

5 FEB 1973
CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

SC. 3997.

3.ª COPIA

Int. CL: A 61 M

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO Y APARATO PARA EL REGLAJE PRECISO DEL CAUDAL DE ULTRAFILTRACION DE UN HEMODIALIZADOR.

Solicitante: RHONE-POULENC S.A., entidad francesa, residente en 22, Avenue Montaigne, París 8ème, Francia.

La presente invención se refiere a un procedimiento y a un aparato para efectuar tratamientos de hemodiálisis con reglaje preciso del caudal de ultrafiltración.

Los pacientes que son privados en parte o en totalidad de las funciones renales se someten habitualmente

5.

**POOR
QUALITY**

- a sesiones periódicas de hemodiálisis. A cada sesión se debe extraer, por ultrafiltración a través de la membrana de diálisis, cantidades de agua muy precisas para evitar una hipertensión o incluso la formación de edemas. El estado general del paciente depende en efecto de la cantidad de agua retirada.
5. Ahora bien, actualmente, en el transcurso de una sesión de hemodiálisis, se retira agua reglando el valor de la depresión del líquido de diálisis. Pero, como el ultrafiltrado es evacuado con el líquido de diálisis, se ignora generalmente, en el transcurso de la diálisis, la cantidad de agua extraída efectivamente.
10. En efecto, ésta depende de otros numerosos factores: por ejemplo de la composición de la sangre, variable en el transcurso de la hemodiálisis, de la precisión con la cual se conozcan las presiones de la sangre y del líquido de diálisis al nivel de la membrana, de la naturaleza de la membrana y de su grado de obstrucción y es tanto mas irregular cuanto la membrana permita grados de ultrafiltración mas elevados. Asi actualmente las técnicas de hemodiálisis conducen paradójicamente a resultados tanto mas aleatorios cuanto las membranas presenten mejores cualidades de ultrafiltración.
15. Naturalmente se pueden efectuar correcciones a posteriori, pero estas no deben efectuarse demasiado rapidamente para no desequilibrar el medio celular. De donde surge el interés de poder determinar un programa de ultrafiltración antes de la sesión de hemodiálisis en lugar de tener que efectuar correcciones después.
20. Inversamente las membranas modernas pueden conducir a caudales de ultrafiltración demasiado elevados, principalmente durante el tratamiento de los niños. Es importante entonces
- 25.
- 30.

ces reducir estos caudales a valores aceptables e incluso, en ciertos casos, suprimir toda ultrafiltración.

5. La presente invención se refiere por tanto a un medio simple y seguro de imponer caudales de ultrafiltración predeterminados en el transcurso de una sesión de hemodiálisis, con el fin de llevar al paciente progresivamente y con precisión a su peso de forma al final de cada sesión.

10. La invención se refiere también a un medio que permite utilizar mejor las capacidades de las membranas de diálisis que ofrecen grados de ultrafiltración elevados.

15. La invención tiene por objeto un procedimiento de hemo diálisis con reglaje preciso del caudal de ultrafiltración. Este procedimiento se caracteriza porque se mantiene un volumen constante de líquido de diálisis en un recinto cerrado de volumen constante, una de cuyas paredes está constituida por la membrana de un dializador, y porque se extrae líquido del citado recinto a caudales predeterminados.

20. El líquido extraído se reemplaza simultáneamente por un volumen idéntico de ultrafiltrado sanguíneo a través de la membrana.

25. Para simplificación, la expresión "líquido de diálisis" designará a continuación el líquido contenido en el recinto, quedando bien entendido que el líquido puede contener cantidades crecientes de ultrafiltrado en el transcurso de un tratamiento. La proporción de ultrafiltrado permanece generalmente baja y representa como máximo algunos % del volumen.

30. No es necesario eliminar totalmente el gas (tal como el aire) del recinto, en la medida en que el volumen de gas residual no prolonga el tiempo de respuesta del aparato mas allá de límites aceptables. Un residuo gaseoso de volumen inferior a

500 cm³, y preferentemente inferior a 200 cm³, puede tolerarse.

5. La diferencia de presión de una y otra parte de la membrana de hemodiálisis no es crítica, depende principalmente de la naturaleza de la membrana (permeabilidad, resistencia mecánica), del caudal de ultrafiltración, del grado de obstrucción y de la diferencia de presión osmótica entre la sangre y el líquido de diálisis. Sin embargo es ventajoso mantener esta diferencia de presión entre límites predeterminados,
10. sobrepasar estos límites es índice de un incidente de marcha. Siendo practicamente constante la presión, basta generalmente con vigilar la presión que reina en el recinto del líquido de diálisis. Esta presión es inferior generalmente a la presión atmosférica (hasta 500 mm de mercurio por encima en caso de
15. membranas obstruidas) pero puede ser ligeramente superior a la presión atmosférica (membranas muy permeables, reglaje de ultrafiltración a valores muy bajos). Cuando se opera una hemodiálisis sin ultrafiltración, la presión en el recinto
20. compensa simplemente la presión osmótica de la sangre con relación al baño de diálisis, es decir aproximadamente 30 mm de mercurio.

25. El líquido de diálisis puede extraerse del recinto por cualquier aparato conveniente, por ejemplo bomba (volumétrica o no) o generador de vacío. En el transcurso de la extracción, se extrae el gas bien disuelto inicialmente en el líquido de diálisis o en el ultrafiltrado, bien que se ha difundido a través de la membrana. El volumen del líquido tomado debe por tanto medirse tras desgasificación, por ejemplo en una probeta graduada. Si se desea, el funcionamiento del dispositivo de toma puede reglarse por un programador servido por un
- 30.

detector sensible al volumen o al caudal del líquido extraído desgasificado.

5. Un aparato para la puesta en práctica de la invención comprende esencialmente un hemodializador, un depósito de líquido de diálisis, una bomba de circulación, el aparato de toma con caudal controlado, y tubos de unión, teniendo todos estos elementos un volumen interior constante. Se pueden añadir diversos anexos: termostato, regenerador del líquido de diálisis [por ejemplo cartucho con negro adsorbente, con complejo ureasa/absorbedor de amoníaco (resina o fosfato de zirconio), fuente de hipoclorito], manómetro con contactos alta y baja presión y otros sistemas de seguridad, por ejemplo válvulas de aislamiento.
10. Los tubos de unión son tubos de pared gruesa del tipo "tubo de vacío".
15. El depósito con líquido de diálisis está construido para soportar sin deformación sensible la depresión que puede serle impuesta, es decir con paredes gruesas o con nervaduras. Materiales tales como vidrio, acero inoxidable y polímeros que soporten la esterilización convienen para su fabricación.
20. En una diálisis normal se consumen habitualmente aproximadamente 300 litros de líquido de diálisis, lo que necesita una instalación voluminosa.
25. Se prefiere utilizar los aparatos compactos que comienzan a aparecer, en los que diversos sistemas regeneradores permiten operar con un volumen de líquido mas reducido, que circula en circuito cerrado, los desechos (urea, ácido úrico, creatinina por ejemplo) siendo fijados o destruidos por sistemas tales como los indicados anteriormente.
- 30.

- Aun es posible reducir el volumen del líquido de diálisis si se acepta dejar la sangre cargarse en urea mas allá de los valores habituales: se sabe que el hombre puede soportar hasta aproximadamente 4 g/l de urea, por tanto es posible no practicar una hemodiálisis mas que cuando la sangre esté cargada por ejemplo hasta 3 g/l de urea. Un volumen de líquido de diálisis próximo a 40 l (es decir el volumen de agua de un paciente medio) permite entonces teóricamente reducir el contenido en urea en un 50 %, es decir llevarle a 1,5 g/l sin regeneración. La cantidad de urea así extraída corresponde sensiblemente a la que se ha formado en 3 días.
- 5.
- 10.

- Aunque tal volumen de 40 litros sea suficiente para extraer convenientemente de la sangre los restantes desechos, es práctico añadir al circuito un regenerador de un tipo precitado, con el fin de aumentar la rapidez y la eficacia de la hemodiálisis.
- 15.

La figura adjunta representa a título de ejemplo, esquemáticamente y sin escala determinada, un modo de realización particular de un riñón artificial según la invención.

- 20.
- 25.
- 30.
- Un hemodializador (1) está provisto de una membrana de diálisis (2) que permite la ultrafiltración de la sangre. Esta membrana separa el compartimento (3), reservado para la circulación de la sangre a depurar, del compartimento (4), reservado al líquido de diálisis. El líquido de diálisis está contenido en recinto (5), que forma un circuito cerrado a volumen constante y constituido principalmente por el compartimento (4), un depósito (11) y una bomba de circulación (6) que recicla el líquido de diálisis al interior del circuito (5) según un caudal que corresponde a las condiciones normales de una hemodiálisis.

- El depósito (11), de volumen 40 litros, es de acero inoxidable. Ventajosamente está provisto en la parte superior de una mirilla transparente de vidrio (14). Una bomba de extracción (8), de tipo volumétrico, aspira en el recinto (5) por un tubo sumergido corto e impulsa en un recipiente graduado (9). Un manómetro (10) indica en cualquier momento la depresión que reina en un punto determinado de la zona (5). Está equipado de contactos con mínimo y con máximo conectados a un dispositivo de alarma (13), por ejemplo sonora. Un cartucho de carbón activo (7) está colocado sobre la vuelta al hemodializador. Medios de regulación de temperatura (12) mantienen el líquido de diálisis a un valor de 37 - 38°C.
- El funcionamiento del aparato es el siguiente. Se introduce en el recinto (5) el volumen conveniente de líquido de diálisis preparado y controlado según las técnicas habituales (por ejemplo medida de la conductividad): la mirilla (14) permite vigilar el nivel del líquido, que debe estar tan cerca como sea posible de la extremidad del tubo sumergido. Merced al dispositivo (12), se lleva y se mantiene el líquido de diálisis a la temperatura deseada.
- Paralelamente, se llena el compartimento (1) del hemodializador con suero fisiológico, se une su entrada a una arteria del paciente, se desplaza el suero por la sangre y se une la salida del compartimento a una vena del paciente.
- Una vez puesto en circulación el circuito de diálisis por la bomba (6), la diálisis puede comenzar. El líquido de diálisis atraviesa el cartucho de carbón activo (7) que fija una parte de las impurezas. Bajo la acción de la depresión creada por la bomba (8) la ultrafiltración comienza a su vez. Los gases disueltos en la sangre atraviesan la membrana (2) y
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

se reunen en el vértice del depósito (11).

5. La bomba (8), por ejemplo de tipo peristáltico, aspira inicialmente el líquido de diálisis o el aire contenido en exceso en el vértice del depósito (11). El líquido de diálisis se lleva de este modo a un nivel constante, que corresponde a la extremidad del tubo sumergido colocado en la aspiración de la bomba. El líquido de diálisis extraído del depósito es recogido en el recipiente graduado (9). Se regula la velocidad de la bomba (8) para obtener un caudal de líquido de diálisis desgasificado igual al caudal de ultrafiltrado deseado. El manómetro (10) indica simplemente la depresión que existe en el circuito (5). Si por una razón cualquiera el valor de esta depresión se aparta de los límites previamente fijados, la señal de alarma se conecta.
10. El procedimiento según la invención presenta ventajas considerables. En efecto, el caudal de ultrafiltración está impuesto, es decir fijado de antemano a los valores deseados y puede ser además controlado y, en caso dado, fácilmente corregido en cualquier momento de la diálisis. Este caudal se hace de este modo independiente de todos los factores de los cuales dependía hasta el presente, cuando se imponía al líquido de diálisis una depresión de valor determinado. El dominio de ultrafiltración es un elemento determinante en el dominio de la hemodiálisis.
15. Por otra parte, este procedimiento es muy seguro. En efecto, el sistema de alarma que une el manómetro colocado sobre el recinto que contiene el líquido de diálisis señala inmediatamente un incidente cualquiera. Así la alarma "baja presión" puede señalar un caudal de extracción excesivo y proteger de este modo la membrana; la alarma "alta presión"
- 20.
- 25.
- 30.

5. puede señalar la rotura de la membrana o de una tubería, o por el contrario, el taponado (por aplastamiento) de una tubería. Además, si interviene un incidente sobre el circuito sangre (tubería taponada o rota, caída de tensión del paciente) y provoca en el hemodializador una brusca variación de presión sanguínea, el líquido que ultrafiltra la transmite integramente al líquido de diálisis y conecta la alarma.

10. Finalmente la instalación utilizada puede simplificarse considerablemente. En particular el aparato anexo utilizado habitualmente como generador de baño de diálisis y monitor de la hemodiálisis ya no es necesario. En efecto la dosis completa de líquido de diálisis puede prepararse de antemano y la composición del líquido de diálisis puede controlarse antes de la sesión de hemodiálisis y, si se desea, ajustarse al valor ideal; el conductímetro es por tanto inútil durante la sesión de hemodiálisis. Por otra parte, como una fuga de sangre es automáticamente limitada al caudal de líquido de diálisis extraído y como además una mirilla (14) puede permitir verificar en cualquier momento el nivel, el líquido de diálisis y su coloración, el colorímetro puede reemplazarse por un control visual. Así pues la instalación de control se reduce esencialmente, para la hemodiálisis, al manómetro (10) provisto de sus alarmas y, para la ultrafiltración, al recipiente graduado (9).

25. El procedimiento según la invención es especialmente interesante para la hemodiálisis. Se puede fácilmente adaptarle al caso de la ultrafiltración pura. Basta derivar la bomba (8) sobre un compartimento indeformable adyacente a la cara aguas abajo de la membrana de un ultrafiltro de sangre, tras llenado eventual del compartimento con un líquido (ul-

30.

trafiltrado o líquido de otra naturaleza), y extraer una cantidad de líquido igual al volumen de ultrafiltrado deseado.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención y muestran el interés de este procedimiento para valorizar las membranas que tienen buenas características de ultrafiltración.

5.

EJEMPLO 1

Se utiliza la instalación representada esquemáticamente en la figura. El hemodializador (1) es del tipo descrito en la patente francesa 1.597.874. Está equipado de una membrana de hemodiálisis de celulosa regenerada comercializada bajo el nombre de "Cuprophan", de superficie $0,9 \text{ m}^2$, que permite un caudal de ultrafiltración de 1,7 mililitros por hora, por m^2 y por mm de mercurio. El depósito (11) es una cuba de acero inoxidable de 40 litros de volumen, provista de una mirilla (14) en la parte superior. El manómetro (10) comprende dos alarmas alta y baja presión.

10.

15.

La bomba de circulación (6) es del tipo centrífuga.

La bomba de extracción (8) es volumétrica, del tipo peristáltico con tubo de paredes gruesas. El recipiente (9) es una probeta graduada de 5 litros. Un cartucho (7) de polipropileno contiene 500 g de carbón activo. El dispositivo (12) está constituido por una resistencia eléctrica de 1 KW y un dispositivo de regulación que permite mantener la temperatura del líquido de diálisis a 38°C . Estos diversos órganos están unidos por tubos de elastómero silicona de paredes gruesas (diámetros 8 - 14 mm).

20.

25.

Se llena el recinto (5) de líquido de diálisis a partir de la unión mas elevada, según la técnica habitual. Queda en el vértice del depósito (11) un volumen de aire de 100 cm^3 . Se hace circular el líquido de diálisis y se verifica su con-

30.

ductividad. Se une el hemodializador a una oveja madre de 55 Kg y se comienza el tratamiento.

5. Se regula la velocidad de la bomba (8) en función de un caudal de ultrafiltrado desgasificado de 200 cm³/h y se verifica cada hora que el caudal extraído está conforme con el deseado (si es preciso se modifica la velocidad de la bomba (8) en consecuencia).

10. La sesión dura 10 horas durante las cuales la presión de la sangre en el dializador se mantiene hacia + 60 mm de mercurio y la presión en (10) hacia -100 mm de mercurio. El grado de úrea de la sangre de la oveja madre se pasa de 2,5 g/l a 1,35 g/l. Los grados de creatinina y de ácido úrico en el líquido de diálisis son prácticamente nulos tras paso sobre carbón activo. Además, se han retirado a la oveja madre 2 litros de líquido por ultrafiltración.

15. EJEMPLO 2

20. Se utiliza la misma instalación que en el ejemplo 1, en la que se reemplaza la membrana "Cuprophan" por una membrana en copolímero de acrilonitrilo y de metililsulfonato de sodio, a 89,5 % de acrilonitrilo, que ha sufrido un tratamiento térmico acuoso a 90°C con un estirado de 180 %. Esta membrana permite un caudal de ultrafiltración 6 veces mas importante que la precedente, siendo iguales, por otra parte, todas las condiciones.

25. Se efectúa un ensayo semejante en todos sus puntos al descrito en el ejemplo 1, en particular la bomba de extracción (8) es arrastrada a la misma velocidad con el fin de obtener la extracción de un volumen de ultrafiltrado. La presión en (10) se ha mantenido en las proximidades de +10 mm de mercurio.
- 30.

EJEMPLO 3

Se utiliza la misma instalación que en el ejemplo 2, pero sin hacer funcionar la bomba (8) sino para evacuar el pequeño volumen de gas desprendido durante la diálisis.

5. Tras 10 horas de tratamiento, la purificación de la sangre es tan satisfactoria como en el ejemplo 2, pero la oveja madre no ha perdido peso.

Durante la operación, el manómetro (10) ha indicado una presión próxima a + 30 mm de mercurio.

10.

N O T A

=====

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia con el nº 71.43720 de 6 de diciembre de 1971, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO Y APARATO PARA EL REGLAJE PRECISO DEL CAUDAL DE ULTRAFILTRACION DE UN HEMODIALIZADOR; caracterizándose por lo siguiente:

25.

1.- Procedimiento para el reglaje preciso del caudal de ultrafiltración de un hemodializador, caracterizado porque se mantiene un volumen constante de líquidos de diálisis en un recinto cerrado de volumen constante, una de cuyas paredes está constituida por la membrana del hemodializador, y porque se extrae líquido del citado recinto a caudales predeterminados.

30.

- 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se controla el mantenimiento de la presión del líquido de diálisis entre dos valores fijos predeterminados, inferiores a la presión de la sangre al nivel de la membrana.
5. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se purifica el líquido de diálisis por cualquier procedimiento conocido y porque se le recicla al interior del citado recinto de volumen constante.
10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se fija al menos una parte de las impurezas contenidas en el líquido de diálisis por medio de carbón activo.
15. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, caracterizado porque se extraen del citado recinto, de volumen constante, los gases residuales con las fracciones del líquido de diálisis y se miden las cantidades de líquido desgasificado extraídas.
20. 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque se hace depender la velocidad del dispositivo de extracción de la mezcla de gas y de líquidos del caudal de líquido desgasificado.
25. 7.- Aparato para la realización del procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6 anteriores, caracterizado porque comprende: a) un hemodializador provisto de una membrana que permite simultáneamente la diálisis y la ultrafiltración de la sangre; b) un recinto de volumen constante, una de cuyas paredes está constituida por la citada membrana y que contiene el líquido de diálisis; c) un dispositivo de extracción del líquido de diálisis fuera del citado recinto según caudales predeterminados.
- 30.

5. 8.- Aparato según la reivindicación 7, caracterizado porque: a) el recinto que contiene el líquido de diálisis está constituida por un circuito buclado sobre sí mismo, provisto de una bomba de circulación, medios de calentamiento y de regulación de temperatura y un manómetro equipado de dos contactos, uno de mínimo, el otro de máximo, conectados a un dispositivo de alarma y/o a dispositivos de seguridad; b) el dispositivo de extracción del líquido de diálisis está constituido por una bomba asociada a medios de control del caudal de líquido desgasificado extraído del citado recinto.

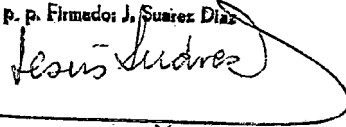
10. 9.- Aparato según la reivindicación 8, caracterizado porque el circuito buclado comprende además un regenerador de baño de diálisis.

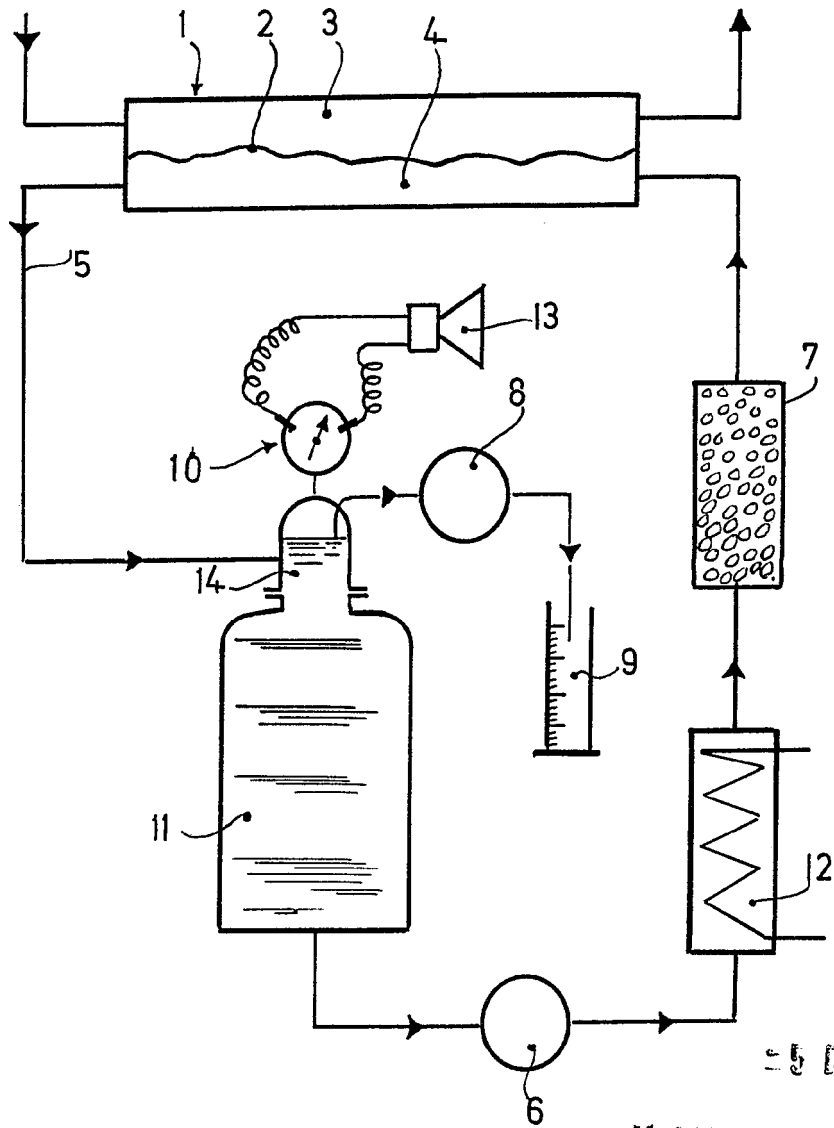
15. 10.- Procedimiento y aparato para el reglaje preciso del caudal de ultrafiltración de un hemodializador, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20. Madrid, - 5 DIC. 1972
RHONE-POULENC S.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MOBET
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz





25 DIC. 1974

Madrid.....

[Handwritten signature]

ESCALA VARIABLE.