

(19)



URZĄD  
PATENTOWY  
RZECZYPOSPOLITEJ  
POLSKIEJ

(10) **PL 247103 B1**

(12)

## Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **436130**

(22) Data zgłoszenia: **2020.11.27**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2022.05.30 BUP 22/2022**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2025.05.12 WUP 19/2025**

(51) MKP:

**A61M 1/16** (2006.01)

**A61M 1/18** (2006.01)

**A61M 1/20** (2006.01)

**A61M 1/36** (2006.01)

**B01D 63/04** (2006.01)

**B01D 63/06** (2006.01)

**B01D 61/18** (2006.01)

**B01D 61/28** (2006.01)

**B01D 69/00** (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIWERSYTET ŚLĄSKI W KATOWICACH,  
Katowice, PL  
ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY  
W KATOWICACH, Katowice, PL  
AKADEMIA WYCHOWANIA FIZYCZNEGO  
IM. JERZEGO KUKUCZKI W KATOWICACH,  
Katowice, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

**ANDRZEJ SWINAREW, Mysłowice, PL  
JADWIGA GABOR, Chorzów, PL  
HUBERT OKŁA, Sosnowiec, PL  
MATEUSZ PRZYBYŁA, Świętochłowice, PL  
EWA TREJNOWSKA, Opole, PL  
SZYMON SKOCZYŃSKI, Ruda Śląska, PL  
GRZEGORZ BROŻEK, Katowice, PL  
AGNIESZKA SKOCZYŃSKA, Ruda Śląska, PL  
PIOTR KNAPIK, Katowice, PL  
MICHAŁ ZEMBALA, Zbrosławice, PL  
TOMASZ DAROCHA, Dąbrowa Górnicza, PL  
KONRAD MENDRALA, Katowice, PL  
KATARZYNA MIZIA STEC, Katowice, PL  
ARKADIUSZ STANULA, Żory, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Mariusz Grzesiczak,  
Dąbrowa Górnicza, PL**

(54) Tytuł:

**Urządzenie do utlenowania krwi, z membraną z organicznego materiału o właściwościach porotwórczych, przeciwzapalnych i przeciwkrzepliwych**

**PL 247103 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest urządzenie do pozaustrojowego utlenowania krwi (oksygenator do oksygenacji krwi) z membraną z organicznego materiału o właściwościach porotwórczych, przeciwważpalnych i przeciwwkrzepliwych. Pozaustrojową oksygenację krwi stosuje się w stanach, w których dochodzi do potencjalnie odwracalnego głębokiego zaburzenia funkcji płuc w stopniu uniemożliwiającym skuteczną wymianę gazową za pomocą wentylacji mechanicznej.

Oksygenator pełni funkcję płuc i jest integralnym elementem płucoserca. Podobnie jak w warunkach fizjologicznych w płucach, następuje tutaj proces wymiany gazowej, w którym doprowadzony do komory oksygenatora tlen zajmuje miejsce dwutlenku węgla we krwi. Oksygenator jest to urządzenie zbudowane z dużej liczby cienkich rurek, pomiędzy którymi płynie krew. Ściany rurek stanowi półprzepuszczalna błona, przez którą mogą przenikać gazy – tlen i dwutlenek węgla, ale nie przenikają cząstki krwi. Wewnątrz rurek (tzw. kapilar) znajduje się przestrzeń wypełniona mieszaniną gazową, której stężenie można regulować w zależności od potrzeb. Krew, przepływając pomiędzy kapilarami, oddaje dwutlenek węgla a pobiera cząsteczki tlenu – jest to proces, który normalnie odbywa się w płucach.

Z dotychczasowego stanu techniki znane są urządzenia do utlenowania krwi oraz materiały w nich stosowane.

Na przykład, dwa oksygenatory, w których zastosowany jest przepływ strumienia krwi prostopadły do przepływu mieszaniny gazowej, opisane są w analizie porównawczej dokonanej przez Wang i wsp. (2016), z której wynika, że oksygenator Quadrox-i Adult charakteryzuje się niskim oporem i wysoką biogodnością z niższym spadkiem ciśnienia i niższym zużyciem energii hemodynamicznej. Natomiast oksygenator Capiox RX25 w warunkach klinicznych charakteryzował się mniejszym ryzykiem występowania gazowych mikrozatorów (gaseous microemboli, GME). To pokazuje, że konieczna jest optymalizacja konstrukcji w celu poprawy bezpieczeństwa terapii. Do układu krwionośnego dostarczanych jest tysiące GME podczas terapii ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation) pomimo zastosowania oksygenatora membranowego i filtracji tętnicznej. GME powodują niedokrwienie tkanek, uszkodzenie śródbłonna naczyniowego w mózgu i innych narządach końcowych, prowadząc do poszerzenia naczyń, zwiększonej przepuszczalności, aktywacji płytek krwi, kaskady krzepnięcia oraz aktywacji dopełniacza i komórkowych mediatorów zapalenia. Współczesne technologie tylko częściowo usuwają GME. Pożądane jest opracowanie systemów, które wyeliminują powstawanie GME przy jednoczesnym zachowaniu dobrych parametrów wymiany gazowej [Wang S, Kunselman AR, Ündar A. Evaluation of Capiox RX25 and Quadrox-i Adult Hollow Fiber Membrane Oxygenators in a Simulated Cardiopulmonary Bypass Circuit. *Artif Organs*. 2016;40(5):E69-E78. doi:10.1111/aor.12633].

Z doświadczenia Formica i wsp. (2008) wynika, że oksygenator Quadrox D wykazał optymalną wydajność bez występowania wycieku osocza i konieczności wymiany ECMO przez ponad cztery dni u dorosłych pacjentów ze wstrząsem kardiogennym. W badaniu był zastosowany ECMO składający się z oksygenatora membranowego z przepływem strumienia krwi prostopadłym do przepływu mieszaniny gazowej, którego materiał modyfikowany był polimetylopentenem i magnetycznej pompy odśrodkowej. Wstępne obserwacje wskazują, że takie urządzenie ze zmodyfikowaną membraną mogłoby prawidłowo pracować nawet dwa tygodnie. Dalsze modyfikacje membran w oksygenatorach mogłyby spowodować wydłużenie żywotności tych urządzeń [Formica F, Avalli L, Martino A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation with a polymethylpentene oxygenator (Quadrox D). The experience of a single Italian centre in adult patients with refractory cardiogenic shock. *ASAIO J*. 2008; 54(1): 89-94. doi:10.1097/MAT.0b013e31815ff27e].

Clingan i wsp. (2016) przeprowadzili badania zapoczątkowane przez Gipson i wsp. (2014). Zastosowali oni hipobaryczne natlenienia w celu osiągnięcia lekkiego stanu hipoksycznego w oksygenatorach Terumo® FX15. Hipobaryczne natlenienie może zmniejszyć ryzyko związane z wytwarzaniem GME podczas pulsacyjnej perfuzji przepływu, wspomaganego próżniowo drenażu żylnego i szybkich zmian temperatury. Podobne obserwacje poczynili Ginther i wsp. (2013) podczas klinicznego zastosowania oksygenatora Maquet Quadrox-i dla noworodków. Wykazano korzyści wynikające z niskiego spadku ciśnienia przezbłonowego [Clingan S, Schuldes M, Francis S, Hoerr H Jr, Riley J. In vitro elimination of gaseous microemboli utilizing hypobaric oxygenation in the Terumo® FX15 oxygenator. *Perfusion*. 2016;31(7):552-559. doi:10.1177/0267659116638148; Gipson KE, Rosinski DJ, Schonberger RB, et al. Elimination of gaseous microemboli from cardiopulmonary bypass using hypobaric oxygena-

tion. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(3):879-886. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.08.074; Ginther RM Jr, Gorney R, Cruz R. A clinical evaluation of the Maquet Quadrox-i Neonatal oxygenator with integrated arterial filter. *Perfusion.* 2013;28(3):194-199. doi:1201177/0267659113475694].

Z opisu patentowego US4008047 znane jest rozwiązanie polegające na tym, że etylocelulozę poddaje się fluoroacylowaniu, to natomiast skutkuje dobrą przepuszczalnością gazu i kompatybilnością z krwią warstw polimerowych wykonanych z powstałych fluorowanych estrów. Fluoroacylowana etyloceluloza ma dobrą stabilność hydrolityczną przy pH krwi i warunkach sterylizacji (na przykład 100°C). Stosowana jest w urządzeniach do natleniania krwi, wszczepialnych urządzeniach biomedycznych, urządzeniach do pobierania lub analizy krwi lub oczyszczania itp. Zastosowanie tego materiału do budowy membran pozwala niwelować problemy z wykrzepianiem i odpornością na sterylizację, jednak tylko do czasu zużycia warstwy powierzchniowej. Po jej starciu następuje utrata pozytywnych właściwości, co należy do słabych stron tego rozwiązania.

Znane są także membrany składające się z pustych włókien (kapilar, rurek). Z opisu patentowego nr WO9534373 znane są takie membrany półprzepuszczalne z pustymi włóknami charakteryzujące się tym, że posiadają monofilamentowe elementy dystansowe (monofilamentous spacer members), spiralnie rozmieszczone lub uformowane na ich zewnętrznej powierzchni. Wynalazek ten opisuje także pozaustrojowe urządzenia do uzdatniania krwi zawierające takie ulepszone membrany.

Znane są również oksygenatory płynów organicznych, które można stosować w szczególności do natleniania krwi przepływającej w obiegu pozaustrojowym, bez tworzenia stref, w których przepływ płynu zwalnia i zatrzymuje się powodując agregaty, skrzepy i znaczne zmniejszenie zdolności utleniania. Z opisu patentowego nr US2020016312 znane jest rozwiązanie polegające na tym, że oksygenator składa się z korpusu pojemnika mającego oś wzdłużną; pierwszego otworu wlotowego dla tlenu i drugiego otworu wylotowego dla gazów wydechowych uzyskanych w korpusie pojemnika; trzeciego otworu wlotowego dla natlenianego płynu organicznego i czwartego otworu wylotowego dla natlenionego płynu organicznego uzyskanego w korpusie pojemnika; komory natleniającej płyn, który ma być natleniony, która jest zdefiniowana wewnątrz korpusu pojemnika; wstępnej komory rozdzielczej płynu, który ma być natleniony, zamontowanej między trzecim otworem wlotowym a komorą natleniającą; włókien kapilarnych nieprzepuszczalnych dla płynów i porowatych dla gazów, zaprojektowanych tak, aby umożliwić kontakt z płynem organicznym i umieszczonych wewnątrz komory natleniającej zgodnie ze wspólnym równoległym kierunkiem dynamicznych środków dystrybucji obsługiwanych w komorze wstępnej dystrybucji za pomocą środków podtrzymujących. Zalety wynalazku to: korzystny stosunek między ogólnymi rozmiarami a zdolnością do natleniania; zapobiega spowolnieniu przepływu płynów organicznych, a w konsekwencji powstawaniu nagromadzeń i zakrzepów; zapobiega zmiążdżeniu motków włókien kapilarnych typu „hollow fiber”, utrzymując nienaruszone użyteczne sekcje przejściowe i utrzymując wszystkie powierzchnie każdego pojedynczego włókna typu „hollow fiber” doskonale przepuszczalne i użyteczne, nawet w przypadku dużej liczby włókien typu „hollow fiber” stosowane w stosunku do jednej jednostki objętości.

Z opisu patentowego nr US2020129687 znany jest także oksygenator zawierający obudowę i zespół membran umieszczony w obudowie. Obudowa ma wlot krwi, wylot krwi i ścieżkę przepływu krwi od wlotu krwi do wylotu krwi. Obudowa określa oś środkową i szereg stref rozmieszczonych koncentrycznie wokół osi środkowej. Zespół membran jest umieszczony w obudowie. Zespół membran zawiera pierwsze liczne elementy wymiany gazu umieszczone w pierwszej strefie obudowy i drugie wiele elementów wymiany gazu umieszczone w drugiej strefie obudowy. Druga strefa jest rozmieszczona koncentrycznie wokół pierwszej strefy, a strefy są płynnie otwarte względem siebie wzdłuż korpusu wielu elementów wymiany gazowej i płynnie oddzielone od siebie wzdłuż dalszego końca. Pierwsza strefa jest skonfigurowana do płynnego połączenia ze źródłem tlenu, a druga strefa jest skonfigurowana do płynnego połączenia ze źródłem podciśnienia. Ścieżka przepływu krwi obejmuje zasadniczo promieniowy przepływ przez pierwszą strefę w celu dodania tlenu do krwi, a drugą strefę w celu oddzielenia gazowych mikro-zatorów od krwi przez wiele elementów wymiany gazowej.

Z opisu patentowego nr US2020108194 znane jest rozwiązanie polegające na tym, że oksygenator posiada zintegrowany system usuwania powietrza, którego bąbelki mogłyby prowadzić do zatorów. Oksygenator zawiera wlot krwi i wylot krwi. Ścieżka przepływu krwi rozciąga się od wlotu krwi do wylotu krwi. Aparat do natleniania krwi zawiera również część wymiany gazu umieszczoną wzdłuż ścieżki przepływu krwi; część wymiany ciepła umieszczona wzdłuż ścieżki przepływu krwi przed częścią wymiany gazu; i jedno lub więcej porowatych włókien typu „hollow fiber” rozmieszczonych prostopadle do ścieżki przepływu krwi przed częścią wymiany ciepła.

Z opisu patentowego US4722829A znane jest urządzenie do natleniania krwi, dializator, wymiennik ciepła i tym podobne, zawierające prostokątną lub cylindryczną, wydłużoną obudowę. Wnętrze obudowy jest podzielone na trzy komory, w tym komorę wlotową umieszczoną na jednym końcu osiowym, komorę wylotową umieszczoną na przeciwległym końcu osiowym oraz umieszczoną pomiędzy nimi centralną komorę wymiany masy/ciepła. Przez komorę centralną przechodzi wiele równoległych rurek, które łączą komorę wlotową i wylotową, tworząc przejścia dla przepływu medium roboczego pomiędzy nimi. Zewnętrzna powierzchnia każdej rurki ma kształt szeregu obłych płatków, połączonych końcami. Ponadto sąsiednie rurki są przesunięte względem siebie, aby umożliwić ciasne i uporządkowane upakowanie ich płatków. Medium lecznicze, na przykład tlen, przepływa przez rurki, podczas gdy medium poddawane obróbce, na przykład krew, przepływa przez przestrzenie międzywęzłowe pomiędzy rurkami. System wymiany gazowej bazuje na przepływie krwi pomiędzy układem niejednorodnych kapilar w formie chłodnicy bąblowej.

Z opisu CN208893292 znany jest zintegrowany oksygenator membranowy ze spiralnym prowadzeniem przepływu, który składa się z dolnej pokrywy, części natleniającej i górnej pokrywy. Część natleniająca jest umieszczona na dolnej pokrywie i składa się z konstrukcji trzpienia, powłoki natleniającej i struktury membrany z przewodu natleniającego, powłoka natleniająca jest wyposażona w rurkę wylotową krwi, a rurka wylotowa krwi znajduje się blisko dolnej pokrywy. Górna pokrywa jest umieszczona na części natleniającej i jest wyposażona w rurkę wlotową krwi i rurkę wlotową tlenu. Jest to rozwiązanie wielowarstwowe, gdzie kapilary ułożone są w formie wieńca wzdłuż osi wzdłużnej i 45 stopni względem własnych osi co drugi pas na wieńcu.

Idea przepływu ujawniona w opisie CN107638601 jest podobna do zawartej w opisie CN208893292. Wynalazek CN107638601 dotyczy struktury membranowej i oksygenatora typu membranowego. Struktura membrany zawiera wiele pierwszych warstw pustych włókien i wiele drugich warstw pustych włókien ułożonych z pierwszymi warstwami pustych włókien w układzie schodkowym, przy czym każda pierwsza warstwa pustych włókien i każda druga warstwa pustych włókien są wyposażone w wiele rurkowatych pustych włókien rozmieszczonych dookólnie. Struktura membrany może skutecznie zmniejszyć objętość wstępnego ładowania krwi i obniżyć ciśnienie krwi, aby uniknąć uszkodzenia krwi. Przetaczanie krwi można uzyskać, aby krew utworzyła cienką błonę krwi, zwiększyła powierzchnię kontaktu między krwią a tlenem i poprawiła skuteczność natlenienia krwi i tlenu.

Z opisu patentowego WO2015095334A1 znany jest częściowy promieniowy wymiennik ciepła i natleniacz. Rozwiązanie wyposażone jest w wiele rurek kapilarnych, z których każda kończy się na przeciwległych końcach, pierwszym i drugim, i każda rozciąga się wokół rdzenia wzdłuż kąta łuku mniejszego niż 360 stopni. Wiązka natleniająca jest utworzona jako część zespołu rdzenia i zawiera wiele włókien wymieniających gaz. Zespół rdzenia jest umieszczony w obudowie mającej wlot i wylot krwi. W rozwiązaniu WO2015095334A1 zastosowano coś w rodzaju oplotu sznurowego kapilar wokół rdzenia.

Opisane rozwiązania US4722829A, CN208893292, CN107638601 oraz WO2015095334A1 cechuje zupełnie inna główna cecha związana z czasem kontaktu cząsteczki krwi z cząsteczką tlenu, niż w przypadku zgłaszanego rozwiązania, w którym występuje coś na kształt efektu przypowierzchniowego oraz zmniejszenie turbulencji przepływu, co jest niemożliwe do osiągnięcia przy przepływie krwi prostopadłym do osi wzdłużnej kapilar.

Wiele ze znanych dotychczas układów do utleniania krwi zbudowanych jest w taki sposób, że składają się z membran w postaci kapilar ułożonych równolegle względem siebie jednak prostopadle do kierunku przepływu krwi lub przecinających się pod kątem  $90^\circ$ , ale ułożonych w płaszczyźnie prostopadłej do kierunku przepływu krwi w urządzeniu, tworzące warstwę kapilar. Przez kapilary przepływa mieszanka gazowa z tlenem. Kapilary są rozdzielone między sobą i stabilizowane z wykorzystaniem elementów dystansowych w postaci układu włókien lub siatek najczęściej z poliolefin ułożonych warstwowo pomiędzy układami membran (kapilar). Dodatkowo każda warstwa kapilar może być oddzielona od sąsiadujących warstw kapilar warstwą dystansową zbudowaną z włókien w postaci gęstej siatki. Przez taki układ przepuszcza się krew prostopadle do osi wzdłużnej kapilar (membrany), to jest prostopadle do kierunku przepływu w kapilarach mieszaniny gazowej z tlenem. Układ taki cechuje się licznymi wadami, z których najważniejsze to:

- do skutecznego przekazania tlenu do cząstek krwi wymagane jest stosunkowo wysokie ciśnienie mieszaniny gazowej zawierającej do blisko 100% tlenu, a to podnosi ryzyko stresu oksydacyjnego dla komórek,

- ryzyko wystąpienia pęcherzyków gazu we krwi, co powoduje konieczność stosowania układów odgazowujących,
- brak samoregulacji – pomimo osiągnięcia zdolności absorpcyjnych krwi cząstka wysycona jest nadal ekspozowana na działanie tlenu, co podnosi ryzyko stresu oksydacyjnego (po wysyceniu uwalnianie się gazu w postaci pęcherzyków do krwi),
- krótki czas kontaktu cząstek krwi z cząsteczką tlenu, co powoduje obniżenie skuteczności wymiany gazowej.

Do słabych stron znanych rozwiązań należy między innymi to, że kształt i umiejscowienie zastosowanych w nich membran w postaci rurek (kapilar) może wpływać na wykrzepianie na niektórych elementach, a także może powodować hemolizę krwinek. Konstrukcje membran zawierają czasem dystanse między kapilarami, utrzymujące kapilary w położeniach wyjściowych, które jednak zakłócają laminarność przepływu krwi i powodują powstawanie przepływów turbulentnych, a co za tym idzie mogą promować powstawanie skrzeplin i mikrozatorów. W konsekwencji wykrzepień może dochodzić do zakażeń, niewydolności narządowych, głównie nerek.

Pacjenci z zespołem ostrej niewydolności oddechowej (acute respiratory distress syndrome, ARDS) w okresie poprzedzającym włączenie techniki pozaustrojowego natlenowania krwi ECMO są zwykle agresywnie wentylowani mechanicznie z koniecznością stosowania wentylacji z wykorzystaniem wysokiego ciśnienia mieszanej oddechowej. Pomimo stosowania protokołu wentylacji oszczędzającej płuca, ciśnienie w drogach oddechowych konieczne do utrzymania wentylacji płuc może uszkadzać nie objęte chorobą obszary pęcherzyków płucnych. Dochodzi wówczas do powstawania zjawiska barotraumatycznego odpowiedzialnego za dalsze wtórne uszkodzenie płuc. Ponadto ciężka niewydolność oddychania wiąże się również z koniecznością stosowania wysokich stężeń tlenu dla właściwego utlenowania tkanek. Stopień niewydolności oddechowej jest związany z koniecznością podaży tlenu o wysokim, nawet blisko 100%-owym stężeniu tlenu w mieszaninie gazowej podczas mechanicznej wentylacji płuc z użyciem respiratora. Tak wysokie stężenie tlenu, na drodze odruchowej i zwiększonej resorpcji azotu z pęcherzyków płucnych, nasila już występującą niedodmę i dalej upośledza wymianę gazową. Wysokie stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej prowadzą również do bezpośredniego uszkodzenia pneumocytów typu II w pęcherzykach płucnych. Skutkuje to narastaniem niedoborów surfaktantu, substancji powlekającej wewnętrzną powierzchnię pęcherzyków płucnych i zapobiegającej ich zapadaniu się. W stanach niedoboru surfaktantu dochodzi do powiększania się obszarów płuc objętych niedodmą i pogłębianiem się zaburzeń wymiany gazowej w płucach. Ponadto, czynnikiem nasilającym problemy z wymianą gazową, istotnym klinicznie w przypadku chorób zajmujących większość tkanki śródmiąższowej płuc, jest fizjologiczny hipoksemiczny skurcz naczyń płucnych i oskrzelików, który w przypadku procesów lokalnie uszkadzających płuca jest zjawiskiem korzystnym, ale w przypadku uogólnionej hipoksemii – nasila objawy niedotlenienia.

Te niekorzystne zjawiska związane z wysoką, blisko 100%-ową zawartością tlenu w mieszaninie gazowej mogą również mieć miejsce w przypadku pozaustrojowej oksygenacji – ECMO. Konieczność stosowania mieszanej gazowej o blisko 100%-owej zawartości tlenu podawanej do oksygenatora wynika z faktu ograniczeń technologicznych membrany, w której odbywa się wymiana gazowa, a która jest główną składową urządzenia. Powierzchnia wymiany gazowej membrany jest dużo mniejsza niż powierzchnia wymiany płuc. Powierzchnia kapilar pęcherzykowych w płucach to około 70–100 m<sup>2</sup>, co jest o wiele większą powierzchnią niż w membranach stosowanych obecnie w ECMO. Wymiana tlenu przez membranę zależy w pewnym stopniu od ciśnienia parcjalnego tlenu po obu stronach membrany. Dla zapewnienia maksymalnej wydajności membrany, stosowana jest mieszanina gazowa o blisko 100%-owej zawartości tlenu podawana do oksygenatora. Prawie czysty tlen stosowany często w leczeniu z zastosowaniem żylny-żylnego lub żylny-tętniczego ECMO, kontaktujący się z elementami morfotycznymi krwi, doprowadza do stresu oksydacyjnego, uszkodzenia błon komórkowych erytrocytów krwi krążącej. Prowadzi to do rozpadu krwinek z uwolnieniem związków hemu do krwi. Hemoliza prowadzi do anemizacji leczonych chorych.

Podobnemu działaniu szkodliwego, wysokiego stężenia tlenu poddane są również inne elementy morfotyczne krwi. Uszkodzenie błon komórkowych leukocytów i trombocytów będzie skutkowało upośledzeniem odporności komórkowej i pogorszeniem zdolności organizmu do obrony przed infekcjami bakteryjnymi i grzybiczymi, a także indukcją uogólnionej reakcji zapalnej oraz wydzielaniu czynników prozakrzepowych. Pogorszenie odporności komórkowej i upośledzenie funkcji układu odpornościowego wpływa na skuteczność leczenia ciężkiego zapalenia płuc i sepsy, które są głównym wskazaniem do żylny-żylnego ECMO. Ponadto, upośledzenie odporności pacjenta prowadzi do zakażeń związanych

z hospitalizacją: zakażeń łożyska naczyniowego, krwiopochodnych zapaleń płuc, zakażenia skóry w miejscu wprowadzenia drenów. Zakażenia w trakcie terapii są drugim co do częstości występowania powikłaniem podczas terapii ECMO. Powstawanie zakażeń wpływa tym samym na ostateczny wynik leczenia. Powstaje konieczność częstszego i długotrwałego stosowania szeroko-spektralnej antybiotykoterapii, a przez to generowanie szczepów bakterii opornych na antybiotyki.

Narastająca oporność szczepów bakterii na antybiotyki jest czynnikiem zwiększenia śmiertelności chorych. Z kolei uszkodzenie trombocytów będzie skutkowało powstaniem nadkrzepliwości (trzęcie, co do częstości występowania powikłanie), często odpowiedzialnej za powikłania zakrzepowo-zatorowe i konieczność intensyfikacji antykoagulacji.

W związku z powyższym, klinicznie istotne stało się opracowanie takiej konstrukcji urządzenia, aby umożliwić bardziej efektywną oksygenację i eliminację dwutlenku węgla przy mniejszych niż 100% stężeniach stosowanego tlenu w miejscu, w którym w oksygenatorze dochodzi do natleniania krwi krążącej. Podstawą do wprowadzenia zmian konstrukcyjnych wobec znanych dotychczas urządzeń są zjawiska fizjologiczne i obserwowane mechanizmy adaptacyjne zdrowych płuc.

Fizjologicznie w warunkach podstawowego metabolizmu przez łożysko płucne przepływa krew w ilości około 6 L/min. W warunkach zwiększonego zapotrzebowania na tlen, takich jak wysiłek fizyczny lub hipermetabolizm występujący na przykład w czasie sepsy, zapotrzebowanie na tlen znacznie wzrasta, co jest czynnikiem zwiększającym rzut serca i wentylację płuc. Pozwala to na aż 2–3-krotne zwiększenie przepływu krwi przez łożysko płucne, skracając czas pobytu erythrocytu w kapilarach płucnych o około 70%, co dzięki rozszerzeniu kapilar płucnych i zwiększeniu rzutu serca odbywa się bez wpływu na utlenowanie krwi (wysycenie hemoglobiny tlenem) i ciśnienie w łożysku płucnym (w warunkach fizjologicznych hemoglobina jest w pełni utlenowana po przejściu przez erythrocyt 1/3 długości kapilary płucnej).

W oparciu o mechanizmy adaptacyjne znane z fizjologii oddychania i wymiany gazowej w płucach, pożądane jest maksymalne wydłużenie czasu kontaktu erythrocytu z kapilarą wypełnioną mieszaniną gazową, aby możliwe było efektywne utlenowanie hemoglobiny z wykorzystaniem jak najniższego stężenia tlenu w mieszaninie gazowej stosowanej w oksygenatorze.

Samo wydłużenie długości kapilar mające na celu wydłużenie czasu kontaktu erythrocytu z kapilarą wypełnioną mieszaniną gazową nie jest jednak dobrym rozwiązaniem. Może napotkać na komplikacje techniczne w produkcji, a potem w trakcie użytkowania urządzenia, zwłaszcza związane z utrzymaniem pożądanej równoległości między kapilarami i odległości między nimi, i może zwiększać prawdopodobieństwo wykrzepiania przepływającej krwi. Biorąc zatem pod uwagę fakt, że kapilar nie można wydłużać nadmiernie, a ich długość wciąż może być niewystarczająca dla efektywnej wymiany gazowej przepływającej w nich mieszaniny gazowej z opływającą je krwią, pożądane stało się dalsze poszukiwanie pomysłów na zwiększenie efektywności tejże wymiany.

Takie rozwiązanie zaproponowali właśnie twórcy niniejszego wynalazku, w którym zastosowali mechanizm zapewniający transport strumienia krwi równoległe do transportu mieszaniny gazowej w kapilarach, w tym samym co krew lub korzystniej w przeciwnym kierunku, który pozwoli na bardziej efektywną wymianę gazową, ponieważ zwiększy się łatwość wymiany gazowej, a powstały gradient tlenowy pozwoli na stopniowe utlenowanie erythrocytów. Połączenie mechanizmów w przeciwnopływowym wariantcie korzystnym, to jest wydłużenie realnej drogi czynnej wymiany gazowej oraz mechanizmu przeciwnopływowego, pozwoli na znaczną redukcję wymaganej prężności mieszaniny gazowej, co w oparciu o mechanizmy patofizjologiczne i komórkowe powinno zmniejszyć ryzyko wystąpienia licznych powikłań i poprawić efekty leczenia chorych.

Dodatkowym problemem niezbędnym do rozwiązania stał się dobór odpowiednich materiałów, z których wykonane są poszczególne elementy oksygenatorów, zwłaszcza ich najważniejszy element, to jest membrana służąca do wymiany gazowej z krwią. Materiały takie powinny cechować się przede wszystkim tzw. półprzepuszczalnością, to jest muszą być przepuszczalne dla cząsteczek mieszaniny gazowej, a nieprzepuszczalne dla cząstek krwi, jednak pożądane są ich dodatkowe parametry polepszające właściwości użytkowe.

Z dotychczasowego stanu techniki znane są materiały o właściwościach porotwórczych wykorzystywane do wytwarzania membran selektywnych, czyli takich, które przepuszczają jedynie cząstki o określonej wielkości. Z takich materiałów wytwarza się między innymi membrany do zastosowania przy produkcji namiotów, kurtek, filtrów, membran osmotycznych, w tym oksygenatorów do natlenowania krwi.

Najpopularniejszym, wysoko zaawansowanym technologicznie – w zastosowaniach niemedycznych – materiałem porotwórczym (stosowanym na przykład do produkcji kurtek), z którego wykonywane były membrany jest poli(tetrafluoroetylen).

Natomiast w zastosowaniach medycznych, to jest do budowy aparatury medycznej, z dotychczasowego stanu techniki znane są membrany, w tym porowate membrany stosowane w aparaturze mającej bezpośredni styk z płynami ustrojowymi, wykonywane z różnych materiałów.

Na przykład z opisu patentowego PL225257 znany jest układ membranowy do miejscowej immobilizacji komórek eukariotycznych, posiadający suport oraz co najmniej jedną biwarstwę, utworzoną kolejno z jednej warstwy polielektrolitu obejmującej hydrożele polisacharydowe, zwłaszcza alginian sodu zawierający w swej strukturze inkorporowany fulerenol oraz białko A, charakteryzujący się tym, że pierwsza warstwa jest nałożona bezpośrednio na grupę izolowanych komórek posadowionych następnie na suporcie wykonanym z tego samego materiału pod względem składu oraz drugiej warstwy polimerowej z alifatycznych amin II lub III rzędowych – zawierających grupy etylowe lub metylowe z inkorporowanym fulerenolem. W układzie tym jedna warstwa nałożona jest bezpośrednio na grupę izolowanych komórek eukariotycznych, i pozwala ona na izolację komórek eukariotycznych od środowiska zewnętrznego, w szczególności mikroorganizmów, jednocześnie nie ograniczając transportu substancji odżywczych przez membranę, pozwalając na ich ukierunkowany wzrost.

Z opisu patentowego PL212620 znana jest specjalnie modyfikowana membrana poliolefinowa (PP, PE) oraz sposób modyfikowania mikroporowatych membran poliolefinowych przeznaczonych do izolacji bakterii Gram (+), polegający na tym, że w strukturę membrany poliolefinowej o wysokiej porowatości wprowadza się w znany sposób roztwór polikationu, wybranego z grupy obejmującej aminokwasy alifatyczne, zwłaszcza białkowe, korzystnie polarne i rozpuszczone w roztworze NaCl, a następnie w strukturę membrany wprowadza się w znany sposób, korzystnie przez moczenie, roztwór polianionu, wybranego z grupy obejmującej polimer aminy II lub III rzędowej, zwłaszcza metyloaminy i etyloaminy, korzystnie zawierające 100% grup metylowych lub etylowych, rozpuszczony w roztworze NaCl.

Z opisu patentowego PL 197199 znana jest również polimerowa membrana protonowo przewodząca na bazie uwodnionego poli(kwasu perfluorosulfonowego) charakteryzująca się tym, że stanowi ją produkt reakcji radiacyjnego szczepienia poli(kwasu perfluorosulfonowego) z kwasem winylofosfonowym użytym w ilości od 1 do 40% wagowych lub kwasem 2-akryloamido-2-metylopropanosulfonowym użytym w ilości od 1 do 40% wagowych.

Z opisu patentowego PL165872 znany jest sposób wytwarzania wielowarstwowej membrany porowatej z policzterofluoroetyleny zawierającej co najmniej dwie warstwy posiadające pory o różnych przeciętnych średnicach, który obejmuje etapy: napełnienia cylindra wytłaczarki co najmniej dwoma różniącymi się rodzajami drobnoziarnistych proszków policzterofluoroetylenowych, przy czym z każdym zmieszany został ciekły środek poślizgowy.

Z opisu patentowego EP0409496 znany jest proces otrzymywania mikroporowatych membran zawierających co najmniej częściowo krystaliczny aromatyczny polimer zawierający w łańcuchu eter lub wiązania tioeterowe i ketonowe. Proces pozwala na wytwarzanie membran z niektórych aromatycznych polimerów o wysokiej temperaturze topnienia, na przykład PEDK.

Rodzaj materiałów z jakich wykonywane były membrany znane z wskazanych wyżej rozwiązań pozwala – ze względów sterycznych – na ich zastosowanie do oksygenacji krwi, jednakże ich istotne ograniczenia biochemiczne w znaczącym stopniu limitują to zastosowanie. Ponadto, ze względu na swoją strukturę charakteryzują się rozwiniętą topografią powierzchni w skali mikrometrycznej, co było przyczyną ich negatywnego działania na organizmy żywe. Na poziomie komórkowym membrany te powodują steryczne uszkodzenie błon komórkowych, co skutkuje destabilizacją komórek. Ponadto membrany nie mogą hamować tworzenia skrzeplin i nie zabezpieczają przed tworzeniem się biofilmu bakteryjnego.

Jak dotąd, w zastosowaniach medycznych, jako materiały o właściwościach porotwórczych stosowane były przede wszystkim polipropylen (PP) i poliuretan (PU). Na przykład w urządzeniach stosowanych w procesie utleniania (oksygenacji) krwi, jako materiał porowaty do budowy membran wykorzystywany był poliuretan, a do budowy elementów do rozdzielania warstw membran (spacer) stosowany był polipropylen. Pomimo wysokiej skuteczności takich membran pod względem wymiany gazowej, mają one słabe strony związane przede wszystkim z powstawaniem stanu zapalnego wynikającym z niskiej bioinercji tych materiałów, co wpływało na tworzenie się skrzeplin na powierzchni membrany, które stopniowo narastały. W takim przypadku, aby utrzymać skuteczność natleniania krwi, należy zwiększać stężenie tlenu, co znowu powoduje stres oksydacyjny i nasila proces wykrzepiania, wywołując

niekorzystną kaskadę, to jest stopniowe napędzanie się niekorzystnych czynników, ponieważ należy ciągle zwiększać stężenie tlenu aby utrzymać poziom saturacji krwi, a to wzmacnia stres oksydacyjny i potęguje wykrzepianie. Po przekroczeniu pewnego progu, ilość skrzeplin jest już tak duża, że urządzenie nie nadaje się do dalszej pracy (nie spełnia swojej funkcji) i należy wymienić cały układ oksygenatora.

W związku z tym zaistniała potrzeba doboru do zastosowania w oksygenatorach membran wykonanych z nieznanymi dotąd materiałów, które pozwalałyby na osiągnięcie wysokiego poziomu właściwości porotwórczych, a jednocześnie zapewniałyby biokompatybilność i bioinercję (obojętność), i które w oksygenatorze ograniczałyby ryzyko indukowania stanu zapalnego, a co za tym idzie spowalniałyby proces wykrzepiania na membranie i wydłużałyby żywotność urządzenia.

Z dotychczasowego stanu techniki znane są różne związki o działaniu przeciwzakrzepowym. Między innymi znana jest bivalirydyna – lek przeciwzakrzepowy z grupy bezpośrednich swoistych inhibitorów trombiny (DTI). DTI blokują miejsce aktywne, odpowiedzialne za główne działanie trombiny i/lub miejsce zewnętrzne, gdzie substrat jest rozpoznawany i przestrzenie prawidłowo orientowany. Działanie tych inhibitorów jest bezpośrednie i nie zależy od obecności antytrombiny. W przeciwieństwie do pośrednich inhibitorów DTI mogą one hamować trombinę związaną z fibryną, co uniemożliwia rozszczepienie przez trombinę fibrynogenu do monomerów fibryny, aktywację czynników XIII, V, VIII i pobudzenie trombocytów do agregacji.

Jak dotąd nie są natomiast znane oksygenatory z membranami z materiałów o właściwościach porotwórczych, przeciwzapalnych i przeciwkrzepliwych, zawierające immobilizowaną w swoim składzie bivalirydynę, półprzepuszczającymi dla gazów, a ich opracowanie stało się dodatkowym dodatkowym celem twórców niniejszego wynalazku.

Istotę wynalazku stanowi urządzenie do utlenowania (oksygenacji) krwi, z membraną z organicznego materiału o właściwościach porotwórczych, przeciwzapalnych i przeciwkrzepliwych, zawierające komorę wymiany gazowej o podłużnym kształcie w postaci walca prostego lub walca eliptycznego, w którego podstawie wlotowej gazu oraz podstawie wylotowej gazu wykonane są otwory przelotowe, przy czym z jednej strony komora wymiany gazowej połączona jest gazoszczelnie ze zbiornikiem wyrównawczym doprowadzającym do komory mieszaninę gazową zawierającą tlen, mającym otwór wlotowy mieszaniny gazowej z instalacji podającej tę mieszaninę, a z drugiej strony komora wymiany gazowej połączona jest gazoszczelnie ze zbiornikiem odprowadzającym z komory mieszaninę gazową, mającym otwór wylotowy mieszaniny gazowej, a wewnątrz komory wymiany gazowej umieszczona jest membrana w postaci wiązki kapilar, których końce z obu stron zakotwiczone są w otworach przelotowych w podstawach wylotowej oraz wlotowej komory, charakteryzujące się tym, że kapilary naprężone są siłą naprężającą o wartości od 1 do 100 N, korzystnie 10 N, i są równoległe względem osi wzdłużnej komory oraz nawzajem względem siebie, ponadto w ścianie bocznej komory w pobliżu podstawy wylotowej komory wykonany jest co najmniej jeden otwór dopływowy strumienia krwi, a w ścianie bocznej komory w pobliżu podstawy wlotowej komory wykonany jest co najmniej jeden otwór odpływowy strumienia krwi, dodatkowo urządzenie wyposażone jest w układ chłodnica – moduł grzewczy strumienia krwi, zabudowane tak, że do otworu/otworów dopływowego/ych strumienia krwi do komory wymiany gazowej podłączona jest chłodnica strumienia krwi o parametrach umożliwiających jej schłodzenie o 0,5–3,5°C, korzystnie o 2°C, a do otworu/otworów odpływowego/ych strumienia krwi z komory wymiany gazowej podłączony jest moduł grzewczy strumienia krwi o parametrach umożliwiających jej podgrzanie do fizjologicznej temperatury krwi, natomiast kapilary tworzące membranę mają postać rurek o średnicy zewnętrznej od 30 do 600  $\mu\text{m}$ , korzystnie 100  $\mu\text{m}$ , i wykonane są z organicznego materiału o właściwościach porotwórczych, przeciwzapalnych i przeciwkrzepliwych, półprzepuszczalnego, to jest przepuszczalnego dla cząsteczek mieszaniny gazowej a nieprzepuszczalnego dla cząstek krwi składającego się z:

- bazy w postaci polipropylenu (PP) lub poliuretanu (PU) lub politereftalanu etylenu (PET) lub poliwęglanu (PC) lub polioksymetylenu (POM) lub polisulfonu (PSU) lub silikonu lub polifluorku winylidenu (PVDF) lub kopolimeru tetrafluoroetylenu i heksafluoropropylenu (FEP) lub polimeru fluorowego, najkorzystniej poli(tetrafluoroetylenu) (PTFE),
- domieszki 4-(difenylamino)benzaldehydu, w proporcji baza-domieszka od 50÷1 do 5000÷1, korzystnie 100÷1,
- domieszki 1,3-indandionu w ilości baza-domieszka 50÷1 do 5000÷1, korzystnie 100÷1, oraz
- domieszki bivalirydyny wbudowanej w mikrostrukturę materiału bazowego, w proporcji baza-domieszka od 80÷1 do 1200÷1, korzystnie 150÷1,

przy czym membrana zawiera pory, z których od 40 do 60% stanowią pory otwarte (niezapełnione), a pozostałe stanowią pory zamknięte, to jest wypełnione są substancją aktywną w postaci biwalirudyny. W miarę użytkowania membrany następuje stopniowe uwalnianie biwalirudyny, a co za tym idzie jej zużywanie i dochodzi do zmniejszenia się sumarycznej ilości biwalirudyny i zarazem wzrostu ilości porów otwartych, co skutkuje większą powierzchnią wymiany gazowej, czyli lepszą oksigenacją. Dochodzi również do powstawania nowych porów, które przejmują funkcję gazowymienną od porów otwartych, które mogły zostać zablokowane przez stopniowo powstające skrzepliny lub tworzenie się biofilmu na powierzchni membrany.

Istotę wynalazku stanowi również urządzenie do utlenowania (oksygenacji) krwi, z membraną z organicznego materiału o właściwościach porotwórczych przeciwwzapalnych i przeciwrzepliwych, zawierające komorę wymiany gazowej o podłużnym kształcie w postaci walca prostego lub walca eliptycznego, w którego podstawie wlotowej gazu oraz podstawie wylotowej gazu wykonane są otwory przelotowe, przy czym z jednej strony komora wymiany gazowej połączona jest gazoszczelnie ze zbiornikiem wyrównawczym doprowadzającym do komory mieszaninę gazową zawierającą tlen, mającym otwór wlotowy mieszaniny gazowej z instalacji podającej tę mieszaninę, a z drugiej strony komora wymiany gazowej połączona jest gazoszczelnie ze zbiornikiem odprowadzającym z komory mieszaninę gazową, mającym otwór wylotowy mieszaniny gazowej, a wewnątrz komory wymiany gazowej umieszczona jest membrana w postaci wiązki kapilar, których końce z obu stron zakotwione są w otworach przelotowych w podstawach wylotowej oraz wlotowej komory, charakteryzujące się tym, że kapilary naprężone są siłą naprężającą o wartości od 1 do 100 N, korzystnie 10 N, i są ukształtowane spiralnie, to jest skrócone są wzdłuż osi wzdłużnej komory o jednakowy kąt mieszczący się w zakresie od 15 do 720 stopni, korzystnie o kąt od 90 do 360 stopni, ponadto w ścianie bocznej komory w pobliżu podstawy wylotowej komory wykonany jest co najmniej jeden otwór dopływowy strumienia krwi, a w ścianie bocznej komory w pobliżu podstawy wlotowej komory wykonany jest co najmniej jeden otwór odpływowy strumienia krwi, dodatkowo urządzenie wyposażone jest w układ chłodnica – moduł grzewczy strumienia krwi, zabudowane tak, że do otworu/otworów dopływowego/yh strumienia krwi do komory wymiany gazowej podłączona jest chłodnica strumienia krwi o parametrach umożliwiających jej schłodzenie o 0,5–3,5°C, korzystnie o 2°C, a do otworu/otworów odpływowego/yh strumienia krwi z komory wymiany gazowej podłączony jest moduł grzewczy strumienia krwi o parametrach umożliwiających jej podgrzanie do fizjologicznej temperatury krwi, natomiast kapilary tworzące membranę mają postać rurek o średnicy zewnętrznej od 30 do 600  $\mu\text{m}$ , korzystnie 100  $\mu\text{m}$ , i wykonane są z organicznego materiału o właściwościach porotwórczych, przeciwwzapalnych i przeciwrzepliwych, półprzepuszczalnego, to jest przepuszczalnego dla cząstek mieszaniny gazowej a nieprzepuszczalnego dla cząstek krwi, składającego się z:

- bazy w postaci polipropylenu (PP) lub poliuretanu (PU) lub politereftalanu etylenu (PET) lub poliwęglanu (PC) lub polioksymetylenu (POM) lub polisulfonu (PSU) lub silikonu lub polifluorku winylidenu (PVDF) lub kopolimeru tetrafluoroetylenu i heksafluoropropylenu (FEP) lub polimeru fluorowego, najkorzystniej poli(tetrafluoroetylenu) (PTFE),
- domieszki 4-(difenylamino)benzaldehydu, w proporcji baza-domieszka od 50÷1 do 5000÷1, korzystnie 100÷1,
- domieszki 1,3-indandionu w ilości baza-domieszka 50÷1 do 5000÷1, korzystnie 100÷1, oraz
- domieszki biwalirudyny wbudowanej w mikrostrukturę materiału bazowego, w proporcji baza-domieszka od 80÷1 do 1200÷1, korzystnie 150÷1,

przy czym membrana zawiera pory, z których od 40 do 60% stanowią pory otwarte (niezapełnione), a pozostałe stanowią pory zamknięte, to jest wypełnione są substancją aktywną w postaci biwalirudyny. W miarę użytkowania membrany następuje stopniowe uwalnianie biwalirudyny, a co za tym idzie jej zużywanie i dochodzi do zmniejszenia się sumarycznej ilości biwalirudyny i zarazem wzrostu ilości porów otwartych, co skutkuje większą powierzchnią wymiany gazowej, czyli lepszą oksigenacją. Dochodzi również do powstawania nowych porów, które przejmują funkcję gazowymienną od porów otwartych, które mogły zostać zablokowane przez stopniowo powstające skrzepliny lub tworzenie się biofilmu na powierzchni membrany.

Sposób wykonania spiralnie ukształtowanych kapilar jest dowolny, korzystnie kapilary mocuje się do podstaw w formie prostych i równoległych do siebie rurek, po czym naciąga w celu osiągnięcia odpowiedniego naprężenia i dokonuje skrótu podstaw w przeciwnych kierunkach powodując tym samym skrócenie kapilar o planowany kąt, kontrolując jednocześnie, by naprężenie kapilar pozostało na zaplanowanym poziomie niepowodującym uszkodzenia kapilar.

Korzystnie, jako chłodnica strumienia krwi zastosowane są ogniwa Peltiera.

Korzystnie, jako moduł grzewczy strumienia krwi zastosowane są ogniwa Peltiera. Moduł grzewczy, pozwala na uzyskanie temperatury fizjologicznej krwi.

Korzystnie, otwór/otwory umiejscowiony/e w pobliżu podstawy komory od strony zbiornika odprowadzającego mieszaninę gazową stanowi otwór wlotowy strumienia krwi, natomiast otwór/otwory umiejscowiony/e w pobliżu podstawy komory od strony zbiornika wyrównawczego doprowadzającego mieszaninę gazową stanowi otwór wylotowy strumienia krwi. Wskazany korzystny układ otworów wlotowego i wylotowego strumienia krwi zapewnia przepływ krwi w przeciwnym kierunku do kierunku przepływu mieszaniny gazowej, a dzięki temu optymalny sposób wykorzystania możliwości technicznych rozwiązania, to jest maksymalne wysycenie krwi tlenem przy minimalnym ciśnieniu zewnętrznym mieszaniny gazowej.

Dzięki zastosowaniu odpowiedniej siły naprężającej kapilar nie ma konieczności stosowania dystansów (spacerów) pomiędzy nimi, które miałyby zapewniać ich stabilność. Takie dystanse zakłócałyby laminarność przepływu krwi i ograniczałyby czynną powierzchnię wymiany gazowej. Odpowiednie naprężenie kapilar zapewni stabilność położenia każdej z nich, co zapobiegnie wystąpieniu efektu wiskroelastycznego kapilar (ich drżeniu) w trakcie przepływu krwi. Drżenie kapilar jest niekorzystne, bowiem zakłóca laminarność przepływu strumienia krwi.

Zbiornik wyrównawczy pozwala utrzymać stałe ciśnienie mieszaniny gazowej na wlocie do każdej kapilary, a w przypadku gdyby któraś z kapilar się zatkała, to zbiornik wymusi automatyczne podniesienie ciśnienia na wlocie pozostałych kapilar, ale w ograniczonym zakresie limitowanym przez przepływ.

W komorze następuje wymiana gazowa, to jest z kapilar, w których płynie mieszanina gazowa pobierane są do krwi cząsteczki tlenu, a oddawany jest do kapilar dwutlenek węgla.

Korzystnie, otwory w podstawach wylotowej oraz wlotowej komory wykonane są w równych odległościach od siebie i symetrycznie względem siebie, a jednocześnie zakotwione w tych otworach kapilary również znajdują się w równych odległościach od siebie. Taki rozkład kapilar zapewnia niemal idealną laminarność przepływu krwi. Stanowi to zaletę w stosunku do rozwiązań, w których konieczne było stosowanie dystansów utrzymujących stałą odległość rurek hollow fiber (kapilar) od siebie.

Korzystnie, na otworze wylotowym ze zbiornika odprowadzającego mieszaninę gazową zamontowany jest filtr HEPA, dzięki któremu z wydostającej się z urządzenia mieszaniny gazowej usuwane są ewentualne czynniki mogące stanowić zagrożenie biologiczne.

Korzystnie, otwór dopływowy strumienia krwi oraz otwór odpływowy strumienia krwi wykonane są w odległości nie większej niż 5 mm od danej podstawy komory.

Korzystnie, otwór dopływowy strumienia krwi wykonany jest po przeciwnej stronie niż otwór odpływowy strumienia krwi, symetrycznie względem środka symetrii komory.

Korzystnie, w wariacie z kapilarami prostymi, na powierzchni wewnętrznej komory, na całej jej długości zamocowane są symetrycznie względem osi symetrii komory co najmniej dwie kierownice strumienia krwi mające postać podłużnych karbów, najkorzystniej o trójkątnym lub zbliżonym do trójkąta przekroju poprzecznym, które są równoległe do osi wzdłużnej komory.

Korzystnie, w wariacie z kapilarami ukształtowanymi spiralnie, na powierzchni wewnętrznej komory, na całej jej długości zamocowane są symetrycznie względem osi symetrii komory co najmniej dwie kierownice strumienia krwi mające postać podłużnych karbów, najkorzystniej o trójkątnym lub zbliżonym do trójkąta przekroju poprzecznym, które ułożone są spiralnie, to jest skrócone są wzdłuż osi wzdłużnej komory o jednakowy kąt mieszczący się w zakresie od 15 do 720 stopni, korzystnie o kąt równy kątowi skręcenia kapilar. Taki układ kierownic wymusza pożądane ukierunkowanie – w korzystnym wariacie zawirowanie – strumienia krwi, a jednocześnie nie zakłóca laminarności jego przepływu.

Korzystnie, na otworze odpływowym strumienia krwi zamocowana jest gęsto tkana siatka z włókien, korzystnie wykonanych z materiału identycznego jak materiał kapilar, tak aby oczka siatki były o boku od 15 do 100, korzystnie 38  $\mu\text{m}$ , równoległa do płaszczyzny otworu, na którym jest zamocowana.

Korzystnie, na otworze dopływowym strumienia krwi zamocowana jest gęsto tkana siatka z włókien, korzystnie wykonanych z materiału identycznego jak materiał kapilar, tak aby oczka siatki były o boku od 15 do 100, korzystnie 38  $\mu\text{m}$ , równoległa do płaszczyzny otworu, na którym jest zamocowana.

Taka siatka stanowi filtr, który pozwala istotnie zwiększyć zabezpieczenie przed przedostaniem się ewentualnych skrzeplin, a korzystnie zawarty w siatce czynnik przeciwkrzepliwym może doprowadzać do samoistnego rozpuszczania się skrzeplin na powierzchni siatki. To będzie stanowiło swojego rodzaju automatyczny mechanizm czyszczenia filtra skrzeplin, co długofalowo będzie zapobiegało zatykaniu urządzenia skrzeplinami oraz przedostawaniu się skrzeplin do układów za urządzeniem.

Korzystnie, na kanale wylotowym z otworu odpływowego krwi z komory wymiany gazowej zabudowany jest co najmniej jeden moduł z filtrem skrzeplin, korzystnie dwa równoległe moduły z filtrami skrzeplin z by-passem (rozgałęźnikiem) do płynnego przełączania, to jest kierowania strumienia krwi zamiennie przez jeden lub drugi moduł z filtrem skrzeplin, przy czym w niniejszym wariantcie z modułem/modułami z filtrami skrzeplin moduł grzewczy strumienia krwi zabudowany jest przed lub korzystniej za modułem/modułami z filtrami skrzeplin. By-pass (rozgałęźnik) umożliwia kierowanie strumienia krwi wyłącznie przez jeden moduł z filtrem skrzeplin, który w danym momencie jest modułem pracującym, podczas gdy drugi w tym czasie jest modułem biernym i możliwa jest jego wymiana na nowy, bez konieczności zatrzymywania przepływu strumienia krwi.

Korzystnie, przed chłodnicą strumienia krwi wprowadzanej następnie otworem dopływowym strumienia krwi do komory wymiany gazowej zabudowany jest co najmniej jeden moduł z filtrem skrzeplin, korzystnie dwa równoległe moduły z filtrami skrzeplin z by-passem (rozgałęźnikiem) do płynnego przełączania, to jest kierowania strumienia krwi zamiennie przez jeden lub drugi moduł z filtrem skrzeplin. Takie rozwiązanie umożliwia kierowanie strumienia krwi wyłącznie przez jeden moduł z filtrem skrzeplin, który w danym momencie jest modułem pracującym, podczas gdy drugi w tym czasie jest modułem biernym i możliwa jest jego wymiana na nowy, bez konieczności zatrzymywania przepływu strumienia krwi.

W wariantcie wynalazku z kapilarami ukształtowanymi spiralnie komora wymiany gazowej stanowi komorę wirową, co wynika ze skrócenia kapilar o odpowiedni kąt oraz korzystnego spiralnego kształtu kierownic strumienia krwi umiejscowionych na ściankach wewnętrznych komory. Zapewnienie wirowego przepływu strumienia krwi wydłuża drogę czynną oraz czas przebywania krwi w komorze, co z kolei wydłuża czas i efektywność wymiany gazowej przy zachowanych zminimalizowanych parametrach wielkości całego urządzenia oraz minimalizuje objętość krwi, która w trakcie procesu utlenowania znajduje się pozaustrojowo. Ze względu na siłę odśrodkową rozseparowane zostają wymiany gazowe. Ciężkie cząstki wypychane są na zewnątrz, to jest w kierunku ścianek komory, a lekkie znajdują się pośrodku strumienia krwi, dzięki czemu podnosi się skuteczność wymiany gazowej poprzez minimalizowanie wielokierunkowej wymiany.

Proponuje się zastosowanie włókien ułożonych wzdłużnie w płaszczyźnie przepływu krwi splecionych ze sobą tak aby zmaksymalizować powierzchnię czynną styku krwi z włóknami przez co przepływ krwi staje się bardziej laminarny, a spiralne ułożenie włókien spowoduje lepszą dyfuzję oraz skuteczniejszą wymianę tlenu i dwutlenku węgla, zgodnie z gradientem stężeń. W trakcie wykonania zaleca się ułożenie włókien równoległe do siebie wzdłuż osi wzdłużnej przepływu następnie unieruchomienie w podstawach i skrócenie podstaw względem siebie o kąt pomiędzy 90 a 360 stopni; skrócenie takie spowoduje powstanie kanału wirowego, który jest korzystny pod względem laminarności przepływu jak również efektywności wymiany. Układ taki umożliwi stosowanie niższego ciśnienia tlenu, a wręcz zastosowanie układu o zmniejszonym stężeniu tlenu, dzięki czemu zmniejszony zostanie również stres oksydacyjny, co w rezultacie powoduje między innymi mniejsze wykrzepianie krwi na włóknach membrany.

W proponowanym rozwiązaniu przed komorą wymiany gazowej, w której następuje proces utlenowania krwi pacjenta w krążeniu pozaustrojowym ECMO, to jest na kanale wlotowym krwi do komory wymiany gazowej, zamontowana jest chłodnica strumienia krwi umożliwiająca jej schłodzenie o 0,3–3,5°C, korzystnie o 2°C. Takie warunki będą utrzymywane przez cały proces oksygenacji. Obniżenie temperatury strumienia krwi przed procesem jej utlenowania korzystnie wpłynie na wysycenie hemoglobiny tlenem, ponieważ zwiększy się rozpuszczalność gazów w środowisku wodnym. Zastosowanie takiego rozwiązania pozwoli na przesunięcie krzywej dysocjacji hemoglobiny w lewo i dzięki temu pozwoli na zimniejsze  $FiO_2$  w mieszaninie gazów podawanych do oksygenatora. Dzięki temu nie będzie konieczne stosowanie wysokiej, czasem nawet blisko 100% zawartości tlenu w oksygenującej mieszaninie gazowej. Zawartość tlenu w mieszaninie może być obniżana nawet do poziomu 21%. Pozwoli to zminimalizować ryzyko wystąpienia negatywnych skutków związanych ze stresem oksydacyjnym i uszkodzeniem błon komórkowych elementów morfotycznych krwi. Po procesie utlenowania, krew pacjenta ponownie zostanie ogrzana do temperatury fizjologicznej. Proponowane rozwiązanie nie będzie zatem wpływało na temperaturę ciała pacjenta, pacjent przez cały czas będzie utrzymywany w stanie normotermii. Rozwiązanie z układem chłodzenia krwi przed oksygenatorem dodatkowo zabezpiecza przed wzrostem ciśnienia krwi na instalacji, wynikającym ze zwiększenia oporów przepływu. Ciśnienie będzie pozostawało na poziomie fizjologicznym.

Materiały zastosowane do budowy membrany nie uwalniają związków chemicznych toksycznych dla komórek oraz same nie powodują reakcji patogennych w komórkach.

Membrana zbudowana z opisanych materiałów zabezpiecza przed powstawaniem biofilmu (nie powstaje na niej płytka bakteryjna), ze względu na budowę wewnętrzną materiału, czyli układ makrocząsteczek i porów w materiale, który nie jest protagonista rozwoju i przylegania płytki bakteryjnej.

Wszystkie przewidziane w rozwiązaniu według wynalazku materiały stosowane do wykonania membrany pozwalają osiągnąć oczekiwany skutek techniczny. Natomiast najkorzystniejsze jest zastosowanie poli(tetrafluoroetyleny) (PTFE), który cechuje się wieloma zaletami jako materiał do wytwarzania membran gazowymiennych, związanymi z jego bezpieczeństwem w kontakcie z krwią i tkankami, w tym:

- Biokompatybilność: PTFE jest materiałem biokompatybilnym, co oznacza, że nie powoduje reakcji immunologicznych ani toksycznych, które mogłyby prowadzić do uszkodzenia tkanek lub organów. Dlatego PTFE jest bezpiecznym wyborem dla membran, które mają kontakt z krwią i tkankami.
- Odporność chemiczna: PTFE jest odporny na działanie wielu substancji chemicznych i enzymów, w tym na te, które występują w organizmie człowieka. Dlatego membrany wykonane z tego materiału nie ulegają degradacji ani zmianie właściwości, co mogłoby być szkodliwe dla tkanek lub krwi.
- Odporność na wysokie i niskie temperatury przy zachowaniu wymiaru (brak skurczu termicznego): PTFE zachowuje swoje właściwości fizyczne i chemiczne w szerokim zakresie temperatur, co pozwala na ich stosowanie w warunkach *in vitro* i *in vivo*.
- Odporność na ścieranie: PTFE ma bardzo niski współczynnik tarcia, co oznacza, że jest odporny na ścieranie i zużycie, co jest ważne w przypadku kontaktu z tkankami i krwią.
- Higroskopijność: PTFE jest materiałem niemającym w sobie wilgoci, co oznacza, że nie wchłania wody, co jest korzystne w przypadku kontaktu z krwią. Dodatkowo PTFE cechuje się niską adhezją do ciał wiskoelastycznych co zmniejsza ryzyko przywarcia skrzepimy do powierzchni.

Struktura chemiczna makrocząsteczek materiałów do tworzenia membran zastosowanych w urządzeniu według wynalazku wpływa na ich dobre właściwości porotwórcze, a jednocześnie zapewnia ich biokompatybilność i bioinercję (obojętność). W oksygenatorach ograniczone jest ryzyko indukowania komórkowych i humoralnych mediatorów stanu zapalnego, a co za tym idzie spowalnia się proces wykrzepiania na membranie. Tym samym zmniejsza się ryzyko wystąpienia wtórnego uszkodzenia wielonarządowego.

Badania zdolności uwalniania czynnika aktywnego (biwalirudyny) z membrany prowadzone były w znanym naczyniu przepływowym z wykorzystaniem stałej objętości rozpuszczalnika polarnego w postaci wody ultraczystej 18,2 MΩ. Membranę zanurzano w rozpuszczalniku na 30 minut. Następnie rozpuszczalnik pobierano i nastrzykiwano do naczynia przepływowego obserwując zmiany częstotliwości drgań własnych dysku w postaci rezonatora kwarcowego z naniesioną elektrodą, zgodnie z zależnością Sauerbrea, to jest zależnością wiążącą zmianę drgań ze zmianą masy. Dysk umieszczony był tak, aby ewentualna sedimentacja analitu z rozpuszczalnika nie powodowała zafałszowania wyniku poprzez osiadanie grawitacyjne na dysku. Umieszczenie dysku gwarantowało, że zmierzona będzie jedynie masa zaabsorbowanego analitu. Na podstawie zaobserwowanych zmian częstotliwości drgań własnych dysku (ich spadku) stwierdzono obecność czynnika aktywnego w rozpuszczalniku, który to czynnik osadził się na elektrodzie. Wynika z tego, że w trakcie zanurzenia membrany w rozpuszczalniku czynnik aktywny został uwolniony z membrany do rozpuszczalnika. Doświadczenie powtarzano dziesięciokrotnie na takiej samej próbce i wyniki pomiaru każdorazowo były zbliżone (w zakresie błęd pomiarowego). Stałość zmian w czasie świadczy o kontrolowanym procesie uwalniania czynnika aktywnego z membrany.

Zastosowanie immobilizowanej biwalirudyny pozwala na utrzymanie jego stałego stężenia na powierzchni kontaktowej detalu przez cały okres stosowania materiałów (programowanego życia produktu). Zminimalizowana jest możliwość nadmiernego wypłukiwania biwalirudyny, a ze względu na kontrolowany dyfuzyjnie proces uwalniania biwalirudyny, jego stężenie kontaktowe na powierzchni produktu jest stałe.

Wprowadzenie biwalirudyny do materiału, z którego wykonana jest membrana nadaje mu również pożądane właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne. Biwalirudyna jak już wyżej zaznaczono ma silne działanie przeciwzakrzepowe krwi oraz ze względu na oddziaływanie na lipidy poprzez aktywację lipazy jest również stosowana jako czynnik przeciwzakrzepowy używany do opłaszczeń przeciw-

zakrzepowych. Domieszka biwalirudyny wbudowana jest zarówno w pory materiału jak i w mikropęknięcia powstałe jako defekty równowagowe na etapie tworzenia materiału. Poprawia to istotnie ciągłość powierzchniową struktury materiału, a przez to zabezpiecza przed zaleganiem materiału organicznego w porach i mikropęknięciach, i znacząco obniża wykrzepianie.

Wprowadzenie domieszek 4-(difenylamino)benzaldehydu i 1,3-indandionu powoduje zmniejszenie naprężeń wewnętrznych materiału, co skutkuje lepszą orientacją makrocząsteczek w trakcie procesu przetwórstwa oraz wytwarzania porów, co finalnie obserwuje się jako gładką strukturę zewnętrzną i dzięki czemu nie ma mechanicznych sterycznych ognisk powstawania skręplin ze względu na jednolitość materiału jak i brak ostrych krawędzi dookoła porów i pęknięć.

Przedmiot wynalazku jest bliżej wyjaśniony na poniższych przykładach wykonania oraz na rysunku, na którym figury od 1 do 11 przedstawiają korzystniejszy wariant wynalazku z kapilarami ukształtowanymi spiralnie, natomiast figury od 12 do 14 przedstawiają wariant wynalazku z kapilarami równoległymi do osi wzdłużnej komory, przy czym fig. 1 przedstawia urządzenie do utleniania krwi w rzucie aksonometrycznym, fig. 2 – urządzenie do utleniania krwi w widoku z boku, od strony otworu wlotowego strumienia krwi, fig. 3 – urządzenie do utleniania krwi w widoku z boku, od strony otworu wylotowego strumienia krwi, fig. 4 – urządzenie do utleniania krwi w rzucie aksonometrycznym, w widoku po dołączeniu modułu grzewczego krwi, fig. 5 – urządzenie do utleniania krwi w rzucie aksonometrycznym, w widoku po dołączeniu chłodnicy, fig. 6 – urządzenie do utleniania krwi w rzucie aksonometrycznym, w przekroju poprzecznym (po odjęciu zbiornika wyrównawczego), z uwidocznioną podstawą komory wymiany gazowej od strony wlotu strumienia mieszaniny gazowej, fig. 7 – urządzenie do utleniania krwi w rzucie aksonometrycznym, w przekroju poprzecznym (po odjęciu zbiornika wyrównawczego oraz usunięciu podstawy komory wymiany gazowej od strony wlotu strumienia mieszaniny gazowej), z uwidocznionymi otworami wlotowymi kapilar, fig. 8 – urządzenie do utleniania krwi w widoku z góry, w wariacie z zamontowanym modułem z filtrem skręplin, zarówno po stronie wlotowej jak i wylotowej strumienia krwi oraz z zamontowaną chłodnicą, fig. 9 – urządzenie do utleniania krwi w widoku z góry, w wariacie z zamontowanym modułem z filtrem skręplin, zarówno po stronie wlotowej jak i wylotowej strumienia krwi, oraz z zamontowaną chłodnicą i zamontowanym modułem grzewczym krwi, fig. 10 – urządzenie do utleniania krwi w rzucie aksonometrycznym, w wariacie z zamontowanym modułem z filtrem skręplin, zarówno po stronie wlotowej jak i wylotowej strumienia krwi, oraz z zamontowaną chłodnicą i zamontowanym modułem grzewczym krwi, natomiast fig. 11 – urządzenie do utleniania krwi w widoku z boku, w wariacie z modułem z filtrem skręplin, zabudowanym przed otworem wlotowym krwi do komory, fig. 12 przedstawia urządzenie do utleniania krwi w rzucie aksonometrycznym, fig. 13 – urządzenie do utleniania krwi w widoku z boku, od strony otworu wlotowego strumienia krwi, natomiast fig. 14 – urządzenie do utleniania krwi w rzucie aksonometrycznym, w przekroju poprzecznym (po odjęciu zbiornika wyrównawczego), z uwidocznioną podstawą komory wymiany gazowej od strony wlotu strumienia mieszaniny gazowej.

#### **Przykład 1**

Urządzenie do utleniania (oksygenacji) krwi zawierające komorę **1** wymiany gazowej o podłużnym kształcie w postaci walca prostego, w którego podstawach wylotowej **2** i wlotowej **2'** wykonane są otwory przelotowe **3**, przy czym z jednej strony komora **1** połączona jest gazoszczelnie ze zbiornikiem wyrównawczym **4** doprowadzającym do komory **1** mieszaninę gazową zawierającą tlen, mającym otwór wlotowy **5** mieszaniny gazowej z instalacji podającej tę mieszaninę, a z drugiej strony komora **1** połączona jest gazoszczelnie ze zbiornikiem odprowadzającym **6** z komory **1** mieszaninę gazową, mającym otwór wylotowy **7** mieszaniny gazowej. Wewnątrz komory **1** umieszczona jest membrana w postaci wiązki kapilar **8** (inaczej włókien hollow fiber lub rurek) w postaci rurek o średnicy zewnętrznej 30  $\mu\text{m}$  wykonanych z porowatego materiału półprzepuszczalnego, to jest przepuszczalnego dla cząsteczek mieszaniny gazowej a nieprzepuszczalnego dla cząstek krwi. Materiał składa się z bazy w postaci poliwęglanu oraz domieszki 4-(difenylamino)benzaldehydu w proporcji baza-domieszka 1000:1 i domieszki 1,3-indandionu w proporcji baza-domieszka 5000:1 i domieszki biwalirudyny wbudowanej w mikrostrukturę materiału bazowego w proporcji baza-domieszka 150:1. Membrana zawiera pory, z których 40% stanowią pory otwarte, a pozostałe stanowią pory zamknięte wypełnione substancją aktywną w postaci biwalirudyny. Końce kapilar **8** z obu stron zakotwione (zamocowane) są w otworach przelotowych **3** w podstawach wylotowej **2** i wlotowej **2'** komory **1**, a kapilary **8** ukształtowane są spiralnie, to jest skrócone są wzdłuż osi wzdłużnej komory **1** o jednakowy kąt o wartości 360 stopni i naprężone są siłą naprężającą o wartości 80 N. W ścianie bocznej **9** komory **1** w pobliżu podstawy wylotowej **2** komory **1**

od strony zbiornika odprowadzającego **6** mieszaninę gazową wykonany jest otwór dopływowy **10'** strumienia krwi, natomiast w pobliżu podstawy wlotowej **2'** komory **1** od strony zbiornika wyrównawczego **4** doprowadzającego mieszaninę gazową wykonany jest otwór odpływowy **10''** strumienia krwi. Otwór dopływowy **10'** strumienia krwi oraz otwór odpływowy **10''** strumienia krwi wykonane są w odległości 5 mm od danej podstawy komory **1**, ponadto otwór dopływowy **10'** strumienia krwi wykonany jest po przeciwnej stronie niż otwór odpływowy **10''** strumienia krwi, symetrycznie względem środka symetrii komory **1**.

Otwory **3** w podstawach wylotowej **2** i wlotowej **2'** komory **1** wykonane są w równych odległościach od siebie i symetrycznie względem siebie, a jednocześnie zakotwione w tych otworach kapilary **8** również znajdują się w równych odległościach od siebie i symetrycznie względem siebie.

Na wylocie ze zbiornika odprowadzającego **6** mieszaninę gazową zamontowany jest filtr HEPA **11**.

Na powierzchni wewnętrznej komory, na całej jej długości zamocowane są symetrycznie względem osi symetrii komory **1** dwie kierownice **12** strumienia krwi mające postać podłużnych karbów o trójkątnym przekroju poprzecznym, ułożonych spiralnie, to jest skręconych wzdłuż osi wzdłużnej komory **1** o jednakowy kąt równy kątowi skręcenia kapilar **8**.

Na otworze odpływowym **10''** krwi zamocowana jest gęsto tkana siatka **13** z włókien, wykonanych z materiału identycznego jak materiał kapilar **8**, tak aby oczka siatki były o boku 38  $\mu\text{m}$ , poprzeczna do kapilar **8**.

Do otworu dopływowego **10'** strumienia krwi do komory **1** wymiany gazowej podłączona jest chłodnica **16** strumienia krwi w postaci ogniwi Peltiera, o parametrach umożliwiających jej schłodzenie o 0,5–3,5°C, korzystnie o 2°C, natomiast do otworu odpływowego **10''** strumienia krwi z komory **1** wymiany gazowej podłączony jest moduł grzewczy **17** strumienia krwi w postaci ogniwi Peltiera o parametrach umożliwiających jej podgrzanie do fizjologicznej temperatury krwi.

#### **Przykład 2**

Urządzenie do utlenowania (oksygenacji) krwi jak w przykładzie nr 1, jednak kąt skrętu kapilar **8** wynosi 720 stopni a siła naprężająca kapilary wynosi 100 N, ponadto w tym wariantcie rozwiązanie nie zawiera gęsto tkanej siatki **13** z włókien zamocowanej na otworze odpływowym **10''** krwi, ale zawiera zabudowane na kanale wylotowym z otworu odpływowego **10''** krwi z komory **1** wymiany gazowej dwa równoległe moduły **14** z filtrami skrzeplin z by-passem (rozgałęźnikiem) umożliwiającym płynne przełączanie, to jest kierowanie strumienia krwi zamiennie przez jeden lub drugi moduł z filtrem skrzeplin. Moduły **14** z filtrami skrzeplin zabudowane są pomiędzy otworem odpływowym **10''** a modulem grzewczym **17** strumienia krwi.

Ponadto, przed chłodnicą **16** strumienia krwi wprowadzanej następnie otworem dopływowym **10'** krwi do komory **1** wymiany gazowej zabudowane są dwa równoległe moduły **15** z filtrami skrzeplin z by-passem (rozgałęźnikiem) umożliwiającym płynne przełączanie, to jest kierowanie strumienia krwi zamiennie przez jeden lub drugi moduł z filtrem skrzeplin.

#### **Przykład 3**

Urządzenie do utlenowania (oksygenacji) krwi zawierające komorę **1** wymiany gazowej o podłużnym kształcie w postaci walca eliptycznego, w którego podstawach wylotowej **2** i wlotowej **2'** wykonane są otwory przelotowe **3**, przy czym z jednej strony komora **1** połączona jest gazoszczelnie ze zbiornikiem wyrównawczym **4** doprowadzającym do komory **1** mieszaninę gazową zawierającą tlen, mającym otwór wlotowy **5** mieszaniny gazowej z instalacji podającej tę mieszaninę, a z drugiej strony komora **1** połączona jest gazoszczelnie ze zbiornikiem odprowadzającym **6** z komory **1** mieszaninę gazową, mającym otwór wylotowy **7** mieszaniny gazowej. Wewnątrz komory **1** umieszczona jest membrana w postaci wiązki kapilar **8** (inaczej włókien hollow fiber lub rurek) w postaci rurek o średnicy zewnętrznej 600  $\mu\text{m}$  wykonanych z porowatego materiału półprzepuszczalnego, to jest przepuszczalnego dla cząsteczek mieszaniny gazowej a nieprzepuszczalnego dla cząstek krwi. Materiał składa się z bazy w postaci poliuretanu oraz domieszki 4-(difenylamino)benzaldehydu w proporcji baza-domieszka 50:1 i domieszki 1,3-indandionu w proporcji baza-domieszka 1250:1 i domieszki biwalirudyny wbudowanej w mikrostrukturę materiału bazowego w proporcji baza-domieszka 80:1. Membrana zawiera pory, z których 40% stanowią pory otwarte, a pozostałe stanowią pory zamknięte wypełnione substancją aktywną w postaci biwalirudyny. Końce kapilar **8** z obu stron zakotwione (zamocowane) są w otworach przelotowych **3** w podstawach wylotowej **2** i wlotowej **2'** komory **1**, a kapilary **8** ukształtowane są spiralnie, to jest skręcone są wzdłuż osi wzdłużnej komory **1** o jednakowy kąt o wartości 90 stopni i naprężone są siłą naprężającą o wartości 10 N.

W ścianie bocznej **9** komory **1** w pobliżu podstawy wylotowej **2** komory **1** od strony zbiornika odprowadzającego **6** mieszaninę gazową wykonany jest otwór dopływowy **10'** strumienia krwi, natomiast w pobliżu podstawy wlotowej **2'** komory **1** od strony zbiornika wyrównawczego **4** doprowadzającego mieszaninę gazową wykonany jest otwór odpływowy **10''** strumienia krwi. Otwór dopływowy **10'** strumienia krwi oraz otwór odpływowy **10''** strumienia krwi wykonane są w odległości 5 mm od danej podstawy komory **1**, ponadto otwór dopływowy **10'** strumienia krwi wykonany jest po przeciwnej stronie niż otwór odpływowy **10''** strumienia krwi, symetrycznie względem środka symetrii komory **1**.

Otwory **3** w podstawach wylotowej **2** i wlotowej **2'** komory **1** wykonane są w równych odległościach od siebie i symetrycznie względem siebie, a jednocześnie zakotwione w tych otworach kapilary **8** również znajdują się w równych odległościach od siebie i symetrycznie względem siebie.

Na wylocie ze zbiornika odprowadzającego **6** mieszaninę gazową zamontowany jest filtr HEPA **11**.

Na powierzchni wewnętrznej komory, na całej jej długości zamocowane są symetrycznie względem osi symetrii komory **1** dwie kierownice **12** strumienia krwi mające postać podłużnych karbów o trójkątnym przekroju poprzecznym, ułożonych spiralnie, to jest skręconych wzdłuż osi wzdłużnej komory **1** o jednakowy kąt równy kątowi skręcenia kapilar **8**.

Na otworze odpływowym **10''** krwi zamocowana jest gęsto tkana siatka **13** z włókien, wykonanych z materiału identycznego jak materiał kapilar **8**, tak aby oczka siatki były o boku 20  $\mu\text{m}$ , poprzeczna do kapilar **8**.

Do otworu dopływowego **10'** strumienia krwi do komory **1** wymiany gazowej podłączona jest chłodnica **16** strumienia krwi w postaci ogniwa Peltiera, o parametrach umożliwiających jej schłodzenie o 0,5–3,5°C, korzystnie o 2°C, natomiast do otworu odpływowego **10''** strumienia krwi z komory **1** wymiany gazowej podłączony jest moduł grzewczy **17** strumienia krwi w postaci ogniwa Peltiera o parametrach umożliwiających jej podgrzanie do fizjologicznej temperatury krwi.

#### **Przykład 4**

Urządzenie do utlenowania (oksygenacji) krwi jak w przykładzie nr 3, jednak kąt skrzywienia kapilar **8** wynosi 15 stopni a siła naprężająca kapilary wynosi 60 N, ponadto w tym wariantcie rozwiązanie nie zawiera gęsto tkanej siatki **13** z włókien zamocowanej na otworze odpływowym **10''** krwi, ale zawiera zabudowane na kanale wylotowym z otworu odpływowego **10''** krwi z komory **1** wymiany gazowej dwa równoległe moduły **14** z filtrami skrzeplin z by-passem (rozgałęźnikiem) umożliwiającym płynne przełączanie, to jest kierowanie strumienia krwi zamiennie przez jeden lub drugi moduł z filtrem skrzeplin. Moduły **14** z filtrami skrzeplin zabudowane są pomiędzy otworem odpływowym **10''** a modułem grzewczym **17** strumienia krwi.

Ponadto, przed chłodnicą **16** strumienia krwi wprowadzanej następnie otworem dopływowym **10'** krwi do komory **1** wymiany gazowej zabudowane są dwa równoległe moduły **15** z filtrami skrzeplin z by-passem (rozgałęźnikiem) umożliwiającym płynne przełączanie, to jest kierowanie strumienia krwi zamiennie przez jeden lub drugi moduł z filtrem skrzeplin.

#### **Przykład 5**

Urządzenie do utlenowania (oksygenacji) krwi jak w przykładzie nr 1, jednak kapilary **8**, z których składa się membrana mają postać rurek o średnicy 600  $\mu\text{m}$  i wykonane są z materiału półprzepuszczalnego, to jest przepuszczalnego dla cząsteczek mieszaniny gazowej a nieprzepuszczalnego dla cząstek krwi. Materiał składa się z bazy w postaci poliuretanu oraz domieszki 4-(difenylamino)benzaldehydu w proporcji baza-domieszka 50:1 i domieszki 1,3-indandionu w proporcji baza-domieszka 1250:1 i domieszki biwalirudyny wbudowanej w mikrostrukturę materiału bazowego w proporcji baza-domieszka 150:1. Membrana zawiera pory, z których 50% stanowią pory otwarte, a pozostałe stanowią pory zamknięte wypełnione substancją aktywną w postaci biwalirudyny.

#### **Przykład 6**

Urządzenie do utlenowania (oksygenacji) krwi jak w przykładzie nr 1, jednak kapilary **8**, z których składa się membrana mają postać rurek o średnicy 100  $\mu\text{m}$  i wykonane są z materiału półprzepuszczalnego, to jest przepuszczalnego dla cząsteczek mieszaniny gazowej a nieprzepuszczalnego dla cząstek krwi. Materiał składa się z bazy w postaci polipropylenu oraz domieszki 4-(difenylamino)benzaldehydu w proporcji baza-domieszka 500:1, domieszki 1,3-indandionu w proporcji baza-domieszka 4375:1 i domieszki biwalirudyny wbudowanej w mikrostrukturę materiału bazowego w proporcji baza-domieszka 80:1. Membrana zawiera pory, z których 60% stanowią pory otwarte, a pozostałe stanowią pory zamknięte wypełnione substancją aktywną w postaci biwalirudyny.

**Przykład 7**

Urządzenie do utlenowania (oksygenacji) krwi jak w przykładzie nr 3, jednak kapilary **8**, z których składa się membrana mają postać rurek o średnicy 100  $\mu\text{m}$  i wykonane są z materiału półprzepuszczalnego, to jest przepuszczalnego dla cząsteczek mieszaniny gazowej a nieprzepuszczalnego dla cząstek krwi. Materiał składa się z bazy w postaci polioksymetylenu oraz domieszki 4-(difenylamino)benzaldehydu w proporcji baza-domieszka 200:1 i domieszki 1,3-indandionu w proporcji baza-domieszka 1750:1 i domieszki biwalirudyny wbudowanej w mikrostrukturę materiału bazowego w proporcji baza-domieszka 200:1. Membrana zawiera pory, z których 60% stanowią pory otwarte, a pozostałe stanowią pory zamknięte wypełnione substancją aktywną w postaci biwalirudyny.

**Przykład 8**

Urządzenie do utlenowania (oksygenacji) krwi jak w przykładzie nr 3, jednak kapilary **8**, z których składa się membrana mają postać rurek o średnicy 200  $\mu\text{m}$  i wykonane są z materiału półprzepuszczalnego, to jest przepuszczalnego dla cząsteczek mieszaniny gazowej a nieprzepuszczalnego dla cząstek krwi. Materiał składa się z bazy w postaci polisulfonu oraz domieszki 4-(difenylamino)benzaldehydu w proporcji 443:1 i domieszki 1,3-indandionu w proporcji baza-domieszka 3875:1 i domieszki biwalirudyny wbudowanej w mikrostrukturę materiału bazowego w proporcji baza-domieszka 1000:1. Membrana zawiera pory, z których 50% stanowią pory otwarte, a pozostałe stanowią pory zamknięte wypełnione substancją aktywną w postaci biwalirudyny.

**Przykład 9**

Urządzenie do utlenowania (oksygenacji) krwi jak w przykładzie nr 1, jednak kapilary **8**, z których składa się membrana mają postać rurek o średnicy 150  $\mu\text{m}$  i wykonane są z materiału półprzepuszczalnego, to jest przepuszczalnego dla cząsteczek mieszaniny gazowej a nieprzepuszczalnego dla cząstek krwi. Materiał składa się z bazy w postaci poli(tetrafluoroetylenu) oraz domieszki 4-(difenylamino)benzaldehydu w proporcji baza-domieszka 101:1, domieszki 1,3-indandionu w proporcji baza-domieszka 888:1 i domieszki biwalirudyny wbudowanej w mikrostrukturę materiału bazowego w proporcji baza-domieszka 500:1. Membrana zawiera pory, z których 55% stanowią pory otwarte, a pozostałe stanowią pory zamknięte wypełnione substancją aktywną w postaci biwalirudyny.

**Przykład 10**

Urządzenie do utlenowania (oksygenacji) krwi jak w przykładzie nr 1, jednak kapilary **8**, z których składa się membrana mają postać rurek o średnicy 500  $\mu\text{m}$  i wykonane są z materiału półprzepuszczalnego, to jest przepuszczalnego dla cząsteczek mieszaniny gazowej a nieprzepuszczalnego dla cząstek krwi. Materiał składa się z bazy w postaci polifluorku winylidenu oraz domieszki 4-(difenylamino)benzaldehydu w proporcji baza-domieszka 1033:1, domieszki 1,3-indandionu w proporcji baza-domieszka 4805:1 i domieszki biwalirudyny wbudowanej w mikrostrukturę materiału bazowego w proporcji baza-domieszka 150:1. Membrana zawiera pory, z których 45% stanowią pory otwarte, a pozostałe stanowią pory zamknięte wypełnione substancją aktywną w postaci biwalirudyny.

**Przykład 11**

Urządzenie do utlenowania (oksygenacji) krwi jak w przykładzie nr 1, jednak kapilary **8**, z których składa się membrana mają postać rurek o średnicy 100  $\mu\text{m}$  i wykonane są z materiału półprzepuszczalnego, to jest przepuszczalnego dla cząsteczek mieszaniny gazowej a nieprzepuszczalnego dla cząstek krwi. Materiał składa się z bazy w postaci kopolimeru tetrafluoroetylenu i heksafluoropropylenu oraz domieszki 4-(difenylamino)benzaldehydu w proporcji baza-domieszka 250:1 i domieszki 1,3-indandionu w proporcji baza-domieszka 862:1 i domieszki biwalirudyny wbudowanej w mikrostrukturę materiału bazowego w proporcji baza-domieszka 150:1. Membrana zawiera pory, z których 60% stanowią pory otwarte, a pozostałe stanowią pory zamknięte wypełnione substancją aktywną w postaci biwalirudyny.

**Przykład 12**

Urządzenie do utlenowania (oksygenacji) krwi jak w przykładzie nr 1, jednak kapilary **8**, z których składa się membrana mają postać rurek o średnicy 150  $\mu\text{m}$  i wykonane są z materiału półprzepuszczalnego, to jest przepuszczalnego dla cząsteczek mieszaniny gazowej a nieprzepuszczalnego dla cząstek krwi. Materiał składa się z bazy w postaci silikonu oraz domieszki 4-(difenylamino)benzaldehydu w proporcji baza-domieszka 105:1 i domieszki 1,3-indandionu w proporcji baza-domieszka 3500:1 i domieszki biwalirudyny wbudowanej w mikrostrukturę materiału bazowego w proporcji baza-domieszka 100:1. Membrana zawiera pory, z których 50% stanowią pory otwarte, a pozostałe stanowią pory zamknięte wypełnione substancją aktywną w postaci biwalirudyny.

**Przykład 13**

Urządzenie do utlenowania (oksygenacji) krwi jak w przykładzie nr 1, przy czym w membranie zamiast kapilar spiralnych zastosowano kapilary proste, to jest równoległe do osi wzdłużnej komory oraz do siebie nawzajem.

**Przykład 14**

Urządzenie do utlenowania (oksygenacji) krwi jak w przykładzie nr 3, przy czym w membranie zamiast kapilar spiralnych zastosowano kapilary proste, to jest równoległe do osi wzdłużnej komory oraz do siebie nawzajem.

Działanie urządzenia polega na tym, że przez otwór wlotowy mieszaniny gazowej z instalacji podającej tę mieszaninę wprowadza się ją do zbiornika wyrównawczego, a z niego dalej mieszaninę gazową wprowadza się przez otwory w podstawie wlotowej komory do kapilar, transportuje się ją w kapilarach i wyprowadza przez otwory wykonane w przeciwległej podstawie wylotowej do zbiornika odprowadzającego mieszaninę gazową a z niej przez otwór wylotowy na zewnątrz urządzenia, podczas gdy równocześnie schłodzoną w chłodnicy krew wprowadza się do komory wymiany gazowej przez otwór dopływowy, strumień krwi transportuje się wzdłuż osi podłużnej komory, w przeciwnym kierunku do kierunku transportu mieszaniny gazowej w kapilarach, po czym krew wyprowadza się z komory przez otwór odpływowy strumienia krwi, a następnie ogrzewa w module grzewczym do temperatury fizjologicznej. Dzięki układowi zapewniającemu transport krwi w komorze równoległe, ale w przeciwnym kierunku do transportu mieszaniny gazowej w kapilarach, bez utraty efektywności utlenowania, możliwe jest obniżenie stężenia tlenu w mieszaninie gazowej, co wpłynie na zmniejszenie stresu oksydacyjnego dla komórek, zwłaszcza dla hemoglobiny, a to pozwoli zapobiegać wykrzepianiu oraz wzrostowi ciśnienia, ponadto obniży ryzyko wystąpienia efektu wyłapywania (blokowania) na membranie leków ewentualnie transportowanych we krwi, zwłaszcza antybiotyków (na membranie mogą tworzyć się skrzepliny, a przez to zostają tam też cząstki leku).

Krew w oksygenatorze przepuszcza się w przeciwnym kierunku do przepływu mieszaniny gazowej, ze względu na wyższą skuteczność wymiany gazowej przy zachowaniu możliwie jak najmniejszego stresu oksydacyjnego. Daje to możliwość utrzymania stałego stężenia cząsteczek tlenu we krwi (proces kontrolowany dyfuzyjnie).

W wariacie współprądowym cząstka krwi przemieszczałaby się w tą samą stronę co cząsteczki tlenu, dochodziłoby do wymiany gazowej lecz wydajność byłaby limitowana (kontrolowana) dyfuzyjnie. Natomiast w wariacie przeciwnopływowym, ze względu na ciągłą zmianę w fazie kontaktowej – wynikającą z tego, że cząstki krwi i tlenu mijają się ze sobą – proces nie jest kontrolowany dyfuzyjnie i w całym obszarze komory oksygenatora nie dochodzi do limitowania procesu ze względu na kontrolę dyfuzyjną. Cząstka krwi, która nadal nie będzie wysycona, to jest nadal będzie zdolna do przyjęcia kolejnej partii świeżego tlenu, dzięki kontaktowi z kolejnymi, mijającymi się z nią cząsteczkami tlenu, będzie wciąż mogła go pobierać. Ponadto ciśnienie parcjalne na granicy kontaktu cząstek krwi z cząsteczkami tlenu będzie większe niż w przypadku wariantu współprądowego, co umożliwi skuteczniejszą wymianę gazową. Przy odpowiednio szybkim przepływie strumienia mieszaniny gazowej zawierającej tlen efekt wymiany gazowej będzie dodatkowo wzmocniony przez efekt Venturiego. Krew płynąc zasysa cząsteczki tlenu z kapilary, nawet przy stosunkowo niewielkim ciśnieniu strumienia mieszaniny gazowej (nie musi być dużego ciśnienia tlenu, jakie jest konieczne w oksygenatorze z przepływem krwi prostopadłym do kierunku przepływu tlenu).

W znanym rozwiązaniu czyli w wariacie prostopadłym (strumień krwi przepuszczany prostopadle do kierunku przepływu tlenu) cząsteczki tlenu, które wydostawały się przez mikropory kapilar miały krótki kontakt z krwią i potrzebna była wyższa energia na oderwanie cząsteczki tlenu od powierzchni rurki (potrzebny duży wydatek energetyczny lub duże stężenie tlenu, które może spowodować stres oksydacyjny i upośledzanie komórek hemoglobiny). W związku z tym natlenienie krwi było nierównomierne i obciążone dużym stresem oksydacyjnym.

W znanym dotychczas rozwiązaniu krew w oksygenatorze przepuszczana była prostopadle do kierunku transportu tlenu w kapilarach, co powodowało zmiany stężeń tlenu i utlenowanie nie było liniowe tylko sinusoidalne, bo powierzchnia czynna wymiany była relatywnie mniejsza (skokowo od jednej kapilary do drugiej), co wymuszało stosowanie dużego stężenia tlenu, by osiągnąć ten sam efekt utlenowania krwi co w rozwiązaniu według niniejszego wynalazku.

## Zastrzeżenia patentowe

1. Urządzenie do utlenowania krwi, z membraną z organicznego materiału o właściwościach porotwórczych, przeciwzapalnych i przeciwkrzepliwych, zawierające komorę wymiany gazowej o podłużnym kształcie w postaci walca prostego lub walca eliptycznego, w którego podstawie wlotowej gazu oraz podstawie wylotowej gazu wykonane są otwory przelotowe, przy czym z jednej strony komora wymiany gazowej połączona jest gazoszczelnie ze zbiornikiem wyrównawczym doprowadzającym do komory mieszaninę gazową zawierającą tlen, mającym otwór wlotowy mieszaniny gazowej z instalacji podającej tę mieszaninę, a z drugiej strony komora wymiany gazowej połączona jest gazoszczelnie ze zbiornikiem odprowadzającym z komory mieszaninę gazową, mającym otwór wylotowy mieszaniny gazowej, a wewnątrz komory wymiany gazowej umieszczona jest membrana w postaci wiązki kapilar, których końce z obu stron zakotwione są w otworach przelotowych w podstawach wylotowej oraz wlotowej komory, **znamiennie tym**, że kapilary (8) naprężone są siłą naprężającą o wartości od 1 do 100 N, korzystnie 10 N, i są równoległe względem osi wzdłużnej komory (1) oraz nawzajem względem siebie, ponadto w ścianie bocznej (9) komory (1) w pobliżu podstawy wylotowej (2) komory (1) wykonany jest co najmniej jeden otwór dopływowy (10') strumienia krwi, a w ścianie bocznej (9) komory (1) w pobliżu podstawy wlotowej (2') komory (1) wykonany jest co najmniej jeden otwór odpływowy (10'') strumienia krwi, dodatkowo urządzenie wyposażone jest w układ chłodnica – moduł grzewczy strumienia krwi, zabudowane tak, że do otworu/otworów dopływowego/y (10') strumienia krwi do komory (1) wymiany gazowej podłączona jest chłodnica (16) strumienia krwi o parametrach umożliwiających jej schłodzenie o 0,5–3,5°C, korzystnie o 2°C, a do otworu/otworów odpływowego/y (10'') strumienia krwi z komory (1) wymiany gazowej podłączony jest moduł grzewczy (17) strumienia krwi o parametrach umożliwiających jej podgrzanie do fizjologicznej temperatury krwi, natomiast kapilary tworzące membranę mają postać rurek o średnicy zewnętrznej od 30 do 600 μm, korzystnie 100 μm, i wykonane są z organicznego materiału o właściwościach porotwórczych, przeciwzapalnych i przeciwkrzepliwych, półprzepuszczalnego, to jest przepuszczalnego dla cząsteczek mieszaniny gazowej a nieprzepuszczalnego dla cząstek krwi, składającego się z:
  - bazy w postaci polipropylenu (PP) lub poliuretanu (PU) lub politereftalanu etylenu (PET) lub poliwęglanu (PC) lub polioksymetylenu (POM) lub polisulfonu (PSU) lub silikonu lub polifluorku winylidenu (PVDF) lub kopolimeru tetrafluoroetylenu i heksafluoropropylenu (FEP) lub polimeru fluorowego, najkorzystniej poli(tetrafluoroetylenu) (PTFE),
  - domieszki 4-(difenylamino)benzaldehydu, w proporcji baza-domieszka od 50÷1 do 5000÷1, korzystnie 100÷1,
  - domieszki 1,3-indandionu w ilości baza-domieszka 50÷1 do 5000÷1, korzystnie 100÷1, oraz
  - domieszki biwalirudyny wbudowanej w mikrostrukturę materiału bazowego, w proporcji baza-domieszka od 80÷1 do 1200÷1, korzystnie 150÷1,
  - przy czym membrana zawiera pory, z których od 40 do 60% stanowią pory otwarte, a pozostałe stanowią pory zamknięte, to jest wypełnione są substancją aktywną w postaci biwalirudyny.
2. Urządzenie do utlenowania krwi, z membraną z organicznego materiału o właściwościach porotwórczych, przeciwzapalnych i przeciwkrzepliwych, zawierające komorę wymiany gazowej o podłużnym kształcie w postaci walca prostego lub walca eliptycznego, w którego podstawie wlotowej gazu oraz podstawie wylotowej gazu wykonane są otwory przelotowe, przy czym z jednej strony komora wymiany gazowej połączona jest gazoszczelnie ze zbiornikiem wyrównawczym doprowadzającym do komory mieszaninę gazową zawierającą tlen, mającym otwór wlotowy mieszaniny gazowej z instalacji podającej tę mieszaninę, a z drugiej strony komora wymiany gazowej połączona jest gazoszczelnie ze zbiornikiem odprowadzającym z komory mieszaninę gazową, mającym otwór wylotowy mieszaniny gazowej, a wewnątrz komory wymiany gazowej umieszczona jest membrana w postaci wiązki kapilar, których końce z obu stron zakotwione są w otworach przelotowych w podstawach wylotowej oraz wlotowej komory, **znamiennie tym**, że kapilary (8) naprężone są siłą naprężającą o wartości od 1 do 100 N, korzystnie 10 N, i są ukształtowane spiralnie, to jest skrecone są wzdłuż osi wzdłużnej komory (1) o jednakowy kąt mieszczący się w zakresie od 15 do 720 stopni, korzystnie o kąt od 90 do 360 stopni, ponadto w ścianie bocznej (9) komory (1) w pobliżu podstawy wylotowej (2)

- komory (1) wykonany jest co najmniej jeden otwór dopływowy (10') strumienia krwi, a w ścianie bocznej (9) komory (1) w pobliżu podstawy wlotowej (2') komory (1) wykonany jest co najmniej jeden otwór odpływowy (10'') strumienia krwi, dodatkowo urządzenie wyposażone jest w układ chłodnica – moduł grzewczy strumienia krwi, zabudowane tak, że do otworu/otworów dopływowego/ych (10') strumienia krwi do komory (1) wymiany gazowej podłączona jest chłodnica (16) strumienia krwi o parametrach umożliwiających jej schłodzenie 0,5–3,5°C, korzystnie o 2°C, a do otworu/otworów odpływowego/ych (10'') strumienia krwi z komory (1) wymiany gazowej podłączony jest moduł grzewczy (17) strumienia krwi o parametrach umożliwiających jej podgrzanie do fizjologicznej temperatury krwi, natomiast kapilary tworzące membranę mają postać rurek o średnicy zewnętrznej od 30 do 600  $\mu\text{m}$ , korzystnie 100  $\mu\text{m}$ , i wykonane są z organicznego materiału o właściwościach porotwórczych, przeciwzapalnych i przeciwwkrzepliwych, półprzepuszczalnego, to jest przepuszczalnego dla cząsteczek mieszaniny gazowej a nieprzepuszczalnego dla cząstek krwi, składającego się z:
- bazy w postaci polipropylenu (PP) lub poliuretanu (PU) lub politereftalanu etylenu (PET) lub poliwęglanu (PC) lub polioksymetylenu (POM) lub polisulfonu (PSU) lub silikonu lub polifluorku winylidenu (PVDF) lub kopolimeru tetrafluoroetylenu i heksafluoropropylenu (FEP) lub polimeru fluorowego, najkorzystniej poli(tetrafluoroetylenu) (PTFE),
  - domieszki 4-(difenylamino)benzaldehydu, w proporcji baza-domieszka od 50÷1 do 5000÷1, korzystnie 100÷1,
  - domieszki 1,3-indandionu w ilości baza-domieszka 50÷1 do 5000÷1, korzystnie 100÷1, oraz
  - domieszki biwalirudyny wbudowanej w mikrostrukturę materiału bazowego, w proporcji baza-domieszka od 80÷1 do 1200÷1, korzystnie 150÷1,
  - przy czym membrana zawiera pory, z których od 40 do 60% stanowią pory otwarte, a pozostałe stanowią pory zamknięte, to jest wypełnione są substancją aktywną w postaci biwalirudyny.
3. Urządzenie według zastrz. 1 **znamiennie tym**, że jako chłodnica strumienia krwi zastosowane są ogniwa Peltiera.
  4. Urządzenie według zastrz. 1 **znamiennie tym**, że jako moduł grzewczy strumienia krwi zastosowane są ogniwa Peltiera.
  5. Urządzenie według zastrz. 1 **znamiennie tym**, że otwory (3) w podstawach wylotowej (2) oraz wlotowej (2') komory (1) wykonane są w równych odległościach od siebie, a jednocześnie zakotwione w tych otworach kapilary (8) również znajdują się w równych odległościach od siebie.
  6. Urządzenie według zastrz. 1 **znamiennie tym**, że na otworze wylotowym (7) ze zbiornika odprowadzającego (6) mieszaninę gazową zamontowany jest filtr HEPA (11).
  7. Urządzenie według zastrz. 1 **znamiennie tym**, że otwór dopływowy (10') strumienia krwi oraz otwór odpływowy (10'') strumienia krwi wykonane są w odległości nie większej niż 5 mm od danej podstawy komory (1).
  8. Urządzenie według zastrz. 1 **znamiennie tym**, że otwór dopływowy (10') strumienia krwi wykonany jest po przeciwnej stronie komory niż otwór odpływowy (10'') strumienia krwi, symetrycznie względem środka symetrii komory (1).
  9. Urządzenie według zastrz. 2 **znamiennie tym**, że jako chłodnica strumienia krwi zastosowane są ogniwa Peltiera.
  10. Urządzenie według zastrz. 2 **znamiennie tym**, że jako moduł grzewczy strumienia krwi zastosowane są ogniwa Peltiera.
  11. Urządzenie według zastrz. 2 **znamiennie tym**, że otwory (3) w podstawach wylotowej (2) oraz wlotowej (2') komory (1) wykonane są w równych odległościach od siebie, a jednocześnie zakotwione w tych otworach kapilary (8) również znajdują się w równych odległościach od siebie.
  12. Urządzenie według zastrz. 2 **znamiennie tym**, że na otworze wylotowym (7) ze zbiornika odprowadzającego (6) mieszaninę gazową zamontowany jest filtr HEPA (11).
  13. Urządzenie według zastrz. 2 **znamiennie tym**, że otwór dopływowy (10') strumienia krwi oraz otwór odpływowy (10'') strumienia krwi wykonane są w odległości nie większej niż 5 mm od danej podstawy komory (1).

14. Urządzenie według zastrz. 2 **znamiennie tym**, że otwór dopływowy (10') strumienia krwi wykonany jest po przeciwnej stronie komory niż otwór odpływowy (10'') strumienia krwi, symetrycznie względem środka symetrii komory (1).
15. Urządzenie według zastrz. 1 **znamiennie tym**, że na powierzchni wewnętrznej komory (1), na całej jej długości zamocowane są symetrycznie względem osi symetrii komory co najmniej dwie kierownice (12) strumienia krwi mające postać podłużnych karbów, najkorzystniej o trójkątnym lub zbliżonym do trójkąta przekroju poprzecznym, które są równoległe do osi wzdłużnej komory (1).
16. Urządzenie według zastrz. 2 **znamiennie tym**, że na powierzchni wewnętrznej komory (1), na całej jej długości zamocowane są symetrycznie względem osi symetrii komory co najmniej dwie kierownice (12) strumienia krwi mające postać podłużnych karbów, najkorzystniej o trójkątnym lub zbliżonym do trójkąta przekroju poprzecznym, które ułożone są spiralnie, to jest skrócone są wzdłuż osi wzdłużnej komory (1) o jednakowy kąt mieszczący się w zakresie od 15 do 720 stopni, korzystnie o kąt równy kątowi skręcenia kapilar (8).
17. Urządzenie według zastrz. 1 **znamiennie tym**, że na otworze odpływowym (10'') strumienia krwi zamocowana jest gęsto tkana siatka (13) z włókien, korzystnie wykonanych z materiału identycznego jak materiał kapilar (8), tak aby oczka siatki były o boku od 15 do 100  $\mu\text{m}$ , korzystnie 38  $\mu\text{m}$ , równoległa do płaszczyzny otworu, na którym jest zamocowana.
18. Urządzenie według zastrz. 1 **znamiennie tym**, że na otworze dopływowym (10') strumienia krwi zamocowana jest gęsto tkana siatka (13) z włókien, korzystnie wykonanych z materiału identycznego jak materiał kapilar (8), tak aby oczka siatki były o boku od 15 do 100  $\mu\text{m}$ , korzystnie 38  $\mu\text{m}$ , równoległa do płaszczyzny otworu, na którym jest zamocowana.
19. Urządzenie według zastrz. 1 **znamiennie tym**, że na kanale wylotowym z otworu odpływowego (10'') krwi z komory (1) wymiany gazowej zabudowany jest co najmniej jeden moduł (14) z filtrem skrzeplin, korzystnie dwa równoległe moduły (14) z filtrami skrzeplin z by-passem (rozgałęźnikiem) do płynnego przełączania, to jest kierowania strumienia krwi zamiennie przez jeden lub drugi moduł (14) z filtrem skrzeplin, przy czym w niniejszym wariantcie z modułem/modułami (14) z filtrami skrzeplin moduł grzewczy (17) strumienia krwi zabudowany jest przed lub korzystnie za modułem/modułami (14) z filtrami skrzeplin.
20. Urządzenie według zastrz. 1 **znamiennie tym**, że przed chłodnicą (16) strumienia krwi wprowadzanej następnie otworem dopływowym (10') strumienia krwi do komory (1) wymiany gazowej zabudowany jest co najmniej jeden moduł (15) z filtrem skrzeplin, korzystnie dwa równoległe moduły (15) z filtrami skrzeplin z by-passem (rozgałęźnikiem) do płynnego przełączania, to jest kierowania strumienia krwi zamiennie przez jeden lub drugi moduł z filtrem skrzeplin.
21. Urządzenie według zastrz. 2 **znamiennie tym**, że na otworze odpływowym (10'') strumienia krwi zamocowana jest gęsto tkana siatka (13) z włókien, korzystnie wykonanych z materiału identycznego jak materiał kapilar (8), tak aby oczka siatki były o boku od 15 do 100  $\mu\text{m}$ , korzystnie 38  $\mu\text{m}$ , równoległa do płaszczyzny otworu, na którym jest zamocowana.
22. Urządzenie według zastrz. 2 **znamiennie tym**, że na otworze dopływowym (10') strumienia krwi zamocowana jest gęsto tkana siatka (13) z włókien, korzystnie wykonanych z materiału identycznego jak materiał kapilar (8), tak aby oczka siatki były o boku od 15 do 100  $\mu\text{m}$ , korzystnie 38  $\mu\text{m}$ , równoległa do płaszczyzny otworu, na którym jest zamocowana.
23. Urządzenie według zastrz. 2 **znamiennie tym**, że na kanale wylotowym z otworu odpływowego (10'') krwi z komory (1) wymiany gazowej zabudowany jest co najmniej jeden moduł (14) z filtrem skrzeplin, korzystnie dwa równoległe moduły (14) z filtrami skrzeplin z by-passem (rozgałęźnikiem) do płynnego przełączania, to jest kierowania strumienia krwi zamiennie przez jeden lub drugi moduł (14) z filtrem skrzeplin, przy czym w niniejszym wariantcie z modułem/modułami (14) z filtrami skrzeplin moduł grzewczy (17) strumienia krwi zabudowany jest przed lub korzystnie za modułem/modułami (14) z filtrami skrzeplin.
24. Urządzenie według zastrz. 2 **znamiennie tym**, że przed chłodnicą (16) strumienia krwi wprowadzanej następnie otworem dopływowym (10') strumienia krwi do komory (1) wymiany gazowej zabudowany jest co najmniej jeden moduł (15) z filtrem skrzeplin, korzystnie dwa równoległe moduły (15) z filtrami skrzeplin z by-passem (rozgałęźnikiem) do płynnego przełączania, to jest kierowania strumienia krwi zamiennie przez jeden lub drugi moduł z filtrem skrzeplin.

Rysunki

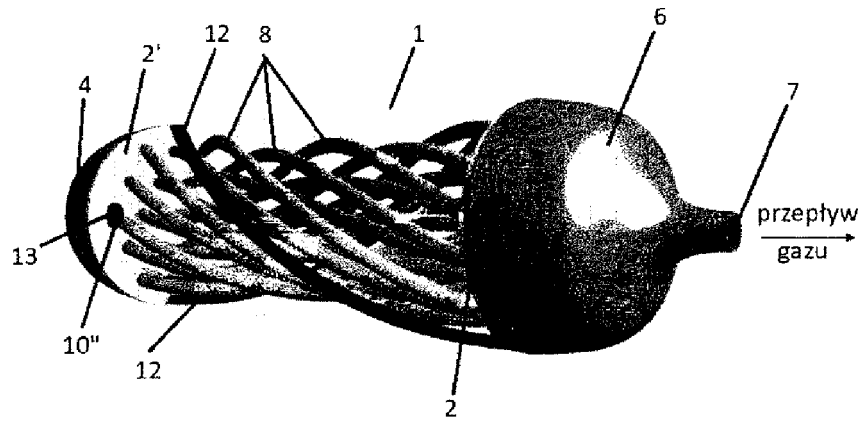


Fig. 1

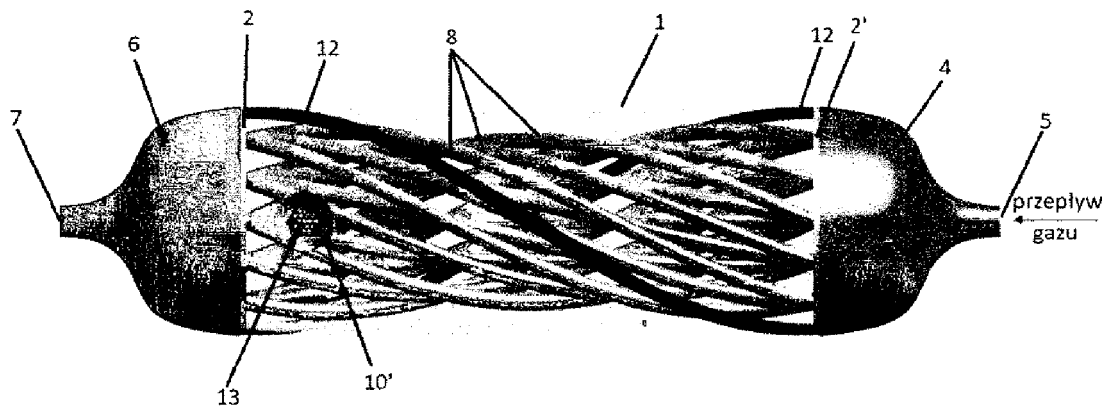


Fig. 2

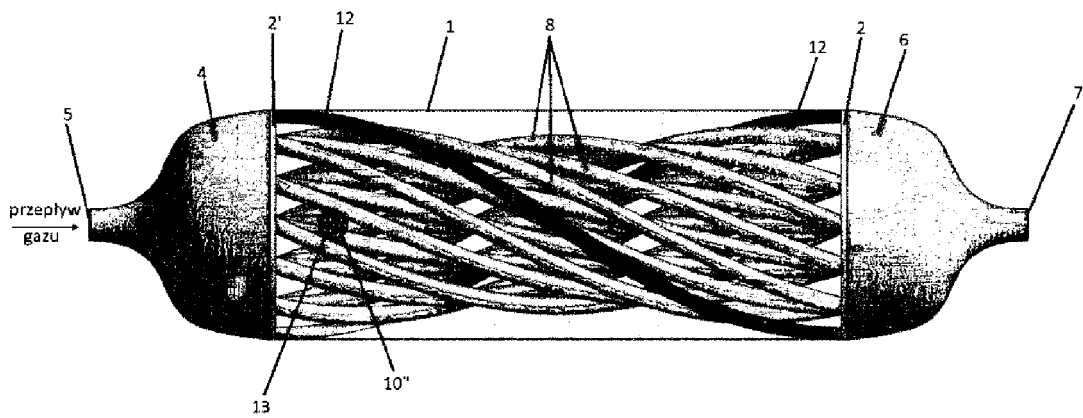


Fig. 3

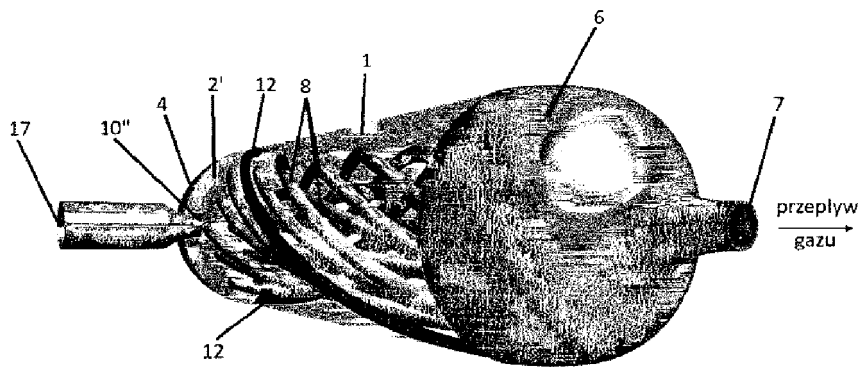


Fig. 4

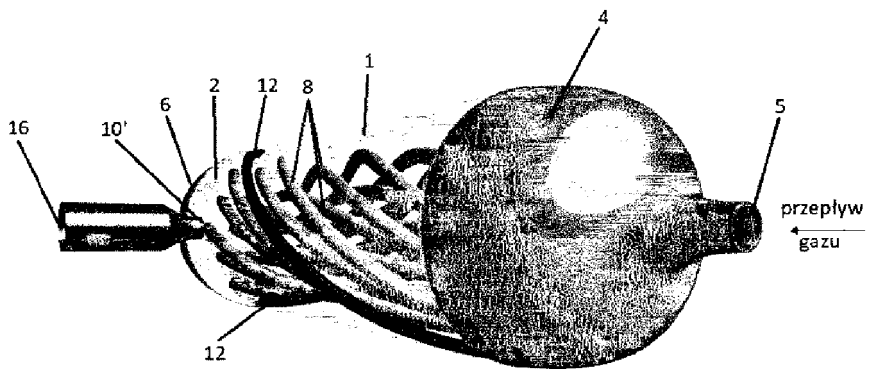


Fig. 5

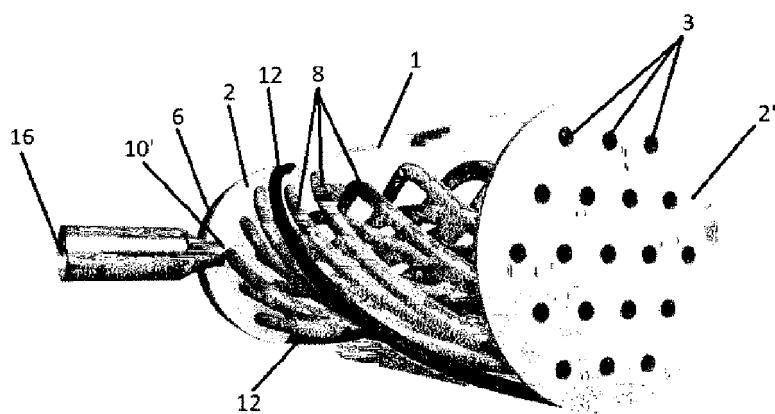


Fig. 6

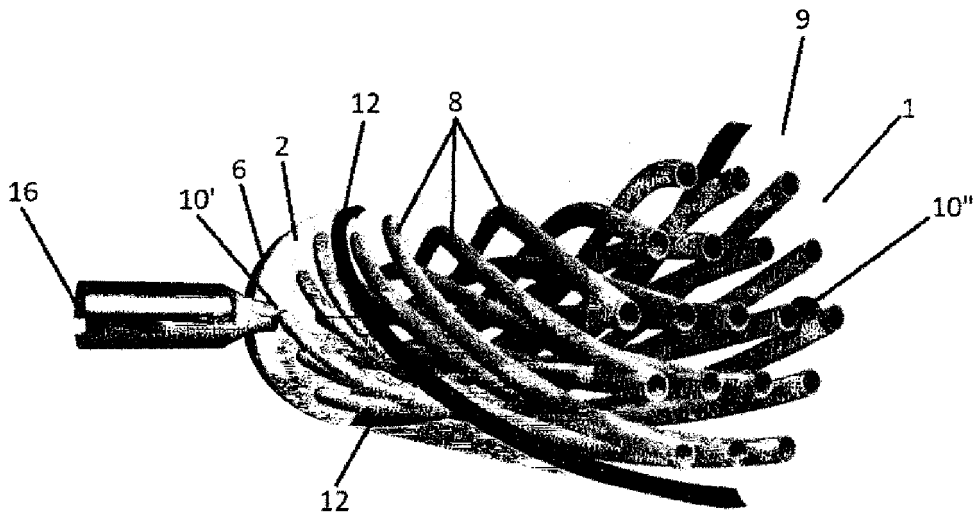


Fig. 7

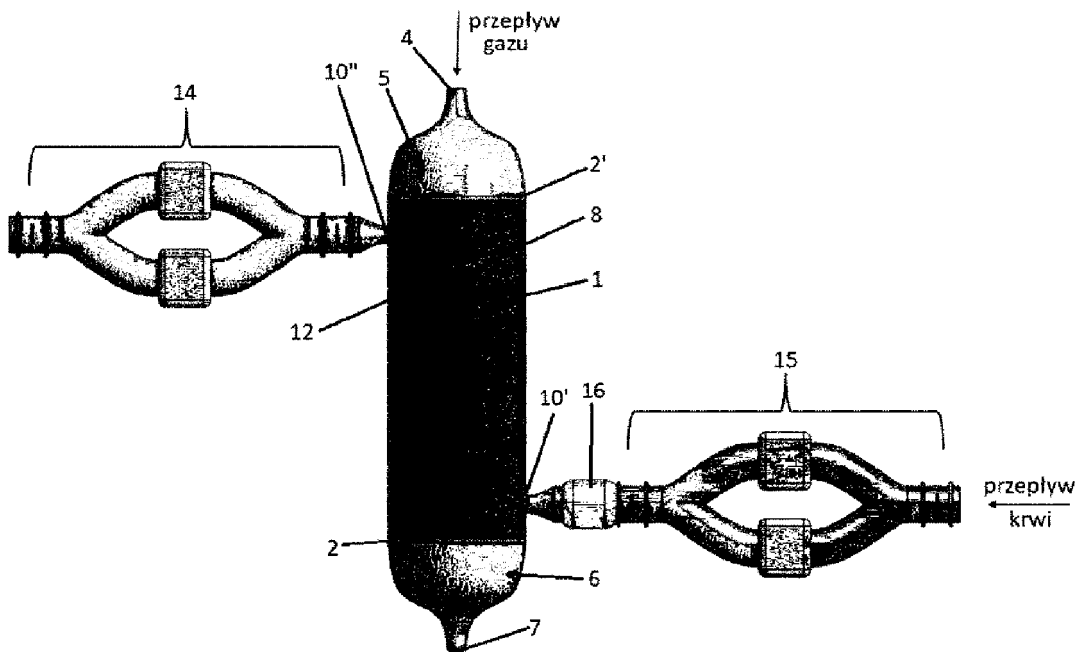


Fig. 8

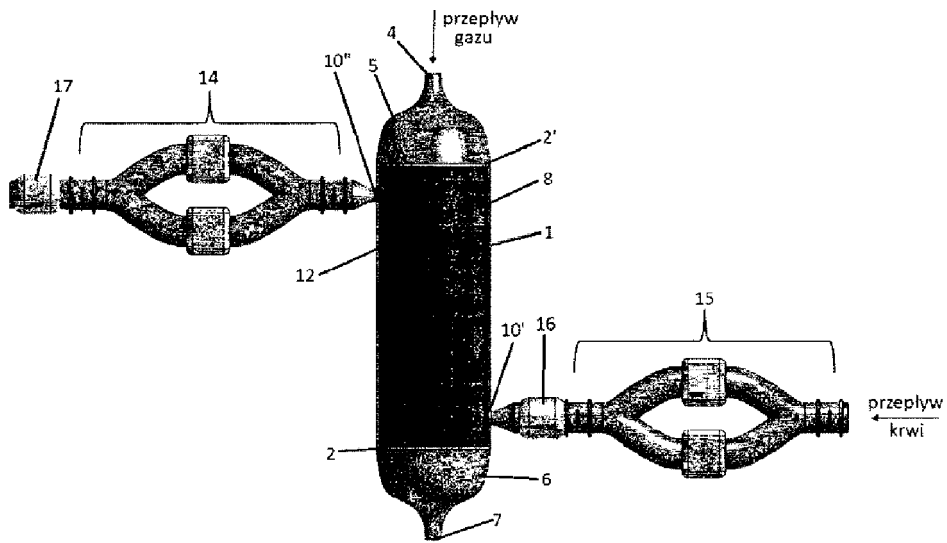


Fig. 9

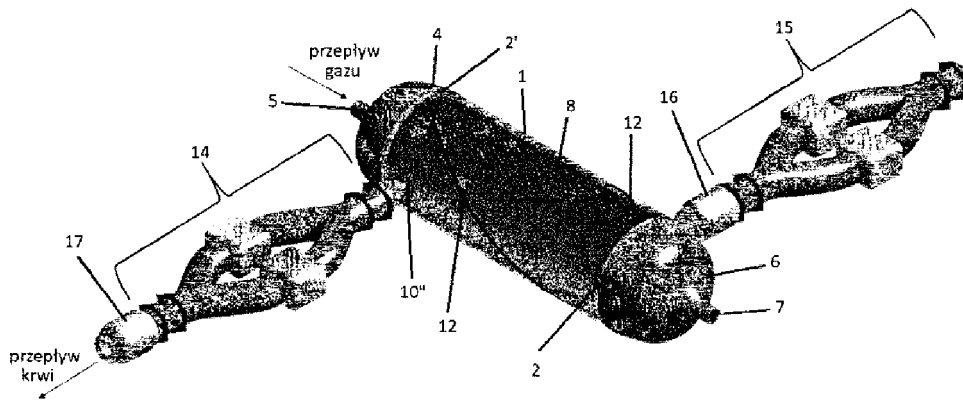


Fig. 10

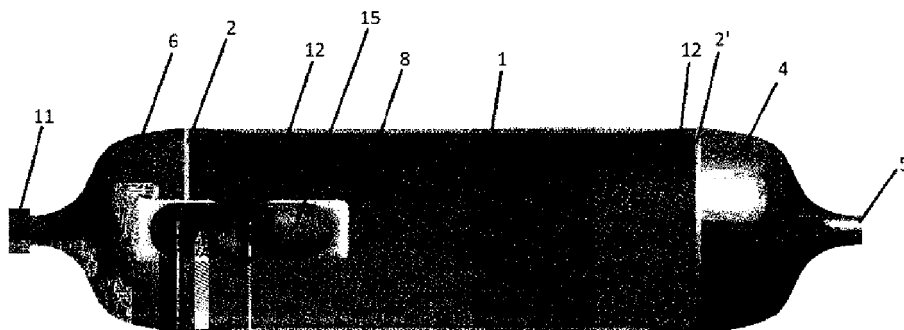


Fig. 11

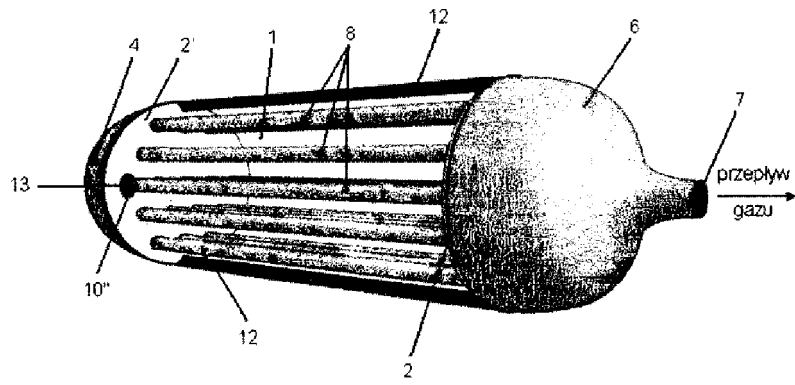


Fig. 12

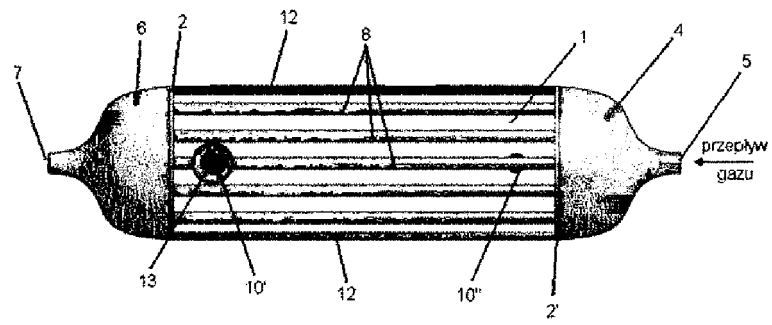


Fig. 13

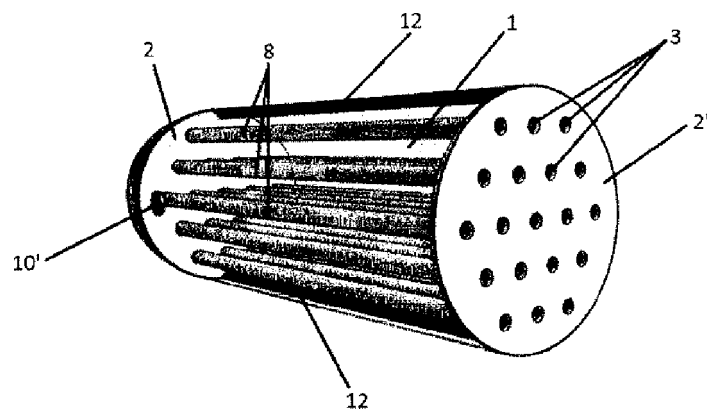


Fig. 14