



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2009 00977

(22) Data de depozit: 25.11.2009

(41) Data publicării cererii:
30.09.2011 BOPI nr. 9/2011

(71) Solicitant:
• CENTRUL DE CERCETARE PENTRU
MATERIALE MACROMOLECULARE ȘI
MEMBRANE S.A.,
SPLAIUL INDEPENDENȚEI NR. 202B,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• RADU MARIN, CALEA RAHOVEI NR. 217,
BL.1 2, SC. 1, AP. 1, PARTER, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
• RADU FLORICA, CALEA RAHOVEI
NR.217, BL.12, SC.1, AP.1, PARTER,
SECTOR 5, BUCUREȘTI, B, RO;

• JOHN MORRIS, 66 WOOD PECKER ECO
PARK, ECO BOULE SARD, ZA;
• TIRON VASILE, BD.IULIU MANIU NR.99,
BL.A1, SC.1, ET.5, AP.20, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;
• PASĂRE LILIANA VIORICA,
ȘOS.IANCULUI NR.19, BL.106B, SC.A,
ET.1, AP.8, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B,
RO;
• RAȚĂ DANIELA,
STR.PLUT.GHEORGHE RADU NR.38,
BL.VN8, AP.42, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;
• VIEZURE IOANA, STR.MURGENI NR.3,
BL.L29, SC.2, ET.8, AP.105, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO

(54) **FILTRU DE DIALIZĂ RENALĂ ȘI TRATAMENT ANTI-HIV ȘI
SISTEM DE MONITORIZARE A TRATAMENTULUI, CE ÎL
UTILIZEAZĂ**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un filtru de dializă renală, adaptat și la bolnavii diagnosticați cu sindromul imunodeficienței dobândite, și la un sistem de monitorizare a dializei renale ce îl utilizează. Filtrul conform invenției este alcătuit dintr-un corp (1), niște elemente de capăt (2 și 3), pentru fixarea unui fascicul de membrane (4) semipermeabile, niște șturi (5 și 6) de intrare și ieșire a lichidului de dializă ce spală membranele (4) semipermeabile în contracurent cu direcția de curgere a sângelui, și niște șturi (7 și 8) de legătură la setul arteriovenos al circuitului sanguin extracorporeal; partea centrală a filtrului este de formă rectangulară, pe suprafețele laterale fiind montate niște traductoare (T) de ultrasunete piezoelectrice, ceramice, care generează ultrasunete cu o frecvență și o putere specifice pentru distrugerea virusurilor și microorganismelor. Sistemul de monitorizare cuprinde filtrul (F) de dializă renală, conform invenției, care transmite, prin intermediul unui sistem de control (Cu) al traductoarelor (T) ultrasonice, niște informații (I3) la un sistem expert (SE) care mai recepționează și alte informații (I1 și I2) de la o aparatură de analiză (A1 și A2) a unor probe de sânge (P1 și P2), toate informațiile fiind prelucrate de către sistemul expert (SE) în funcție de niște baze de date (BD) și baze de cunoștințe (BC), precum și de un card personal (CP) ce înmagazinează datele medicale generale și specifice unui bolnav (B) dializat; după prelucrare, sistemul expert (SE) emite niște recomandări care pot fi vizualizate pe un ecran (E), precum și niște semnale de avertizare optice și/sau acustice, pentru situații de urgență.

Revendicări: 3
Figuri: 3

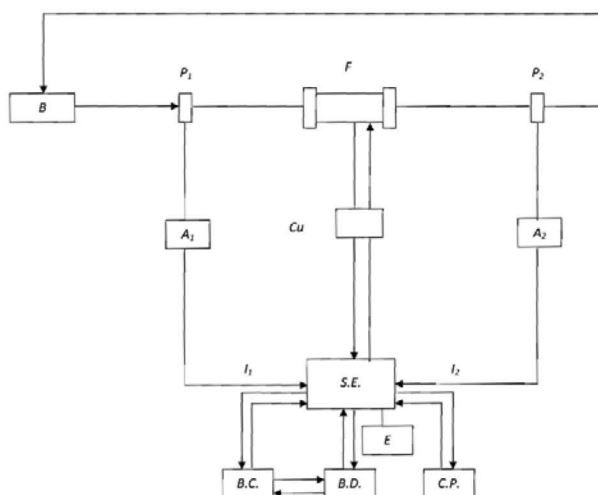
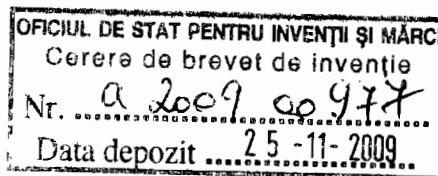


Fig. 3

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).





Filtru de dializă renală și tratament anti-HIV și sistem de monitorizare a tratamentului, ce îl utilizează

Descriere

Invenția se referă la un filtru pentru epurarea sângelui bolnavilor cu insuficiență renală cronică, adaptat pentru o utilizare specifică la bolnavii diagnosticați și cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA).

Problemele cauzate de bacteriile și virusurile patogene rezistente la tratamentul medicamentos au condus la adoptarea unor noi strategii terapeutice. Se cunosc concepte terapeutice vizând utilizarea focalizată a unor câmpuri fizice (electromagnetice, ultrasonice) la nivelul unor țesuturi sau organe afectate de infecții microbiene sau virale (X. Ma ș.a., *Medical Hypotheses*, vol. 73, nr. 1, p. 18-19, 2009, brevet US 5601526, 1997, referitoare la utilizarea ultrasunetelor). Se cunosc, de asemenea, unele procedee propuse pentru purificarea extracorporală a sângelui utilizând acțiunea unor câmpuri în cazul unor boli caracterizate prin alterarea sistemului imunitar, cum sunt astmul bronșic, artrita reumatoidă și altele. Astfel de procedee sunt în studiu la Spitalul Bazinului Dunărean din Izmail, Ucraina (www.carakurt.narod.ru/extra_corpo_blood_center_uk.htm).

Cercetătorii japonezi au investigat utilizarea ultrasunetelor pentru creșterea eficienței echipamentelor de dializă folosite pentru separări de electroliți printr-o membrană (Hui Li ș.a., *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 36, p. 3138-3139, 1997). A fost brevetat un dispozitiv cu element piezoelectric pentru generarea de ultrasunete și transmiterea acestora la un obiect prin intermediul unui mediu lichid (brevet US 5247924, 1993), utilizabil în particular pentru dezintegrarea calculilor renali.

Este cunoscut, de asemenea, un sistem de monitorizare globală și reglare automată a procesului de dializă renală care utilizează componente informatice de inteligență artificială (RO 122525, 2009).

Problema tehnică pe care o rezolvă prezenta invenție, constă în realizarea unui filtru pentru epurarea sângelui bolnavilor cu insuficiență cronică renală, care să fie adaptat pentru o utilizare specifică la bolnavii diagnosticați și cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) și a unui sistem de monitorizare a evoluției tratamentului, ce îl utilizează.

Această problemă tehnică a fost rezolvată în cadrul invenției propuse prin un filtru de dializă renală și tratament anti-HIV original, cu generatori de ultrasunete piezoelectrici încorporați, și este alcătuit dintr-un corp , niște elementele de capăt , pentru fixarea unui fascicul de membrane semipermeabile hollow-fiber , niște ștuțuri de intrare și ieșire a lichidului dializant care spală membranele hollow-fiber, în contracurent cu direcția de curgere a sângelui și niște ștuțuri de legătură la setul arterio-venos al circuitului sanguin extracorporal. Partea centrală a filtrului are o formă rectangulară, cu o secțiune îngustă în planul perpendicular pe direcția de curgere a sângelui, pe suprafețele laterale fiind montate niște traductoare de ultrasunete piezoelectrice , (piezoceramice), de generare a ultrasunetelor,.

Pentru monitorizarea curentă a evoluției stării de sănătate a bolnavilor dializați, foarte importantă în cazul infecțiilor virale sau bacteriene, filtrul de dializă renală cu traductori ultrasonici încorporați este integrat într-un sistem complex de monitorizare care recoltează secvențial microprobe de ser sanguin cu niște prelevatori și analizează parametrii biochimici și imunologici utilizabili ca markeri pentru evoluția infecției virale (ex. albumină serică, beta2-microglobulină, interferon, neopterin, anticorpi) prin intermediul unui sistem expert care

prelucrează conform unui program propriu aceste informații în corelație cu informațiile primite de la o bază de date medicale despre bolnav, încorporată și de la un controller al generatorului ultrasonic și furnizează recomandări vizualizate pe un ecran al sistemului computerizat și unele semnale luminoase și sonore de avertizare, la atingerea unor valori critice ale unor parametri monitorizați.

Filtrul de dializă renală și tratament extracorporal neconvențional conform invenției și sistemul de monitorizare a tratamentului ce îl utilizează, prezintă avantajul că permite realizarea concomitentă atât a dializei renale cu eficiență crescută cât și tratamentul extracorporal neconvențional al infecției cu HIV, cu costuri suplimentare minimale față de cele ale tratamentului de dializă renală convențional și scurtarea timpului de dializă renală.

Invenția este prezentată pe larg în continuare în legătură și cu figurile 1-2 care reprezintă:

- fig.1, filtrul de dializă renală și tratament anti-HIV conform invenției văzut din profil;
- fig.2, vedere din profil a filtrului de dializă cu detaliu de dispunere a traductorilor ultrasonici;
- fig. 3, schema sistemului de monitorizare a tratamentului de dializă renală și a infecției cu HIV conform invenției.

Filtrul de dializă renală și tratament anti-HIV conform invenției are forma specifică din figura 1, tip platform, și este alcătuit dintr-un corp 1, niște elementele de capăt 2 și 3, pentru fixarea unui fascicul de membrane semipermeabile hollow-fiber 4, niște ștuțuri 5, 6 de intrare și ieșire a lichidului dializant care spală membranele hollow-fiber, în contracurent cu direcția de curgere a sângelui și niște ștuțuri 7, 8 de legătură la setul arterio-venos al circuitului sanguin extracorporal. Partea centrală a filtrului are o formă rectangulară, cu o secțiune îngustă în planul perpendicular pe direcția de curgere a sângelui, pe suprafețele laterale fiind montate câte 5-15, de preferință-10 traductoare de ultrasunete piezoelectrice T, piezoceramice, de generare a ultrasunetelor, așa cum se indică în figura 2.

Conform invenției, filtrul de dializă renală realizată prin membrane semipermeabile hollow-fiber 4, având traductoarele de ultrasunete piezoelectrice T încorporate, la o frecvență și o putere a ultrasunetelor specifică distrugerii virusilor și microorganismelor, se mărește eficiența procedurii de dializă (în vederea scurtării duratei unei ședințe) și permite, totodată, un tratament extracorporal eficient al sindromului imunodeficienței dobândite în cazul bolnavilor renali cronici infectați cu HIVsistem de dializă și prin un sistem de monitorizare a evoluției tratamentului, ce îl utilizează. Generatorii de ultrasunete piezoelectrice T au frecvența reglabilă în banda de 0,5-4MHz, de distrugere a virusului HIV și a microorganismelor iar forma care îmbracă linia de sânge a instalației de dializă generează oscilații ultrasonice focalizate pe circuitul sanguin, Funcționarea generatorului poate fi în undă continuă sau în impulsuri (de exemplu cu o frecvență de repetiție de 10-100 Hz).

Reperetele componente ale filtrului se realizează din poliester biocompatibil. Membranele hollow-fiber 4 sunt obținute prin filare din polisulfonă sau poliacrilonitril, având următoarele caracteristici:

- a) membrana de polisulfonă
 - diametrul interior al canalului $D_1 = 188-194 \mu\text{m}$
 - grosimea peretelui fibrei $g = 19-22 \mu\text{m}$
 - raza porilor $r = 5,3-5,5 \text{ nm}$
- b) membrana de poliacrilonitril
 - diametrul interior al canalului $D_1 = 251-254 \mu\text{m}$
 - grosimea peretelui fibrei $g = 25-27 \mu\text{m}$

- raza porilor $r = 3,3 - 3,6$ nm

Suprafața filtrantă asigurată de fasciculul de membrane este de $1,7 \text{ m}^2$, în ambele cazuri. Traductoarele de ultrasunete sunt montate în sistem pieptene, având o repartitie geometrică astfel încât să asigure în incinta filtrului un câmp de presiune acustică cu uniformitate maximă. Fiecare traductor ultrasonic are o putere de 2 W. Traductoarele de ultrasunete piezoelectrice T sunt cuplate la un generator de înaltă frecvență, alimentat la 220 V și având o putere maximă de 100 W, indicat în figura 3 în care se prezintă schema sistemului de monitorizare a procedurilor de dializă și terapie extracorporală concomitentă. Funcționarea generatorului poate fi în undă continuă sau în impulsuri (de exemplu cu o frecvență de repetiție de 10-100 Hz).

Pentru a permite extinderea utilizării filtrului de dializă renală modificat conform prezentei invenții la tratarea extracorporală a altor boli infecțioase coexistente la bolnavii renali dializați, frecvența de lucru a generatorului ultrasonic piezoelectric este reglabilă într-un interval mai larg (0,5-4 MHz), pentru adaptare la natura infecției virale sau bacteriene existente în sângele bolnavului dializat. Se știe că pentru fiecare virus sau microorganism există o frecvență de rezonanță la care efectul distructiv al ultrasunetelor este maxim (datorită acțiunii directe asupra structurilor periodice ale microorganismelor respective).

În prezent sunt utilizate pe scară largă dispozitive pe bază de ultrasunete pentru monitorizarea procesului de hemodializă, așadar ultrasunetele nu sunt nocive pentru sângele bolnavilor dializați. Dispozitivele de la firma americană Transonic funcționează la o frecvență de 3,6 MHz. Ultrasonografia medicală folosește frecvențe din intervalul 2,5-12 MHz.

La fizioterapia cu ultrasunete aplicată în cazul leziunilor din sport se folosesc intensități acustice de ordinul a 2 W/cm^2 . Pentru dializa în câmp ultrasonic este suficientă o intensitate mult mai mică, în jurul a $0,1-0,2 \text{ W/cm}^2$.

Sub acțiunea ultrasunetelor, prin efectul de cavitație acustică, se permeabilizează temporar membranele celulelor (fenomenul de ultrasonoforeză), fiind evacuate din celule particulele virale, care sunt astfel mai bine expuse acțiunii medicamentelor antivirale și totodată lipsite de posibilitatea de a se multiplica, fapt foarte important în cazul SIDA. În cazul infecțiilor cu microorganisme și al tumorilor, permeabilizarea menționată duce la facilitarea pătrunderii în celule a agenților antibacterieni și, respectiv, a agenților citotoxici. La pacienții dializați care au și cancer se diminuează astfel riscul de metastazare, celulele tumorale din fluxul sanguin fiind distruse prin necroză (cu condiția identificării frecvenței corespunzătoare de rezonanță, care să nu dăuneze elementelor figurate normale din sângele bolnavilor – eritrocite, trombocite, leucocite).

Ultrasunetele accelerează difuzia metaboliților prin membrana de dializă, mărinde eficiența procesului de hemodializă. Ele generează o cantitate importantă de radicali liberi, care determină un stres oxidativ prin care se mărește efectul terapeutic referitor la unele boli asociate în cazul unor bolnavi dializați (SIDA, hepatită, cancer, infecții bacteriene), dată fiind vulnerabilitatea crescută a celulelor tumorale și bacteriene sau a particulelor virale la acest stres oxidativ. Efectele termice asociate expunerii la ultrasunete sunt diminuate prin faptul că sângele bolnavilor dializați curge continuu, nefiind posibilă o acumulare locală a acestor efecte.

Pentru monitorizarea curentă a evoluției stării de sănătate a bolnavilor dializați, foarte importantă în cazul infecțiilor virale sau bacteriene, filtrul de dializă renală cu traductori ultrasonici încorporați este integrat într-un sistem complex de monitorizare care recoltează

secvențial microprobe de ser sanguin cu niște prelevatori și analizează parametrii biochimici și imunologici utilizabili ca markeri pentru evoluția infecției virale (ex. albumină serică, beta2-microglobulină, interferon, neopterin, anticorpi) prin intermediul unui sistem expert care prelucrează conform unui program propriu aceste informații în corelație cu informațiile primite de la o bază de date medicale despre bolnav, încorporată și de la un controller al generatorului ultrasonic și furnizează recomandări vizualizate pe un ecran al sistemului computerizat și unele semnale luminoase și sonore de avertizare, la atingerea unor valori critice ale unor parametri monitorizați

Sistemul de monitorizare în timp real a procedurii de dializă și de tratament extracorporeal concomitent al infecției cu HIV este prezentat schematic în figura 1 în care **B** desemnează bolnavul dializat, linia roșie reprezintă circuitul sanguin extracorporeal, **P1** și **P2** sunt prelevările de probe de sânge pentru analizele efectuate cu prelevatorii **A1** și **A2**, **F** este filtrul de dializă renală cu traductorul ultrasonic atașat **US**, **I1** și **I2** sunt informațiile transmise de aparatura de analiză, **I3** reprezintă informațiile transmise de sistemul de control al traductorului ultrasonic, **SE** este sistemul expert care primește informațiile necesare monitorizării și le prelucrează în funcție de bazele de date **BD** și de cunoștințe **BC** atașate, precum și de cardul personal **CP** care înmagazinează datele medicale generale și specifice ale bolnavului dializat. Sistemul expert emite recomandări care sunt vizualizate de către operatorul instalației de dializă pe un ecran **E**, precum și, în situații de urgență, unele semnale de avertizare optice și/sau acustice codificate corespunzător.

Recomandările sistemului expert se referă la eventuale modificări ale parametrilor procesului de dializă (debit, presiune transmembranară, compoziție a fluidului dializant etc.), ai parametrilor procesului ultrasonic de intensificare a distrugerii particulelor virale și ale concentrațiilor de preparate antivirale introduse în sânge. Recomandările sistemului expert sunt ierarhizate în ordinea importanței lor pentru eficientizarea tratamentului complex.

Revendicări

1. Filtru de dializă renală și tratament anti-HIV, neconvențional, având în componență membrane semipermeabile, niște ștuțuri (**5, 6**) de intrare și ieșire a lichidului dializant care spală membranele semipermeabile în contracurent cu direcția de curgere a sângelui și niște ștuțuri (**7, 8**) de legătură la setul arterio-venos al circuitului sanguin extracorporeal, **caracterizat prin aceea că**, filtrul (**F**) are forma specifică de tip platformă, și este alcătuit dintr-un corp (**1**), niște elementele de capăt (**2** și **3**), pentru fixarea unui fascicul de membrane semipermeabile hollow-fiber (**4**), , partea centrală a filtrului având o formă rectangulară, cu o secțiune îngustă în planul perpendicular pe direcția de curgere a sângelui, pe suprafețele laterale fiind montate câte 5-15 traductoare de ultrasunete piezoelectrice (**T**), ceramice, de generare a ultrasunetelor cu o frecvență și o putere a ultrasunetelor specifică distrugerii virusilor și microorganismelor, în special-al sindromului imunodeficienței dobândite în cazul bolnavilor renali cronici infectați cu HIV, reglabilă în banda de 0,5-4MHz, în undă continuă sau în impulsuri, având o formă care îmbracă linia de sânge a instalației de dializă și generează oscilații ultrasonice focalizate pe circuitul sanguin,

secvențial microprobe de ser sanguin cu niște prelevatori și analizează parametrii biochimici și imunologici utilizabili ca markeri pentru evoluția infecției virale (ex. albumină serică, beta2-microglobulină, interferon, neopterin, anticorpi) prin intermediul unui sistem expert care prelucrează conform unui program propriu aceste informații în corelație cu informațiile primite de la o bază de date medicale despre bolnav, încorporată și de la un controller al generatorului ultrasonic și furnizează recomandări vizualizate pe un ecran al sistemului computerizat și unele semnale luminoase și sonore de avertizare, la atingerea unor valori critice ale unor parametri monitorizați

Sistemul de monitorizare în timp real a procedurii de dializă și de tratament extracorporeal concomitent al infecției cu HIV este prezentat schematic în figura 1 în care **B** desemnează bolnavul dializat, linia roșie reprezintă circuitul sanguin extracorporeal, **P1** și **P2** sunt prelevările de probe de sânge pentru analizele efectuate cu prelevatorii **A1** și **A2**, **F** este filtrul de dializă renală cu traductorul ultrasonic atașat **US**, **I1** și **I2** sunt informațiile transmise de aparatura de analiză, **I3** reprezintă informațiile transmise de sistemul de control al traductorului ultrasonic, **SE** este sistemul expert care primește informațiile necesare monitorizării și le prelucrează în funcție de bazele de date **BD** și de cunoștințe **BC** atașate, precum și de cardul personal **CP** care înmagazinează datele medicale generale și specifice ale bolnavului dializat. Sistemul expert emite recomandări care sunt vizualizate de către operatorul instalației de dializă pe un ecran **E**, precum și, în situații de urgență, unele semnale de avertizare optice și/sau acustice codificate corespunzător.

Recomandările sistemului expert se referă la eventuale modificări ale parametrilor procesului de dializă (debit, presiune transmembranară, compoziție a fluidului dializant etc.), ai parametrilor procesului ultrasonic de intensificare a distrugerii particulelor virale și ale concentrațiilor de preparate antivirale introduse în sânge. Recomandările sistemului expert sunt ierarhizate în ordinea importanței lor pentru eficientizarea tratamentului complex.

Revendicări

1. Filtru de dializă renală și tratament anti-HIV, neconvențional, având în componență membrane semipermeabile, niște ștuțuri (**5, 6**) de intrare și ieșire a lichidului dializant care spală membranele semipermeabile în contracurent cu direcția de curgere a sângelui și niște ștuțuri (**7, 8**) de legătură la setul arterio-venos al circuitului sanguin extracorporeal, **caracterizat prin aceea că**, filtrul (**F**) are forma specifică de tip platformă, și este alcătuit dintr-un corp (**1**), niște elementele de capăt (**2** și **3**), pentru fixarea unui fascicul de membrane semipermeabile hollow-fiber (**4**), , partea centrală a filtrului având o formă rectangulară, cu o secțiune îngustă în planul perpendicular pe direcția de curgere a sângelui, pe suprafețele laterale fiind montate câte 5-15 traductoare de ultrasunete piezoelectrice (**T**), ceramice, de generare a ultrasunetelor cu o frecvență și o putere a ultrasunetelor specifică distrugerii virușilor și microorganismelor, în special-al sindromului imunodeficienței dobândite în cazul bolnavilor renali cronici infectați cu HIV, reglabilă în banda de 0,5-4MHz, în undă continuă sau în impulsuri, având o formă care îmbracă linia de sânge a instalației de dializă și generează oscilații ultrasonice focalizate pe circuitul sanguin,

2. Filtru de dializă renală și tratament anti-HIV, conform revendicării I, **caracterizat prin aceea că**, traductorii de ultrasunete piezoelectrice (T) funcționează în impulsuri cu o frecvență de repetiție de 10-100 Hz.
3. Sistem de monitorizare a dializei renale și a tratamentului extracorporeal neconvențional al infecției cu HIV a unui bolnav (B) dializat, utilizând un sistem expert (SE) care primește informațiile necesare monitorizării și le prelucrează în funcție de bazele de date (BD) și de cunoștințe (BC) atașate, precum și de cardul personal (CP) care înmagazinează datele medicale generale și specifice ale bolnavului dializat și emite recomandări care sunt vizualizate de către operatorul instalației de dializă pe un ecran (E), precum și unele semnale de avertizare optice și/sau acustice codificate corespunzător. sanguin extracorporeal, în situații de urgență, și niște prelevatori (A1 și A2) de probe de sânge (P1 și P2) pentru analize, care transmit niște informații I1 și I2 la sistemul expert (SE) și un filtru de dializă renală, (F), **caracterizat prin aceea că**, filtrul de dializă renală (F) este realizat conform revendicării 1, având încorporate niște traductoare de ultrasunete (T), în legătură cu un sistem de control (Cu) al traductoarelor de ultrasunete piezoelectrice (T), care trimite niște informații I3 la sistemul expert (SE).

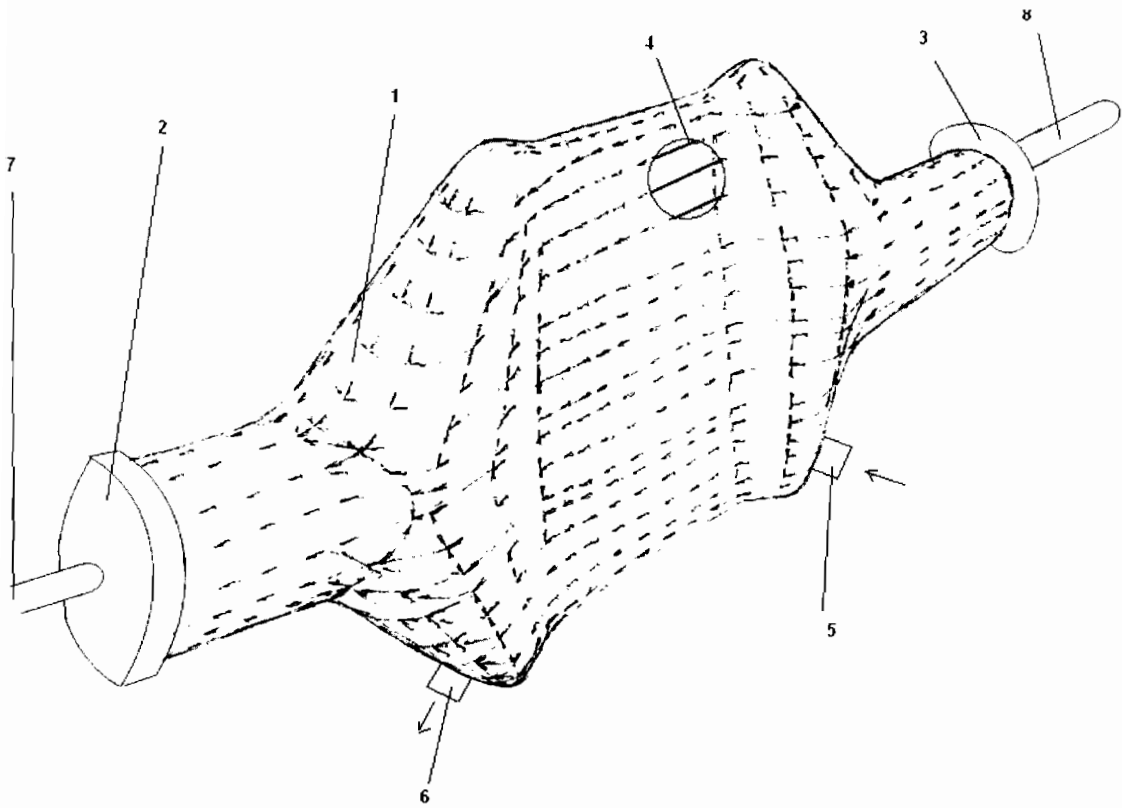


Figura 1

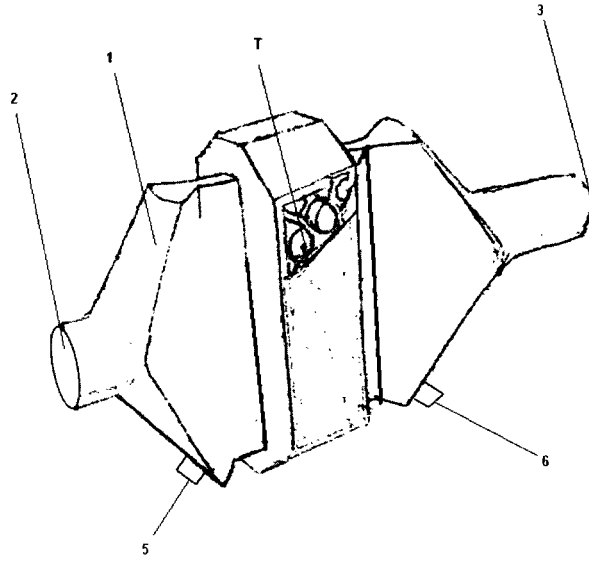


Figura 2

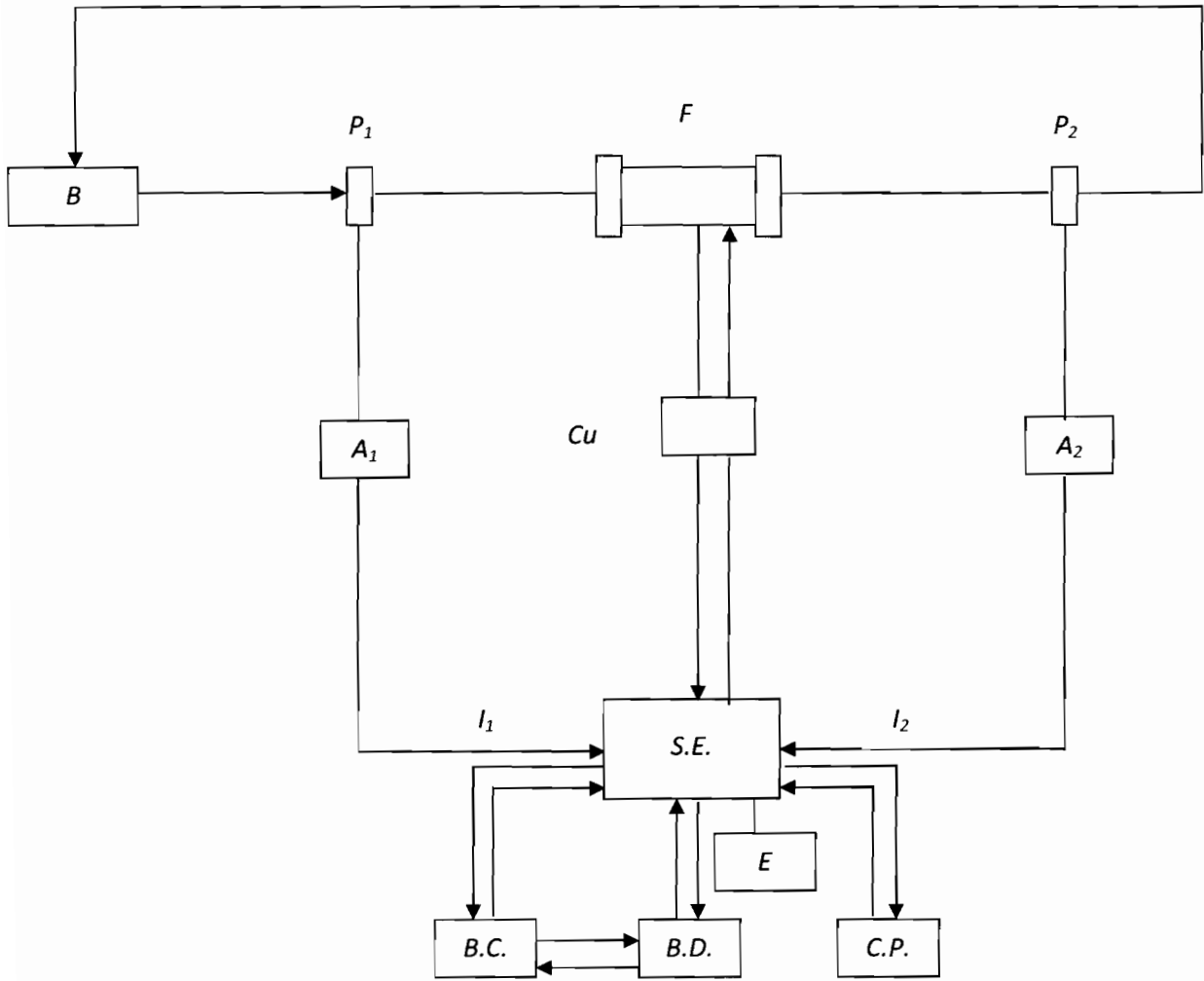


Figura 3.