



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0916763-3 B1**

**(22) Data do Depósito:** 14/07/2009

**(45) Data de Concessão:** 14/01/2020



\* B R P I 0 9 1 6 7 6 3 B 1 \*

**(54) Título:** DIALISADOR

**(51) Int.Cl.:** A61M 1/16; B01D 63/04; B01D 69/08; A61M 1/34.

**(52) CPC:** A61M 1/16; B01D 63/043; B01D 69/084; A61M 1/1601; A61M 1/1633; (...).

**(30) Prioridade Unionista:** 15/07/2008 US 61/080769.

**(73) Titular(es):** MIRIMEDICAL LLC.

**(72) Inventor(es):** GARY MISHKIN.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2009050494 de 14/07/2009

**(87) Publicação PCT:** WO 2010/009095 de 21/01/2010

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 14/01/2011

**(57) Resumo:** DIALISADOR Um dialisador composto de primeira e segunda câmaras de diálise e uma câmara intermediária interposta entre as primeira e segunda câmaras de diálise. Cada câmara de diálise em primeira e segunda extremidades opostas e contém um elemento filtro que separa a câmara em um compartimento de sangue e um compartimento de dialisado. Cada um dos compartimentos se estende entre primeira e segunda extremidades. Cada uma das câmaras tem uma respectiva entrada ou saída de sangue e entrada ou saída de dialisado arrançadas de modo que sangue e dialisado escoem em contra corrente um com o outro em ambas as câmaras. A câmara intermediária é conectada para formar uma passagem de escoamento de sangue livre de dialisado entre os compartimentos de sangue.

## “DIALISADOR”

### REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDO RELACIONADO

O Requerente reivindica direitos de prioridade para o Pedido Provisório nº 61/080.769, depositado em 15 de julho de 2008, cuja divulgação  
5 é aqui com isto incorporada para referência.

### FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

A presente invenção é relativa à dialisadores e, particularmente, a dialisadores de unidade única que podem ser utilizados com todos os equipamentos de diálise existentes, para fornecer terapias de  
10 diálise que tenham rendimento aumentado.

### BREVE RESUMO DA INVENÇÃO

Um dialisador de acordo com a invenção é composto de dois feixes de fibras ocos constituídos por membranas semipermeáveis preferivelmente abrigadas dentro de uma única carcaça que delimita, com  
15 efeito, duas câmaras. O dialisador ainda inclui uma câmara intermediária na qual o escoamento esco a partir de um feixe de fibra para o outro de modo que o sangue que vem do primeiro feixe de fibra se torna misturado e assim homogeneizado. Este dialisador é arranjado para ser conectado a uma máquina de diálise padrão, através de uma entrada e uma saída de sangue e de  
20 uma entrada e uma saída de dialisado.

### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 é uma vista pictórica em elevação simplificada de uma modalidade preferida de um dialisador de acordo com a invenção.

A figura 2 é uma vista em seção transversal em elevação da  
25 carcaça de acordo com uma modalidade preferida da invenção.

A figura 3 é uma vista em seção transversal em elevação das tampas do coletor superior de um dialisador de acordo com a invenção.

A figura 4 é uma vista em seção transversal em elevação de uma tampa de coletor de fundo de um dialisador de acordo com a invenção,

vista na direção da linha de seção transversal 4-4 na figura 5.

A figura 5 é uma vista em planta superior da tampa de coletor da figura 4.

5 As figuras e 5A – 5E são vistas em seção transversal, vistas na direção das linhas de seção transversal 5A -5A, 5B-5B, 5C-5C, 5D-5D, 5E-5E, respectivamente, na figura 5.

### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A figura 1 mostra uma modalidade preferida da invenção que pode ser delineada como um de dialisador duplo de feixe de fibra. Este  
10 aparelho é composto, com efeito, de uma carcaça exterior que delimita duas câmaras de diálise 2, 4 que podem ser colocadas efetivamente lado a lado. Cada câmara de diálise 2, 4 é fechada por uma respectiva parte da carcaça exterior e coletores 24, 26, 28, a serem descritos abaixo. Cada câmara de diálise contém um elemento de filtro na forma de um feixe 12, 14,  
15 respectivamente, de fibras de membrana oca semipermeáveis. Cada fibra tem a forma de um tubo oco de pequeno diâmetro. As partes carcaça exterior têm uma parede comum 20, a parede comum 20 sendo dotada, junto ao fundo da carcaça exterior, de uma abertura 22 que forma uma passagem restringida para dialisado.

20 O coletor 24 é dotado de aberturas que colocam as extremidades superiores das fibras de feixe 12 em comunicação com o compartimento de saída de sangue 30, enquanto o coletor 26 é dotado de aberturas que colocam as extremidades superiores das fibras de feixe 14 em comunicação com o compartimento de entrada de sangue 34. Compartimentos  
25 30 e 34 são delimitados por tampas de coletor.

O coletor 28 é dotado de aberturas que colocam as extremidades inferiores das fibras de feixes 12 e 14 em comunicação com uma câmara intermediária 18 na qual sangue escoar a partir das fibras do feixe 14 até as fibras do feixe 12 enquanto o sangue de diversas fibras se torna

misturado, de modo que o sangue que penetra nas fibras de feixe 12 é de uma composição mais uniforme. A câmara de delimitação de componente 38 pode ser outra tampa de coletor.

5 Coletores 24 e 26 fecham as porções de cada câmara 2, 4 através das quais dialisado escoar, de modo que dialisado não pode escoar para o interior da câmara 38.

10 A figura 2 é uma vista em seção transversal de uma modalidade preferida da carcaça exterior de um dialisador de acordo com a presente invenção. Esta modalidade é composta essencialmente de dois tubos circularmente cilíndricos que delimitam as câmaras de diálise 2, 4. A parede comum 20 com a abertura 22 é fornecida na extremidade inferior da carcaça exterior. À guisa de exemplo, a abertura 22 pode ter uma seção transversal circular com diâmetro da ordem de 1,4 mm e um eixo longitudinal que tem um comprimento da ordem de 6,6 mm e é inclinado em um ângulo da ordem de 60 - 85 ° com o eixo longitudinal de cada câmara 2, 4 e orientado para produzir um escoamento que tem uma direção com um componente paralelo à direção do escoamento de dialisado na câmara 4.

20 Também à guisa de exemplo, o comprimento global da carcaça exterior pode ser da ordem de 28,6 cm, e a distância entre os eixos longitudinais das câmaras 2 e 4 pode ser da ordem de 5,2 cm.

O diâmetro de cada câmara 2, 4 é da ordem de 3,6 cm no centro da câmara. Contudo, outros valores de diâmetro podem ser utilizados. Em geral o diâmetro da câmara será relacionado à dimensão do feixe de fibra. Como um princípio básico, a área total das fibras em um feixe com base nos diâmetros exteriores de todos os diâmetros externos (OD) da fibra em um plano, deveria preferivelmente ser aproximadamente 50 a 55% da área de seção transversal da câmara no mesmo plano.

25 As localizações dos coletores 24, 26 e 28 estão mostradas em linhas interrompidas na figura 2.

A figura 3 mostra um exemplo das tampas de coletor de topo que delimitam compartimentos 30 e 34.

As figuras 4, 5 e 5A – 5E mostram um exemplo da tampa do coletor de fundo que delimita o compartimento 38.

5 Algumas dimensões tomadas como exemplo estão mostradas nas figuras 2, 4 e 5A – 5E.

A tampa do coletor de fundo é dotada de um canal 60 projetado para ajudar escoamento de sangue do feixe de fibra 14 até o feixe de fibra 12. As dimensões do canal 60 são da ordem de 10,5 mm de largura e  
10 uma altura de 5,3 mm, e o raio de curvatura do canal 60 também é 5,3 mm. O canal 60 se estende essencialmente entre os pontos médios das duas metades da tampa do coletor. Isto fornece um trajeto para o sangue viajar e misturar, ao mesmo tempo em que minimiza a queda de pressão onde a câmara 38 estreita entre feixes de fibra. A parte de topo é encurvada, porém o fundo  
15 forma um semicírculo ou forma em “D” com o topo chato do coletor.

Os volumes encerrados pelas fibras de feixes 12 e 14 definem respectivos compartimentos de sangue nas câmaras 2 e 4, enquanto os volumes que circundam as fibras de feixes 12 e 14 definem os respectivos compartimentos de dialisado nas câmaras 2 e 4.

20 Coletores 24, 26 e 28 constituem paredes que fecham as extremidades superiores dos compartimentos de dialisado e o coletor 28 constitui uma parede que fecha as extremidades inferiores dos compartimentos de dialisado. Para a extremidade inferior da parede comum  
20 limita uma passagem restringida entre os dois compartimentos de  
25 dialisado.

O compartimento 34 é dotado de uma passagem de entrada 40 para distribuição de sangue para o interior do aparelho, enquanto o compartimento 30 tem uma saída de sangue 42 para remoção de sangue do aparelho. Em adição, a câmara 2 é dotada de uma entrada de dialisado 44

enquanto a câmara 4 é dotada de uma saída de dialisado 46.

5 Durante um procedimento de diálise, dialisado novo é introduzido através da entrada 44 para o compartimento de dialisado na câmara 2 e escoa através da abertura ou passagem restringida 22 junto ao fundo da parede comum 20 para o compartimento de dialisado na câmara 4 e então para fora através da saída 46. Ao mesmo tempo, sangue que deve ser dialisado é introduzido na câmara 34 através da entrada 40, escoa através das fibras do feixe 14 para a câmara intermediária 38 e então escoa através das fibras do feixe 12 para a câmara 30 e finalmente deixa o aparelho através da  
10 saída 42.

Na câmara 4 água de plasma é removida do sangue que escoa através das fibras do feixe 14 e é transferida para o compartimento de dialisado na câmara 4 sendo filtrada através das membranas semipermeáveis que formam as paredes das fibras do feixe 14.

15 Ao sair do compartimento de sangue na câmara 4 o sangue penetra e escoa através da câmara intermediária 38 e então para o compartimento de sangue na câmara 2. A função da câmara intermediária 38 será descrita abaixo.

Quando o sangue escoa através do compartimento de sangue na câmara 2, isto é, através das fibras do feixe 12, dialisado novo filtrado a partir do compartimento de dialisado através das membranas semipermeáveis que formam as paredes das fibras do feixe 12 para o compartimento de sangue da câmara 2, em uma velocidade substancialmente igual à velocidade na qual água de plasma foi filtrada do compartimento de sangue da câmara 4. A  
20 maneira na qual as velocidades de filtração são controladas será descrita  
25 abaixo.

Assim, ultrafiltração é realizada na câmara 4 enquanto o fluido de substituição é introduzido a partir do dialisador novo no compartimento de sangue na câmara 2 através de retrofiltração. O dialisador é assim capaz de

alcançar uma velocidade elevada de ultrafiltração com a introdução de fluido de substituição por meio de retrofiltração, que resulta em um tratamento de hemodiafiltração em linha (HDF). HDF é uma modalidade de hemodiálise que combina a utilização de fluido de diálise para a remoção difusiva de toxinas com volumes maiores de ultrafiltração, comparado com hemodiálise padrão para remover moléculas de peso médio por meio de convecção.

Fluido dialisado novo para este sistema pode ser gerado utilizando métodos existentes e equipamento de diálise padrão. O fluido dialisado penetra no compartimento de dialisado na câmara 2 e escoar em contracorrente em relação ao escoamento de sangue. Este fluido dialisado realiza duas funções: 1) primeiro ele atua para estabelecer um gradiente de concentração em relação ao compartimento de sangue, induzindo com isto difusão de solutos através das membranas semipermeáveis a partir do compartimento de sangue para o compartimento de dialisado na câmara 2; e 2) devido à pressão relativamente mais alta do dialisado que entra comparada à pressão do compartimento de sangue, ele produz uma retrofiltração de dialisado para o compartimento de sangue.

Ao sair da câmara 2 o fluido dialisado penetra no compartimento de dialisado na câmara 4 ainda escoando em contracorrente em relação ao escoamento de sangue no respectivo compartimento de sangue. A velocidade de escoamento de dialisado aumenta quando o dialisado escoar através do compartimento de dialisado na câmara 4 devido à filtração de água de plasma a partir do compartimento de sangue através das membranas semipermeáveis das fibras de feixe 14.

Dialisado também escoar ao redor das fibras de cada feixe de fibra, penetrando no lado da respectiva câmara de dialisado e escoando em diagonal através da câmara e ao redor das fibras da membrana, antes de sair do outro lado, da outra extremidade da respectiva câmara. Este escoamento através ou redor de ambas as fibras do feixe pode aprimorar contato

superficial da fibra e remoção difusiva de substâncias.

Ao sair do dialisador, o dialisado gasto ou utilizado é transportado de volta para a máquina de diálise para o dreno em uma maneira convencional.

5 As fibras de ambos os feixes podem ser do mesmo material, e ambos os feixes também tem a finalidade de remoção difusiva de toxinas. Também é possível em concentrações de proteína elevadas no sangue, que alguma contrafiltração comece no feixe de fibra 14.

10 O controle volumétrico de uma máquina de diálise assegura ultrafiltração adequada e controla a velocidade de filtração de retrofiltração. O feixe de fibra envolvido na contrafiltração na câmara 2 atua como um filtro de qualidade de fluido final e foi mostrado trazer ambas, bactérias e endotoxinas para níveis que se aproximam de fluidos de grau farmacêutico.

15 A vantagem deste sistema é que pequenas moléculas tais como uréia podem ser removidas de maneira eficiente devido à área superficial apropriadamente grande dos dois feixes de fibra, e moléculas de dimensão média serem removidas de maneira eficiente devido à grande filtração com retrofiltração que é otimizada com esta configuração dupla de feixe de fibra. Nenhum dialisador adicional, nenhum ultrafiltro final, nenhuma bomba  
20 adicional ou equipamento externo, e nenhum fluido de substituição externo são requeridos.

A velocidade de filtração e retrofiltração será controlada pelas pressões resultantes devido às velocidades de escoamento de sangue e de dialisado. Isto está discutido na Patente US número 6.406.631, emitida em 18  
25 de junho de 2002, cuja divulgação é aqui com isto incorporada para referência.

Existem diversas vantagens para o dialisador proposto de feixe de fibra duplo quando comparado com a técnica precedente. Primeiro, o dialisador de acordo com a invenção pode receber uma grande área superficial

de membrana que irá resultar em remoção melhoradas de uréia e creatinina.

O dialisador máximo disponível comercialmente hoje tem uma área de superfície de membrana de 2,5 m<sup>2</sup>. Dialisadores que empregam tecnologia de ultrafiltração conhecida irão apresentar uma tendência de coagular se receberem uma área superficial maior de membrana. Em adição, se a velocidade de filtração é muito alta, em dialisadores conhecidos um alarme que indica um erro de ultrafiltração reversa é será produzido, uma vez que a TMP (pressão transmembrana = pressão média do lado de sangue - pressão média do lado de dialisado) se torna negativa e implica em fluido ser escoado através da membrana a partir do dialisado para o sangue. No passado, quando qualidade de fluido era mais questionável, isto ter sido um problema. Diversas máquinas de diálise medem TMP de diferentes maneiras. Muito poucas máquinas de diálise medem as pressões do sangue que entra e do sangue que sai, bem como do dialisado que entra e do dialisado que sai, para obter uma TMP verdadeira. A maior parte das máquinas de diálise utiliza as pressões de saída do sangue e saída do dialisado e um deslocamento para calcular a TMP.

Contudo, a tecnologia inovadora na qual a presente invenção está baseada torna possível que um dialisador tenha uma superfície de área superficial de membrana de 3,0 m<sup>2</sup> ou mais. A configuração de dialisador duplo de acordo com a presente invenção resolve o aspecto de coagulação como aqui discutido, e também resolve o problema de alarme de ultrafiltração reversa, diminuindo a pressão de dialisado que sai devido à passagem restringida entre os compartimentos de dialisado.

Em adição, a velocidade de ultrafiltração e de remoção de moléculas de tamanho médio será maior no dialisador de acordo com a invenção do que em sistemas da técnica precedente que têm a mesma área de dialisador Kuf similar, Kuf sendo o coeficiente de ultrafiltração para o elemento de filtro, isto é, a velocidade de fluxo de fluido de água de plasma

através da membrana, ou parede de fibra por hora por mmHg de pressão de transmembrana (TMP). Isto porque a TMP é aprimorada no dialisador da invenção por meio do projeto de câmara dupla de diálise.

Além disto, a distribuição de dialisado e a limpeza resultante  
5 será melhor nos dialisadores de acordo com a invenção, no mínimo quando fibras franzidas são utilizadas para as membranas. Especificamente, fibras franzidas resultam em um escoamento de dialisado mais uniforme através de todo o dialisador. Isto resulta em limpeza melhorada de moléculas pequenas. Também a provisão de dois compartimentos de diálise separados que se  
10 comunicam através da passagem restringida, ou orifício, irá ajudar a redistribuir os escoamentos de dialisado de modo que qualquer canalização, mesmo com fibras reta, serão eliminados no segundo compartimento de dialisado.

Contudo, o sistema de acordo com a presente invenção é  
15 construído e operado para manter o escoamento de dialisado em contracorrente através de ambos os feixes, embora no mínimo um dialisador existente tenha uma única câmara com escoamento em contracorrente em um estágio que contém um feixe de filtro e escoamento concorrente, isto é, sangue e dialisado escoando na mesma direção em um segundo estágio que  
20 contém outro feixe que reduz enormemente o gradiente de difusão. Na operação deste de dialisador é necessário adicionar fluido de substituição diretamente em um espaço entre os feixes de fibra. Se fluido de substituição não é adicionado este dialisador entope muito rapidamente. O segundo estágio terá uma velocidade mais baixa de remoção de molécula pequena, uma vez  
25 que o gradiente de concentração é menor.

Além disto, em sistemas da técnica precedente, fluido de substituição requer um filtro separado para o fluido gerado na linha e uma bomba separada para controlar infusão, tornando o sistema mais complicado e caro para operar, do que um dialisador de acordo com a invenção.

Especificamente, dialisadores de acordo com a invenção são projetados para serem conectados a máquinas de diálise padrão, que já estão em clínicas de diálise para realizar um tratamento HDF. Para realizar qualquer um dos outros tratamentos HDF, máquinas da técnica precedente requerem uma estrutura especializada que tem sensores extra para medir a quantidade de filtração, bombas separadas para retornar o fluido de substituição e filtros extra, uma vez que eles reinfundem o fluido de substituição, seja diretamente na linha de sangue, ou no coletor do dialisador. Por exemplo, estes outros sistemas irão necessitar calcular o volume que vai para o sistema (sangue e dialisado) e o volume que sai (sangue e dialisado). O sistema precisa calcular as velocidades de filtração e então deve adicionar a quantidade adequada de fluido de substituição ao sistema para equilibrar o fluido removido. Assim, o equipamento é complicado por unidades de controle e de balanço de fluido que medem o fluido trocado. Isto também requer uma bomba para infundir o fluido de substituição diretamente na linha de sangue. Nosso sistema utiliza o sistema de equilíbrio de fluido existente nas máquinas correntes. O sistema de equilíbrio de fluido pode ser uma bomba diafragma tal como nas máquinas Frensius ou sistema controlado por medidor de escoamento tal como nas máquinas Gambro.

Uma vantagem da presente invenção é que o dialisador duplo de feixe de fibra pode ser utilizado com qualquer máquina de diálise conhecida com controle volumétrico para realizar um tratamento HDF e sem precisar estabelecer linhas de infusão, filtros e/ou bombas ou unidades adicionais.

Limpeza de molécula de dimensão média melhorada é conseguida em um dialisador de acordo com invenção aumentando filtração e retrofiltração. Mais especificamente, moléculas de tamanho médio são removidas de maneira mais efetiva por filtração (remoção por convecção) e dialisadores de acordo com a invenção aprimoram remoção convectiva pela

ação da passagem de dialisado restringida 22 e utilizando as membranas adequadas.

Além disto, um dialisador de acordo com a invenção pode ser utilizado em máquinas de diálise existentes sem a necessidade por  
5 equipamento ou modificações adicionais.

Por exemplo, um dialisador de acordo com a invenção pode ser utilizado com máquinas de diálise conhecidas tais como uma máquina Fresenius padrão, na qual um dialisador de acordo com a invenção foi testado em lugar de um dialisador convencional que utilizando o mesmo ajustamento  
10 exato como para um tratamento de diálise padrão incluindo linhas de sangue padrão. O dialisador de acordo com a invenção irá aprimorar de maneira automática filtração e retrofiltração com base em seu projeto. Quase todas as máquinas de diálise correntes têm um lugar para um ultrafiltro. Este é um filtro que filtra o fluido dialisado antes de alcançar o dialisador. Ele é um  
15 componente de uma máquina de diálise possivelmente não necessário em sistemas de acordo com a presente invenção. Um ultrafiltro é usualmente um filtro de fibra oca similar a um dialisador padrão, porém é projetado para ter o fluido difuso através das fibras (filtração) e então escoar para o dialisador. Todas as máquinas comercializadas dentro dos últimos cinco anos ou mais  
20 têm um ultrafiltro embutido (também chamado um filtro endotoxina).

O dialisador duplo de feixe de fibra de acordo com a invenção difere da técnica precedente, por exemplo, Patente US Nº 5.700.372 em diversas maneiras. Uma diferença importante é que no sistema de acordo com a invenção sangue passa através e sai das fibras de feixe 14 e então penetra  
25 em um grande de espaço, isto é, câmara intermediária 38, onde o sangue que sai de todas as fibras do feixe 14 é misturado junto antes de penetrar nas fibras do feixe 12. Nenhuma filtração ou retrofiltração, ou substituição de fluido ocorre na câmara intermediária 38; somente sangue escoar através da câmara intermediária 38.

A câmara 38 realiza uma função importante que serve para eliminar, ou no mínimo minimizar, os efeitos adversos de um problema comum em diálise conhecido como “canalização”. Canalização pode ocorrer no lado do dialisado ou no lado do sangue das fibras. Canalização no lado do sangue é quando o sangue escoar através de diferentes fibras em diferentes velocidades. Nas fibras nas quais um escoamento relativamente rápido ocorre, as fibras vêem mais sangue do que as fibras nas quais um escoamento de sangue mais lento ocorre, embora ultrafiltração ocorra a partir de todas as fibras. Nas fibras que experimentam escoamento de sangue lento enquanto água de plasma está sendo removida por ultrafiltração (levantando o hematócrito: a proporção de volume de sangue que é ocupada por células de sangue vermelhas), o sangue tenderá a coagular e as fibras se tornarão bloqueadas. Isto resulta em mais escoamento através das outras fibras e uma redução na área superficial ativa de filtro, isto é, área superficial de filtro que participa na filtração de toxinas. Uma redução na área superficial ativa de filtro do dialisador irá reduzir a eficiência do dialisador e do tratamento. Ao mesmo tempo, a redução na área superficial ativa de filtro provoca uma pressão mais elevada na entrada de sangue e 40 o que, por sua vez, provoca mais ultrafiltração nas fibras restantes. Esta ultrafiltração mais alta irá conduzir a mais coagulação.

Uma vez que sistemas de acordo com a invenção têm dois feixes menores de fibra separados pela câmara intermediária 38, quando o sangue atravessa as fibras do feixe 14 ele se torna mais concentrado devido à ultrafiltração. Contudo, todo o sangue existente nas fibras do feixe 14 penetra na câmara intermediária comum 38 e se mistura junto. Isto irá incluir o sangue que escoar lentamente através de uma ou mais fibras e o sangue que escoar mais rápido através das outras fibras. O sangue que penetra nas fibras do feixe 12 será, portanto, mais homogêneas. A pressão do sangue que penetra nas fibras do feixe 12 também será a mesma de todas as paredes de

fibra conduzindo a uma retrofiltração e reconstituição mais consistentes do sangue que retorna para o corpo aproximadamente no mesmo hematócrito no qual ele foi bombeado para fora do corpo.

5 Para resumir, o espaço da câmara intermediária 38 no sistema duplo de feixe de fibra de acordo com a invenção atua para misturar o sangue enquanto nenhuma filtração ou retrofiltração, ou substituição de fluido está ocorrendo, de modo que o sangue que penetra nas fibras do feixe 12 está homogêneo e aproximadamente na mesma pressão de uma fibra para outra.

10 Uma modalidade tomada como exemplo preferida da invenção pode ter os seguintes parâmetros específicos:

Dimensões de cada fibra: ID = 180 – 200  $\mu\text{m}$ ; espessura de parede = elemento de filtro 35 - 50  $\mu\text{m}$ ; OD = 250 – 300  $\mu\text{m}$ ; comprimento = 28 cm  $\pm$  3 cm;

Área superficial efetiva de cada feixe de fibra = 1,5 m<sup>2</sup>;

15 Número de fibras em cada câmara, isto é, em cada feixe = aproximadamente 9500 fibras  $\pm$  500 fibras, o número exato dependendo do diâmetro e comprimento das fibras.

20 A dimensão de poro para remoção de toxina deveria ser selecionada para produzir uma queda tão aguda quanto possível na velocidade de eliminação de moléculas a 65.000 ou 66.000 Daltons (a unidade universal de massa ou unidade de massa atômica). Substâncias de peso molecular pequeno ou nenhum acima de 65.000 ou 66.000 Daltons deveriam ser removidas. Isto irá minimizar perdas de proteína durante tratamento.

25 Um exemplo não limitante do material de membrana das fibras nos feixes 12 e 14 poderia ser um produto comercializado por Asahi Kasei Kuraray Medical Co., Ltd. sob os nomes comerciais REXBRANE e Polysulfone APS, uma membrana de polisulfona com uma camada gel hidrofílica.

As fibras deveriam ser franzidas para aprimorar escoamento de

dialisado. Este franzimento proporciona às fibras uma forma que segue um trajeto sinuoso ao longo de seu comprimento, que é a forma das fibras REXBRANE.

5 Cada feixe de fibra pode ter um Kuf (Coeficiente de ultrafiltração) de 20 – 26 ml/h/(mmHg TMP), TMP pode ser calculada como a pressão média no lado de sangue da membrana menos a pressão média no lado de dialisado da membrana TMP é principalmente determinada pela pressão hidrostática do escoamento de sangue no lado de sangue da membrana (favorecendo fluxo a partir do lado do sangue para o lado de dialisado), a pressão oposta do fluido dialisado no lado do dialisado da membrana (favorecendo fluxo de fluido dialisado para o lado de sangue) bem como a pressão oposta associada com as pressões oncóticas (que é uma forma de pressão osmótica exercida por proteínas em plasma de sangue que normalmente tende a puxar água para o sistema circulatório) das proteínas de sangue (favorecendo fluxo de fluido a partir do lado de dialisado para o lado de sangue). Uma vez que mais fluido escoar através de uma membrana a partir do lado de sangue para o lado de dialisado, as pressões oncóticas aumentam quando a concentração de proteína aumenta devido a perdas de água de plasma e uma concentração de proteína relativamente mais alta.

20 O verdadeiro o cálculo de Kuf, portanto, pode variar como uma função das concentrações de proteína, escoamentos de dialisado e escoamentos de sangue. A faixa de Kuf fornecida acima era consistente para a modalidade específica testada utilizando a máquina de diálise Fresenius da série 2008 e escoamentos de sangue e de dialisado testados -escoamento de sangue = 350 - 550 ml/min e escoamento de dialisado = 800 ml/min. Quando o escoamento de dialisado Qd é reduzido para 500 ml/min existe uma queda na TMP (medida na máquina) de próximo a 100 mmHg. Isto é devido ao aumento em pressões médias do lado de dialisado. As pressões de dialisado que entra são aproximadamente a mesma a escoamentos de dialisado de 800 e

500 mm/min, as pressões sendo aproximadamente 200 mmHg  $\pm$  dependente de escoamento de sangue.

A queda de pressão entre a entrada e saída do compartimento de dialisado na câmara 2 é ligeiramente devido à presença da passagem restringida entre os compartimentos de dialisado. A queda de pressão através da passagem restringida é mais baixa com uma vazão de 500 ml/min, uma vez que o escoamento é mais baixo. Isto produz uma pressão média mais alta no compartimento de dialisado da câmara 4 para um escoamento de dialisado de 500 ml/min do que para um escoamento de 800 ml/min. A pressão mais alta no lado de dialisado da câmara 4 produz uma queda em TMP.

Também o controlador volumétrico convencional (não mostrado) da máquina de diálise à qual o dialisador está conectado, que assegura que o volume de dialisado que penetra através da entrada 44 é o mesmo que o volume que sai através da saída 46, pode aplicar uma ligeira pressão negativa na saída 46, com isto puxando o fluido a partir do lado do sangue para fazer os mesmos, os volumes de entrada e saída. Remoção de fluido adicional é normalmente programada para a máquina de diálise para remover o fluido em excesso que um paciente consome durante tratamentos. Esta remoção de fluido em excesso é controlada por uma bomba separada em todas as máquinas de diálise, e trabalha em conjunto com a presente invenção.

O Kuf (coeficiente de ultrafiltração) é calculado para as fibras do feixe 14 somente utilizando sangue humano reconstituído com solução de sal e albumina bovina em uma concentração de aproximadamente 6 g/dl (isto também afeta o Kuf medido. Se ele foi medido com solução salina o Kuf poderia ser calculado para ser muito mais alto devido à viscosidade mais baixa e falta de proteínas do sangue, isto é, albumina).

Na câmara 2 a queda de pressão no compartimento de dialisado com  $Q_d = 800$  ml/min (dialisador com dialisado que entra a partir da máquina associada e dotada da passagem restringida abaixo da parede comum

20 bem como retrofiltração) = aproximadamente 15 mmHg (esta é uma ligeira queda de pressão devido à passagem restringida na saída do compartimento de dialisado na câmara 2).

5 Na câmara 4 a queda de pressão através do compartimento de dialisado com  $Q_d = 800$  ml/min (com um grande volume de infiltração de sangue para o lado de dialisado, o controlador de volume da máquina pode provocar uma pressão negativa na saída 46 igual a aproximadamente 55 mmHg com ou sem uma pressão negativa na saída 46, a jusante da passagem restringida para a saída 46 (dialisado escoar em contracorrente com o

10 escoamento de sangue).

A passagem restringida 22 na parede comum 20 entre os compartimentos de dialisado nas câmaras 2 e 4 deveria preferivelmente fornecer uma queda de pressão de aproximadamente 100 mmHg com um  $Q_d = 800$  ml/min, ou uma queda de 50 mmHg com  $Q_d = 500$  ml/min.

15 A queda de pressão total de dialisado entre a entrada 44 e a saída 46 deveria ser aproximadamente 170 mmHg. Existe alguma variabilidade que depende do escoamento de sangue, velocidade de filtração com retrofiltração e dimensão de agulha de acesso utilizada ou tipo de cateter (que afeta pressão venosa e de sangue de retorno na saída 42).

20 A queda de pressão do lado de sangue depende do escoamento de sangue e da dimensão da agulha venosa utilizada para retornar o sangue para o corpo do paciente (utilizar uma agulha venosa menor irá resultar em uma pressão mais alta que deixa a câmara 2), porém pode ser aproximada, para a câmara 4, como uma queda de pressão, entre as câmaras 34 e 38, de

25 40% da pressão que penetra nas fibras do dialisador (pressão do coletor, câmara 34). Por exemplo, se a pressão que entra é 402 mmHg e a que sai é 240 mmHg, esta é uma diferença de 162 mmHg, ou 40% ( $=162/402$ ), e aproximadamente uma queda de pressão de 65% da pressão na câmara 38 para a câmara de saída 30 (queda de pressão através da câmara 2). A queda de

pressão na câmara 2 irá variar dependendo do escoamento de sangue, um escoamento de sangue mais alto resultando em uma queda de pressão mais alta. Na operação de um dialisador de acordo com a invenção, uma queda de pressão de 75% em escoamentos de sangue de 550 mm/min e uma queda de  
5 pressão de 62% em escoamentos de sangue de 350 mm/min foram medidas.

O dialisador duplo de acordo com a invenção tem dois feixes de fibra separados para filtração com coletores de feixe de fibra nas extremidades das câmaras. Coletores 24, 26 e 28 podem ser constituídas por corpos compostos de cerâmica. Na Patente US número 4.227.295 (Bodnar) e  
10 5.700.372 (Takesawa), cujas divulgações são aqui com isto incorporadas para referência, descrevem métodos comuns para fabricar dialisadores utilizando composto de cerâmica para formar coletores. Este método pode ser utilizado na fabricação de um dialisador de acordo com a presente invenção. As fibras penetram e saem através destes corpos, de modo que o sangue encontra  
15 alguma resistência ao penetrar nas fibras e a resistência na entrada para cada feixe de fibra ajuda a filtração.

O composto de cerâmica é utilizado para separar os trajetos internos apresentados pelas fibras a partir dos compartimentos de dialisado. Isto é feito inserindo os feixes de fibra na carcaça de dialisador. Assim, uma  
20 tampa de coletor extremo inferior será fornecida. Os corpos de composto cerâmica são formados no lugar antes que as tampa superior e de fundo do coletor sejam colocadas no lugar. Para formar os corpos compostos de cerâmica uma tampa especial é fixada em cada extremidade da carcaça e o composto de cerâmica (material poliuretano) é injetado nas tampas especiais e  
25 ao redor das fibras. As câmaras são usualmente giradas para distribuir o composto de cerâmica de modo a formar vedações de maneira confiável entre o lado de dialisado e o lado do sangue de cada câmara. Uma vez que sangue que escoar para fora das fibras do feixe 14 irá escoar através da câmara 38 e para o interior das fibras do feixe 12, vedações de composto de cerâmica

serão formadas ao redor das extremidades de fibra que irão se estender para o interior da câmara 38, bem como ao redor das extremidades de fibra que irão se estender para o interior de compartimentos 30 e 34, depois do que as extremidades do feixe de fibra que se projetam a partir dos corpos de composto de cerâmica podem ser cortadas fora. As tampas de coletor então são montadas às extremidades da carcaça.

Dois compartimentos de dialisado separados são fornecidos para serem capazes de fornecer a restrição de escoamento 22 entre eles para controlar as velocidades de filtração e retrofiltração. De fato, a restrição de escoamento entre compartimentos de dialisado junto ao fundo da parede 20, é um componente chave do dialisador duplo de acordo com invenção. Se a restrição de escoamento produz uma queda de pressão muito baixa a máquina irá tocar o alarme para TMP baixa uma vez que a pressão de dialisado média será muito baixa para a quantidade de filtração que o sistema produz. Se a queda de pressão através da restrição de escoamento é muito alta (muito pequena de uma seção transversal de passagem) o dialisador poderia coagular quando a TMP do feixe de fibra 14 na câmara 4 aumenta (devido a pressões de dialisado muito baixas), provocando ultrafiltração adicional de água de plasma e hemoconcentrando o sangue na câmara 4.

Tendo dois feixes separados de fibras para sangue e dialisado se torna possível manter um escoamento em contracorrente entre dialisado e sangue através de todo o sistema duplo de dialisado maximizando remoção difusiva de toxinas do sangue.

Os parâmetros aqui apresentados foram descoberto produzir bons resultados. Contudo, variações são possíveis dentro da estrutura da invenção. Por exemplo, as fibras de membrana podem ter um ID menor e/ou paredes mais finas e/ou áreas superficiais de membrana de fibra maiores ou menores (por exemplo, 0,9 até 1,8 m<sup>2</sup> para cada feixe). É possível ter uma diferença em área entre os dois feixes de fibra. Isto poderia ser por exemplo

1,3 m<sup>2</sup> para o feixe 12 e 1,5 m<sup>2</sup> para o feixe 14, embora isto possa tornar a fabricação mais difícil. Áreas de superfície mais desiguais podem também ter que ser equilibradas mudando possivelmente a capacidade de filtração dos feixes. Se um feixe de fibra que tem uma área superficial menor fosse  
5 fornecido em uma câmara, isto pode precisar ser compensado com uma capacidade de filtração mais alta para fornecer a filtração e ultrafiltração corretas. Se o diâmetro interior de cada fibra fosse feito menor o resultado poderia ser um aumento em queda de pressão e um aumento infiltração. Existem inúmeras configurações possíveis.

10 Outras variações tais como Kuf mais baixo dos feixes de fibra com quedas de pressão mais altas da restrição da câmara inter- dialisado também são possíveis, bem como Kuf mais alto e quedas de pressão mais baixas. Contudo, tais variações deveriam ser dentro de uma pequena faixa para alcançar o otimizado 25% de filtração de escoamento de sangue. Por  
15 exemplo, um Kuf de 10 com um escoamento de sangue de 500 ml/min deveria requerer uma TMP de 750 mmHg, contudo o limite para TMP para as membranas é usualmente ao redor de 500 mmHg ou elas poderiam quebrar. De maneira similar, um Kuf de 30 requer uma TMP máxima de 250 mmHg, contudo em uma vazão de sangue de 500 ml/min a TMP mínima alcançável é  
20 cerca de 300 mmHg. A TMP referida é a medida real de TMP na entrada e saída de ambos, do lado de sangue e do lado de dialisado, não a TMP calculada da máquina.

A passagem restringida 22 na parede é 20 importante porque se não há restrição a pressão na saída de dialisado 46 poderia ser  
25 substancialmente igual à pressão na entrada de dialisado 44, de modo que deveria haver menos filtração com retrofiltração. Portanto, limpeza de toxinas de peso médio seria reduzida e haveria também problemas com a máquina de diálise, uma vez que a pressão de dialisado na saída 46 seria mais elevada do que se a passagem restringida estivesse presente. Esta pressão mais alta na

saída 46 irá resultar em um alarme de TMP reversa.

Também, um feixe duplo de fibra com parâmetro similares porem áreas superficiais de membrana total menores (0,3 até 0,9 m<sup>2</sup> para cada feixe) poderia ser utilizado para fornecer um tratamento de hemodiafiltração em escoamentos de sangue mais baixos (200 ml/min) e escoamentos de dialisado mais baixos (100 - 500 ml/min). A passagem restringida entre compartimentos de dialisado ainda será requerida para derrubar a média das pressões do lado de dialisado, para permitir que o sistema de dialisado de feixe duplo de fibra opere em equipamento padrão.

Anéis de distribuição ou desviadores de dialisado comumente utilizados nesta técnica também podem ser fornecidos junto à entrada e saída das portas de dialisado 44, 46 abaixo dos coletores 24 e 26 e no fundo das câmaras acima do coletor 28, para ajudar na distribuição do dialisado ao redor das fibras. Exemplos de tais desviadores estão divulgados nas Patentes US N° 4.396.510 5.084.244 e 6. 623 638, cujas divulgações são incorporadas aqui para referência.

A carcaça mostrada na figura 2 é dotada de desviadores 52, 53, 54 e 55 que podem ser partes integrantes da carcaça. Dialisado que penetra através da entrada 44 escoar ao redor do desviador 52 e para cima sobre a aresta superior do desviador 52 antes de penetrar no compartimento de dialisado na câmara 1. De maneira similar dialisado que sai da passagem 22 irá escoar ao redor do desviador 55 então sob a aresta inferior do desviador 55 antes de penetrar no compartimento de dialisado na câmara 4. Desviadores 53 e 54 também são utilizados para auxiliar na distribuição de escoamento de dialisado forçando o fluido a escoar desde o centro do dialisador sobre o desviador até a periferia. Dialisado irá escoar através da passagem restringida através do desviador 53 e para a porta 46 através do desviador 54. Uma vez que canalização ocorre comumente ao longo das paredes das câmaras, os desviadores forçam o dialisado para longe das paredes para o centro, onde as

fibras estão localizadas.

Esta presente invenção também pode ser utilizada com as máquinas de diálise especializadas capazes de distribuir tratamentos HDF. A utilização de pré-diluição HDF (fluido infundido antes de penetrar no dialisador) utilizando a presente invenção como o dialisador irá distribuir uma  
5 velocidade de filtração igual a ou maior do que a quantidade de filtração da qual um dialisador HDF padrão na mesma modalidade de pré-diluição é capaz.

Embora a descrição acima se refira a modalidades particulares  
10 da presente invenção, será entendido que diversas modificações podem ser feitas sem se afastar do seu espírito. As reivindicações que acompanham são projetadas para cobrir tais modificações como poderiam cair dentro do escopo e espírito verdadeiros da presente invenção.

As modalidades presentemente divulgadas devem, portanto,  
15 ser consideradas em todos os aspectos como ilustrativas e não restritivas, o escopo da invenção sendo indicado pelas reivindicações anexas ao invés das restrições precedentes, e todas as mudanças que venham dentro do significado e faixa de equivalência das reivindicações, são portanto projetadas para serem abrangidas nelas.

## REIVINDICAÇÕES

### 1. Dialisador compreendendo

primeira e segunda câmaras de diálise (2, 4) e uma câmara intermediária (38) interposta entre as ditas primeira e segunda câmaras de diálise (2, 4), no qual

cada uma das ditas câmaras de diálise (2, 4) tem a primeira e segunda extremidades opostas;

cada uma de ditas câmaras de diálise contém um membro de filtro que separa a dita câmara em um compartimento de sangue (12, 14) e um compartimento de dialisado, cada um dos ditos compartimentos se estendendo entre as ditas primeiras e segunda extremidades;

o dito membro de filtro na dita primeira câmara é feito de um material de filtro para filtrar a água de plasma do sangue;

o dito membro de filtro na dita segunda câmara é feito de um material de filtro para passar dialisado a partir do dito compartimento de dialisado para o dito compartimento de sangue (12, 14);

a dita primeira câmara (4) tem, na sua dita primeira extremidade, uma entrada de sangue (40) que comunica com o dito compartimento de sangue e uma saída de dialisado (46) que comunica com dito compartimento de dialisado;

dita segunda câmara (2) tem, na sua dita primeira extremidade, uma saída de sangue (42) que comunica com o dito compartimento de sangue e uma entrada de dialisado (44) que comunica com o dito compartimento de dialisado;

a dita câmara intermediária (38) se estende entre a dita segunda extremidade da dita primeira câmara de diálise (4) e a dita segunda extremidade de dita segunda câmara de diálise (2) e comunica somente com os ditos compartimentos de sangue (12, 14);

a ditas entradas e saídas de sangue e dialisado (40, 42, 44, 46)

são localizadas para produzir escoamentos de dialisado em contracorrente com escoamentos de sangue em ambas das ditas câmaras, e

ditas primeira e segunda câmaras (2, 4) são construídas para fornecer um trajeto de escoamento de dialisado entre ditos compartimentos de dialisado nas ditas segundas extremidades das ditas câmaras,

caracterizado pelo fato do dito trajeto de escoamento de dialisado fornecer uma passagem contraída (22) entre os ditos compartimentos de dialisado,

em que a dita passagem restringida (22) é orientada para fornecer um trajeto de escoamento que forma um ângulo agudo com a direção do escoamento de sangue em cada um de ditos compartimentos de sangue (12, 14).

2. Dialisador de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato das ditas primeira e segunda câmaras (2, 4) serem separadas por uma parede comum (20) tendo uma abertura (22) que constitui o dito trajeto de escoamento de dialisado e fornece a dita passagem restrita (22) entre ditos compartimentos de dialisado.

3. Dialisador de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato da dita parede comum (20) ter uma porção localizada entre dita abertura e as ditas segundas extremidades das ditas câmaras de diálise.

4. Dialisador de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de cada um de ditos elementos de filtro compreender um feixe de fibras ocas do respectivo material de filtro.

5. Dialisador de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de ainda compreender um primeiro desviador de escoamento colocado no dito compartimento de dialisado na dita segunda câmara (2) no nível da dita entrada de dialisado para distribuir dialisado ao redor das ditas fibras ocas na dita segunda câmara (2).

6. Dialisador de acordo com a reivindicação 5, caracterizado

pelo fato de ainda compreender um segundo desviador de escoamento colocado no dito compartimento de dialisado em dita primeira câmara (4) no nível do dito trajeto de escoamento de dialisado para distribuir dialisado ao redor das ditas fibras ocas na dita primeira câmara (4).

5                    7. Dialisador de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de cada um dos ditos membros de filtro compreender um feixe de fibras ocas do respectivo material de filtro.

8. Dialisador de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de ainda compreender um primeiro desviador de escoamento  
10 colocado no dito compartimento de dialisado na dita segunda câmara (2) no nível da dita entrada de dialisado para distribuir dialisado ao redor das ditas fibras ocas na dita segunda câmara (2).

9. Dialisador de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de ainda compreender um segundo desviador de escoamento  
15 colocado no dito compartimento de dialisado na dita primeira câmara (4) no nível do dito trajeto de escoamento de dialisado para distribuir dialisado ao redor de ditas fibras ocas em dita primeira câmara (4).

10. Dialisador de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de dita passagem restringida (22) ter um diâmetro da ordem de 1,0  
20 mm a 1,6 mm.

11. Dialisador de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de dita passagem restringida (22) ter uma seção transversal circular.

12. Dialisador de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de o ângulo agudo ter um valor da ordem de 60° a 85°.

25                    13. Dialisador de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato do dito trajeto de escoamento de dialisado ser dimensionado para produzir uma queda da pressão do dialisado de 50 mmHg em uma taxa de escoamento de dialisado de 500 ml/min.

14. Dialisador de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato do dito trajeto de escoamento de dialisado ser dimensionado para produzir uma queda da pressão do dialisado de aproximadamente 100 mmHg em uma taxa de escoamento de dialisado de 800 ml/min.

5 15. Dialisador de acordo com a reivindicação 1, caracterizado  
pelo fato da dita passagem restringida (22) ser desenvolvida para produzir  
uma queda de pressão no dialisado entre a referida segunda câmara de diálise  
(2) e a referida primeira câmara de diálise (4) e, para realizar a diálise, as  
únicas conexões ao referido dialisador consistem na dita entrada de sangue  
(40), a dita saída de sangue (42), a dita entrada de dialisado (44) e a dita saída  
10 de dialisado (46).

16. Dialisador de acordo com a reivindicação 1, caracterizado  
pelo fato de que da dita passagem restringida (22) ser dimensionada de forma  
que, durante a operação do dito dialisador, a queda de pressão do dialisado  
entre a dita segunda câmara de diálise e a dita primeira câmara de diálise  
15 causar com que a água do plasma seja removida do sangue no dito  
compartimento de sangue da primeira câmara de diálise (4) e cause com que o  
dialisado seja filtrado a partir do compartimento de dialisado para o dito  
compartimento de sangue da dita segunda câmara de diálise (2).

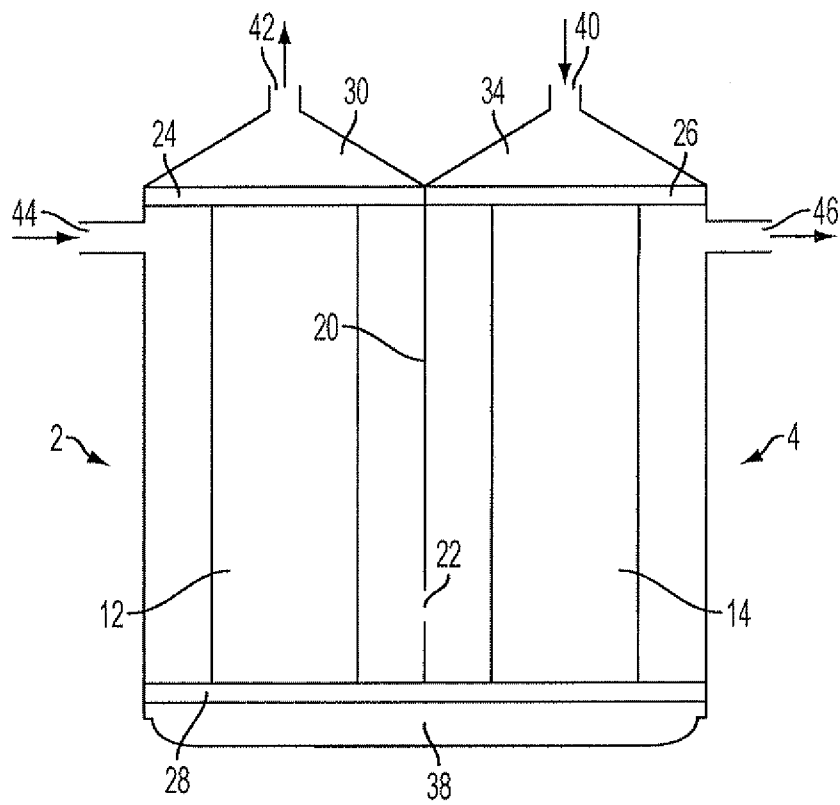


FIG. 1

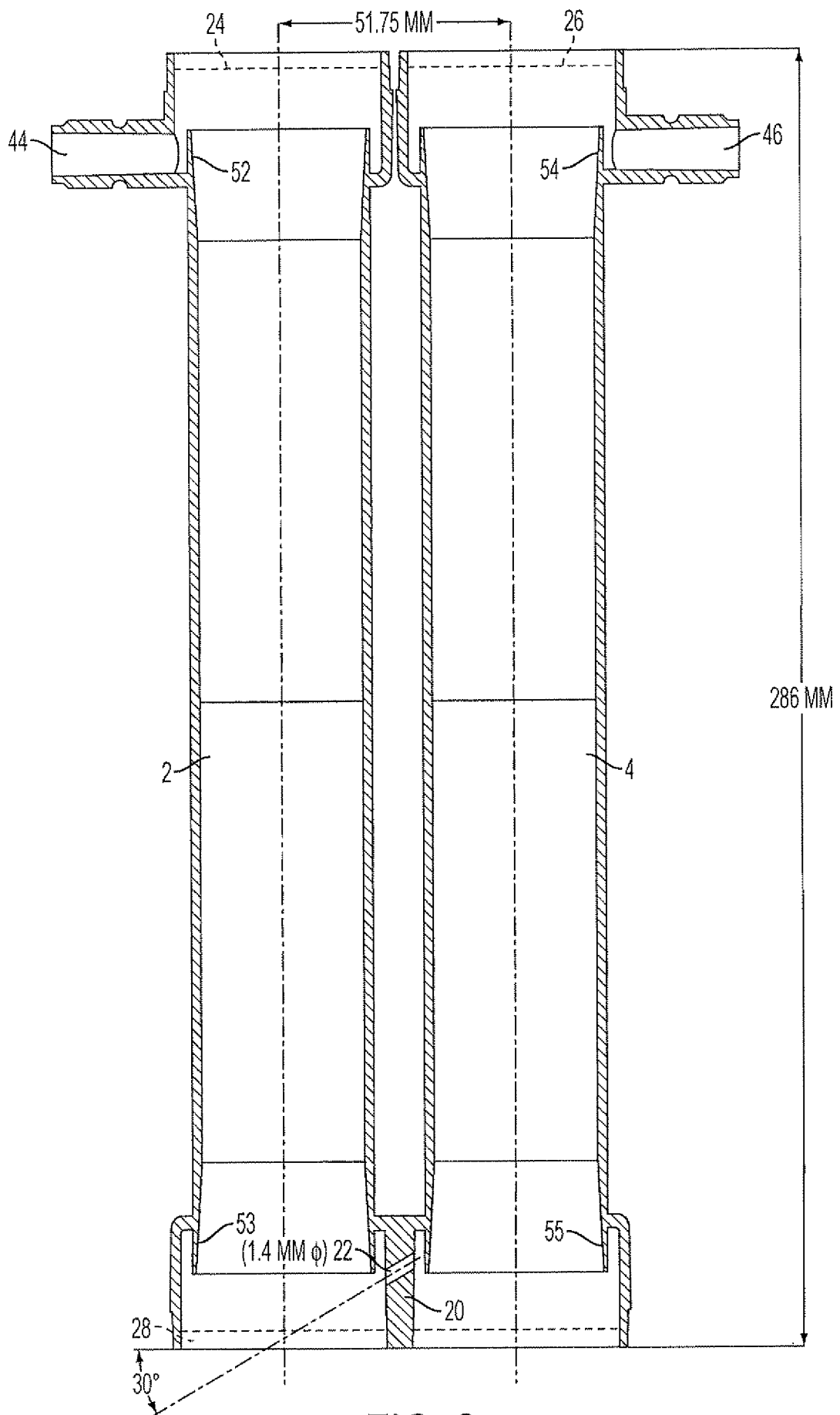


FIG. 2

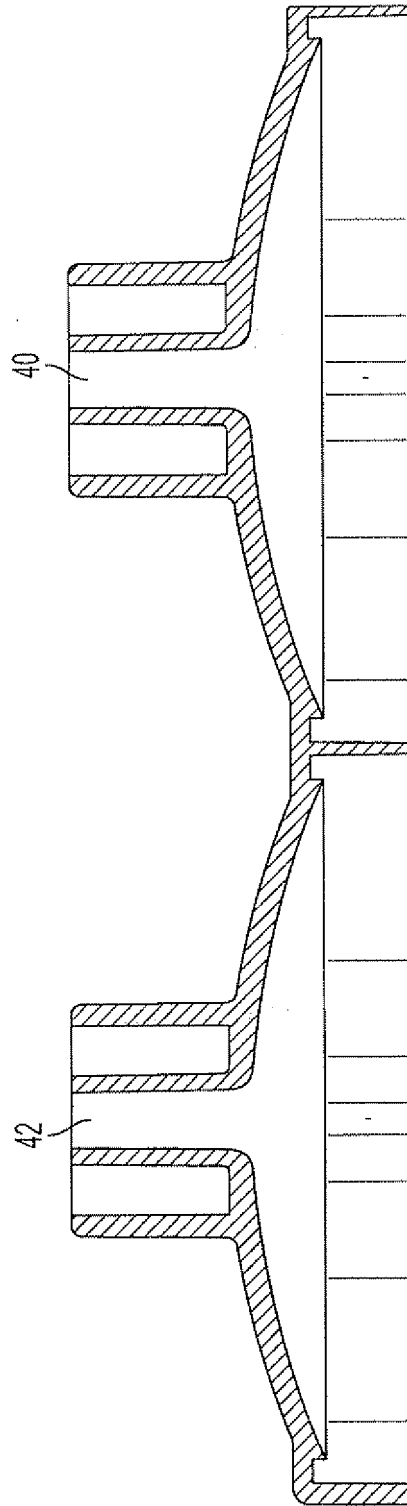


FIG. 3

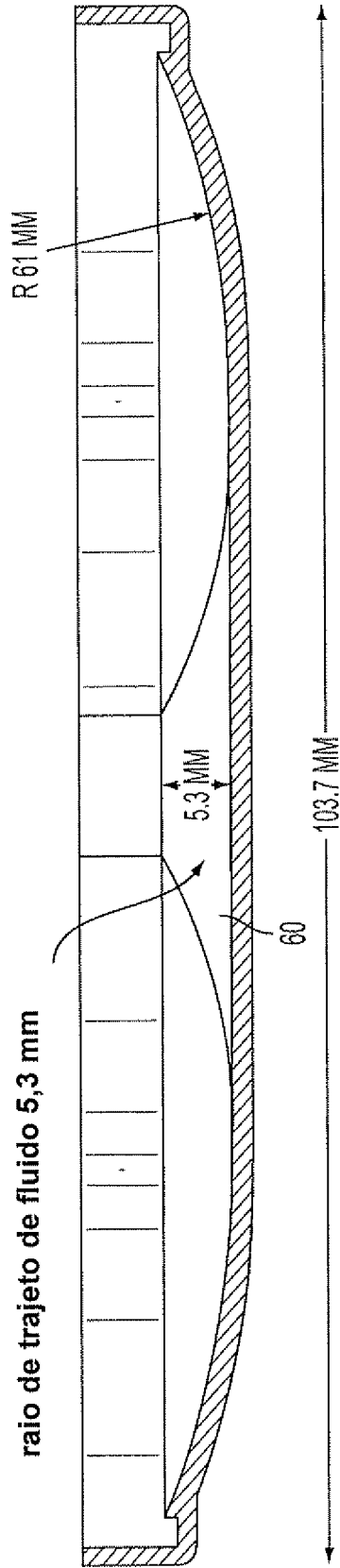


FIG. 4

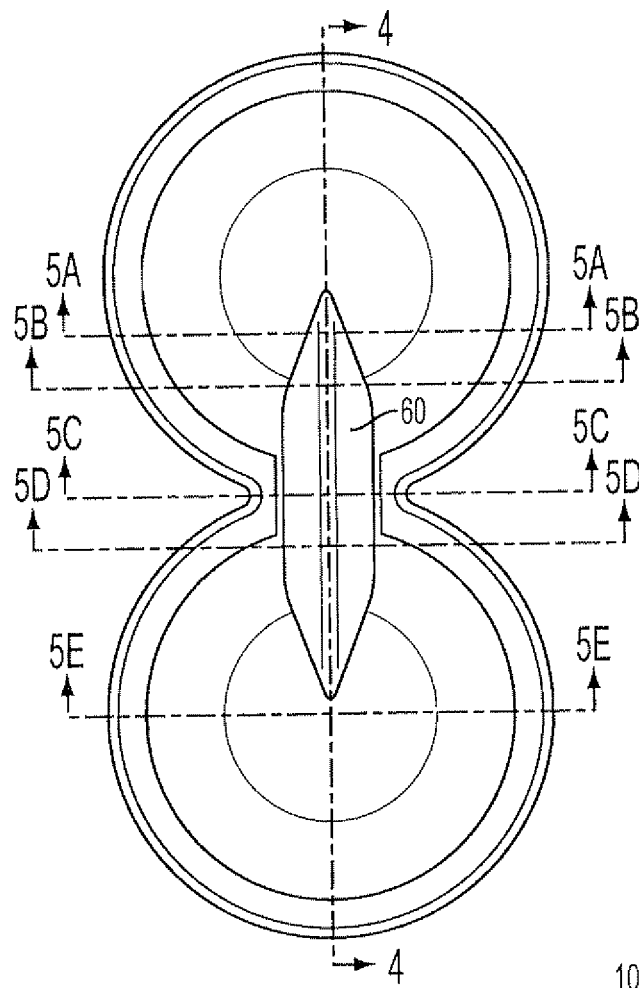


FIG. 5

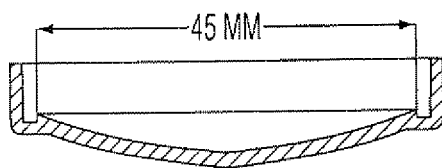


FIG. 5A

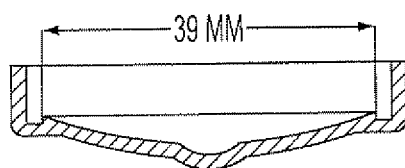


FIG. 5B

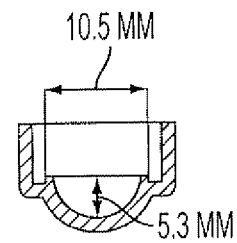


FIG. 5C

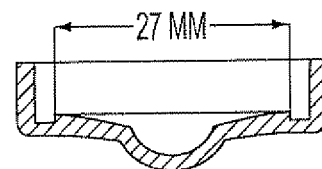


FIG. 5D

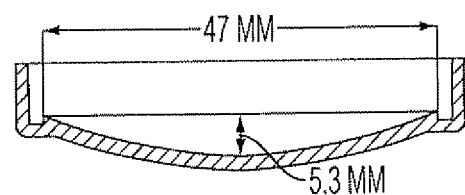


FIG. 5E