

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 929 003**

51 Int. Cl.:

A61M 1/34 (2006.01)

A61M 1/36 (2006.01)

B01D 15/36 (2006.01)

A61M 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2019 PCT/IB2019/054288**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2019 WO19224775**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2019 E 19732738 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2022 EP 3796956**

54 Título: **Circuito extracorpóreo para eliminación de CO₂ de la sangre**

30 Prioridad:

23.05.2018 IT 201800005641

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

24.11.2022

73 Titular/es:

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO (50.0%)
Via Festa del Perdono, 7
20122 Milano, IT y
FONDAZIONE IRCCS "CA' GRANDA - OSPEDALE
MAGGIORE POLICLINICO" (50.0%)**

72 Inventor/es:

**PESENTI, ANTONIO MARIA y
ZANELLA, ALBERTO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 929 003 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Circuito extracorpóreo para eliminación de CO₂ de la sangre

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud de patente reivindica la prioridad de la solicitud de patente italiana n.º 102018000005641 presentada el 23/05/2018.

10 Campo técnico

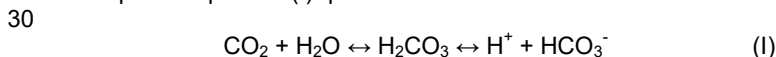
La presente invención se refiere a un circuito extracorpóreo para la eliminación de CO₂ de la sangre.

La eliminación extracorpórea de CO₂ de la sangre es necesaria cuando la función pulmonar tiene que complementarse, aunque sea parcialmente, cuando dicha función se ve comprometida por diversas patologías.

Antecedentes de la técnica

En general, los circuitos extracorpóreos para la eliminación de CO₂ de la sangre implican el drenaje de la sangre del paciente a un circuito extracorpóreo para oxigenarla y descarbonatarla artificialmente por medio de un intercambiador de gases, tal como un oxigenador. Más específicamente, en un sistema extracorpóreo veno-venoso, parte de la sangre venosa que retorna hacia la aurícula derecha del corazón se recoge en el circuito extracorpóreo y se bombea al oxigenador, desde donde se reinfunde al sistema venoso.

Los dispositivos oxigenadores más usados son los oxigenadores de membrana en los que la sangre y el oxígeno (o una mezcla rica en oxígeno) se hacen fluir en lados opuestos de una membrana. Por lo tanto, este tipo de aparato actúa sobre la cantidad de CO₂ disuelto en la sangre que en realidad es una porción limitada del contenido total de CO₂. De hecho, se sabe que el 90 % del CO₂ transportado en la sangre es en forma de iones de bicarbonato según el equilibrio químico (I) que se muestra a continuación.



Una solución para aumentar la eliminación de CO₂ de la sangre mediante oxigenadores de membrana es la de intervenir en el equilibrio químico (I) induciendo un aumento del porcentaje de CO₂ gaseoso. Este aumento en la concentración de CO₂ gaseoso sujeto a eliminación por el oxigenador favorece la eliminación del CO₂ total.

Una de las formas de intervenir sobre el equilibrio químico (I) a favor del CO₂ gaseoso es la acidificación exógena. Dicha acidificación se consigue mediante la adición de una sustancia ácida en el circuito extracorpóreo aguas arriba del oxigenador.

Al convertir los iones de bicarbonato en CO₂ disuelto, la acidificación aumenta el gradiente de pCO₂ de transmembrana, y por lo tanto aumenta la transferencia de CO₂ a través de la membrana del oxigenador. La acidificación exógena de la sangre permite eliminar el equivalente al 50 % de la producción total de CO₂ de un varón adulto a partir de sangre extracorpórea a razón de 250 ml/min.

Como alternativa, también se ha desarrollado una técnica basada en la ventilación del dializado acidificado, que ha mostrado una eficiencia ligeramente inferior (10-15 %) en comparación con la ventilación directa de la sangre, pero reduce la superficie de contacto exógena con la sangre y por lo tanto puede ofrecer posibles ventajas.

En ambos casos, la acidificación se obtiene por infusión de una solución concentrada de ácidos orgánicos metabolizables, por ejemplo ácido láctico. Sin embargo, cuando se infunde exógenamente, a pesar de su alto aclaramiento, dichos ácidos pueden provocar un cierto nivel de acidosis metabólica y un aumento en la producción de CO₂ corporal total, reduciendo así la eficacia de la eliminación extracorpórea de CO₂ en la reducción del volumen respiratorio por minuto del paciente.

Por lo tanto, como será obvio para un experto en la materia, dicha adición de ácido puede reducir la eficacia de la técnica extracorpórea de eliminación de CO₂ y puede conllevar una serie de inconvenientes que deben ser atendidos para no alterar la homeostasis del paciente.

La técnica anterior relevante se divulga, por ejemplo, en los documentos US2017/224898 A1, US2012/035523 A1, EP2689791 A1 y US2017/348472 A1.

Divulgación de la invención

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es producir un circuito extracorpóreo para eliminar CO₂ de la sangre, capaz de aumentar la eliminación del CO₂ interviniendo en el equilibrio químico (I) sin recurrir a la administración de

un ácido exógeno, garantizando al mismo tiempo altos niveles de seguridad.

Dicho objeto se consigue mediante la presente invención en relación con un circuito extracorpóreo para eliminar CO₂ de la sangre, cuyas características esenciales se describen en la reivindicación 1, y cuyas características preferidas y/o auxiliares se describen en las reivindicaciones dependientes.

En particular, se proporciona un circuito extracorpóreo para eliminar CO₂ de la sangre que comprende una línea de extracción para extraer sangre del paciente, una unidad de filtración para la producción de agua de plasma y una línea de retorno de la sangre al paciente que define un circuito principal. El circuito extracorpóreo comprende además un grupo de descarbonatación que comprende medios para la eliminación de una fracción de dicha agua de plasma, una resina catiónica cargada con iones H⁺ adaptados para generar agua de plasma ácida, un intercambiador de CO₂, medios para la infusión del agua de plasma ácida aguas arriba del intercambiador de CO₂ y medios para la infusión de una solución de electrolitos aguas abajo de dicho intercambiador de CO₂.

De manera ventajosa, el uso de una resina catiónica cargada con iones H⁺ para tratar el agua de plasma, por ejemplo, un dializado o un ultrafiltrado, permite el reemplazo, de manera controlada, de los iones cargados positivamente presentes en dicha solución, sin la adición de ácidos exógenos.

En particular, la resina catiónica cargada H⁺ es capaz de reemplazar los iones de calcio, sodio, potasio y magnesio presentes en el agua de plasma por iones de hidrógeno, conduciendo a una acidificación regional de esta solución formando una solución ácida.

La acidificación regional permite mejorar la eliminación extracorpórea de dióxido de carbono, actuando sobre el equilibrio químico (I) que se ha mostrado antes.

Así mismo, la resina catiónica cargada H⁺, eliminando sobre todo los iones de sodio, ya que están presentes en mayor cantidad en la sangre, permite una mayor acidificación del agua de plasma que los sistemas conocidos en la técnica con el mismo volumen de líquido tratado. Otra ventaja del uso de una resina catiónica cargada H⁺ consiste en que dicha resina trabaja sin la adición de líquidos exógenos, simplificando el equilibrio hidroelectrolítico de la sangre después del tratamiento antes de la reinfusión en el paciente.

El dispositivo de la invención, actuando sobre la concentración de cationes en la sangre, se puede usar además no solo para eliminar CO₂ sino también para realizar simultáneamente una terapia de reemplazo renal continua.

La terapia de reemplazo renal continua (TRRC) es una técnica de soporte extracorpóreo ampliamente usada en el tratamiento de pacientes afectados por insuficiencia renal aguda y otras condiciones patológicas como sepsis y disfunción multiorgánica. Durante la TRRC, la sangre del paciente se trata mediante mecanismos de difusión, conducción y absorción.

En una realización, la unidad de filtración es un filtro seleccionado del grupo que consiste en un filtro de hemodiálisis, un hemofiltro y un dializador.

Preferentemente, la resina catiónica es una resina provista de grupos sulfónicos o grupos carboxílicos.

Breve descripción de los dibujos

Para una mejor comprensión de la invención, a continuación se describirá en detalle con fines meramente ilustrativos y no limitativos con la ayuda de las figuras de los dibujos adjuntos, en los que:

- la figura 1 ilustra una primera realización de la invención;
- la figura 2 ilustra una segunda realización de la invención;
- la figura 3 ilustra una tercera realización de la invención;
- la figura 4 ilustra una cuarta realización de la invención;
- la figura 5 ilustra una quinta realización de la invención;
- la figura 6 ilustra una sexta realización de la invención.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

En la figura 1, un circuito extracorpóreo para la eliminación de sangre según una primera realización de la presente invención se indica globalmente con 1.

El circuito 1 comprende una línea de extracción para extraer sangre 2 del paciente, sobre la que actúa una bomba 3, por ejemplo una bomba peristáltica, una unidad de filtración 6, por ejemplo un filtro de hemodiálisis, un grupo de descarbonatación 4 y una línea de retorno de la sangre 5 al paciente. La línea de extracción para extraer sangre 2 del paciente, la unidad de filtración 6 y la línea para retornar la sangre 5 al paciente definen un circuito principal 40.

El filtro de hemodiálisis 6 está conectado a un circuito secundario 7 para la recirculación del agua de plasma 30, en este caso dializada, sobre la que actúa una bomba 8.

El grupo de descarbonatación 4 comprende una resina catiónica cargada con iones H^+ 10 adaptados para generar agua de plasma ácida 30a situada aguas abajo de la bomba 8 en el circuito secundario 7 del agua de plasma 30.

El grupo de descarbonatación 4 comprende además un oxigenador 9 dispuesto en el circuito principal 40 aguas abajo del filtro de hemodiálisis 6 a lo largo de la línea de retorno 5 para retornar la sangre al paciente.

Ventajosamente, la resina catiónica 10 es capaz de retener los iones de calcio, potasio y magnesio pero sobre todo los iones de sodio, presentes en grandes cantidades en el agua de plasma 30, reemplazándolos por iones H^+ y generando agua de plasma ácida 30a en la salida de la resina.

Ventajosamente, la acidificación del agua de plasma 30 provoca un desplazamiento del equilibrio químico (I) a favor del CO_2 gaseoso en el agua de plasma ácida 30a en recirculación. El CO_2 gaseoso luego se elimina por la acción del oxigenador 9, por ejemplo, un oxigenador de burbujas. De esta manera, es posible mejorar la eliminación del CO_2 del agua de plasma 30a.

El agua de plasma ácida 30a retorna al filtro de hemodiálisis 6, dentro del cual funcionará como un líquido de diálisis, por medio de la línea 15. A continuación, la sangre que sale del filtro de hemodiálisis 6 se ve privada del CO_2 por el oxigenador 9. Por lo tanto, la sangre que sale del oxigenador 9 tendrá un desequilibrio electrolítico debido a la eliminación de cationes por parte de la resina catiónica 10. Para reequilibrar la concentración de electrolitos en la sangre antes de la reinfusión al paciente, aguas abajo del oxigenador 9, a lo largo de la línea 5, se proporcionan medios 11 para la reinfusión de iones de sodio, potasio, calcio y magnesio en solución para reequilibrar la cantidad de cationes perdidos a nivel de la resina catiónica 10. Dichos medios 11 para la reinfusión de iones consisten por ejemplo en uno o más sacos 11a, que contienen cada uno una solución electrolítica, una bomba 11b y una línea de infusión 11c. Por ejemplo, una solución electrolítica que comprende NaOH, KOH, NaCl o $NaHCO_3$ se puede infundir y, por separado, una solución que comprende iones de calcio e iones de magnesio. Dichas soluciones también pueden incluir glucosa si también se realiza TRRC.

El circuito 1 comprende además, aguas arriba de la resina catiónica 10, medios 12 para eliminar parte del agua de plasma. Dichos medios 12 para eliminar parte del agua de plasma consisten, por ejemplo, en una línea de eliminación 12a, una bomba peristáltica 12b y un tanque de desechos 12c.

La eliminación de parte del agua de plasma es necesaria para compensar el aumento de volumen del agua de plasma, que se produce tras la adición de la solución electrolítica a través de los medios 11. Por lo tanto, para respetar el equilibrio hidroelectrónico del sistema, la cantidad de agua eliminada por los medios 12 debe ser igual a la cantidad de agua reinfundida con la solución electrolítica por los medios 11.

Del mismo modo, la solución electrolítica reinfundida con los medios 11 debe contener una cantidad de sodio, potasio, calcio y magnesio igual al eliminado con la resina catiónica 10 más el eliminado con los medios 12 para eliminar parte del agua de plasma.

Como alternativa, cuando se usa el circuito de la invención, no solo para eliminar el CO_2 sino también para la terapia renal, la cantidad de agua y electrolitos eliminados por los medios 12 puede ser diferente de la reinfundida con los medios 11.

Por último, la sangre que sale del filtro de hemodiálisis 6 retorna al paciente por medio de una línea de retorno de sangre 5.

En el circuito de la figura 1, por ejemplo, la sangre que sale del paciente se puede ajustar a 200 ml/min, el flujo del agua de plasma a través de la resina catiónica es por lo tanto de 10-25 ml/min.

Las figuras 2 a 6 ilustran realizaciones alternativas del circuito de la figura 1 según la presente invención; los detalles similares o iguales a los ya descritos se indican por simplicidad con los mismos números de referencia.

En particular, la figura 2 ilustra una segunda realización de la invención que representa una variación 100 del circuito ilustrado en la figura 1. En este caso, el agua de plasma 30 que sale del filtro de hemodiálisis se divide en dos flujos, 30b y 30c respectivamente, en el punto de conexión 14. Después, parte del agua de plasma, indicada por 30c, se trata por la resina catiónica 10, mientras que la parte restante del agua de plasma 30b se envía de vuelta al punto de conexión 17.

El agua de plasma ácida 30a que sale de la resina catiónica 10 se recombina por la línea 18 con el agua de plasma 30b y luego se transporta a lo largo de la línea 15 al oxigenador 9 que, en esta realización, está en el circuito secundario 7.

De manera ventajosa, esta realización reduce la superficie de contacto exógena entre la sangre y el sistema de circulación extracorpóreo y reduce las variaciones de pH a las que está expuesta la sangre.

5 En esta realización, por ejemplo, el flujo de sangre que sale del paciente se puede ajustar a 200 ml/min y el flujo del ultrafiltrado del filtro de hemodiálisis se puede ajustar a 400-1000 ml/min.

10 En la figura 3 se ilustra una tercera realización de la invención que representa una variación 200 del circuito ilustrado en la figura 1. En este caso, el oxigenador 9 se coloca aguas abajo del filtro de hemodiálisis 6 en el circuito principal 40 en la línea de retorno de la sangre 5 al paciente y el agua de plasma que sale de la resina catiónica retorna al
circuito principal de la sangre en la línea 5 aguas arriba del oxigenador 9. En esta realización, el oxigenador 9 es un oxigenador de membrana. En esta realización, por ejemplo, la sangre que sale del paciente se puede ajustar a 200 ml/min y el flujo del ultrafiltrado del filtro de hemodiálisis se puede ajustar a 10-25 ml/min.

15 En todas las realizaciones de la presente invención, también se puede insertar una trampa de gas aguas abajo de la resina catiónica 10 pero aguas arriba del oxigenador 9 para favorecer aún más la eliminación del dióxido de carbono y evitar la acumulación de gas.

20 Todas las realizaciones de la presente invención pueden incluir además un sistema de anticoagulación sanguínea regional. Por ejemplo, el circuito de la figura 1 se puede modificar como se ilustra en la figura 4. En particular, en el circuito 300, el agua de plasma que sale del filtro de hemodiálisis 6 se divide en dos flujos en el punto de conexión 13. Una parte del flujo se dirige a la resina catiónica 10 mientras que la parte restante se trata con un grupo para la
eliminación del calcio, tal como, por ejemplo, una resina de intercambio catiónico 16 cargada con iones de sodio y potasio. Dicha resina 16 cargada con iones de sodio retiene iones de calcio, liberando iones de sodio. El agua de plasma que sale de la resina 16 cargada de iones de sodio se recombina en parte con el agua de plasma ácida 30a
25 en la línea 15 aguas abajo de la resina catiónica 10 y en parte se reenvía en la línea 2 aguas arriba del filtro de hemodiálisis por medio de la línea 20 para realizar la anticoagulación regional de la sangre en el circuito. El restablecimiento del equilibrio hidroelectrolítico correcto en la sangre se lleva a cabo entonces por los medios 11 para la reinfusión de iones y los medios 12 para la eliminación del agua del plasma.

30 El circuito de la figura 2 se puede modificar como en las figuras 5 y 6. En particular, en el circuito 400 de la figura 5, una resina de intercambio catiónico 16 cargada con iones de sodio y potasio está dispuesta aguas arriba del punto de conexión 14 en el circuito secundario 7.

35 Como alternativa, en el circuito 500 de la figura 6, la resina de intercambio catiónico 16 cargada con iones de sodio y potasio está presente aguas abajo del oxigenador 9. En ambos casos, parte del agua de plasma que sale de la resina 16 se reintroduce en el circuito a la altura de la línea de extracción para extraer sangre del paciente 2 por medio de la línea 20 para provocar la anticoagulación regional de la sangre.

REIVINDICACIONES

1. Un circuito extracorpóreo (1, 100, 200, 300, 400, 500) para eliminar CO₂ de la sangre que comprende:

- 5 una línea de extracción de sangre (2) para extraer sangre del paciente, una unidad de filtración (6) para producir agua de plasma (30) y una línea para retornar la sangre (5) al paciente, definiendo un circuito principal (40); y un grupo de descarbonatación (4) que comprende un circuito secundario (7) de recirculación de agua de plasma, medios (12) para eliminar una fracción de dicha agua de plasma (30) y un intercambiador de CO₂ (9), **caracterizado por que** el circuito secundario (7) comprende además
- 10 una resina catiónica cargada con iones H⁺ (10) fijada aguas arriba de dicho intercambiador de CO₂ (9) y adaptada para generar agua de plasma ácida (30a), medios (15) para la infusión de dicha agua de plasma ácida (30a) aguas arriba de dicho intercambiador de CO₂ (9) y medios (11) para la infusión de iones en una solución aguas abajo de dicho intercambiador de CO₂ (9).
- 15 2. El circuito extracorpóreo según la reivindicación 1, **caracterizado por que** dicha unidad de filtración (6) es un filtro seleccionado del grupo que consiste en un filtro de hemodiálisis, un hemofiltro y un dializador.
3. El circuito extracorpóreo según la reivindicación 1, **caracterizado por que** dicha resina catiónica cargada con iones H⁺ se selecciona del grupo que consiste en una resina catiónica provista de un grupo sulfónico y una resina catiónica provista de grupos carboxílicos.
- 20 4. El circuito extracorpóreo según la reivindicación 1, **caracterizado por que** dicho intercambiador de CO₂ (9) está presente en el circuito principal (40) en dicha línea para retornar la sangre (5) al paciente aguas abajo de dicha unidad de filtración (6).
- 25 5. El circuito extracorpóreo según la reivindicación 1, **caracterizado por que** dicho intercambiador de CO₂ (9) está presente en dicho circuito secundario (7) aguas abajo de dicha resina catiónica cargada con iones H⁺ (10).
- 30 6. El circuito extracorpóreo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** comprende además una trampa de gas dispuesta aguas arriba de dicho intercambiador de CO₂ (9) y aguas abajo de dicha resina catiónica cargada con iones H⁺ (10).
- 35 7. El circuito extracorpóreo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** comprende además un grupo de eliminación de calcio (16) dispuesto en el circuito secundario (7) de recirculación de agua de plasma.
8. El circuito extracorpóreo según la reivindicación anterior, **caracterizado por que** dicho grupo de eliminación de calcio es una resina de intercambio catiónico (16) cargada de iones de sodio y potasio.
- 40 9. El circuito extracorpóreo según la reivindicación anterior, **caracterizado por que** dicho grupo de eliminación de calcio (16) se coloca en paralelo a dicha resina catiónica cargada con iones H⁺ (10).
- 45 10. El circuito extracorpóreo según la reivindicación anterior, **caracterizado por que** dicho grupo de eliminación de calcio (16) se coloca en serie a dicha resina catiónica cargada con iones H⁺ (10).

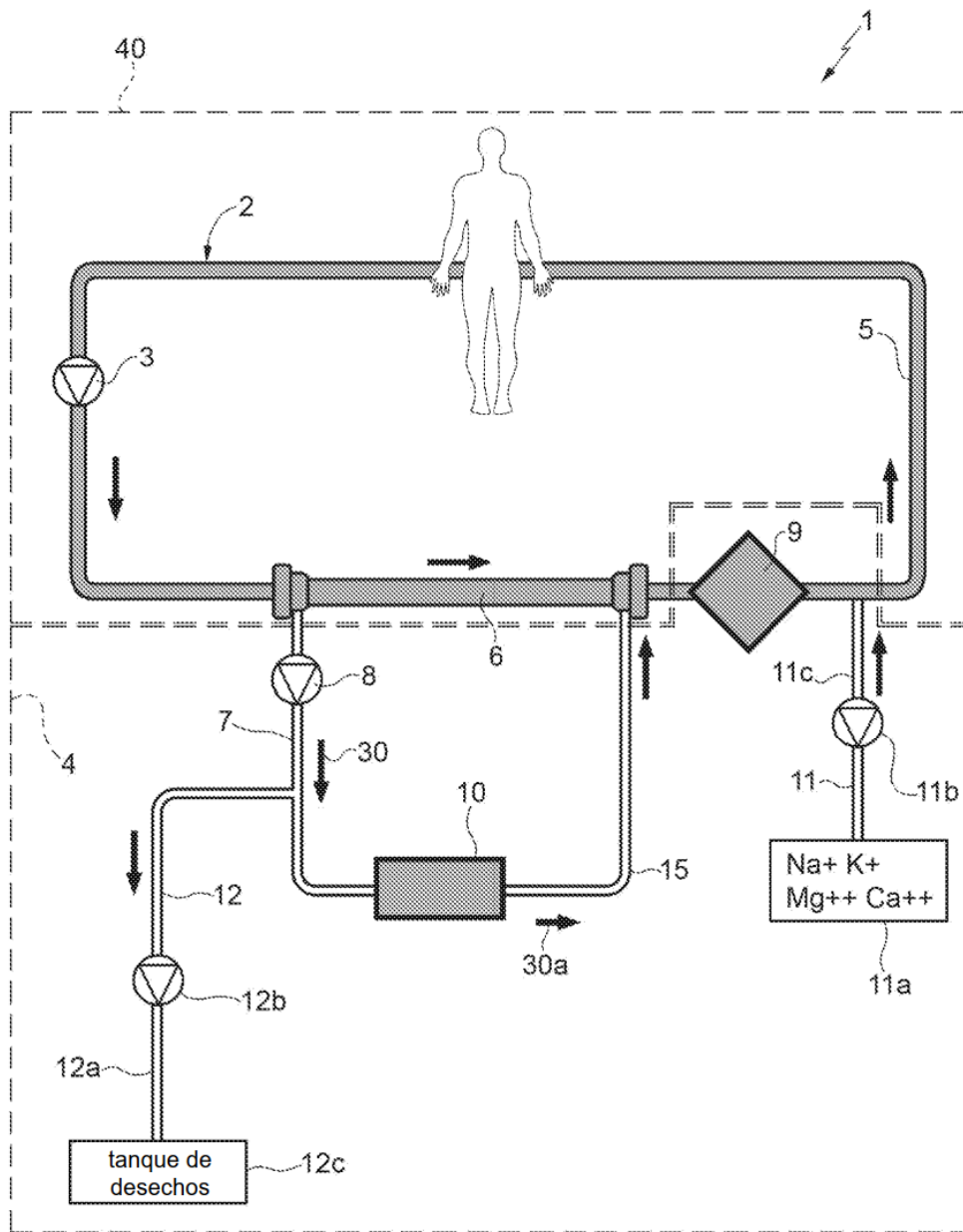


FIG. 1

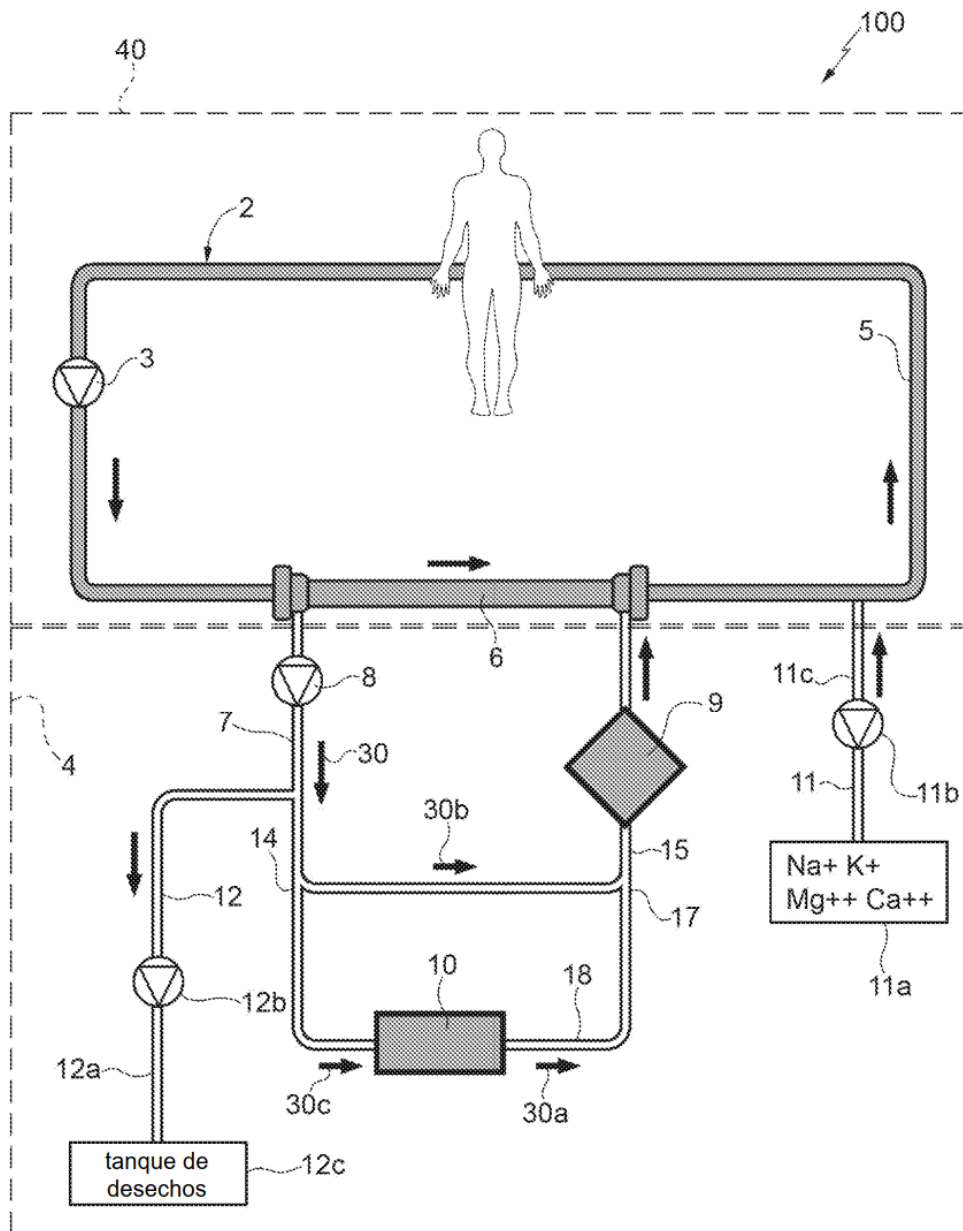


FIG. 2

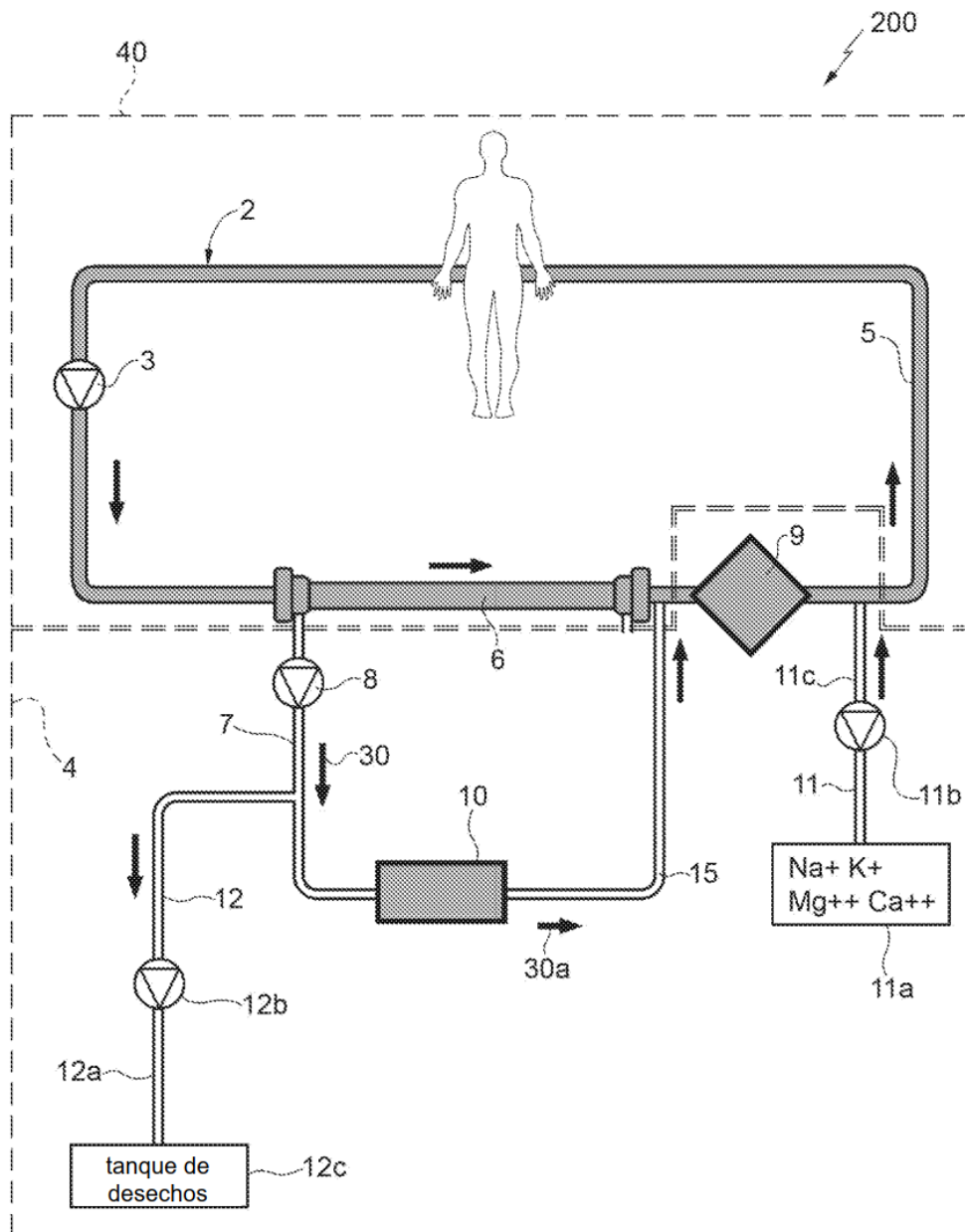


FIG. 3

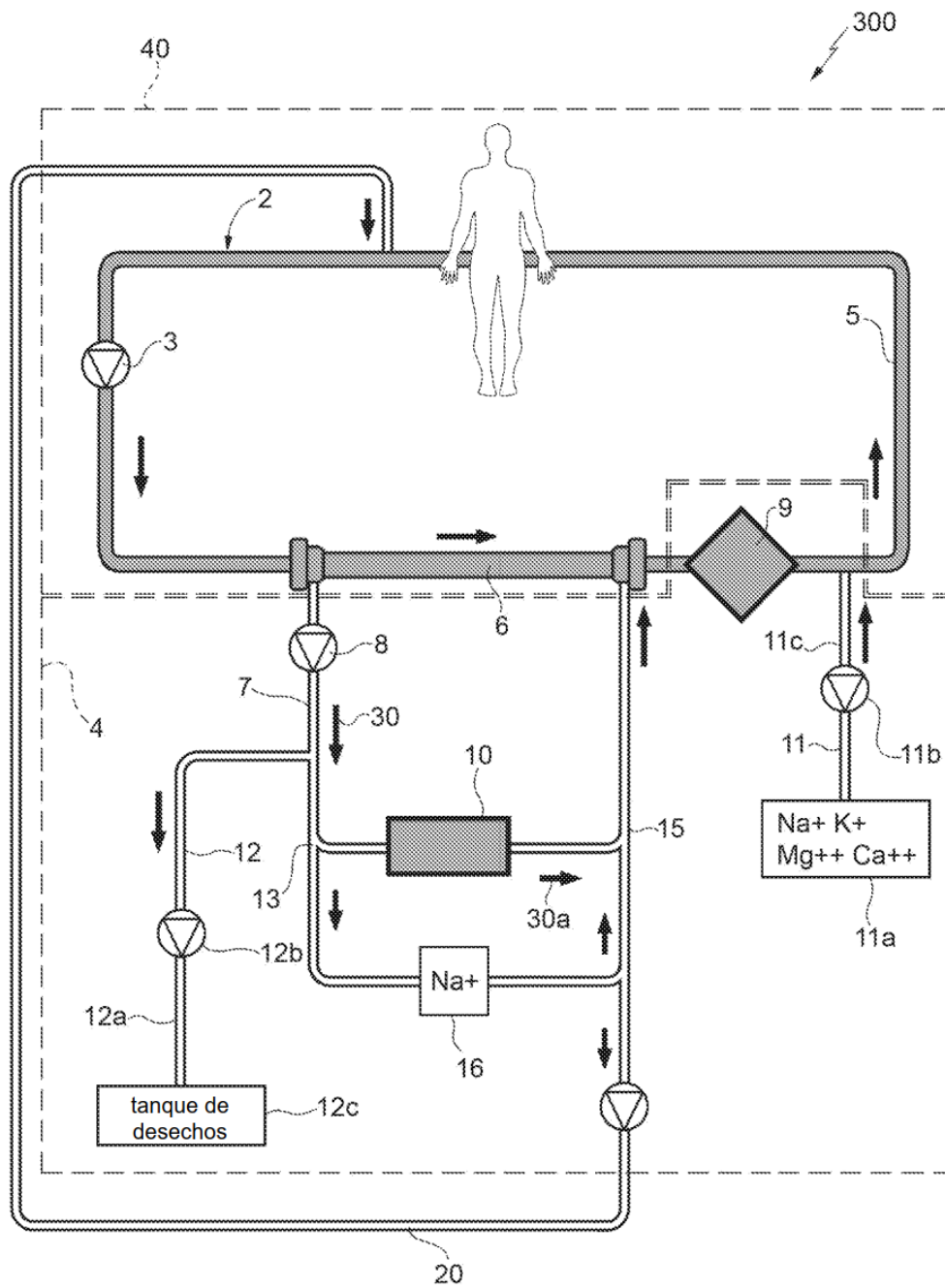


FIG. 4

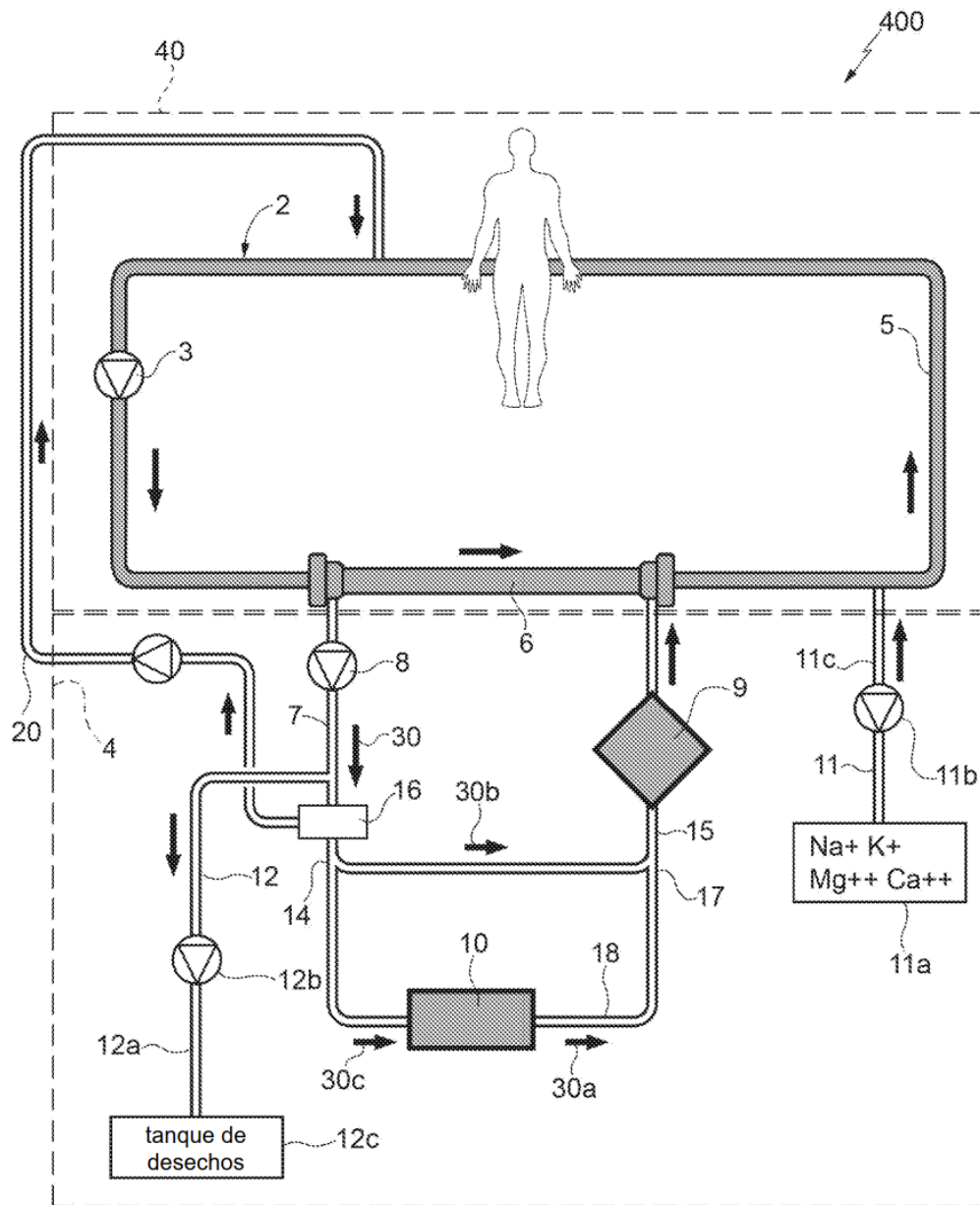


FIG. 5

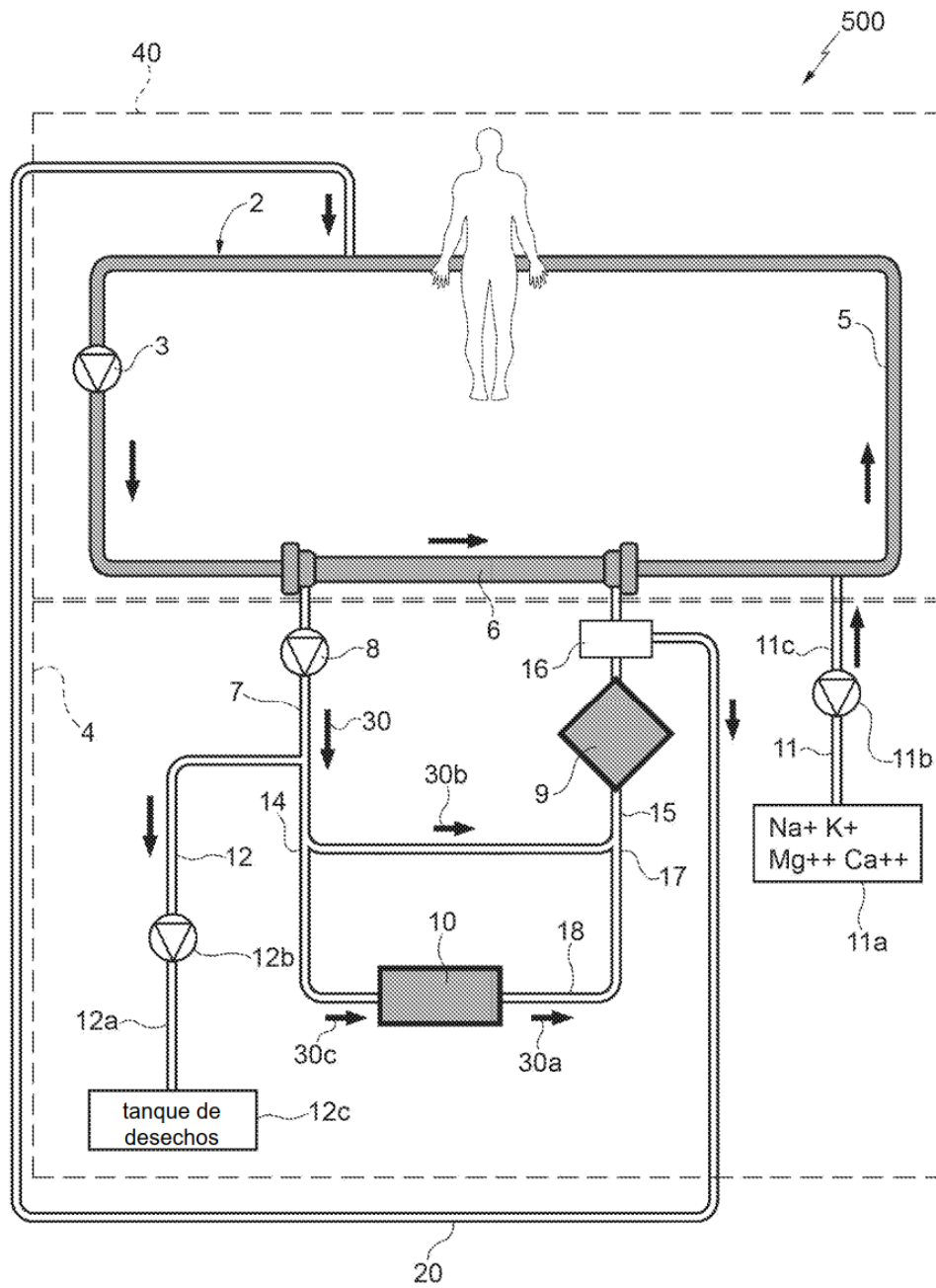


FIG. 6