



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 373**

51 Int. Cl.:
A61M 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04011484 .5**

96 Fecha de presentación : **23.10.1998**

97 Número de publicación de la solicitud: **1444997**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.08.2004**

54 Título: **Procedimientos para medir parámetros de rendimiento de módulos de intercambio de sustancia y energía.**

30 Prioridad: **27.10.1997 DE 197 47 360**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.04.2011

73 Titular/es: **FRESENIUS MEDICAL CARE
DEUTSCHLAND GmbH
Else-Kröner-Strasse 1
61352 Bad Homburg V.D.H., DE**

72 Inventor/es: **Polaschegg, Dietrich Hans y
Steil, Helmut**

74 Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

ES 2 356 373 T3

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

DESCRIPCIÓN

La hemodiálisis se ha convertido en los últimos 30 años en una instalación para salvar la vida a cientos de miles de pacientes en todo el mundo.

5 Como se trata de un tratamiento crónico, durante este período se han incrementado considerablemente los gastos para la economía nacional.

Para garantizar el tratamiento a un número de pacientes cada vez mayor en los países industriales y hacerle posible en los países en desarrollo, es preciso optimizar la calidad del procedimiento y, por otro lado, reducir los costos. Por otra parte, la optimización del procedimiento es un factor esencial de costos, toda vez que un paciente bien tratado en menos mórbido y, por lo tanto, requiere menos cuidados

10 Dentro del marco del NCDS (*National Cooperative Dialysis Study* - Estudio Nacional Cooperativo de Diálisis) se ha investigado en EE.UU. la morbilidad de un gran colectivo de pacientes en función de la "dosis de diálisis". Gotch y Sargent (*Kidney International* 28, 526-534, 1985) han encontrado una sencilla explicación para los resultados obtenidos: la morbilidad desciende desde un elevado valor a un valor inferior constante cuando el valor

15 $K.t/V$ aumenta de 0,8 a ≥ 1 , fórmula en la que K es el Clearance efectivo para la urea, t el tiempo de tratamiento y V el agua total en el cuerpo.

La hipótesis de que la morbilidad y la mortalidad dependen de los parámetros para la urea descritos por K.t/V, se ha confirmado en el mercado de tratamiento uniforme de EE.UU.; pero no la interpretación de los datos NCDS de Sargent y Gotch. Nuevos datos indican que la mortalidad sigue disminuyendo hasta un Kt/V de 1.5. Además, los datos seguros carecen de un número suficiente de pacientes (véase: Parker Thomas F. *Short-Time Dialysis Should be Used Only With Great Caution. Seminars in Dialysis* (La diálisis de corta duración deberá utilizarse solamente con gran precaución. Seminarios sobre diálisis) 1993; 6:164-167. Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G. *Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality*. (Efectos de la dosis de diálisis sobre la morbilidad y la mortalidad.) En el J. *Kidney Dis.* de 1994; 23: 661-9, Parker TF, Husni L, Huang W, Lew N, Lowrie EG. *Survival of hemodialysis patients in the united states is improved with greater quantity of dialysis* (La Supervivencia de pacientes de hemodiálisis en EE.UU. mejora con una gran cantidad de diálisis.) En el J. *Kidney Dis.* de 1994; 23: 670-80 y otros).

25 Estos conocimientos han llevado a unas normas en EE.UU. (Guidelines DOQI) en las que se establece una dosis mínima de $Kf/V=1,2$ o 1,4 para los diabéticos. Estas normas han sido consideradas relevantes por las autoridades inspectoras, pero deberá confirmarse por medio de procedimientos adecuados el mantenimiento de los requisitos mínimos.

Al efecto, una posibilidad radica en determinar el Clearance efectivo, el tiempo de tratamiento y el agua total del cuerpo. El período de tratamiento puede determinarse de forma trivial y el agua corpórea puede determinarse por métodos conocidos como, por ejemplo, la técnica de la bio-impedancia o bien mediante el auxilio del modelo de urea. El Clearance efectivo resulta difícil de determinar con métodos convencionales, si bien el inventor de la DE 3938662 cita un procedimiento para la determinación "in vitro" de la dialisance electrolítica efectiva que, dentro del marco de la precisión de medida, equivale al Clearance efectivo para la urea. Posteriormente, los experimentos "in vitro" e "in vivo" han demostrado que este procedimiento es realizable en la práctica, recomendándose en asambleas tales como el Congreso EDTA de Ginebra de 1997 y el Congreso ASN de 1997 de San Antonio, por parte de la industria.

40 La hipótesis apuntada de que la dialisance electrolítica es aproximadamente igual al Clearance de urea, solamente es cierta cuando el electrolito es una mezcla designada generalmente como "concentrado ácido" y está constituida esencialmente por cloruros. Cuando, por ejemplo, varía la concentración de dializado total o solamente de los componentes de bicarbonato, la coincidencia es menor.

45 En el procedimiento descrito en la patente DE 3938662, la transferencia de electrolito se mide en dos (o más) concentraciones de electrolito de entrada y a partir de la misma se calcula la dialisance. Al efecto, la concentración de entrada y de salida debe mantenerse constante durante un período de 1 a 5 minutos aproximadamente, pues las variaciones dan lugar a error sobre la base de la constante de tiempo de la medición. La constante de tiempo se genera por el volumen de llenado del dializador y hace que al aplicar una función de salto en la entrada, la concentración de salida se retrase y se ajuste lentamente. Una curva de este tipo figura en el trabajo del inventor¹ Polaschegg HD, Levin NW, *Hemodialysis Machines and Monitors*. (Máquinas de hemodiálisis y monitores.), Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF, editores. *Replacement of renal function by dialysis* (Sustitución de la función renal por la diálisis), 4ª edición, Kluwer academic publishers, 1996: 333-79. El libro aquí citado contiene, además, todas las informaciones precisas para comprender estas afirmaciones desde el punto de vista de la técnica actual. La modificación de la concentración electrolítica se efectúa, por regla general, automáticamente, variando la proporción de mezcla entre el concentrado y el agua en el aparato de diálisis. Como quiera que el ajuste de una nueva concentración de líquido de diálisis está sujeto a una constante de tiempo, la

- medición total dura varios minutos y requiere una considerable transmisión de electrolito que, posteriormente, debe ser compensada por un aporte o una salida regulados. Por consiguiente, el procedimiento solamente está indicado en la práctica para aparatos recién construidos, el re-equipamiento de los aparatos existentes resulta costoso y no resulta indicado. A causa del tiempo de medida, relativamente largo, con este procedimiento, solamente puede medirse el Clearance efectivo, no el Clearance de dializador. Los dos valores se distinguen por la influencia del reciclo en la entrada de sangre o en el sistema circulatorio, parámetros de por sí interesantes. Por último, el procedimiento, siempre que la modificación de la concentración de líquido de diálisis se efectúe por el sistema mezclador del de diálisis, solamente está indicado para aparatos de diálisis monoplaza; pero no para aparatos de diálisis de suministro central.
- 5
- 10 Por consiguiente, se deducen las siguientes limitaciones o inconvenientes para el procedimiento descrito por el inventor y ya en aplicación:
- La medición es relativamente larga y va unida a una transmisión de electrolito que no debe despreciarse. El procedimiento no está indicado para medir sustancias no contenidas en el dializado (por ejemplo, creatinina, fosfato) y no puede distinguir entre clearance de dializador y clearance efectivo.
- 15
- 20 En la norma US-A-5, 567, 320 se describe un equipo para la medición de los parámetros del intercambio de sustancias en la diálisis, como por ejemplo para la determinación de la dialisance, que dispone de medios tanto para la adición de sustancias, cuyo parámetro de intercambio se ha de medir como bolo en el dializado contra corriente del dializador y como medio para determinar la concentración de la sustancia en el dializado. El conocido equipo de diálisis dispone de un dispositivo para el suministro de líquido de diálisis que permite un suministro durante un breve periodo de tiempo de por ejemplo dos minutos, de un líquido dializador con una composición distinta, para lo cual está equipado con un depósito para el concentrado de líquido de diálisis que se mezcla con agua para obtener el líquido dializador final. El depósito en sí, junto con el dispositivo mezclador y la bomba para el líquido dializador, es la fuente de dializado.
- 25
- El objeto del invento se logra con las características de la reivindicación 1. Otras formas de realización del invento son objeto de las reivindicaciones secundarias.
- En el dispositivo, tal y como ha sido concebido, puede efectuarse la adición de una cantidad de sustancia haciendo pasar brevemente el líquido de diálisis por un depósito, sea un cartucho o una bolsa de polvo, que contenga el concentrado.
- 30
- 35 La **fig. 1** muestra una sección del ciclo del líquido en un aparato de diálisis usual. 10 es la entrada de dializado desde una fuente no representada con más detalle. A este respecto, puede tratarse de un sistema de mezcla de un aparato de diálisis monoplaza o de un abastecimiento de dializado central. En esta conducción se ha agregado un punto de inyección o una conexión de aporte 170 a través de la cual puede circular la sustancia para la medición del clearance. En la conducción sigue a continuación un primer sensor para medir el clearance 172, que es discrecional, lo mismo que una primera válvula para dializado 124. 200 es el dializador que está separado por una parte para sangre y otra para dializado por medio de una membrana semipermeable (no representada). El líquido de diálisis consumido sale del dializador a través de la tubería 144, pasa primero por la segunda válvula de dializado 125, un sensor de presión 126 y un detector de pérdidas de sangre 128 y llega por último al segundo sensor para la medida del clearance 174 y continúa por la conducción 12 hasta una salida no representada. Desde la conducción 10 se deriva una conducción de "bypass" con la válvula 122 hasta la conducción 144. El punto de inyección 170 se sitúa preferentemente; pero no obligatoriamente contra corriente de la válvula de "bypass", mientras que el segundo sensor se sitúa preferentemente a favor de corriente de la válvula de "bypass" en la conducción de desagüe. El sensor 174 y el sensor discrecional 172 van unidos con un evaluador 190.
- 40
- 45 La **fig. 2** muestra al dializador 200 con sangre, así como a las conducciones de entrada y de salida de dializado y las designaciones empleadas en la derivada matemática, siendo QB el flujo de sangre y QD el flujo de dializado. cBi es la concentración de sangre en la entrada, cBo la concentración de sangre en la salida de la sección de sangre del dializador. Al respecto, cDi es la concentración en la entrada de dializado y cDo la concentración en la salida.
- 50
- A la derivada siguiente se hace mención expresamente, en relación con el nivel de la técnica, en la ya citada patente DE 3938662, así como en la publicación del inventor Polaschegg HD. *Automatic, noninvasive intradialytic clearance measurement*. (Medición automática no invasiva de clearance intradiálisis). Int. J. Artif. Organs 1993; 16: 185-181".
- La dialisance D puede calcularse a partir del flujo de dializado QD, las concentraciones de dializado Cdi y Cdo y la concentración de sangre cBi, de la siguiente manera:

$$D = QD \cdot \frac{CDi - CDo}{CBI - CDi} \quad (1)$$

5 Las concentraciones antes del aporte de sustancia se designan con el índice 0 y la concentración durante el bolo de sustancia, con el índice 1. Para la derivada simplificada que sigue se acepta, además, que el flujo de dialisado y la dialisance (y por lo tanto, también el flujo sanguíneo), se mantienen constantes durante la medición y no se produce ultra-filtrado alguno. Ello no obstante, el procedimiento actual es también utilizable con ultra-filtrado simultáneo. Así, pues, se aplica que:

$$D^0 = D^1 = D \text{ und } QD^0 = QD^1 = QD \quad (2)$$

Se hace, además, otra hipótesis, que se aplica al método de medida de la invención; pero no al descrito en la DE3938662, aceptándose que durante la medición, la concentración en la entrada de sangre no varía

$$10 \quad cBi^0 = cBi^1 \quad (3)$$

1, 2 y 3 pueden variar como sigue para ambos índices:

$$\begin{aligned} D \cdot CBI - D \cdot cDi^0 &= QD \cdot (cDi^0 - cDo^0) \\ D \cdot CBI - D \cdot cDi^1 &= QD \cdot (cDi^1 - cDo^1) \end{aligned} \quad (4)$$

La fórmula inferior de 4 se utiliza para sustituir D · CBI en la fórmula superior, con lo que se elimina la magnitud desconocida cBi. Así, resulta:

$$15 \quad D \cdot (cDi^1 - cDi^0) = QD \cdot (cDi^1 - cDi^0) - QD \cdot (cDo^1 - cDo^0) \quad (5)$$

y, finalmente, se obtiene:

$$D = \frac{QD \cdot (cDi^1 - cDi^0) - QD \cdot (cDo^1 - cDo^0)}{cDi^1 - cDi^0} \quad (6)$$

Ambos lados se dividen por QD:

$$20 \quad \frac{D}{QD} = \frac{QD \cdot (cDi^1 - cDi^0) - QD \cdot (cDo^1 - cDo^0)}{QD \cdot (cDi^1 - cDi^0)} \quad (7)$$

Suponiendo que no varíe la concentración de dialisado fluyente, puede considerarse cDi' como superposición de una concentración constante cDio y una concentración de bolo DcDi, tal como se representa gráficamente en la **fig. 2b**.

$$cDi^1 = cDi^0 + dcDi, \quad cDo^1 = cDo^0 + dcDo \quad (8)$$

25 Con 7 y 8 se obtiene, además,

$$\frac{D}{QD} = \frac{QD^*(dcDi) - QD^*(dcDo)}{QD^*(dcDi)} \quad (9)$$

Ahora, la integración sobre dcDi o dcDo sobre el tiempo multiplicada por QD arroja la cantidad de sustancia que circula y vuelve a salir del dializador contra corriente y a favor de corriente:

$$\Delta M1 = QD^* \int dcDi * dt, \Delta M2 = QD^* \int dcDo * dt \quad (10)$$

5 El intervalo de integración debe elegirse hasta que el bolo a la salida haya disminuido a una proporción despreciable.

Así, se obtiene con 9 y 10:

$$D = QD * \frac{\Delta Mi - \Delta Mo}{\Delta Mi} \quad (11)$$

10 Como quiera que la cantidad de sustancia Mi es predeterminable, solo se mide la concentración a la salida en función del tiempo y, además, después de deducir la base, se forma la integral. En la práctica, esto se lleva a cabo o bien calculando continuamente un valor medio de la concentración de salida de una manera continua o inmediatamente antes de la medición. Al comenzar la adición de sustancia, el programa de integración se inicia en el evaluador 190 o bien automáticamente o por medio de un sistema de entrega no representado. Este evaluador recibe de la unidad de mando del aparato de diálisis una señal proporcional al flujo de dializado y, a través de otra unidad de entrega, informaciones sobre la cantidad de sustancia. Las constantes de medida para la conversión de la señal del sensor en una señal de concentración se depositan en el evaluador 190 o bien pueden transmitirse por medio de un transmisor. Estas unidades transmisoras se ajustan al estado de la técnica y no se describirán con más detalle. Igualmente son posibles transmisiones digitales y analógicas y, hasta cierto punto, transmisiones por ordenador.

La unidad de mando calcula, a partir de las constantes recibidas y de la cantidad de sustancia medida que sale del dializador, calcula la dialisance D de acuerdo con la ecuación 11 y la transmite a un indicador o bien transmite la información a un ordenador exterior o almacena la misma.

25 Hay que hacer constar que las fórmulas se deducen de las cantidades de sustancia o de las concentraciones. Generalmente, se mide indirectamente una concentración de sustancia, por ejemplo, a través de la conductividad. Si no es lineal la dependencia entre la concentración o la cantidad de sustancia y los parámetros medidos físicamente en la zona relevante, esta circunstancia deberá tenerse en cuenta. Así sucede, cuando se utiliza la conductividad para la medición y se emplea otra escala de conductividad. Las correspondientes funciones de transferencia pueden enviarse ventajosamente al evaluador 190 o, como alternativa, las señales pueden transmitirse directamente a un ordenador exterior efectuando la corrección con un programa adecuado.

30 El sensor opcional puede emplearse contra corriente del dializador para determinar la cantidad de entrada cuando la misma no es fácilmente determinable porque, por ejemplo, la cantidad no puede determinarse con suficiente exactitud.

35 **Inyección de agua:** En una forma especial de realización de la invención, se inyecta simplemente agua. De esta manera, no puede determinarse la dialisance de cualquier tipo de sustancia, sino solamente la dialisance de una o varias sustancias contenidas en el dializado reciente. Como cantidad de la sustancia de entrada ΔMi , se elige el volumen de la cantidad de agua agregada. La cantidad de sustancia de salida ΔMo , se calcula a partir de la integral del bolo de salida negativa relativamente con respecto a la concentración básica. Al inyectar el agua, la cantidad deberá medirse de tal manera que la osmolaridad del líquido de diálisis no quede por debajo del límite de la hemólisis.

40 Por medio de una membrana semipermeable adecuada, por ejemplo de una membrana de ósmosis invertida, puede extraerse también agua momentáneamente. Este caso, puede tratarse como la adición de un concentrado.

45 Influencias perturbadoras: Mediante la inyección de una cantidad de sustancia, se incrementa momentáneamente el flujo de líquido dializador. Preferentemente, el punto de suministro deberá estar lo suficientemente alejado del dializador para que el bolo de sustancia llegue al dializador cuando el flujo se haya normalizado. En los denominados sistemas de diálisis volumétricamente equilibrados, la cantidad inyectada no puede expulsar una cantidad igual de líquido de diálisis en la evacuación toda vez que se trata de un sistema

cerrado. Por el contrario, esta cantidad se vuelve a filtrar en los pacientes o, en el caso de un ultra-filtrado duradero, se reduce mientras dure el bolo. Esto, puede dar lugar a una ligera alteración de las magnitudes de salida y, como consecuencia, a una vulneración de las hipótesis de 6 y 6. Esta influencia, que puede calcularse o determinarse experimentalmente, puede enviarse al evaluador como magnitud correctora. Como alternativa, simultáneamente a la inyección de la sustancia, puede extraerse una cantidad de líquido igual a favor o contra corriente del dializador. Esta operación puede efectuarse manual o automáticamente con una jeringa o una bomba o también automáticamente mediante un incremento momentáneo de la proporción de ultrafiltrado. Como alternativa, puede integrarse en el ciclo del líquido de diálisis una cámara o una bolsa de expansión para evitar los choques de presión debidos a la adición.

Si se determina la dialisance de la solución electrolítica y se acepta que las concentraciones no han aumentado como máximo más un 10%, se produce un incremento momentáneo del flujo del 3 al 5% cuando se emplean concentrados con una concentración molar de 3 a 5. Generalmente, este incremento del flujo es despreciable.

Influencia de la re-circulación: Las fórmulas se obtienen a partir de una concentración constante de entrada en el lado de la sangre. Correspondientemente, se determina la clearance del dializador. La cantidad de sustancia suministrada por bolo se transfiere parcialmente a la sangre incrementándose allí la concentración en el lado de salida. Este bolo del lado de la sangre pasa a la entrada de esta y, en el caso de existencia de una recirculación en esta zona, una parte de este bolo vuelve al lado de entrada de sangre del dializador. Si en este momento, el proceso de medida todavía no está terminado, esta circunstancia influye en el resultado incrementando el bolo de salida de la diálisis con lo que se reduce la clearance calculada con arreglo a 6 con respecto a la clearance del dializador. A este valor se le denomina clearance efectiva. El bolo de concentración de sangre antes citado atraviesa la circulación sanguínea del ser humano, una parte vuelve a circular y, al cabo de 1 o 2 minutos, llega nuevamente a la entrada de la sangre. Esta re-circulación se denomina cardiopulmonar y su influencia puede tomarse en consideración después de una integración adecuadamente larga.

Mediante una concepción idónea de los volúmenes del sistema extraparar y del ciclo del líquido de diálisis y con auxilio de unos bolos inyectables más cortos, puede determinarse, por lo menos aproximadamente, la influencia de la re-circulación no solo integralmente, sino también por separado.

Otras formas de realización del invento: En la fig.3 se representa otra forma de realización del invento. 180, 182 y 184 son válvulas y 186 es un depósito que puede contener un concentrado líquido o pulverulento, granulado o sólido (comprimido). Para producir un bolo de sustancia se hace pasar momentáneamente el flujo de dializado por el depósito 186, cerrando la válvula 184 y abriendo las válvulas 180 y 182. Durante este proceso no se altera el flujo de dializado no registrándose alteración alguna tal como se ha dicho antes. La válvula 180 puede proyectarse como válvula pasiva cargada por muelle que se abre a una sobrepresión determinada, por ejemplo, 0,2 bar. La válvula 182 puede realizarse como válvula de retroceso pasiva. Cuando se cierra la válvula 184, aumenta la presión en la misma y se abre la válvula 180. Cuando se abre la válvula 184, se vuelve a cerrar la 180.

El depósito 186 puede contener un concentrado líquido que es arrastrado cuando se cierra la válvula 184, obteniéndose entonces un bolo de una duración extraordinariamente corta. Como quiera que la cantidad en función del volumen puede determinarse fácilmente, no se precisa para este procedimiento un sensor contra corriente del dializador (172). Si el depósito 186 está lleno de concentrado sólido que no se disuelve completamente en el líquido de diálisis, por regla general, la cantidad disuelta no puede determinarse previamente. La ventaja de una realización tal radica en que el proceso de medida puede repetirse varias veces sin recargar el depósito. Evidentemente, el depósito puede llenarse con un polvo que se disuelva completamente con el paso del dializado. Esta forma de realización es análoga para llenado con concentrado líquido.

Sensores: Como sensores están indicados todos los sensores que directa o indirectamente midan la concentración de una sustancia y posean suficiente segregación de tiempos. Para electrolito, éste es ventajosamente un sensor de conductividad. Si se agrega contra corriente una sustancia pura, como por ejemplo, NaCl o NaHCO₃, puede determinarse la dialisance para esta sustancia aunque el sensor de conductividad no sea específico para la sustancia. Así, puede determinarse, por ejemplo, la dialisance del bicarbonato sódico que, como consecuencia del tamaño de las moléculas, es menor que la de la urea, circunstancia que normalmente no se toma en consideración. Si se dispone de varios sensores específicos a favor de la corriente, mediante la adición de una mezcla de sustancia contra corriente, puede determinarse simultáneamente la dialisance de varias sustancias. Para medir electrolitos están indicados electrodos sensibles a los iones.

Para determinar la dialisance de sustancias no conductoras pueden utilizarse sensores ópticos como por ejemplo, sensores de giro luminoso para la determinación de la concentración de glucosa. La dialisance de la creatinina y de la urea, así como de diferentes aminoácidos puede medirse mediante la extinción óptica en la zona ultravioleta.

Generalmente, el flujo del líquido de diálisis es conocido con exactitud en los aparatos de diálisis. Si el dispositivo de la invención se instala en un aparato adicional, puede preverse ventajosamente un sensor de flujo cuya señal se envíe al sensor de flujo. En otra forma de realización, la señal puede enviarse también a la bomba de

ultrafiltrado, corrigiendo convenientemente la dialisance mediante fórmulas aproximadas conocidas contra la influencia del ultrafiltrado.

5 **Calibrado:** Para el calibrado del sensor o, en el caso en que la cantidad de sustancia a añadir no sea suficientemente conocida, puede efectuarse una adición de bolo inicial inmediatamente antes del sensor. Esta operación puede efectuarse manual o automáticamente abriendo la válvula de "bypass" 122 y cerrando simultáneamente las válvulas de dializador 124 y 125. En el caso de mando automático del aparato de diálisis, se conectará primero el ciclo de líquido dializador en el "bypass" y después, se generará un primer bolo; luego, se volverá a cerrar el "bypass", se esperará a que se alcance un estado estable y se producirá un nuevo bolo. Durante este proceso solamente es necesaria una buena reproducibilidad; pero no una adición precisa de una cantidad de sustancia o un sensor contra corriente del dializador.

10 **Otras aplicaciones:** El dispositivo de la invención puede funcionar en principio "in vivo" mediante inyección en el lado de sangre; pero esto no representa una ventaja por el riesgo de contaminación bacterial por la inyección. La comprobación del lado del dializado puede efectuarse en la forma en que se indica. La comprobación en el lado de la sangre es normalmente más difícil porque normalmente, por razones económicas, hay que emplear sensores no invasivos y los procedimientos ópticos se alteran por la hemoglobina, así como por la proteína plasmática.

15 El dispositivo puede utilizarse ventajosamente "in vitro" por lo que respecta a la garantía de calidad. Al efecto, puede circular agua por ambos lados de la membrana y el bolo por el lado del líquido de diálisis, pero, como alternativa, puede agregarse también en el lado de la sangre, toda vez que en estas mediciones la contaminación bacterial es insignificante. Además, la comprobación es posible en cualquiera de los dos lados. Para obtener información sobre los errores de medida, pueden disponerse sensores a favor de corriente en ambos circuitos. En este caso, la cantidad añadida debe ser igual a la suma de las medidas en ambas salidas.

20 Como quiera que un único proceso de medida dura solo unos minutos, mediante inyección manual o automática de las sustancias independientemente, puede establecerse rápidamente una serie de medidas, por ejemplo, para todas las sustancias conductoras incluido el fosfato sódico. En lugar de agua, puede utilizarse también una solución rebajada en el caso en que deba medirse la dialisance de un electrolito débil. Por medio de sensores de pH puede medirse la dialisance de ácidos.

25 **Cambiador de calor:** Los cambiadores de calor se describen con las mismas fórmulas que los dializadores. En realidad, las ecuaciones para los dializadores se han deducido de la misma manera que las antiguas fórmulas para los cambiadores de calor. Inyectando agua caliente o fría en un lado y midiendo la temperatura en el otro lado, puede determinarse el coeficiente de transmisión de calor en forma análoga a como se hace para determinar la dialisance.

30 **Realización del punto de aplicación:** El dispositivo para aportar la cantidad de sustancia contra corriente del dializador puede realizarse como punto de aplicación con separación o como válvula. También resultan adecuadas las válvulas para toma de muestras que pueden abrirse manual o automáticamente al instalar un conector de inyecciones.

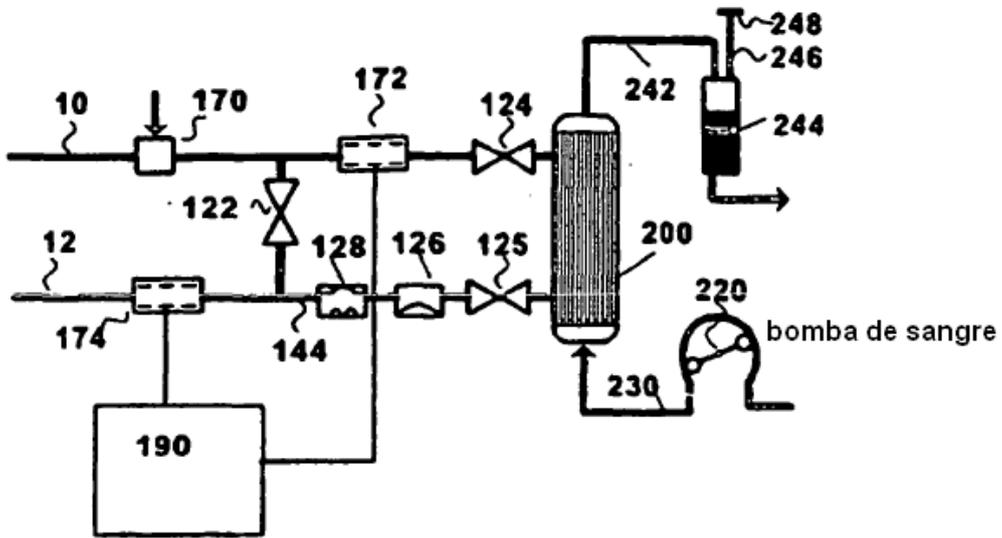
35 **Cantidad de sustancia aportada:** El volumen de la solución con la que se aplica la sustancia deberá ser lo menor posible para que las alteraciones sean escasas cuando se varíe del flujo de líquido de diálisis. Correspondientemente, la concentración deberá ser lo menor posible. La cantidad de sustancia absoluta se ajustará a la separación del sensor y, en cualquier caso, no deberá superar los límites fisiológicos. Además, la concentración máxima resultante no deberá ser superior ni inferior a los límites fisiológicos. Para el electrolito, se aplica la siguiente estimación: La concentración normal de electrolito en el dializado es de 150 mmol/l, pudiendo obtenerse concentrados hasta 5 mol. Para un bolo de 10% sobre la concentración normal y una duración de 1 minuto, se necesita una cantidad de sustancia de 7,5 mmol con un flujo de dializado de 500 ml/min., lo que corresponde un volumen de $7.5 \text{ mmol} / 5000 \text{ mmol/l} = 1.5 \text{ ml}$. Si se inyecta agua, para reducir la concentración en un 10%, deberán inyectarse durante 1 minuto unos 50 ml, pero el proceso de la inyección puede ser más rápido. El bolo se distribuye sobre la base de la corriente irregular en el dializador, reduciéndose consiguientemente la concentración máxima.

Lista de designaciones

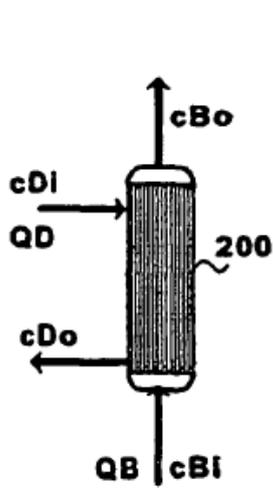
Número de ref.	Designación
10	Entrada de dializado desde una fuente de líquido dializador no representado con más detalle
12	Derivación de dializado
122	Válvula de "bypass"
124	Primera válvula de dializador, válvula de entrada de dializador
125	Segunda válvula de dializador, válvula de salida de dializador.
126	Captador de presión del dializado
128	Detector de pérdidas de sangre
144	Conducto de salida de dializado del dializador al conducto de evacuación 12
170	Punto de aplicación para la medida del clearance
172	Primer sensor para la medida del clearance
174	Segundo sensor para la medida del clearance
180	Primera válvula de derivación (válvula electromagnética o válvula de presión constante)
182	Segunda válvula de derivación (válvula electromagnética o de retroceso)
184	Tercera válvula de derivación (electromagnética)
186	Cartucho para polvo o concentrado líquido
190	Unidad evaluadora
200	Dializador
220	Bomba de sangre
230	Sistema de conductos de sangre arterial
242	Sistema de conductos de sangre venosa
244	Cámara de goteo venosa
246	Conexión de infusión en la cámara de goteo venosa
248	Conector a la conexión de infusión
312	Medidor de caudal

REIVINDICACIONES

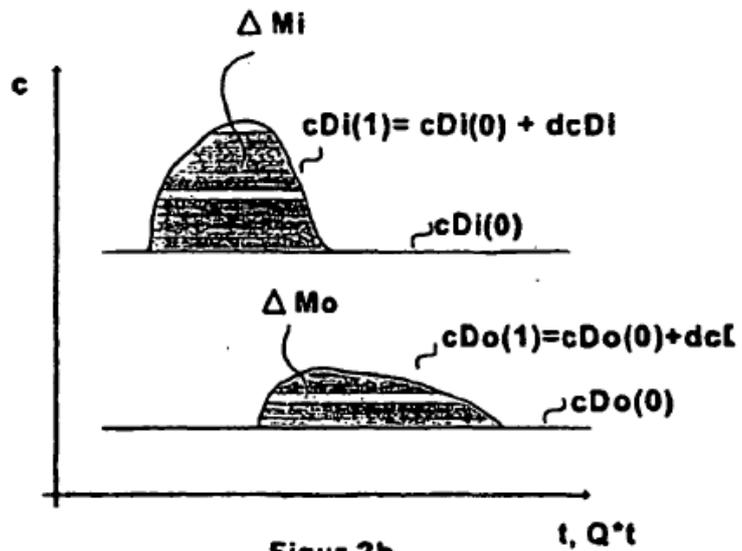
1. Dispositivo para medir parámetros de intercambio de sustancia en la hemodiálisis y en la hemodiafiltración con:
un dializador (200) dividido por una membrana semipermeable en una cámara de sangre y una cámara de dializado,
- 5 una circulación sanguínea (230, 242) que abarca la cámara de sangre del dializador, que puede conectarse a un paciente o a una fuente de líquido y a una evacuación de líquido,
- una circulación de dializado (10, 12) que abarca la cámara de dializado del dializador que, por un lado, puede unirse a una fuente de dializado o a una fuente de agua y, por otra, es conectable a un desagüe,
- medios (174) para determinar la concentración de una sustancia en el dializado a favor de corriente del dializador,
- 10 medios para la adición de la sustancia, cuyos parámetros de intercambio deben medirse, en el dializado como bolo contra corriente del dializador, y
- una unidad evaluadora que funciona conjuntamente con los medios (174) para la determinación de la concentración de la sustancia en el dializado y los medios para la adición de la sustancia para la dialisance D,
- 15 **que se caracteriza por el hecho de que** los medios para la adición de la sustancia disponen de un depósito (186) que puede conectarse a la circulación de dializado (10, 12) contra corriente de la cámara de dializado del dializador (200) y que contiene un concentrado, estando este depósito (186) conectado a una conducción de "bypass", la cual está conectada en paralelo a la entrada de dializado que conduce a la cámara de dializado (10), habiéndose conectado en la sección de la entrada de dializado (10) entre la conducción de "bypass" una primera válvula (184), y en la sección de la conducción de "bypass" contra corriente del depósito una segunda válvula (180) y en la sección de conducción de "bypass" a favor de corriente una tercera válvula (182).
- 20
2. Dispositivo según la reivindicación 1, **que se caracteriza por el hecho de que** la segunda válvula (180) en la sección de la conducción de "bypass" contra corriente del depósito (186) es una válvula de sobrepresión que se abre ante una sobrepresión determinada.
- 25
3. Dispositivo según la reivindicación 1 o 2, **que se caracteriza por el hecho de que** la tercera válvula (182) colocada en la sección de la conducción de "bypass" a favor de corriente del depósito (186) es una válvula de retroceso.
4. Dispositivo según una de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 3, **que se caracteriza por el hecho de que** el depósito (186) contiene un concentrado líquido.
- 30
5. Dispositivo según una de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 3, **que se caracteriza por el hecho de que** el depósito (186) contiene un concentrado sólido.
6. Dispositivo según una de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 5, **que se caracteriza por el hecho de que** la unidad evaluadora (190) para la determinación de dialisance está diseñada de tal manera que se puede determinar la dialisance (D) de la cantidad de la sustancia que se añade como bolo contra corriente del dializador (200) y la integral en el tiempo del cambio de la concentración de la sustancia en el dializado a favor de corriente del dializador debido al bolo así como el flujo del líquido de diálisis.
- 35
7. Dispositivo según una de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 6, **que se caracteriza por el hecho de que** los medios (174) para la determinación de la concentración de una sustancia constan de un sensor de conductividad.
- 40
8. Dispositivo según una de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 a 7, **que se caracteriza por el hecho de que** los medios (174) para la determinación de la concentración de una sustancia constan de un sensor óptico el medio (174) para la determinación de la concentración de una sustancia, contiene un electrodo sensible a los iones.
- 45
9. Dispositivo según una de las reivindicaciones comprendidas entre la 1 y la 8, **que se caracteriza por el hecho de que** los medios (174) para la determinación de la concentración de una sustancia constan de un electrodo sensible a los iones.



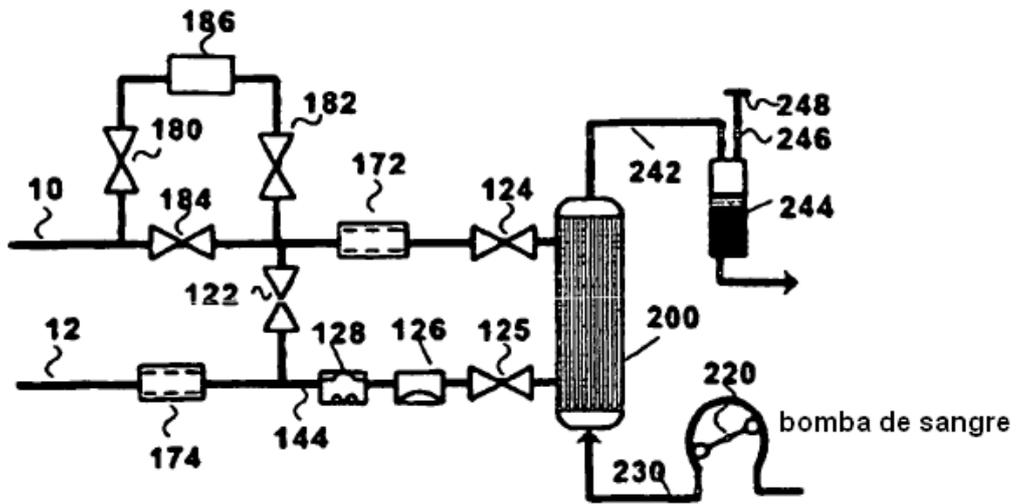
Figur 1



Figur 2a



Figur 2b



Figur 3