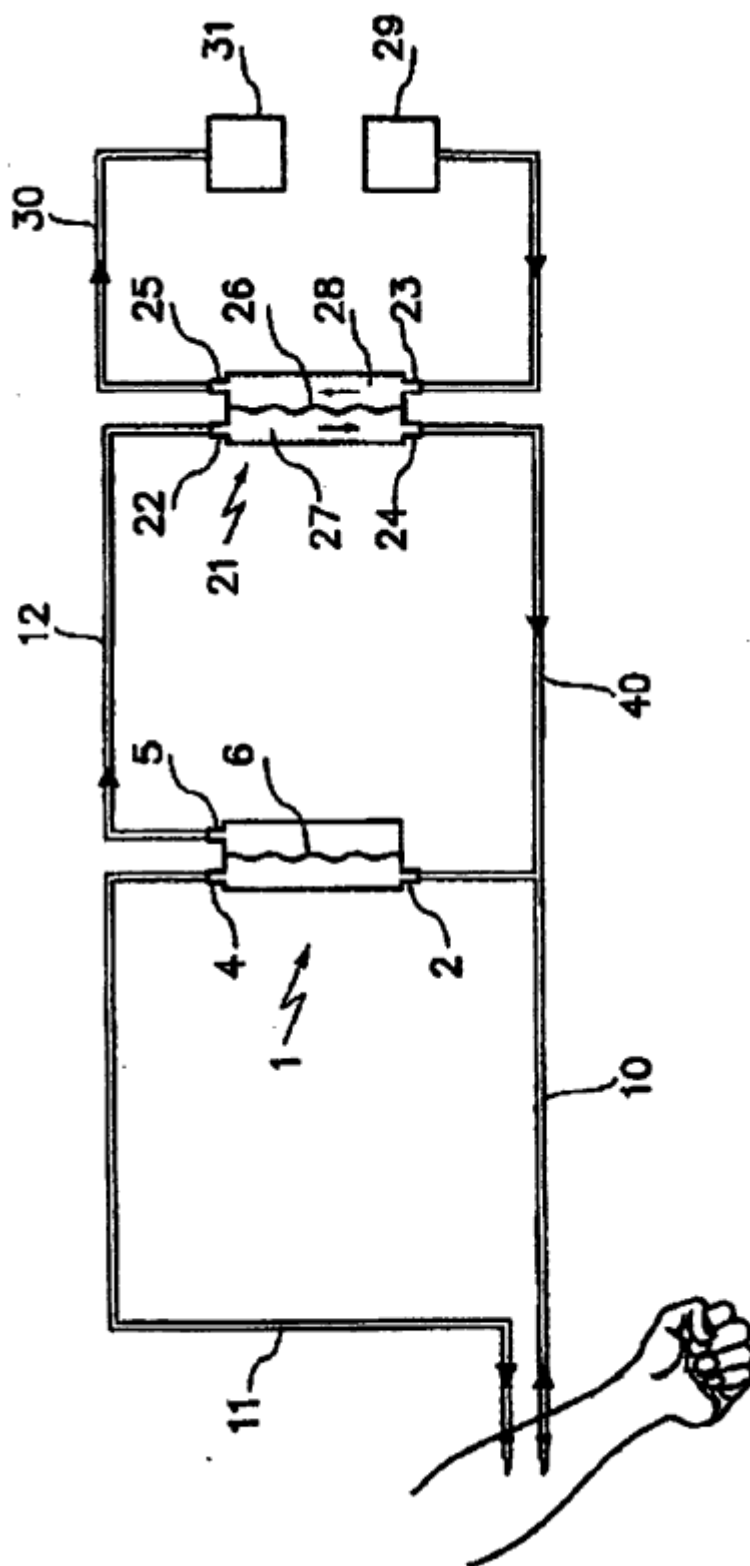


Fig. 7 -- Unidad de tratamiento en modo diálisis

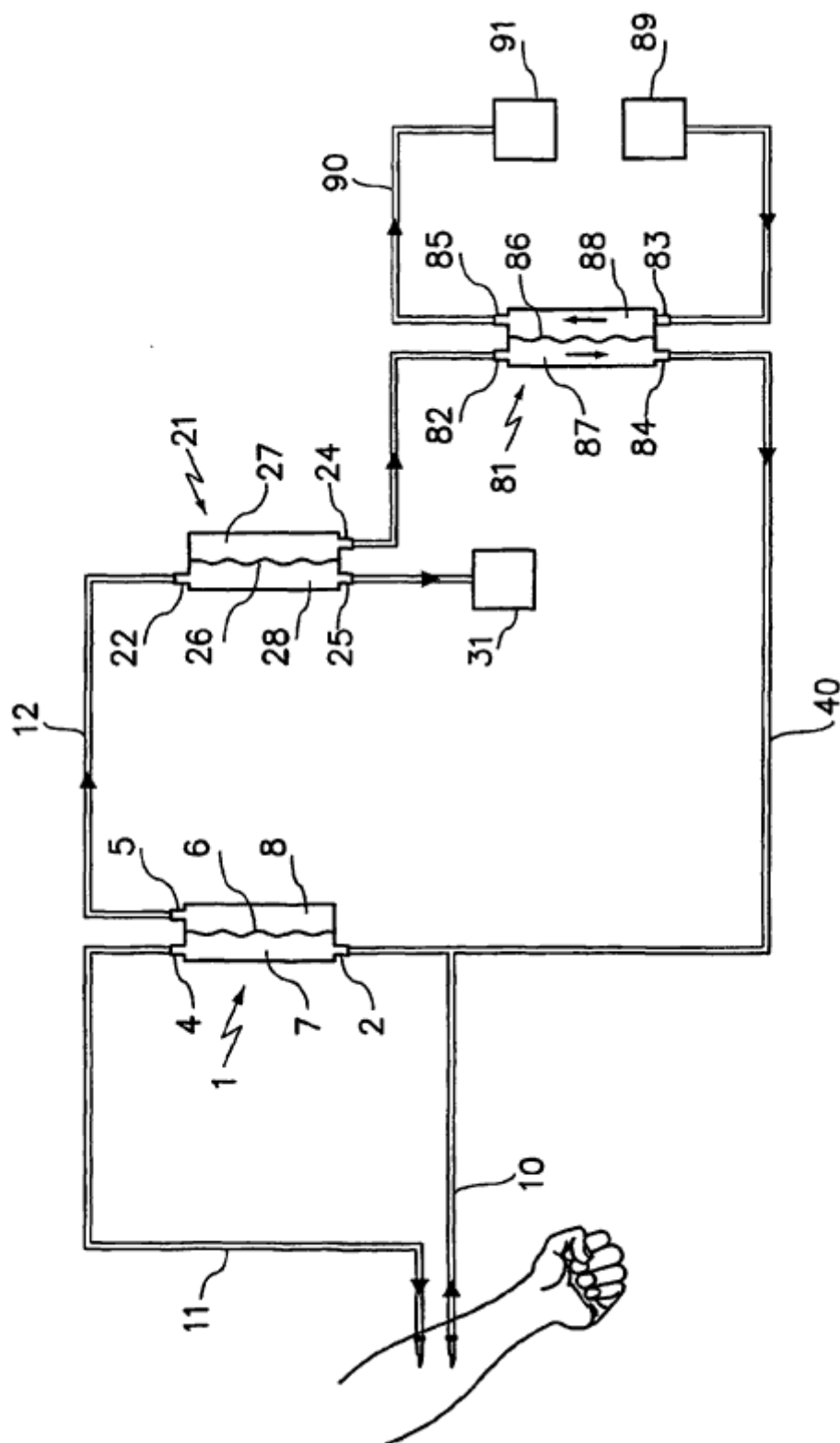


Fig. 8 – Intercambiador auxiliar en modo diálisis

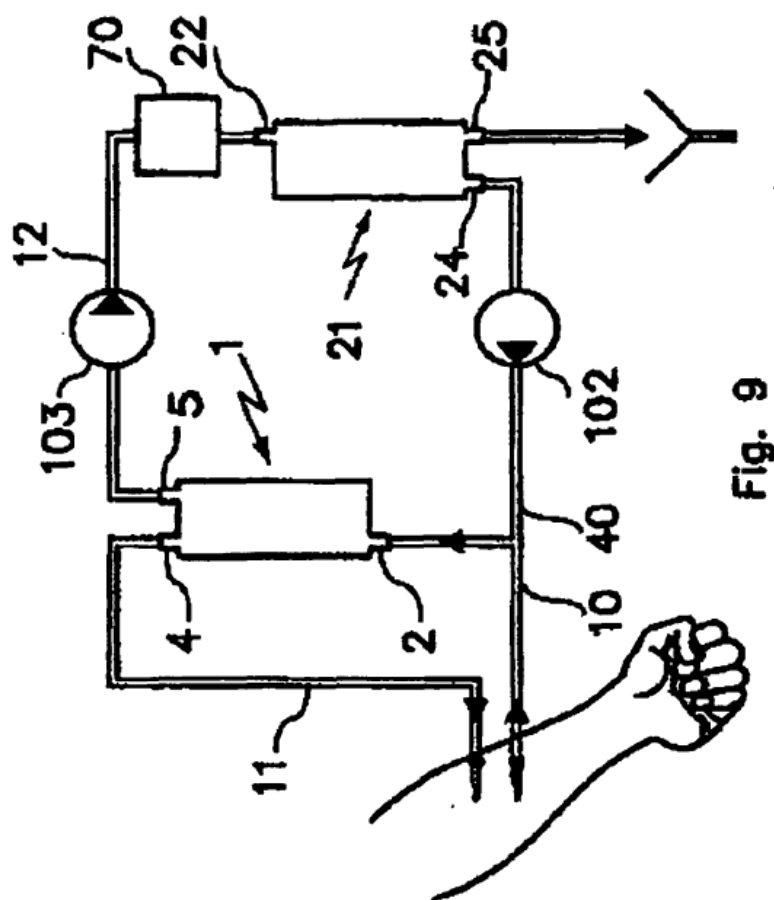


Fig. 9

Plasmaféresis

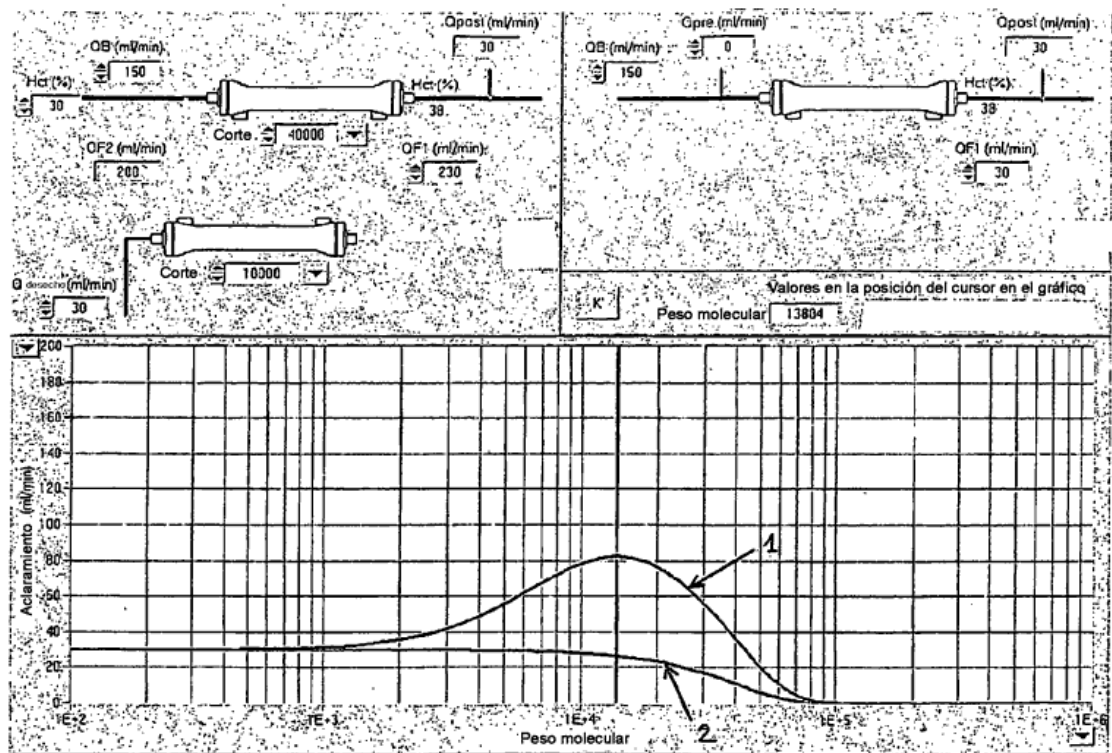


Fig. 10

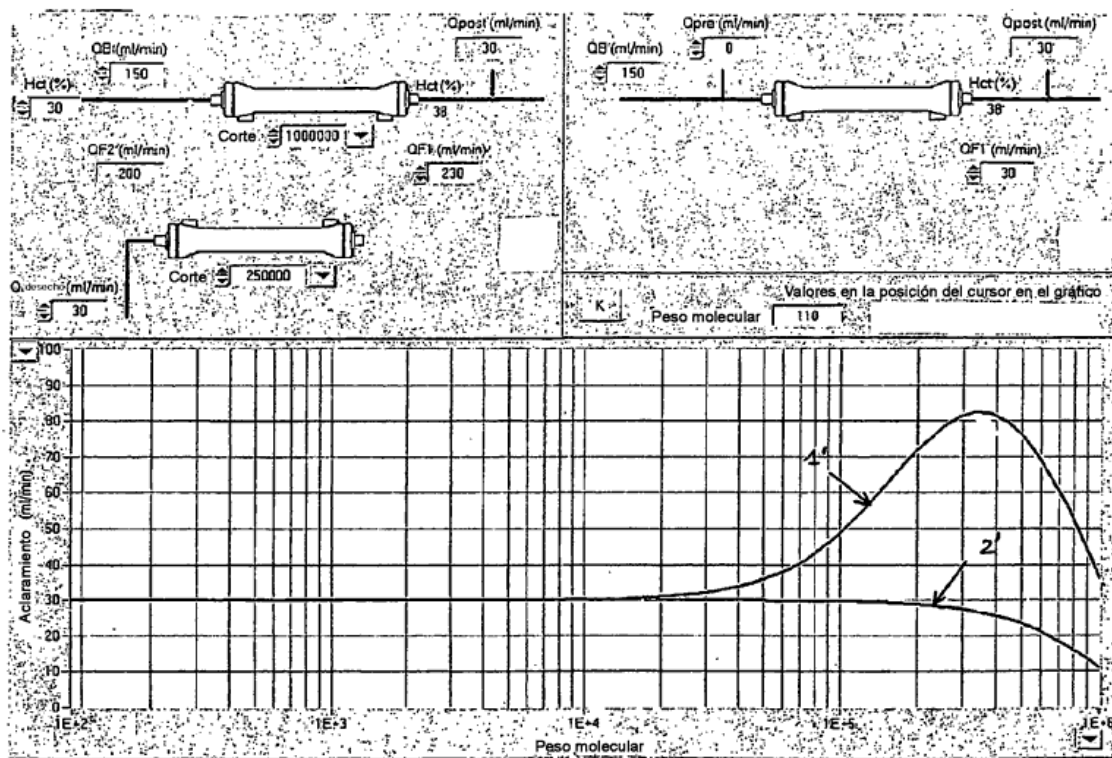


Fig. 11