

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 999**

51 Int. Cl.:

A61M 1/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2008 PCT/US2008/080023**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2009 WO09055287**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2008 E 08841705 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **23.08.2023 EP 2227268**

54 Título: **Optimización del aclaramiento para moléculas unidas a proteínas usando terapia de filtración en cascada**

30 Prioridad:

24.10.2007 US 982396 P

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

23.02.2024

73 Titular/es:

**NIKKISO CO., LTD. (100.0%)
Yebisu Garden Place Tower 20-3, Ebisu 4-chome
Shibuya-ku
Tokyo 150-6022, JP**

72 Inventor/es:

LANNOY, JEAN-MICHEL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

DESCRIPCIÓN

Optimización del aclaramiento para moléculas unidas a proteínas usando terapia de filtración en cascada

5 **Campo**

La invención se refiere, en general, a una purificación sanguínea extracorpórea a través de hemofiltración. Más específicamente, la invención se refiere a la eliminación, o aclaramiento, de moléculas unidas a proteínas de la sangre a través de múltiples hemofiltros en cascada.

10

Antecedentes

La filtración sanguínea extracorpórea ha sido usada ampliamente durante muchos años, de la forma más habitual en terapias continuas de reemplazo renal (TCRR) para tratar pacientes que padecen pérdida o alteración de las funciones renales naturales. Más recientemente, la filtración sanguínea extracorpórea ha sido adaptada para aplicación más general en plasmaféresis, la purificación de sangre a través de la eliminación de componentes nocivos que circulan en el plasma sanguíneo. Ha surgido un interés considerable en el uso de plasmaféresis como un medio para tratar pacientes de UCI que padecen enfermedades relacionadas con el mediador inflamatorio tales como choque séptico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), y fallo multiorgánico (FMO). Estas afecciones pueden surgir a partir de la liberación excesiva de mediadores inflamatorios en el torrente sanguíneo por sobreestimulación del sistema inmunitario. Por lo tanto, la plasmaféresis así como otras TCRR se han propuesto como mecanismos para eliminar mediadores inflamatorios del torrente sanguíneo para contrarrestar una respuesta inflamatoria excesiva.

15

20

25

Otras aplicaciones para plasmaféresis incluyen el tratamiento de trastornos autoinmunitarios, y el tratamiento de pancreatitis aguda grave.

30

En un sistema de hemofiltración típico tal como el usado en plasmaféresis, se extrae sangre de un paciente a través de un punto de acceso, habitualmente mediante inserción de un catéter venoso en una vena de una extremidad o central, y se bombea a través de un circuito extracorpóreo que incluye un riñón artificial o hemofiltro. El hemofiltro incluye una membrana semipermeable, habitualmente sintética, con tamaños de poro seleccionados para dejar pasar a moléculas no deseadas. La bomba proporciona una presión hidrostática positiva suficiente para hacer circular sangre a lo largo de una superficie de la membrana, y empujar agua y productos de desecho desde la sangre a través de la membrana del filtro y al interior de un fluido de filtración. Este proceso también conocido como ultrafiltración, hace que los sólidos y solutos suspendidos de alto peso molecular permanezcan en la sangre, mientras que el agua y los solutos de bajo peso molecular pasan a través de la membrana. Un fluido de sustitución estéril, habitualmente a base de bicarbonato, y que tiene concentraciones de electrolitos similares al plasma sanguíneo, se añade a la sangre filtrada para sustituir fluidos vitales y electrolitos perdidos a través de ultrafiltración transmembrana. La sangre y el fluido de sustitución combinados son devueltos a continuación al paciente a través de otro punto de acceso venoso.

35

40

45

Generalmente, la hemofiltración es una terapia continua lenta en la que las sesiones habitualmente duran entre 12 y 24 horas. Los procesos de hemofiltración se clasifican como hemofiltración de bajo volumen (HBV o HFBV) o hemofiltración de alto volumen (HAV o HFAV). El límite entre HBV y HAV está en aproximadamente 60 litros de ultrafiltrado al día. La HAV puede administrarse a una velocidad de hasta 120 litros al día.

50

Las pruebas experimentales sugieren que ciertos resultados beneficiosos, por ejemplo, tasas de supervivencia más elevadas, pueden obtenerse a partir de HAV, en lugar de terapias de HBV. Véase, por ejemplo, D. Journois et al., "Hemofiltration During Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Cardiac Surgery", *Anesthesiology* Vol. 81, págs. 1181-1189 (1994); A. Grootendorst et al., "I Light-Volume Hemofiltration Improves Heterodynamics of Endotoxin-Induced Shock in the Pig", *Intensive Care Med.*, Vol. 18, págs. 235-240 (1992). Se ha formulado la hipótesis de que resultados superiores de HAV pueden ser atribuibles a su capacidad de eliminar más eficazmente sustancias nocivas en el intervalo de peso molecular medio, tales como citoquinas, mediadores autacoides o apoptóticos.

55

Sin embargo, existen varias desventajas del uso de HAV. Por ejemplo, para soportar un flujo sanguíneo de alto volumen, puede ser necesario instalar múltiples catéteres o un catéter muy grande en el paciente para reducir la resistencia. Además, la HAV requiere hemofiltros más grandes, más caros con membranas de alto flujo que pueden procesar el intercambio de fluido en el intervalo de 100 litros al día. De forma más crítica, la HAV debe monitorizarse cuidadosamente para impedir complicaciones. Por ejemplo, el intercambio de fluido de alto volumen durante un periodo de tiempo relativamente corto puede causar hipotermia. Para proteger contra la hipotermia, el fluido de sustitución debe mantenerse caliente, y su temperatura monitorizarse durante el ciclo de tratamiento.

60

65

El documento WO 02/36247 desvela un método y aparato de diafiltración de dos fases. El aparato comprende primer y segundo dializadores y una fuente de fluido de sustitución que se añade a la sangre entre los primer y segundo dializadores cuando el aparato está en funcionamiento.

El documento US 2007/0066928 desvela un aparato para llevar a cabo terapia continua de reemplazo renal. El aparato comprende un hemofiltro y una fuente de fluido de sustitución que, en una realización, se añade a la sangre antes y después del hemofiltro cuando el aparato está en funcionamiento.

5 **Sumario**

De acuerdo con la presente invención se proporciona un sistema de filtración sanguínea extracorpóreo de acuerdo con la reivindicación 1

10 La invención proporciona un sistema para eliminar moléculas no deseadas de un flujo de sangre. Dos o más hemofiltros están dispuestos en una configuración en cascada en un circuito extracorpóreo. De acuerdo con la invención, un flujo de sangre que contiene moléculas no deseadas unidas a proteínas es dirigido a través de primer y segundo hemofiltros en cascada. La filtración de la sangre en el primer hemofiltro eleva la concentración de las moléculas unidas a proteínas no deseadas eliminando por filtración agua y otros solutos de desecho de la sangre.

15 Un fluido de sustitución se combina a continuación con el flujo de salida procedente del primer hemofiltro para crear un diferencial de concentración en el fluido combinado entre moléculas unidas no deseadas y moléculas libres deseadas. El diferencial de concentración promueve una rotura de los enlaces a proteínas, permitiendo que las moléculas no deseadas libres sean eliminadas del fluido en el segundo hemofiltro. Un segundo fluido de sustitución se añade al fluido sanguíneo filtrado dos veces para devolución al paciente. En una realización, las moléculas no deseadas pueden ser mediadores inflamatorios, mediadores apoptóticos o electrolitos.

20

En una realización, un sistema puede estar equipado con una o más bombas, sensores, e instrumental y controles relacionados para llevar a cabo la purificación sanguínea usando HBV o HAV. La retroalimentación de los sensores a un controlador central puede usarse para mantener características de flujo, presión y temperatura apropiadas en el circuito extracorpóreo, tal como caudal de sangre a través de un hemofiltro, o presión transmembrana a través de una membrana semipermeable de hemofiltro. Estas características pueden ajustarse automáticamente mediante algoritmos controladores para optimizar la velocidad de aclaramiento o eliminación de las moléculas no deseadas.

25

30 **Breve descripción de los dibujos**

Las características, objetos y ventajas de la invención se volverán más evidentes a partir de la descripción detallada descrita a continuación cuando se toma junto con los dibujos, en los que:

35 La figura 1 es un diagrama esquemático de un sistema de filtración sanguínea para eliminar moléculas no deseadas de la sangre de acuerdo con una realización.

La figura 2 es un diagrama esquemático de un sistema de filtración sanguínea extracorpóreo para eliminar moléculas no deseadas de la sangre de acuerdo con una realización.

La figura 3 es un diagrama esquemático de un sistema para controlar la velocidad de eliminación de moléculas no deseadas de acuerdo con una realización.

40 La figura 4 es un diagrama de flujo de un método para eliminar moléculas no deseadas de la sangre de acuerdo con una realización.

La figura 5 es un diagrama de flujo de otro método para eliminar moléculas no deseadas de la sangre de acuerdo con una realización.

45 **Descripción detallada**

La invención proporciona un sistema para eliminar moléculas no deseadas de la sangre. La invención puede aplicarse como un sistema independiente para purificar sangre, o con un circuito de filtración sanguínea extracorpórea usado para plasmaféresis. Otra aplicación puede ser un sistema de hemofiltración usado como un riñón artificial o para purificación sanguínea durante TCRR. Otras aplicaciones pueden incluir terapias destinadas a eliminar moléculas no deseadas de la sangre tales como mediadores inflamatorios, mediadores apoptóticos, diversos electrolitos y otras sustancias capaces de ser aclaradas de la sangre a través de membranas semipermeables.

50

55 Un sistema puede aplicarse como una terapia de hemofiltración, como HAV o HBV. Para apreciar completamente la naturaleza del problema que está siendo resuelto por la invención, se proporciona un sumario de investigación en terapias de HAV llevadas a cabo por el inventor. Una investigación por el inventor sobre por qué la terapia de HAV puede ser eficaz para eliminar mediadores inflamatorios, y por qué el FMO pasa de un órgano a otro, reveló que un mecanismo que transporta un principio para mediadores inflamatorios es la proteína. Específicamente, se determinó que la proteína albúmina es dicho mecanismo.

60

En terapia de HAV, el principio del procedimiento es la eliminación de fluido plasmático de la sangre a través de un hemofiltro, y la sustitución del fluido perdido mediante la adición de solución de sustitución. Un análisis de terapias de hemofiltración reveló que la HAV elimina diferentes cantidades de ciertas moléculas que terapias de HBV. Por ejemplo, Ronco demostró que la HAV puede ser eficaz en la eliminación de mediadores inflamatorios, mientras que la HBV no tiene ningún efecto sobre los niveles en plasma de mediadores inflamatorios. C. Ronco, "Pulse High-

65

Volume Haemofiltration in Sepsis”, European Renal and Genito-Urinary Disease, págs. 39-45, 2006. Experimentos realizados por el inventor compararon resultados de terapias de HBV frente a HAV. Un análisis de solución filtrada usando HBV mostraba ninguna presencia significativa de mediadores libres en el fluido filtrado. Se identificaron mediadores libres, sin embargo, en la solución filtrada usando HAV, esto conduce a una hipótesis de que los diferentes resultados de HBV frente a HAV pueden ser atribuibles a una mayoría de mediadores inflamatorios o apoptóticos que están siendo fijados y transportados por una proteína tal como albúmina.

Cuando se usa HAV o cuando se usa HBV, la relación de filtrado entre el volumen de sangre tratado por minuto y el volumen de plasma tratado por minuto es esencialmente la misma. Ambas técnicas crean un incremento de la concentración de proteína dentro del hemofiltro, dado que las proteínas unidas permanecen en la sangre. En otras palabras, la hemoconcentración se incrementa dado que el agua y otros productos de desecho son filtrados a partir del flujo sanguíneo a través de la membrana del filtro y a un fluido de filtración. Aguas abajo del hemofiltro, se añade un fluido de sustitución al flujo sanguíneo para sustituir al volumen de fluido perdido a través del hemofiltro. Durante esta adición, con respecto a un mediador unido a proteínas particular, se crea una diferencia de concentración entre la sangre y el fluido de sustitución. La diferencia se produce porque la sangre contiene una elevada concentración de un mediador unido a proteínas, mientras que el fluido de sustitución está esencialmente libre de mediadores. Este estado promueve una rotura de la unión, o rotura del enlace, entre mediadores y proteína, dando como resultado una concentración más elevada de mediadores libres una vez que los dos fluidos (sangre y de sustitución) se han combinado.

La liberación de mediadores que se produce después de la adición de un fluido de sustitución explica por qué la HAV puede ser más eficaz que la HBV en la eliminación de mediadores. La HBV mueve la sangre a una velocidad más lenta que la HAV. Por lo tanto, mediadores libres en un flujo sanguíneo de HBV se mueven más lentamente, y tienen más tiempo para volver a unirse a proteínas mientras la sangre vuelve al paciente para seguir su curso. En el momento en que la sangre vuelve al circuito extracorpóreo, quedan pocos o ningún mediador libre. Por otro lado, con HAV, el flujo sanguíneo que es más rápido permite que un porcentaje más elevado de mediadores libres permanezcan no unidos después del ciclo de vuelta a través del paciente. Por lo tanto, en un viaje posterior a través del hemofiltro, es más probable que los mediadores libres, que tienen un peso molecular más pequeño que los mediadores unidos a proteínas, sean eliminados por filtración del flujo sanguíneo a través de la membrana del filtro antes de que puedan volverse a unir una proteína.

Los sistemas explotan el estado de mediador libre temporal llevando a cabo hemofiltración en múltiples fases. Una realización de la invención se muestra en la figura 1. La realización muestra un flujo de sangre en una dirección contraria a las agujas del reloj que comienza con una fuente 11 de sangre no filtrada. La fuente 11 proporciona un flujo sanguíneo 20, que contiene moléculas no deseadas que entran en un primer hemofiltro 13. En una realización, las moléculas no deseadas pueden incluir mediadores unidos a una proteína. A través de presión osmótica o hidrostática, el primer hemofiltro 13 puede eliminar agua y solutos de desecho del flujo sanguíneo 20. El primer hemofiltro 13 puede contener una membrana semipermeable 15 que deja pasar a moléculas y soluto por debajo de un peso molecular seleccionado, o más pequeños que un tamaño de poro seleccionado. El agua y los solutos de desecho salen del primer hemofiltro 13 como un filtrado 30. Por lo tanto, el flujo sanguíneo filtrado 40 que sale del primer hemofiltro 13 tiene una hemoconcentración más elevada, y tiene, por lo tanto, una concentración más elevada de mediadores unidos a proteínas.

Para reponer el volumen perdido a través del primer hemofiltro 13, un fluido de sustitución 17 se añade al flujo sanguíneo 40, formando un flujo combinado 50. El fluido de sustitución 17 puede contener pocas o ninguna moléculas o mediadores libres del tipo no deseado. Por lo tanto, en el flujo combinado 50, se produce una diferencia de concentración con respecto a las moléculas no deseadas entre la concentración en el flujo sanguíneo 40 y la concentración en el fluido de sustitución 17. Esta diferencia puede promover una rotura de unión entre moléculas no deseadas y la proteína.

El flujo combinado 50 entra en un segundo hemofiltro 19. El segundo hemofiltro 19 proporciona una segunda fase de filtración para la sangre, y puede denominarse como estando en una relación en serie o en cascada con respecto al primer hemofiltro 13. En esta fase, el flujo combinado 50 puede tener idealmente una concentración más elevada de moléculas no deseadas no unidas que el flujo sanguíneo 20 o el flujo sanguíneo 40. El segundo hemofiltro 19 puede contener una membrana semipermeable 21 que deja pasar a moléculas y soluto por debajo de un peso molecular seleccionado, o más pequeños que un tamaño de poro seleccionado, y puede estar catalogado de forma diferente que el primer hemofiltro 13. Por lo tanto, agua y solutos de desecho, que incluyen moléculas no deseadas o mediadores libres no deseados, pueden salir del segundo hemofiltro 19 como un filtrado de desecho 60, eliminándolos de este modo de la sangre.

El flujo sanguíneo filtrado dos veces 70 sale del segundo hemofiltro 19. Un segundo fluido de sustitución 23 se proporciona para reponer el volumen de fluido perdido a través del segundo hemofiltro 19. Se produce un fluido combinado 80 que incluye el flujo sanguíneo 70 y el segundo fluido de sustitución 23. El flujo combinado 80 puede ser necesario, por ejemplo, para devolver suficiente volumen de sangre filtrada dos veces directamente a un paciente. La salida filtrada dos veces puede salir del sistema 100 en un punto de recogida de sangre 25.

Aunque en el ejemplo anterior solamente se muestran dos hemofiltros en cascada, ciertamente es posible dentro del alcance de la invención emplear cualquier número de fases de filtración en cascada adicionales. Situando en cascada dos o más hemofiltros en el circuito extracorpóreo, mediadores libres liberados durante una inyección de fluido de sustitución aguas abajo de un hemofiltro pueden ser filtrados de la sangre en un hemofiltro posterior antes de que el fluido sanguíneo sea recogido o devuelto a un paciente. Por lo tanto, la filtración en cascada puede ser tan eficaz usando HBV como lo sería usando HAV. Usando HBV con filtración en cascada, las desventajas de HAV, por ejemplo, puntos de acceso más grandes, catéteres más grandes o múltiples, hemofiltros más grandes y riesgo de hipotermia, pueden evitarse.

Otra realización ejemplar de un sistema de acuerdo con la invención se muestra en la figura 2. El sistema 200 puede usarse en combinación con otro equipo de TCRR, tal como una máquina de diálisis u otros sistemas de TCRR avanzados tal como los descritos en la solicitud de Patente de Estados Unidos pendiente de tramitación N° 11/525.800 titulada "Automation and Optimization of CRRT Treatment Using Regional Citrate Anticoagulation" o en otros sistemas extracorpóreos de TCRR o plasmaféresis, o en sistemas de hemofiltración que emplean terapias de HBV o HAV y similares. Por lo tanto, algunos o todos los componentes del sistema 200 pueden formar parte integrante del circuito extracorpóreo.

Los componentes y el funcionamiento del circuito extracorpóreo del sistema 200 se describen a continuación siguiendo el flujo sanguíneo en una dirección contraria a las agujas del reloj comenzando en el punto de acceso al paciente 11 en la parte inferior de la figura. El punto de acceso al paciente 11 puede representar uno o más catéteres intravenosos (IV), vías de CCIP o catéteres venosos centrales o medios equivalentes para penetrar en un vaso sanguíneo del paciente para extraer un flujo de sangre no filtrada al circuito extracorpóreo. Un sensor 27, que puede ser un detector de flujo sanguíneo o sensor de presión sanguínea, puede proporcionarse para medir el flujo o la presión de sangre que sale del paciente en el punto de acceso al paciente 11. El sensor 27 puede ser cualquier detector comercial conocido en la técnica y usado habitualmente para este fin, tal como un detector de tipo Doppler infrarrojo o ultrasónico no invasivo. En una realización, el sensor 27 puede ser un sensor de presión para detectar una presión diferencial entre dos puntos en el flujo sanguíneo, para derivación de una señal representativa del flujo sanguíneo. En ésta y otras realizaciones, sensores adicionales pueden estar ubicados en diversos puntos en el circuito. En lo sucesivo, los sensores se desvelarán como sensores de presión, aunque debe apreciarse que también pueden emplearse sensores de flujo.

Una bomba sanguínea 29 proporciona la fuerza mecánica para mantener un flujo continuo de sangre 20. La bomba sanguínea 29 puede ser cualquier bomba convencional conocida en la técnica médica y adecuada para el fin. Debe entenderse que la bomba sanguínea 29, así como otras bombas descritas en el presente documento o usadas de otro modo en diferentes realizaciones de la invención, pueden ser bombas de diafragma centrífugas o peristálticas convencionales usadas habitualmente en la técnica médica.

Un sensor prefiltro 31 puede instalarse para medir la presión en el flujo sanguíneo 20 aguas arriba de un primer hemofiltro 13. El primer hemofiltro 13 puede ser de diseño convencional y seleccionado entre el stock comercial, y puede incluir dos trayectorias de flujo separadas entre sí por una membrana semipermeable 15. La membrana semipermeable 15 puede seleccionarse por su tamaño de poro particular, es decir su capacidad para dejar pasar a moléculas hasta cierto peso atómico.

Mediante presión osmótica o hidrostática, agua y solutos de desecho en el flujo sanguíneo 20 pasan a través de la membrana semipermeable 15 y salen del primer hemofiltro 13 a lo largo de una trayectoria de flujo como un flujo de filtrado 30. Una bomba de filtrado 33 puede estar instalada para extraer el flujo de filtrado 30 a partir del primer hemofiltro 13. Un sensor 35 puede estar ubicado en el flujo de filtrado 30 para medir la presión en esa vía. El filtrado en el flujo 30 puede recogerse en un colector de filtrado 37, y finalmente puede desecharse como un producto de desecho.

Un detector de fugas de sangre 39 también puede instalarse en la trayectoria del flujo de filtrado para detectar la presencia excesiva de plasma sanguíneo. Un ejemplo de un detector de fugas de sangre 39 es un sensor óptico no invasivo fabricado por Introtek Intl., de Edgewood, NY. El detector de fugas de Introtek funciona según el principio de la absorción de luz. El flujo de filtrado puede ser encaminado ahora al detector de fugas a través de tubos de plástico transparentes, a los que se dirige un haz de luz. La cantidad específica de luz absorbida por el filtrado se compara con un umbral preestablecido calibrado. Si el umbral se supera debido a la presencia de demasiada sangre que se fuga a la trayectoria de flujo 30 a través de una perforación en la membrana semipermeable 15, el detector óptico de fugas puede emitir una señal de alarma analógica o digital para indicar un estado fuera del margen de tolerancia.

La segunda trayectoria de flujo en el primer hemofiltro 13 está provista para sangre filtrada, que sale del primer hemofiltro 13 como el flujo sanguíneo 40 en el lado aguas abajo. Un primer fluido de sustitución 17 se proporciona para añadir volumen al flujo sanguíneo 40 para compensar el volumen perdido como flujo de filtrado 30. El primer fluido de sustitución 17 puede ser cualquier fluido intravenoso estéril que tenga una concentración deseada de electrolitos, tal como una solución de dializado conocida habitualmente en la técnica. Adicionalmente, el primer fluido de sustitución 17 puede formularse como un tampón para mantener un equilibrio ácido-base deseado. Por ejemplo, el primer fluido de sustitución 17 puede ser un tampón a base de acetato, a base de lactato, a base de citrato o a

base de bicarbonato. En otras realizaciones, el primer fluido de sustitución 17 puede incluir uno o más anticoagulantes tales como heparina o citratos.

Una bomba de fluido de sustitución 41 puede instalarse para forzar al primer fluido de sustitución 17 a combinarse con el flujo sanguíneo 40. Un calentador 43 puede instalarse en la trayectoria de flujo del primer fluido de sustitución 17 para mantener niveles de temperatura apropiados y prevenir la hipotermia, particularmente para operaciones de HAV. Un sensor de temperatura 45 también puede instalarse para detectar y transmitir una señal analógica o digital que representa la temperatura del fluido de sustitución a un controlador (no mostrado) para llevar a cabo un control de temperatura, que se describirá a continuación con más detalle.

El primer fluido de sustitución 17 se combina con el flujo sanguíneo 40 para formar un flujo suplementado 50 aguas arriba de un segundo hemofiltro 19. En una realización, un sensor de presión intermedia 47 puede colocarse en la trayectoria del flujo suplementado 50 para realizar mediciones de presión o flujo en ese punto, y puede transmitir una señal que representa presión o flujo a un controlador. El flujo suplementado 50 crea un diferencial de concentración que libera moléculas no deseadas unidas (o mediadores inflamatorios o apoptóticos unidos) a partir de enlaces a proteínas de acuerdo con la hipótesis descrita anteriormente. El flujo combinado que contiene moléculas no deseadas libres entra a continuación en el segundo hemofiltro 19.

El segundo hemofiltro 19 puede funcionar de forma similar a, y ser de la misma construcción general que, el primer hemofiltro 13. El segundo hemofiltro 19, sin embargo, puede incluir una membrana semipermeable 21 que difiere en construcción de la membrana semipermeable 15. En particular, la membrana semipermeable 21 puede seleccionarse para un tamaño de poro diseñado para dejar pasar a una molécula o mediador no deseado particular. Una primera trayectoria de flujo que sale del segundo hemofiltro 19 puede proporcionarse como un flujo de filtrado 60 para dejar pasar al agua y desechos no deseados fuera de la sangre a través de presión osmótica o hidrostática. Una bomba de filtrado 49 puede instalarse para extraer el flujo de filtrado 60. Como en la trayectoria de flujo 30, la vía de descarga para el flujo de filtrado 60 también puede estar equipada con un sensor de flujo o de presión 51, un detector de fugas de sangre 53 y un colector de filtrado 55.

En una realización, el segundo hemofiltro 19 puede seleccionarse para un tamaño de poro de membrana que deja pasar a mediadores inflamatorios no deseados. En otra realización, el segundo hemofiltro 19 puede seleccionarse para un tamaño de poro de membrana que elimina por filtración mediadores apoptóticos. En otra realización, el segundo hemofiltro 19 puede seleccionarse para un tamaño de poro de membrana que elimina iones de calcio. En una segunda trayectoria de flujo que sale del segundo hemofiltro 19, un flujo de sangre filtrado dos veces 70 sale del segundo hemofiltro 19 libre o relativamente libre de moléculas, mediadores o electrolitos no deseados.

Un segundo fluido de sustitución 23 se añade al flujo sanguíneo 70 aguas abajo del segundo hemofiltro 19. Un fluido de sustitución 23 puede bombearse al flujo sanguíneo 70 usando una bomba de fluido de sustitución 57. La adición del fluido de sustitución 23 al flujo sanguíneo filtrado dos veces 70 compensa el fluido perdido a través del segundo hemofiltro 19 como flujo de filtrado 60. Como el fluido de sustitución 17, el fluido de sustitución 23 puede ser cualquier fluido intravenoso estéril formulado según se desee. En una realización, un sensor de temperatura 59 y un calentador 61 pueden instalarse tal como se muestra para controlar la temperatura del fluido de sustitución 23.

La combinación del fluido de sustitución 23 con el flujo sanguíneo filtrado dos veces 80 crea un flujo sanguíneo combinado 80 en un punto aguas abajo del segundo hemofiltro 19. En una realización, un sensor de presión 63 puede estar ubicado en el circuito en este punto para mediciones de presión o de flujo. En otras realizaciones, un colector de burbujas de aire 65, un detector de burbujas de aire 67 y/o una pinza automática 69 pueden estar instalados en el circuito como precauciones de seguridad en puntos aguas arriba de un punto de retorno de sangre al paciente 25. El colector de burbujas de aire 65 puede colocarse en el flujo sanguíneo 80 para la eliminación de microburbujas no deseadas. El detector de burbujas de aire 67 puede colocarse en el flujo sanguíneo 80 aguas abajo del colector de burbujas de aire 65 y, preferentemente, aguas abajo de todas las bombas en el circuito, para detectar la presencia no deseada de burbujas de aire o espacios de aire en el flujo sanguíneo 80. Cualquier detector de burbujas de aire conocido en la técnica médica, tal como los que funcionan con tecnología de detección ultrasónica o infrarroja, puede usarse para este fin. La pinza automática 69 puede colocarse entre el detector de burbujas de aire 67 y un punto de retorno de sangre al paciente 25. En una realización, una válvula solenoide puede emplearse como pinza automática 69. En otra realización, el detector de burbujas de aire 67 y la pinza automática 69 establecen una interfaz electrónicamente con un controlador. El punto de retorno 25 puede proporcionarse usando un método de cateterización apropiado o complementario, tal como se usa para el punto de acceso 11.

La figura 3 ilustra un diagrama esquemático de una realización de un sistema 300 de acuerdo con la invención para controlar una velocidad de eliminación de moléculas no deseadas en un circuito de hemofiltración, tal como el del sistema 200. Un ordenador o controlador central 71 puede permitir a un usuario controlar manual o automáticamente componentes dentro del circuito de hemofiltración. Los componentes pueden incluir la bomba sanguínea 29, la primera bomba de filtrado 33, la primera bomba de fluido de sustitución 41, la segunda bomba de filtrado 49, la segunda bomba de fluido de sustitución 57, el primer calentador del fluido de sustitución 43, el segundo calentador del fluido de sustitución 61 y la pinza automática 69. Bucles de control pueden ser permitidos por el controlador 71 que comunica con y/o recibe entrada sensorial de diverso instrumental dentro del circuito de hemofiltración. El

5 instrumental puede incluir el sensor de presión de acceso al paciente 27, el sensor de presión prefiltro 31, el primer sensor de presión del filtrado 35, el sensor de presión intermedia 47, el segundo sensor de presión del filtrado 51, el sensor de presión de retorno al paciente 63, el primer sensor de temperatura del fluido de sustitución 45, el segundo sensor de temperatura del fluido de sustitución 59 y el detector de burbujas de aire 67. El controlador 71 puede comunicar con cada uno de los instrumentos, y puede enviar señales de control automáticas a cada uno de los componentes, mediante un bus o línea de señales 90. La línea de señales 90 puede estar compuesta por uno o más cales eléctricos o grupos de cables eléctricos o buses adecuados para la transmisión de señales analógicas o digitales. En otra realización, el bus 90 también puede representar uno o más enlaces inalámbricos.

10 El controlador 71 puede incluir una CPU 73, que puede un ordenador para uso general, ordenador personal u otro componente basado en un microprocesador adecuado o microcontrolador conocido en la técnica. Una memoria legible por ordenador 75, accesible por la CPU 73, puede estar integrada en la CPU 73 o puede estar acoplada por separado a ésta. La memoria 75 puede incluir hardware y/o software, ejecutable por la CPU 73, para realizar diversas funciones del controlador que incluyen recibir señales de entrada del sistema y transmitir señales de control de salida. La memoria 75 también puede incluir cualquier software de sistema operativo convencional esencial para operaciones informáticas básicas. El controlador 71 puede incluir además dispositivos periféricos tales como una unidad de visualización 77 y una interfaz del usuario 79. La unidad de visualización 77 y la interfaz del usuario 79 pueden ayudar a un usuario durante el manejo manual del sistema. Por ejemplo, el controlador 71 puede realizar un cálculo para determinar un caudal dentro del circuito extracorpóreo, tal como un caudal para el flujo 20, el flujo 30, el flujo 40, el flujo 50, el flujo 60, el flujo 70 o el flujo 80. El controlador 71 también puede hacer que los resultados del cálculo se visualicen en la unidad de visualización 77. Un usuario que lee estos resultados puede ajustar a continuación un componente del circuito manualmente. O el usuario puede ajustar el componente a distancia mediante introducción manual de pulsaciones de teclas en la interfaz del usuario 79.

25 El sistema 300 puede funcionar mediante el controlador 71 controlando automáticamente los caudales y las temperaturas dentro del circuito extracorpóreo en respuesta a ajustes especificados o introducido a través de la interfaz del usuario 79. El controlador 71 puede mantener a continuación caudales especificados usando retroalimentación recibida del instrumental tales como los sensores de presión o de flujo. En una realización, la CPU 73 puede calcular una señal de control para una bomba ejecutando un algoritmo almacenado en la memoria 75. El controlador 71 puede transmitir a continuación una señal de salida que representa la velocidad de la bomba a una o más de las bombas que, en respuesta a la recepción de la señal de salida, ajusta su velocidad para conseguir un caudal especificado. En una realización, la señal de salida a una bomba puede ser un nivel de voltaje. En otra realización, el controlador 71 puede controlar la temperatura del fluido para mantenerla dentro de límites especificados. Por ejemplo, el sensor de temperatura 45 puede transmitir una señal que representa la temperatura detectada del primer fluido de sustitución 17 al controlador 71 a través del bus 90. En respuesta, la CPU 73 puede ejecutar un algoritmo de control almacenado en la memoria 75 para calcular una señal de salida para transmisión a través del bus 90 al calentador 43. La señal de salida al calentador 43 puede ser una señal de control que modifica la cantidad de corriente eléctrica que suministra energía a un elemento de calentamiento eléctrico del calentador 43, o puede encender y apagar el elemento de calentamiento. De esta manera, la temperatura de flujo de fluido dentro del circuito puede mantenerse a un nivel óptimo cuando es suministrado de vuelta al paciente. Algoritmos de control de retroalimentación para controlar velocidades y temperaturas de la bomba, tales como algoritmos PID o de control de espacio de estado, se conocen bien en la técnica.

45 Usando otro bucle de control, el controlador 71 puede estar configurado para apagar el circuito de hemofiltración en respuesta a la recepción de una señal de alarma a través del bus 90 desde el detector de burbujas de aire 67. En este caso, el controlador 71 puede emitir una señal de accionamiento a través del bus 90 para realizar el cierre de la pinza automática 69. En una realización, la señal de accionamiento puede ser un voltaje de suficiente potencial para suministrar energía a un solenoide para producir una fuerza magnética suficiente para cerrar una válvula en la pinza automática 69, deteniendo de este modo el flujo al punto de retorno al paciente 25. En otra realización, la señal de accionamiento también puede apagar una o más bombas en el circuito.

55 En otra realización, la CPU 73 puede calcular y controlar presiones diferenciales en diversos puntos de interés en el circuito extracorpóreo. Si los resultados de cualquiera de estos cálculos indican un estado fuera del margen de tolerancia, el controlador 71 puede ajustar los caudales de una o más bombas, apagar el circuito o emitir alarmas audibles o visuales. Por ejemplo, la presión transmembrana (PTM) a través de un hemofiltro puede ser especificada por un usuario, o catalogada por un fabricante de hemofiltros, dentro de cierto intervalo de tolerancia. El controlador 71 puede determinar PTM_1 para el primer hemofiltro leyendo entradas de sensores de presión dentro del circuito, y realizando un cálculo. En este ejemplo, PTM_1 puede calcularse como:

60
$$PTM_1 = (PRE_1 + INT)/2 - FILT_1$$

donde PRE_1 es la presión prefiltro en el sensor 31, INT es la presión intermedia en el sensor 47, y FILT_1 es la primera presión del filtrado en el sensor 35. En un escenario, si un valor calculado para PTM_1 supera un intervalo especificado, esto puede indicar exceso de coagulación de sangre en la membrana semipermeable del primer hemofiltro 13. El controlador 71 puede emitir a continuación una alarma audible, o una alarma visual tal como encender una luz de advertencia o visualizar una advertencia o instrucción en la unidad de visualización 77.

Análogamente, una presión transmembrana PTM_2 en el segundo hemofiltro 19 puede calcularse como:

$$PTM_2 = (INT + RET)/2 - FILT_2$$

5 donde RET es la presión en el punto de retorno al paciente en el sensor 63, y FILT_2 es la segunda presión del filtrado en el sensor 51.

10 El controlador 71 también puede calcular y controlar la caída de presión, CP, a través de cualquiera de los hemofiltros de acuerdo con una entrada especificada por el usuario. Por ejemplo, CP_1 a través del primer hemofiltro 13 y CP_2 a través del segundo hemofiltro 19 pueden calcularse como:

$$CP_1 = PRE_1 - INT + descentrado_1$$

$$CP_2 = INT - RET + descentrado_2$$

15 donde descentrado_1 y descentrado_2 son valores de corrección para CP_1 y CP_2, respectivamente, para justificar errores de descentrado de colocación entre los sensores de presión usados para el cálculo particular.

20 La CP especificada a través de un hemofiltro, el flujo a través de un hemofiltro, el tamaño de poro de una membrana semipermeable y una PTM a través de un hemofiltro pueden afectar todas a la velocidad de ultrafiltración de un hemofiltro y, por lo tanto, la velocidad a la cual moléculas o mediadores no deseados pueden eliminarse de la sangre. Por lo tanto, la velocidad de eliminación de moléculas no deseadas podría controlarse ajustando uno o más de CP, PTM, tamaño de poro o flujo sanguíneo en cualquier punto en el circuito. Seleccionando estos parámetros cuidadosamente, un circuito de hemofiltración de acuerdo con la invención, a través de ajustes manuales y/o control automático, puede optimizar el aclaramiento de moléculas unidas a proteínas a través de terapia de filtración en cascada.

30 Debe apreciarse que el controlador 71 no está limitado a controlar solamente aquellos componentes e instrumentos mostrados en los sistemas 200 y 300. La invención puede integrarse con muchos otros sistemas de TCRR, diálisis o plasmaféresis. En particular, la invención puede integrarse con sistemas y métodos descritos en la solicitud de Patente de Estados Unidos pendiente de tramitación N° 11/525.800 titulada "Automation and Optimization of CRRT Treatment Using Regional Citrate Anticoagulation", presentada el 21 de septiembre de 2006. Por consiguiente, el controlador 71 puede incluir medios para optimizar anticoagulación con citrato durante la administración de la terapia de hemofiltración.

35 La figura 4 es un diagrama de flujo de un método 400 para eliminar moléculas no deseadas de la sangre de acuerdo con una realización. El método 400 puede realizarse en el contexto de hacer funcionar uno o más sistemas de la invención descritos en las realizaciones anteriores. El método 400 es un proceso para optimizar la eliminación de moléculas no deseadas de un flujo de sangre. En la etapa 402, el método eleva la concentración, en el flujo sanguíneo, de moléculas no deseadas unidas a proteínas. La concentración molecular se eleva filtrando agua y productos de desecho a partir de la sangre usando un hemofiltro. En la etapa 404, el método crea en el flujo sanguíneo un diferencial de concentración entre las moléculas no deseadas unidas a proteínas y moléculas no deseadas libres de enlaces a proteínas añadiendo un fluido de sustitución estéril a la sangre concentrada. En la etapa 406, el método filtra el flujo sanguíneo en un hemofiltro para eliminar moléculas no deseadas libres. En la etapa 408, el método añade un fluido de sustitución al flujo sanguíneo filtrado para establecer una química sanguínea apropiada, tal como niveles de electrolitos y pH apropiados, antes de devolver la sangre al paciente.

50 La figura 5 es un diagrama de flujo de otro método 500 para eliminar moléculas no deseadas de la sangre de acuerdo con una realización. El método 500 representa otra serie de etapas del proceso para optimizar la eliminación de moléculas no deseadas de un flujo de sangre, y también pueden realizarse en el contexto de hacer funcionar uno o más sistemas de la invención descritos anteriormente. En la etapa 502, un flujo de sangre es dirigido a través de un primer hemofiltro. La etapa 502 puede eliminar agua y productos de desecho del flujo sanguíneo, y también eleva la concentración de una molécula o mediador no deseado en un estado unido a proteínas. En la etapa 504, el flujo de salida del primer hemofiltro se combina con un fluido de sustitución. La etapa 504 promueve una rotura de los enlaces a proteínas, creando una concentración más elevada de moléculas no deseadas libres o mediadores no deseados libres. En la etapa 506, el flujo combinado de sangre concentrada y fluido de sustitución es dirigido a través de un segundo hemofiltro. La etapa 506 puede eliminar moléculas no deseadas o mediadores no deseados de la sangre y elimina las moléculas no deseadas libres de la sangre. En la etapa 508, un segundo fluido de sustitución se añade al flujo de salida del segundo hemofiltro antes de devolver el fluido a un paciente.

60

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema de filtración sanguínea extracorpóreo (100) para eliminar moléculas no deseadas de un flujo de sangre procedente de un paciente, que comprende:
- 10 un primer hemofiltro (13) para elevar la concentración de las moléculas unidas a proteínas no deseadas eliminando por filtración agua y otros solutos de desecho de la sangre en un flujo sanguíneo filtrado;
un primer fluido de sustitución (17) para suplementar el flujo sanguíneo filtrado para crear un diferencial de concentración en el fluido combinado entre las moléculas unidas no deseadas y las moléculas no deseadas libres y promover la rotura de los enlaces a proteínas;
un segundo hemofiltro (19) para filtrar moléculas no deseadas libres del flujo sanguíneo suplementado;
y
15 un segundo fluido de sustitución (23) para suplementar el flujo de salida procedente del segundo hemofiltro para retorno al paciente.
2. El sistema de la reivindicación 1, en el que el primer fluido de sustitución (17) para suplementar el flujo sanguíneo filtrado se selecciona para liberar las moléculas no deseadas de enlaces a proteínas.
- 20 3. El sistema de la reivindicación 2, en el que el segundo hemofiltro (19) incluye una membrana (21) que tiene tamaños de poro seleccionados para dejar pasar las moléculas no deseadas libres.
4. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un medio para ajustar el flujo sanguíneo a través del primer hemofiltro (13).
- 25 5. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un medio para ajustar la presión transmembrana en el primer hemofiltro (13).
6. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un medio para ajustar el flujo sanguíneo suplementado a través del segundo hemofiltro (19).
- 30 7. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un medio para ajustar la presión transmembrana en el segundo hemofiltro (19).
8. El sistema de la reivindicación 1, en el que las moléculas no deseadas incluyen uno o más mediadores.
- 35 9. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un controlador para optimizar una velocidad de eliminación de las moléculas no deseadas del flujo sanguíneo.
- 40 10. El sistema de la reivindicación 9, en el que el controlador ajusta uno o más del flujo sanguíneo en el primer hemofiltro (13), el flujo sanguíneo en el segundo hemofiltro (19), la presión transmembrana en el primer hemofiltro, la presión transmembrana en el segundo hemofiltro, el flujo del primer fluido de sustitución (17), el flujo del segundo fluido de sustitución (23), la caída de presión a través del primer hemofiltro y la caída de presión a través del segundo hemofiltro.

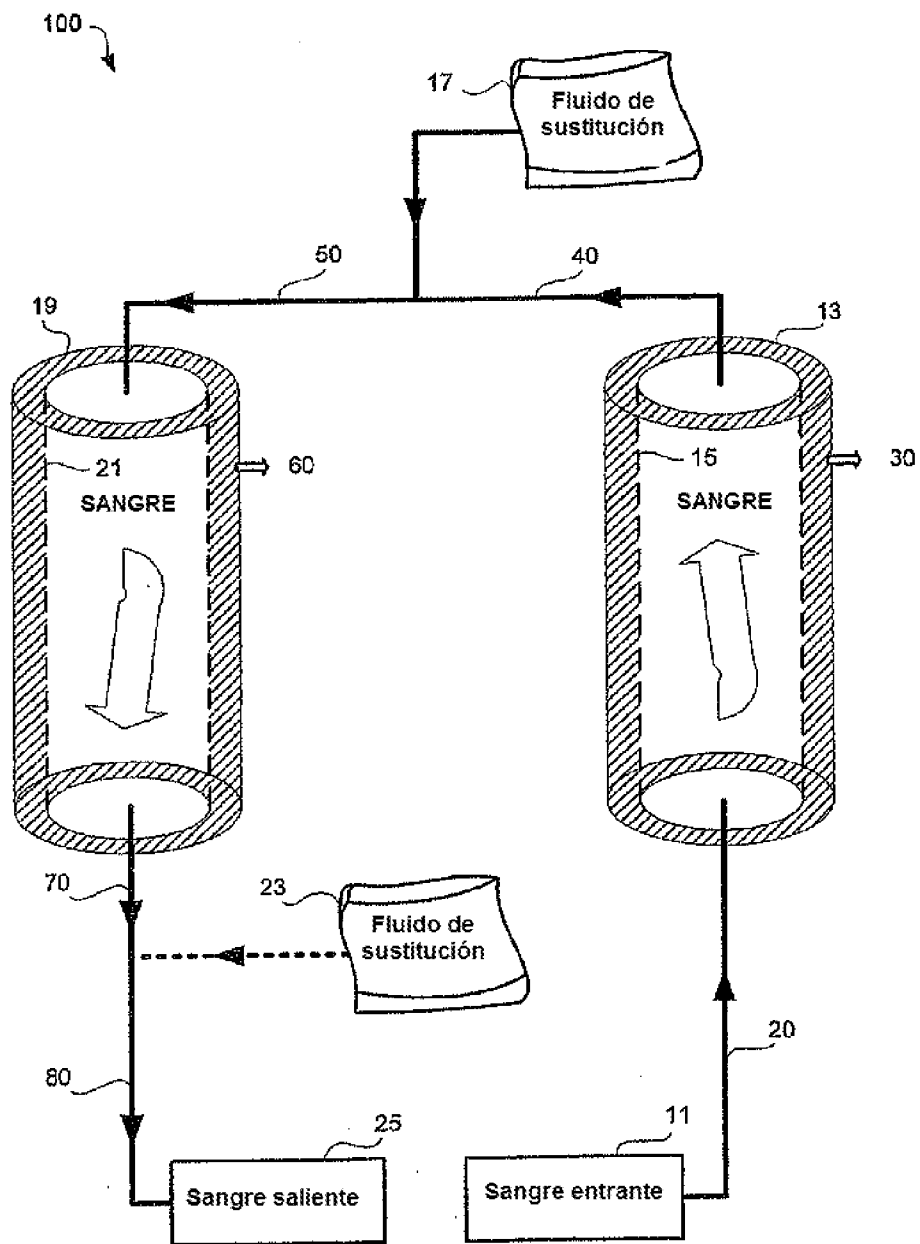


FIG. 1

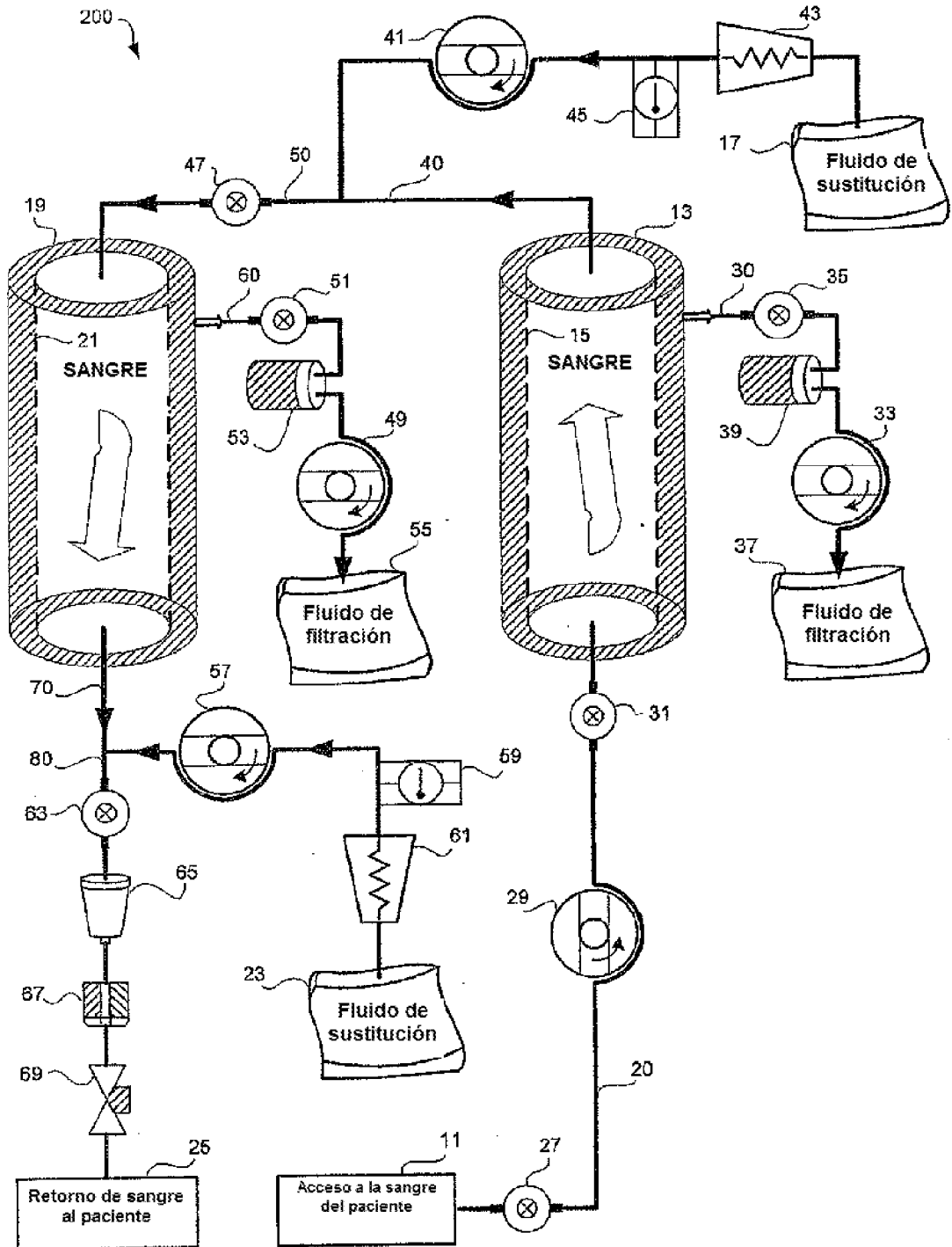


FIG. 2

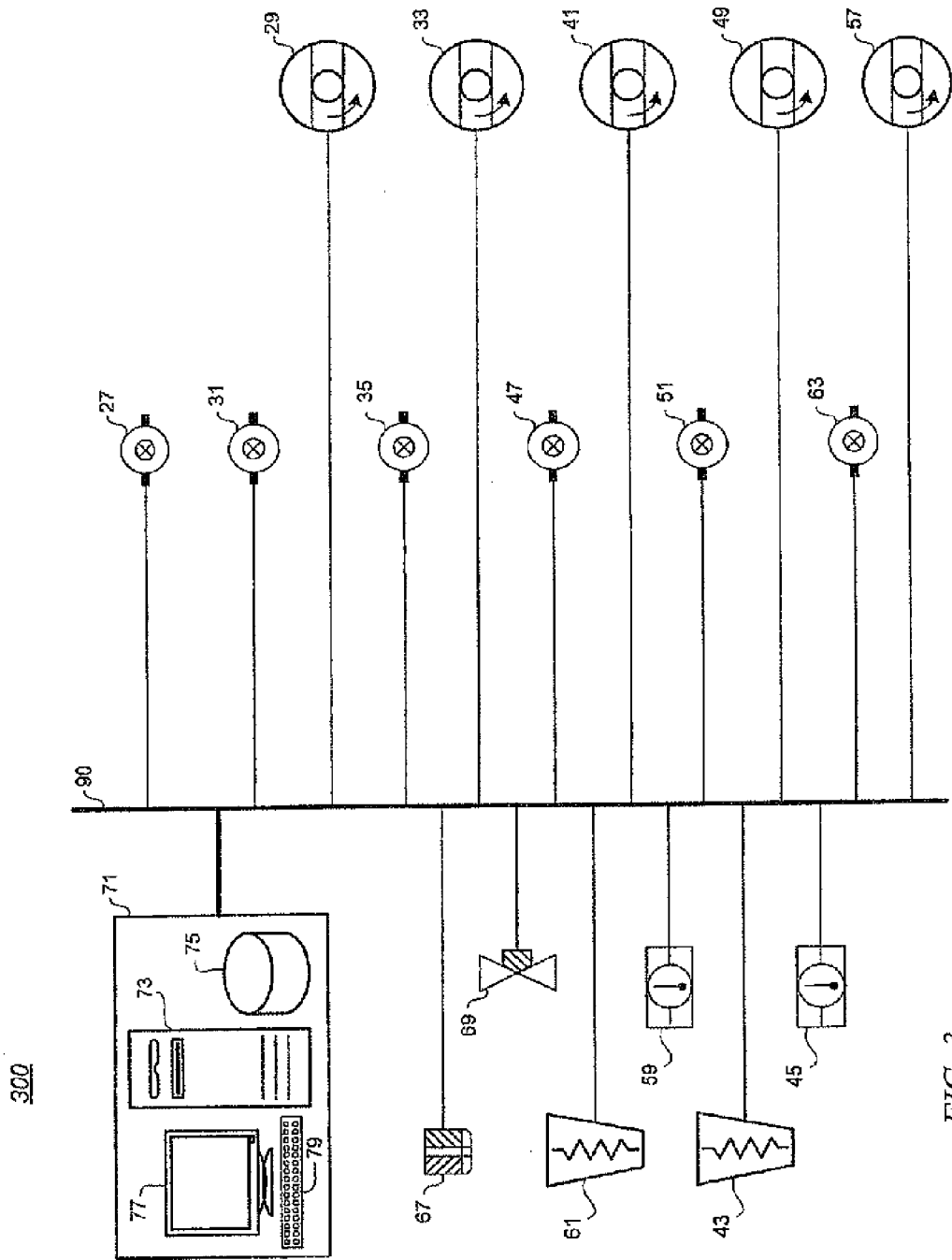


FIG. 3

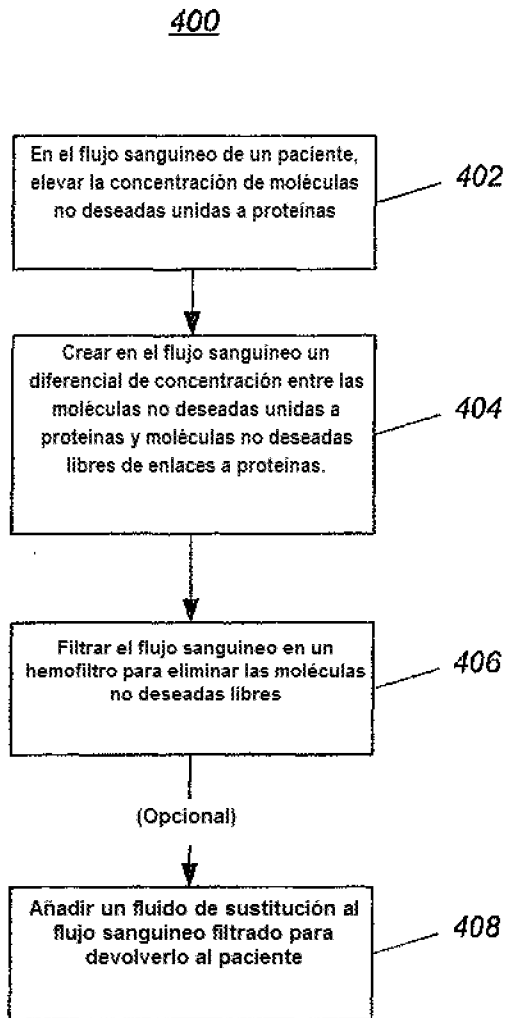


FIG. 4

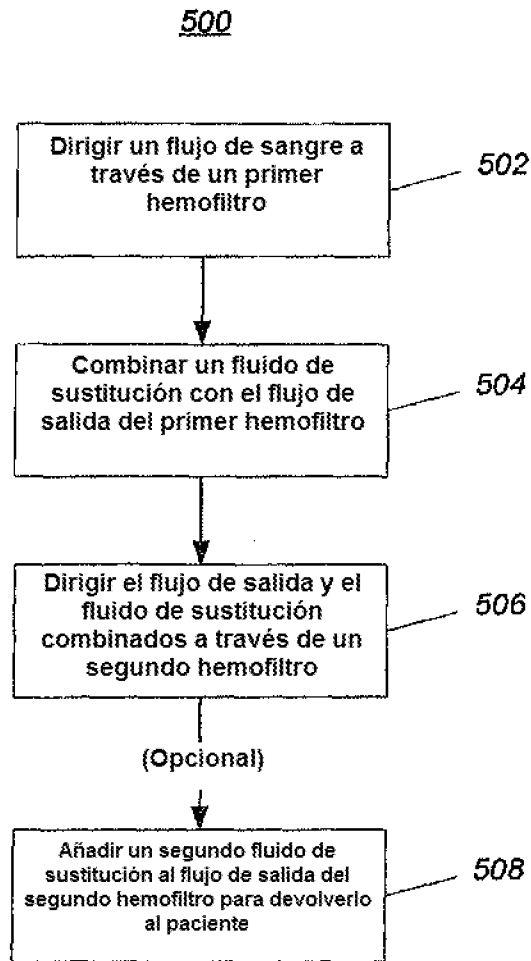


FIG. 5