

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 052**

51 Int. Cl.:

**A61M 1/36** (2006.01)

**A61M 1/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2010 PCT/EP2010/002086**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.10.2010 WO10112223**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2010 E 10712361 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 2413991**

54 Título: **Dispositivo para la determinación y regulación de la concentración de al menos una sustancia disuelta en un circuito fluido**

30 Prioridad:

**31.03.2009 DE 102009015649**

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

**18.09.2018**

73 Titular/es:

**FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND  
GMBH (100.0%)**

**Else-Kröner-Strasse 1  
61352 Bad Homburg , DE**

72 Inventor/es:

**GROSS, MALTE y  
MAIERHOFER, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 682 052 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

Dispositivo para la determinación y regulación de la concentración de al menos una sustancia disuelta en un circuito fluido

5 La presente invención se refiere a un dispositivo para la determinación y regulación de la concentración de al menos una sustancia disuelta (solute) en un circuito fluido, en el cual el circuito fluido se compone de al menos dos circuitos fluidos parciales y los circuitos fluidos parciales están separados por un filtro de una manera semipermeable. Los sistemas de circuito fluido que se componen de dos circuitos parciales, en los cuales un circuito parcial es, por ejemplo, de difícil acceso, y no es deseada una accesibilidad de circuito parcial o el circuito parcial es incluso inaccesible y/o los sensores y los actuadores para la determinación de sustancias disueltas y para influir las mismas solamente pueden instalarse en el circuito parcial accesible representan para el usuario la mayoría de las veces un problema si la concentración de una sustancia disuelta en el circuito parcial accesible debe mantenerse regulada y/o constante en un valor asignado dependiendo del valor verdadero o del valor asignado de la sustancia disuelta en el circuito parcial inaccesible, aunque el valor verdadero de la sustancia disuelta en el circuito parcial inaccesible no puede determinarse o puede determinarse solamente con un esfuerzo injustificable y/o es desconocido, por ejemplo.

15 Este problema ocurre en muchas áreas técnicas, principalmente en la tecnología de filtración en la cual ha de tener lugar un intercambio de sustancias disueltas a través de una membrana semipermeable de un circuito parcial a otro circuito parcial.

20 Este problema se presenta principalmente en la tecnología de diálisis porque allí, en el circuito de diálisis, ciertamente puede realizarse un monitoreo y una influencia de la concentración de sustancias disueltas, tales como iones de calcio, iones de sodio, iones de cloruro, etc. Sin embargo, esto es posible solamente con un gran esfuerzo y, si acaso, indeseado en gran medida incluso por razones higiénicas.

25 En caso de la diálisis isonatrémica, puede ilustrarse bien el problema definido anteriormente: en personas sanas, la concentración de sodio en el cuerpo se mantiene sustancialmente constante dentro de límites estrechos a un valor específico para el individuo por los riñones mediante la regulación de las excreciones de electrólito y de agua. Según la hipótesis de setpoint (valor nominal), los pacientes de diálisis con insuficiencia renal terminal también mantienen su concentración de sodio en gran medida constante. Sin embargo, puesto que en ellos no es posible la excreción de agua o de sodio entre los tratamientos de diálisis, esto significa que cada cantidad de sal ingerida acarrea la ingestión de agua debido a la sensación de sed que aparece.

30 En un tratamiento típico de hemodiálisis, la gran parte de la transferencia de sodio se efectúa de modo convectivo mediante la ultrafiltración puesto que de esta manera del paciente se retira el líquido cuyo contenido de electrólito corresponde al agua de plasma del paciente. En el caso ideal, esta cantidad corresponde a la cantidad de sodio que el paciente ha ingerido en el lapso entre dos tratamientos de diálisis. Habitualmente, la cantidad de líquido que el paciente ha ingerido entre los tratamientos de diálisis es retirada de él por medio de ultrafiltración. La concentración de sodio en el paciente no cambia debido a la ultrafiltración. Por el contrario, mediante difusión en la máquina de diálisis se produce una transferencia de electrólito que puede tener como consecuencia un cambio en la concentración de sal en el paciente.

35 Si la concentración de sal en el dializado se encuentra considerablemente por encima de aquella en el paciente, se suministra sodio al paciente mediante difusión durante el tratamiento de diálisis. Esto ocurre frecuentemente en la práctica sin querer, puesto que la concentración de sal no se adapta individualmente en términos generales, o intencionalmente para mejorar la estabilidad hemodinámica durante el tratamiento de diálisis.

40 Sin embargo, bebiendo el paciente compensará nuevamente la concentración que se encuentra por encima de su setpoint después del tratamiento de diálisis de manera que una concentración de sal demasiado alta durante el tratamiento de diálisis conduzca a una ingestión incrementada de líquido entre diálisis y, por lo tanto, a una hiperhidratación y opcionalmente a presión sanguínea elevada crónica.

45 Para evitar los problemas anteriores, es práctico desde un punto de vista médico realizar una diálisis isonatrémica. Una diálisis isonatrémica es una diálisis en la cual no se suministra sodio al paciente ni se retira sodio del paciente, por difusión a través de la membrana de la máquina de diálisis. Un procedimiento para este propósito podría ser determinar el sodio de plasma al inicio del tratamiento en el laboratorio químico o por medio de un analizador de gas en la sangre y ajustar la concentración de sodio del dializado a un valor que no cambia la concentración de sodio en la sangre mediante difusión a través de la membrana de filtro. En este caso ha de tomarse en consideración el efecto Donnan el cual conduce a que las concentraciones de sodio en la sangre y en el dializado son diferentes en el caso de diálisis isonatrémica.

50 Además de los problemas de una toma de muestras de sangre, como los costes de personal y de laboratorio, se presentan aquí otros problemas fundamentales. El valor verdadero puede diferir fácilmente en hasta 3 mmol/l del valor real debido a la exactitud de medición limitada de los métodos de laboratorio. Además, el analizador de gas en sangre y el laboratorio clínico muestran sistemáticamente valores diferentes ya que como su base un procedimiento tiene

5 potenciometría directa y el otro tiene potenciometría indirecta. Además, los concentrados de dializado presentan tolerancias de producción que podrían conducir inexactitudes de la concentración de sodio en el dializado. Nacionalmente, sólo es posible difícilmente una compensación de las tolerancias en la concentración de sodio en el concentrado de diálisis midiendo la misma, puesto que prácticamente no es posible una medición exacta de la concentración de sodio en el dializado con los analizadores calibrados a sangre.

10 Por lo tanto, como única posibilidad para lograr una diálisis isonatémica sería determinar la concentración de sodio en plasma en muestras de sangre antes y después de la diálisis y variar el ajuste de sodio del dializado en un lote por tanto tiempo hasta que se logre la isonatremia. Este procedimiento es, no obstante, irrealizable en la práctica de modo que, como consecuencia, todos los pacientes de un centro de diálisis se tratan esencialmente con el mismo sodio de dializado.

Los llamados perfiles neutros de balance de sodio de la máquina de diálisis no ayudan aquí puesto que la neutralidad del balance solamente se refiere a que, con base en un modelo, la transferencia de sal por la máquina de diálisis al usar el perfil corresponde a aquel de un sodio de dializado fijado, determinado.

15 Además, consideraciones médicas pueden requerir una desviación controlada de una diálisis isonatémica. Este puede ser el caso, por ejemplo, cuando se encuentra presente un descarrilamiento de los electrolitos de modo que la hipótesis de setpoint del paciente no se cumple en el día actual del tratamiento. Durante el tratamiento de una hiponatremia igualmente puede ser útil un incremento de la concentración de plasma. A la inversa, en pacientes que tienden a una ingestión excesiva de líquido entre los tratamientos de diálisis, puede ser útil una reducción del sodio en plasma por debajo del setpoint para de esta manera reducir la sensación de sed y, por lo tanto, reducir la ingestión de líquido del paciente.

20 Del estado de la técnica se conocen ya estrategias para solucionar el problema mostrado anteriormente, pero aún no son satisfactorias.

25 De esta manera, de la publicación de Petittlerc et al., "Sodium management in dialysis by conductivity", Advances in renal replacement therapy, Vol 6, No 3 (July), 1999: pp 243-254, se conoce un procedimiento para la determinación del contenido de sodio en la sangre con base en la medición de conductividad del dializado. En este caso se aprovecha que por medio del intercambio de electrólito entre la sangre y el dializado a través del filtro ocurre una compensación de electrólito si existe una diferencia de concentración de electrolitos. Mediante la transferencia de conductividad de la diálisis corriente arriba y corriente abajo del filtro, puede detectarse si ha ocurrido una transferencia de electrólito entre el dializado y la sangre. Puesto que durante la diálisis no solamente ocurre un intercambio de sodio a través de las membranas de filtro, sino también, por ejemplo, puede retirarse potasio e introducirse bicarbonato para corregir la acidosis, además del intercambio de otros electrolitos como calcio, cloro, etc., y no electrolitos como glucosa y urea, no obstante, el contenido de sodio de la sangre no puede determinarse directamente a partir de la conductividad del dializado.

35 La publicación US 4,923,613 describe un procedimiento y una máquina para la determinación del contenido de sodio de la sangre de un paciente de diálisis cambiando la composición del dializado a partir de un momento en el tiempo  $t$  de manera que después de un tiempo de diálisis  $t+t_1$ , se establece la misma conductividad corriente abajo del lado de dializado del filtro de diálisis hacia el momento en el tiempo  $t$  corriente arriba del lado de dializado del filtro de diálisis y de manera que a partir de esta conductividad pueda determinarse el contenido de sodio de la sangre.

40 La publicación US 4,508,622 A divulga una máquina de diálisis con una unidad para la preparación del dializado y un filtro de diálisis. La máquina comprende un primer detector corriente arriba del filtro de diálisis y un segundo detector corriente abajo del filtro de diálisis en el lado del dializado. Los valores de medición de los detectores se comparan y se usan finalmente para determinar la composición del dializado. El concepto de la publicación US 4,508,622 A se dirige principalmente a máquinas de diálisis con filtro de diálisis que tienen una alta capacidad de intercambio puesto que la composición del dializado puede adaptarse inmediatamente y en cada momento a las exigencias de los pacientes.

45 Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es seguir desarrollando de una manera ventajosa un dispositivo para la regulación de la concentración de al menos una sustancia disuelta en un circuito fluido del tipo mencionado al principio, principalmente de forma que permita una determinación mejorada y más segura del cambio de concentración de una sustancia disuelta en un circuito parcial que es de difícil acceso o inaccesible y la regulación de una sustancia disuelta, preferiblemente a un valor verdadero inicialmente desconocido y/o un valor asignado de la sustancia disuelta en el circuito parcial inaccesible. Adicionalmente, la invención permite una determinación mejorada y más segura de la concentración de la sustancia disuelta en el circuito parcial inaccesible.

50 Este objetivo se logra de acuerdo con la invención mediante un aparato para la determinación y regulación de la concentración de al menos una sustancia disuelta en un circuito fluido con las características de la reivindicación 1.  
55 Formas ventajosas de realización de la invención son objeto de las reivindicaciones 2 a 12.

- Por consiguiente, una forma preferida de realización es un dispositivo que se provee para un circuito fluido de una máquina de diálisis. Este circuito fluido se compone de un circuito de dializado, en lo sucesivo también llamado un primer circuito parcial accesible, y un circuito de sangre, en lo sucesivo también llamado un segundo circuito parcial inaccesible, los cuales se separan entre sí por al menos un filtro de una manera semipermeable. El dispositivo comprende primeros y segundos medios para la detección indirecta o directa de la concentración de al menos una sustancia disuelta en el circuito de dializado, antes y después del filtro. El dispositivo comprende además una unidad de determinación que determina la concentración de una sustancia disuelta que debe ser regulada en el circuito de sangre y el circuito de dializado usando datos introducidos, específicos del paciente, y las concentraciones determinadas o conocidas de al menos una sustancia disuelta en el circuito de dializado antes y después del filtro. El dispositivo incluye además medios para la regulación del cambio de la concentración de la sustancia disuelta que debe ser regulada en el circuito de sangre a un valor asignado, introducido, o dinámicamente a una progresión de valores específicos. El dispositivo comprende además medios para la lectura de datos previamente almacenados desde un medio de almacenamiento, de preferencia una tarjeta de almacenamiento, individual para el paciente, y medios para almacenar datos en este medio de almacenamiento.
- El valor asignado es preferiblemente el valor asignado del cambio de concentración de la sustancia disuelta en el circuito de sangre el cual habitualmente es de difícil acceso o no debe proveerse de sensores por razones higiénicas.
- La unidad de determinación puede tener ventajosamente un modelo de regulación que reproduce o comprende la conducta de las sustancias disueltas en el circuito de dializado y en el circuito de sangre vascular del paciente, la conducta de transferencia de las sustancias disueltas a través de la membrana semipermeable, el cambio en el tiempo y/o los valores iniciales de arranque para la determinación iterativa del valor asignado tomando en cuenta datos individuales del paciente, así como también parámetros del tratamiento.
- Por consiguiente, la diferencia de la concentración de la sustancia que debe ser regulada puede determinarse, por ejemplo, corriente arriba o corriente abajo del filtro por medio de la diferencia de concentración de la misma sustancia y/o de una y/o de varias otras sustancias en el circuito de dializado, determinada indirectamente o directamente, y pueden regularse por medios para el cambio de la concentración de una o varias sustancias en el dializado corriente arriba del filtro. A este respecto, una meta particularmente preferida de la regulación es que la concentración de la sustancia que ha de ser regulada en el circuito de sangre vascular del paciente no cambie durante el tratamiento. Otra meta preferida de la regulación es el cambio constante de la concentración de la sustancia que ha de ser regulada en el circuito de sangre vascular del paciente durante el transcurso del tratamiento alrededor de un valor suministrado por el médico que puede ser un incremento de concentración o una reducción de concentración.
- En este caso puede preverse que la unidad de determinación pueda adaptarse dinámicamente y, por ejemplo, puede adoptar cambios en las condiciones del límite tales como desplazamientos en concentración. La ajustabilidad dinámica de la unidad de determinación preferiblemente tan extensamente que la unidad de determinación se configura como un sistema de aprendizaje y/o de auto-adaptación. Es particularmente ventajoso que también se efectúe una regulación de la sustancia disuelta en el circuito de sangre vascular sin el ingreso de un valor asignado para la concentración de una sustancia disuelta en el circuito de sangre vascular y realmente con el cambio de concentración determinado de una sustancia disuelta en el circuito de dializado antes y después del filtro y usando el modelo de regulación, disponible temporalmente, que regula el cambio de la concentración de la sustancia que ha de ser regulada en la sangre, el cual es preferiblemente cero, sin una concentración absoluta conocida de la sustancia que ha de ser regulada en el circuito de sangre vascular del paciente.
- El modelo de regulación disponible temporalmente está diseñado ventajosamente a este respecto de manera que reproduce las regularidades de la distribución de concentración de sustancias disueltas en el circuito de sangre. Principalmente es posible que en el modelo de regulación se reproduzcan las regularidades de la transferencia de sustancia de un circuito parcial a otro a través de una membrana ser permeable.
- Además, es posible que la unidad de detección no tenga otros medios con los cuales pueda determinarse la concentración de la sustancia disuelta en el segundo circuito parcial.
- Además, es concebible que el primero y el segundo medio incluyan sensores de conductividad o sean hechos como tales. Los sensores de conductividad tienen la ventaja de que puede determinarse de manera segura y confiable la conductividad resultante de la suma de las sustancias disueltas.
- Se prevé que la concentración de una sustancia disuelta puede calcularse por medio de la unidad de regulación de manera indirecta por la conductividad determinada mediante el primero y el segundo medio. Principalmente debe pensarse en relación con esto que en casos en los cuales una sola sustancia disuelta se encuentra presente en alta concentración y las sustancias restantes se encuentran presentes en una concentración despreciable o constante, la sustancia de interés puede determinarse fácilmente a partir de un valor global tal como el de la conductividad.
- Es ventajoso si la regulación puede limitarse a solamente un margen de fluctuación definido previamente del valor asignado en el primero y en el segundo circuito parcial. La especificación de un margen de fluctuación predefinido hace posible prevenir descarrilamientos de concentración en al menos un lado del circuito de fluido durante la

operación. En conexión con esto se ha establecido que es ventajoso un margen de fluctuación preferiblemente dentro de  $\pm 5\%$ , parcialmente hasta de  $\pm 10\%$  del valor asignado.

Además, puede preverse que se suministre corriente arriba del filtro un dispositivo de almacenamiento para almacenar un valor asignado inicial para la sustancia disuelta en el circuito de sangre vascular del paciente y/o en el circuito de dializado, en cuyo caso el dispositivo de almacenamiento incluye preferiblemente un medio de almacenamiento extraíble. Un medio de almacenamiento extraíble de este tipo puede ser una tarjeta de chip en la cual se almacena el valor asignado inicial, por ejemplo, de sodio en el circuito parcial de dializado. Generalmente también es posible almacenar otros valores tales como todas las concentraciones de sustancias disueltas, así como también la conductividad resultante de estas. Además, las condiciones de límite para el modelo de regulación pueden almacenarse para permitir una exactitud más alta de la regulación o una regulación más rápida.

Es concebible que el dispositivo de memoria se conecte a la unidad de regulación.

Además, es concebible que la sustancia disuelta sean iones de sodio. El circuito fluido se compone de un circuito de sangre y un circuito de dializado de una máquina de diálisis, los cuales están separados uno de otro de modo semipermeable por al menos un filtro. Por consiguiente, se prevé que se determine de manera directa o indirecta el cambio de concentración de la sustancia disuelta en el circuito de sangre vascular durante un tratamiento de hemodiálisis y se regule por medio de medidas adecuadas. Para este propósito, corriente arriba y corriente abajo del filtro se determina la diferencia de concentraciones de la sustancia que va a regularse en el dializado, en cuyo caso se deposita un modelo para ilustrar las contribuciones de otras sustancias, distintas de las que van a regularse, a la determinación directa o indirecta de la diferencia de concentración de la sustancia que va a regularse. Por medio de un modelo para ilustrar las propiedades de transferencia de sustancia a través del filtro semipermeable se determina el cambio de concentración de la sustancia que ha de regularse en el circuito de sangre vascular. El procedimiento comprende además la posibilidad de cambiar la concentración de la sustancia que ha de regularse en el circuito de dializado, corriente arriba del filtro, con medios adecuados y de adaptar de manera que el cambio de concentración de esta sustancia en el circuito de sangre vascular del paciente corresponda a los valores especificados previamente, preferiblemente a un valor cero.

Puede preverse que la concentración de la sustancia disuelta se determine en el segundo circuito parcial de manera indirecta mediante la determinación de la conductividad en el primer circuito parcial.

Además, la invención se refiere a un dispositivo de tratamiento de sangre con las características de la reivindicación 13. Después se prevé que un dispositivo de tratamiento de sangre se componga de un circuito de sangre extracorpórea y un circuito de dializado, en cuyo caso el circuito de sangre y el circuito de dializado están separados uno de otro de manera semipermeable por al menos un filtro, y un dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 12.

Otras particularidades y ventajas and explicarse ahora por medio de un ejemplo de realización representado más detalladamente en el dibujo.

La Fig. 1 muestra una representación esquemática de un dispositivo para el balance y la regulación de sodio,

La Fig. 2a muestra un diagrama con representación de la progresión de concentración de sodio de un paciente simulado con una revolución según la invención,

La Fig. 2b muestra un diagrama con representación de la progresión de concentración de potasio de un paciente simulado con regulación según la invención,

La Fig. 3 muestra un diagrama con representación de las curvas de medición para la regulación del balance de cero sodio y

La Fig. 4 muestra un diagrama con representación de las curvas de medición para la extracción controlada de sodio.

La Fig. 1 muestra un dispositivo 10 para la determinación y regulación de la concentración de al menos una sustancia disuelta en un circuito fluido, en particular para la regulación, el balance y la indicación de sodio, el cual comprende además del circuito de dializado 14, el cual comprende a un primer circuito parcial 14, los componentes necesarios de una unidad de detección 20 con un primero y un segundo medio 22, 24 diseñados como dispositivos de medición 22, 24 para la determinación de la conductividad compensada con temperatura, corriente arriba y corriente abajo de la máquina de diálisis 60, así como también un dispositivo, que no se representa más detalladamente, para la determinación exacta del flujo de dializado (cámara de balance, medidor de flujo, etc.). La unidad de detección 20 comprende además una unidad de regulación y medios para regulación de almacenamiento, que no se representan más detalladamente, de la unidad de regulación que hacen posible una unidad de determinación para la determinación dinámica de sodio en el segundo circuito parcial que se compone del circuito de sangre extracorpóreo 12a y el circuito de sangre vascular 12b. También puede preverse fundamentalmente que la construcción de la unidad de detección 20 y de la unidad de regulación se efectúe separadamente.

5 Los datos de los sensores de conductividad 22, 24 se registran y se tratan por parte de la unidad de detección 20 y se calculan los valores para la concentración de sodio en plasma, así como también el balance de sodio. La entrada de datos y parámetros de usuario para la regulación, así como la salida de los datos calculados se efectúan por medio de la interfaz de usuario 30. La unidad de detección 20 contiene además otros medios de regulación que transfieren continuamente valores asignados a la unidad de dosificación 40 para el concentrado de diálisis con base en los datos de medición y los datos del usuario.

10 Se proporciona además un dispositivo de almacenamiento 50 para el almacenamiento de un valor asignado inicial para el sodio en plasma, con una tarjeta de chip que es capaz de insertarse en el dispositivo de almacenamiento 50. Esta tarjeta de que puede ser una tarjeta de paciente y puede proporcionar, por ejemplo, los valores estándar almacenados del paciente.

15 La unidad de determinación de la unidad de detección 20 tiene un modelo de regulación que comprende el comportamiento de las sustancias disueltas en el segundo circuito parcial 12a y 12b, el comportamiento de transferencia de sustancias disueltas a través de la membrana semipermeable de la máquina de diálisis 60, así como también sus valores de cambio en el tiempo y/o de arranque inicial para el promedio iterativo de valor asignado. En tal caso se prevé que la unidad de determinación pueda adaptarse dinámicamente y asuma, por ejemplo, cambios en las condiciones de límite tales como desplazamientos en concentración.

Para el modelo de regulación se aplica fundamentalmente que se depositan las siguientes regularidades o que el modelo de regulación se basa en las siguientes regularidades y se equipa con los medios de cálculo correspondiente:

20 el balance de masa respecto de la corriente de un electrólito (= caudal de masa por unidad de tiempo)  $J_b$  del paciente es o puede escribirse para el flujo de electrólito al lado del paciente:

$$\Delta J_b = (Q_b - Q_f)c_{bo} - Q_b c_{bi} = Q_b(c_{bo} - c_{bi}) - Q_f c_{bo}$$

(ecuación 1)

La corriente de electrólito  $J_d$  del lado de dializado es:

$$\Delta J_d = (Q_d + Q_f)c_{do} - Q_d c_{di} = -Q_d(c_{di} - c_{do}) + Q_f c_{do}$$

25 donde  $c_{bi}$  y  $c_{bo}$  son las concentraciones de lado de sangre de un electrólito antes o después de la máquina de diálisis 60,  $c_{di}$  y  $c_{do}$  son las concentraciones correspondientes del lado de dializado,  $Q_b$  y  $Q_f$  son el flujo de sangre o la velocidad de UF y  $Q_d$  es el flujo de dializado, incluyendo el flujo sustituto.

La sangre y el dializado se conectan por medio de las membranas de la máquina de diálisis de modo que debe aplicarse lo siguiente debido al mantenimiento de masa en el estado estacionario:

30 
$$\Delta J_b + \Delta J_d = 0.$$

Por lo tanto, para el balance de masas o el balance de electrólito instantáneo al lado del paciente en la diálisis resulta, expresado por magnitudes del lado del dializado:

$$\Delta J_b = Q_d c_{di} - (Q_d + Q_f)c_{do} = Q_d(c_{di} - c_{do}) - Q_f c_{do}$$

(ecuación 3)

35  $\Delta J > 0$  significa que un electrólito se transfiere al paciente;  $\Delta J < 0$  significa que se extrae del mismo.

Para la división de la porción difusa, en términos simplificados se supone que el transporte por convección a través de la ultrafiltración no influye la concentración de salida en la máquina de diálisis 60. Esta suposición se satisface muy bien para pequeñas moléculas y iones en general.

Luego, se aplica para el balance de electrólito difuso instantáneo:

$$\Delta J_{diff} = Q_d (c_{di} - c_{do})$$

(ecuación 4)

5 Tiene que tomarse en cuenta en el cálculo del balance de electrólito que entre la entrada de dializado fresco con la concentración  $c_{do}$  pasa un tiempo de retraso  $t_f$ . Éste depende de la hidráulica de la máquina, el volumen de la máquina de diálisis y el flujo del dializado.

La cantidad de electrólito transferida entre el dializado y el paciente se obtiene por integración tomando en cuenta el tiempo de retraso (balance acumulativo tomando en cuenta el tiempo de retraso):

$$M_{diff}(t) = \int_{\tau=0}^t \Delta J_{diff}(\tau) d\tau = \int_{\tau=0}^t c_{di}(\tau - t_f) Q_d(\tau - t_f) d\tau - \int_{\tau=0}^t c_{do}(\tau) Q_d(\tau) d\tau$$

$$M_{ges}(t) = M_{diff}(t) - \int_{\tau=0}^t c_{do}(\tau) Q_f(\tau) d\tau$$

(ecuación 5)

10 Si el volumen de distribución  $V$  del paciente es conocido, puede estimarse en cualquier momento en el modelo 1-pool en qué cantidad  $dc_{pat}$  ha cambiado la concentración media de electrólito en el paciente. Este cambio también habría de observarse en el plasma de paciente después de un tiempo suficiente de equilibrio (cambio de concentración en el paciente):

$$dc_{pat}(t) = \frac{M_{Diff}(t)}{V}$$

15 (ecuación 6)

La corriente difusiva  $\Delta J_{j,diff}$  de un tipo de iones  $j$  entre la sangre y el dializado se determina por la diferencia de concentración entre la sangre y el dializado, corregida por el factor de Donnan  $\alpha_j$  específico para la sustancia y el acceso  $D_j$  específico para la sustancia (corriente de difusión entre la sangre y el dializado):

$$\Delta J_{j,diff}(t) = Q_d (c_{j,di}(t) - c_{j,do}(t)) = D_j \left( \frac{c_{j,di}(t)}{\alpha_j} - c_{j,bi}(t) \right)$$

20 (ecuación 7)

La corriente de difusión conduce a un cambio de concentración en el paciente que depende además de la cantidad específica para la sustancia y del tamaño de los compartimientos en los cuales se distribuye la sustancia.

25 Puesto que en lo sucesivo la progresión de concentración en el paciente se usa solamente para una corrección de conductividad al lado del dializado, es posible una buena aproximación en el modelo 1-pool en el marco de la exactitud requerida.

En este modelo,  $\Delta J_{j,diff}$  en el paciente con un volumen de distribución  $V$  conduce a un cambio de concentración diferencial  $dc_{j,bi}$ :

$$dc_{j,bi} = \frac{\Delta J_{j,diff}}{V} dt$$

30 Por lo tanto, puede calcularse continuamente la progresión en el tiempo de la concentración en el paciente  $c_{j,bi}$  a una concentración de partida conocida  $c_{j,o}$  (cálculo de la progresión de la concentración de iones en el paciente):

$$c_{j,bi}(t_0) = c_{j,0}$$

$$c_{j,bi}(t_n) = c_{j,bi}(t_{n-1}) + \frac{\Delta J_{j,diff}(t)}{V}(t_n - t_{n-1}).$$

(ecuación 8)

5 La concentración de sodio en plasma puede calcularse con base en una medición de la conductividad del dializado corriente arriba y corriente abajo de la máquina de diálisis 60, de la dialisancia D, así como las influencias del dializado, el sustituto y la ultrafiltración. En particular, a la conductividad de plasma se aplica:

$$\sigma_{bi} = \sigma_{di} + \frac{Q_d + Q_f + Q_s}{D}(\sigma_{do} - \sigma_{di})$$

(ecuación 9)

10 Los resultados de la regulación, así como los ajustes de usuario antes de iniciar o durante la regulación pueden almacenarse interna o externamente (tarjeta de paciente, red con sistema de base de datos) de manera individual para el paciente.

En términos generales, la conductividad  $\sigma$  compensada por temperatura de una solución es una función de la concentración de todos sus componentes. En el intervalo de la concentración que ocurre en el dializado, esta puede ser aproximada como una combinación lineal de las concentraciones de sus componentes esenciales (representación general de la conductividad como una función de las concentraciones de sustancias):

$$\sigma = f(c_{Na^+}, c_{K^+}, \dots) = \sum_j c_j \gamma_j + \sigma_{ofs}$$

15

(ecuación 10)

Aquí,  $c_j$  representa las concentraciones de ion y  $\gamma_j$  representa sus conductividades molares conocidas para las composiciones típicas de dializado, y  $\sigma_{ofs}$  representa la compensación de la linealización. Puesto que tiene que asegurarse la neutralidad de carga

$$\sum_j c_j z_j = 0$$

20

( $z_j$  valencia del ion  $j$ )

puede eliminarse la concentración de los iones cloruro con  $z^{Cl^-} = -1$ :

$$c_{Cl^-} = \sum_{j \neq Cl^-} c_j \gamma_j \Rightarrow \sigma = \sum_{j \neq Cl^-} c_j (\gamma_j + z_j \gamma_{Cl^-}) + \sigma_{ofs}$$

25 En una composición típica de dializado, ésta aplica por lo tanto a la conductividad (conversión linealizada entre la concentración de sustancia y la conductividad) con

$$\tilde{\gamma}_j = \gamma_j + z_j \gamma_{Cl^-}$$

$$\sigma = c_{Na^+} \tilde{\gamma}_{Na^+} + c_{K^+} \tilde{\gamma}_{K^+} + c_{Ca^{2+}} \tilde{\gamma}_{Ca^{2+}} + c_{Mg^{2+}} \tilde{\gamma}_{Mg^{2+}} + c_{Bi^{2-}} \tilde{\gamma}_{Bi^{2-}} + c_{Ac^-} \tilde{\gamma}_{Ac^-} + c_{Glu} \tilde{\gamma}_{Glu} + \sigma_{ofs}$$

(ecuación 11)



Los coeficientes

$$\tilde{\gamma}_j$$

5 pueden determinarse empíricamente a partir de datos de medición. En este caso también son concebibles coeficientes  $\gamma_j < 0$ , por ejemplo, para glucosa y urea lo cual puede atribuirse a que las sustancias no ionogénicas las obstaculizan el movimiento de iones y de esta manera reducen la conductividad.

Por medio de los sensores 22, 24 de conductividad usados en la máquina de diálisis puede determinarse muy exactamente un balance de conductividad.

10 A partir de esta puede estimarse un balance de sodio si el cambio en la concentración de sodio puede calcularse del cambio de conductividad entre la entrada y la salida de la máquina de diálisis. Para este propósito, la contribución del cambio de concentración de los componentes restantes de dializado tiene que estimarse para el cambio de conductividad para cuyo propósito se usa el siguiente modelo como una aproximación:

1. Además de los iones de  $\text{Na}^+$ , así como los iones  $\text{Cl}^-$  implícitamente considerados, los cambios de concentración de los iones  $\text{K}^+$  y  $\text{Bic}^-$  contribuyen esencialmente a la conductividad, puesto que generalmente la concentración de estos iones cambia de la manera más fuerte en los pacientes en el transcurso de una diálisis.

15 2. El cambio de la concentración de los componentes restantes de dializado no tiene una influencia real en el cambio de conductividad, ya sea porque los cambios de concentración son demasiado bajos, o porque los cambios de conductividad efectuados por los cambios de concentración de los componentes individuales se compensan mutuamente entre sí. Por lo tanto, su concentración puede suponerse constante (véase más adelante).

Por lo tanto, con base en la ecuación 11 puede especificarse la conductividad  $\sigma_{di}$  a la entrada de la máquina de diálisis:

20

$$\sigma_{di} = \tilde{\sigma}_{ofs}^{(di)} + \tilde{\gamma}_{\text{Na}^+} c_{\text{Na}^+}^{(di)}$$

donde

$$\tilde{\sigma}_{ofs}^{(di)} = c_{\text{K}^+}^{(di)} \tilde{\gamma}_{\text{K}^+} + c_{\text{Ca}^{++}}^{(di)} \tilde{\gamma}_{\text{Ca}^{++}} + c_{\text{Mg}^{++}}^{(di)} \tilde{\gamma}_{\text{Mg}^{++}} + c_{\text{Bic}^-}^{(di)} \tilde{\gamma}_{\text{Bic}^-} + c_{\text{Ac}^-}^{(di)} \tilde{\gamma}_{\text{Ac}^-} + c_{\text{Glu}}^{(di)} \tilde{\gamma}_{\text{Glu}} + \sigma_{ofs}$$

La  $\tilde{\sigma}_{ofs}$  constante contiene la contribución de todos los componentes del dializado fresco, excepto  $\text{Na}^+$ . Esto es válido de manera análoga para la conductividad  $\sigma_{do}$  a la salida de la máquina de diálisis:

25

$$\sigma_{do} = \tilde{\sigma}_{ofs}^{(do)} + \tilde{\gamma}_{\text{Na}^+} c_{\text{Na}^+}^{(do)}$$

Según las suposiciones anteriores,

$$\tilde{\sigma}_{ofs}^{(do)}$$

puede escribirse como

$$\tilde{\sigma}_{ofs}^{(do)} = \tilde{\sigma}_{ofs}^{(di)} + \Delta\sigma_{do}$$

30 La contribución del cambio de concentración de  $\text{K}^+$  y  $\text{Bic}^-$  se encuentra contenida luego en  $\Delta\sigma_{do}$  (compensación por conductividad a la salida del dializador):

$$\Delta\sigma_{do}(t) = -\frac{1}{Q_d}(\Delta J_{K,diff}(t)\bar{\gamma}_K + \Delta J_{Bic^-,diff}(t)\bar{\gamma}_{Bic^-})$$

(ecuación 12)

- 5 A este respecto,  $\Delta J_{j,diff}$  puede determinarse de manera iterativa por medio de la ecuación 8 y la ecuación 7, en cuyo caso  $j$  es representativo de K y Bic<sup>-</sup>. Emplear las concentraciones de sodio de las expresiones anteriores para  $\sigma_{di}$  y  $\sigma_{do}$  en la ecuación 5 da lugar luego, suponiendo que las concentraciones de Bic y K no cambian en el tiempo  $t_r$ , para el balance difuso de sodio (balance difuso de sodio con base en la conductividad), a:

$$M_{diff}^{(Na)}(t) = \frac{1}{\gamma_{Na^+}} \left[ \int_{\tau=0}^t \sigma_{dr}(\tau-t_f) Q_d(\tau-t_f) d\tau - \int_{\tau=0}^t \sigma_{do}(\tau) - \Delta\sigma_{do}(\tau) Q_d(\tau) d\tau \right] = M_{diff}^{(LF)}(t) + M_{diff}^{(IC)}(t)$$

$$M_{diff}^{(IC)}(t) = \frac{1}{\gamma_{Na^+}} \left[ \int_{\tau=0}^t \Delta\sigma_{do}(\tau) Q_d(\tau) d\tau \right]$$

$$M_{diff}^{(LF)}(t) = \frac{1}{\gamma_{Na^+}} \left[ \int_{\tau=0}^t \sigma_{di}(\tau-t_f) Q_d(\tau-t_f) d\tau - \int_{\tau=0}^t \sigma_{do}(\tau) Q_d(\tau) d\tau \right]$$

(ecuación 13)

Por lo tanto, el balance difuso de sodio puede descomponerse en un balance de conductividad

10  $M_{diff}^{(LF)} \bar{\gamma}_{Na^+}$ ,

que se determina directamente de la medición de conductividad antes y después de la máquina de diálisis 60 y en un término de corrección para el intercambio iónico a través de la membrana del dializador

$$M_{diff}^{(IC)} \bar{\gamma}_{Na^+}$$

que se calcula por medio de un módulo de paciente y de dializador.

- 15 Es tarea de la regulación lograr el balance de sodio difuso en el paciente predeterminado por el usuario al final de la diálisis. Cuando se usa la hipótesis de setpoint, la meta es una diálisis isonatémica; es decir, un balance de sodio cero. Si debe desviarse del balance de cero, el usuario puede predeterminar inicialmente una cantidad adicional de sodio

$$M_{(diff)}^{(usuario)}(t_{fin})$$

- 20 que debe transferirse por difusión hasta el final del tratamiento.  $M_{(diff)}^{(usuario)}$  es >0, si el paciente debe suministrarse NaCl, <0 si debe extraerse NaCl del paciente. La regulación de sodio distribuye la cantidad linealmente en un lapso hasta de 30 minutos antes del final del tiempo UF ( $t_{fin} = t_{UF} - 30 \text{ min}$ ):

$$M_{(diff)}^{(usuario)}(t) = \begin{cases} M_{(diff)}^{(usuario)}(t_{fin}) \cdot \frac{t-t_{fin}}{t_{fin}} & t \leq t_{fin} \\ M_{(diff)}^{(usuario)}(t_{fin}) & t > t_{fin} \end{cases}$$

(ecuación 14)

- 25 A este respecto se supone que esta transferencia adicional de sodio no influye en el intercambio de los otros iones, incluso si la regulación para la realización difiere de aquellos ajustes de concentración que fueron hechos para lograr el balance de sodio cero.

Para lograr la meta de balancear, la regulación tiene que cumplir dos condiciones:

1. El flujo difuso de sodio entre el paciente y el dializado (véase ecuación 4) tiene que desaparecer. Tomando en cuenta un tiempo de corrida de dializado  $t_f$  entre los dos sensores de conductividad y la compensación de conductividad para el desplazamiento de los iones, este es equivalente a la demanda, que se aplica

5

$$\sigma_{do}(t) - \Delta\sigma_{do}(t) = \sigma_{di}(t - t_f)$$

2. Al mismo tiempo, la especificación del usuario para el balance difuso debe satisfacerse en cualquier momento, en cuyo caso también tiene que balancearse un desbalance acumulado. Por lo tanto, adicionalmente tiene que aplicarse (cf. Ecuación 13):

$$M_{(diff)}(t) = M_{(diff)}^{(usuario)}(t)$$

10 Estos requisitos se realizan en la unidad de determinación o en el modelo de regulación mediante un controlador PI con un desfase temporal. Éste calcula primero a partir de la conductividad medida la conductividad asignada que debe establecerse actualmente:

$$\sigma_{Soll}(t) = \sigma_{di}(t - t_f) + F_2 \tilde{\gamma}_{Na^+} \left( (\sigma_{do}(t) - \Delta\sigma_{do}(t)) - \sigma_{di}(t - t_f) \right) - F_1 (M_{diff}(t) - M_{diff}^{(User)}(t))$$

(ecuación 15)

15 El tiempo de retraso  $t_f$  se determina de tal manera que el elemento de volumen que se encuentra actualmente en la celda de conductividad 24 dispuesta corriente abajo se ha encontrado antes del tiempo  $t_f$  en la celda de conductividad 22 dispuesta corriente arriba. La variable de control del controlador en la ecuación 15 depende, por lo tanto, de la conductividad medida a la entrada y a la salida del dializador, así como de los términos de corrección de un modelo cuyos parámetros se fijan inicialmente. F1 y F2 son constantes de controlador que pueden determinarse empíricamente o analíticamente con métodos de la teoría de sistemas que son conocidos por el experto en la materia de modo que resulta una conducta controladora tan buena como es posible, principalmente con respecto a la respuesta repentina.

20

El cálculo de una conductividad equivalente en el plasma  $\sigma_{bi}$  se efectúa primero a partir de la conductividad medida, antes y después del dializador 60 según la ecuación 9.

25 La concentración de sodio se calcula luego a partir de esto como la inversión de la ecuación 11 (cálculo de sodio en plasma):

$$c_{Na^+} = \frac{1}{\tilde{\gamma}_{Na^+}} \left( \sigma_{bi} - c_{K^+} \tilde{\gamma}_{K^+} - c_{Ca^{2+}} \tilde{\gamma}_{Ca^{2+}} - c_{Mg^{2+}} \tilde{\gamma}_{Mg^{2+}} - c_{BiC^-} \tilde{\gamma}_{BiC^-} - c_{Ac^-} \tilde{\gamma}_{Ac^-} - c_{Glu} \tilde{\gamma}_{Glu} - \sigma_{Ofs} \right)$$

(ecuación 16)

30 A este respecto, las concentraciones de potasio y carbonato se estiman tal como se describen la ecuación 8 por medio de un modelo de paciente 1-pool. Para los demás componentes del dializado se suponen constantes las siguientes concentraciones:

$$c_{Ca^{2+}} = 1,2 \text{ mmol/l}, c_{Mg^{2+}} = 0,5 \text{ mmol/l}, c_{Ac^-} = 2,0 \text{ mmol/l}, c_{Glu} = 1,2 \text{ g/l}$$

35

Para poder iniciar la siguiente diálisis, ya antes del inicio con el sodio de dializado  $c_{di}^{(ZBal)}$  que es necesario para este paciente para lograr el balance de sodio cero, este valor puede determinarse por la regulación y puede almacenarse en la tarjeta de paciente al final de la diálisis.

Si el balance de sodio cero difuso se logra,  $c_{di}^{(ZBal)}$  es habitualmente igual al valor asignado de sodio, ajustado al final por parte de la regulación. Sin embargo, es posible que no se haya logrado un balance cero, por ejemplo, debido a que fue seleccionado un desplazamiento de sodio por el usuario o el valor requerido para lograr el balance cero no

pudo ser ajustado dentro de los límites de ventana. Igualmente puede ser que el balance cero se haya logrado ciertamente al final del tratamiento de diálisis, pero que para compensar un desbalance el último valor asignado de sodio difiera del valor que correspondería a un balance de sodio cero.

5 Por lo tanto,  $c_{di}^{(ZBal)}$  es aproximado mediante un modelo: a este respecto se supone de modo simplificado que el paciente puede describirse por un volumen de distribución V que es dializado con respecto a una concentración promedio de dializado  $\langle c_{di} \rangle$  con

$$\langle c_{di} \rangle = \frac{\int_0^T Q_d(t) c_{di}(t) dt}{\int_0^T Q_d(t) dt}$$

(ecuación 17)

De la ecuación 6 y la ecuación 7, despreciando el efecto de Donnan sigue:

$$c_{bi}(t) = \langle c_{di} \rangle + (c_{bi}(0) - \langle c_{di} \rangle) \exp\left(-\frac{D}{V} t\right)$$

$$M_{Diff}(t) = V * (c_{bi}(0) - c_{bi}(t)) - V \left(1 - \exp\left(-\frac{D}{V} t\right)\right) (c_{bi}(0) - \langle c_{di} \rangle)$$

10

Un balance de sodio cero ( $M_{Diff}(t) = 0$ ) se logra exactamente cuando

$$c_{di}^{(ZBal)} = c_{bi}(0)$$

de esto sigue para

$$c_{di}^{(ZBal)}$$

$$c_{di}^{(ZBal)} = \langle c_{di} \rangle - \frac{M_{Diff}(t)}{V \left(1 - \exp\left(-\frac{D}{V} t\right)\right)}$$

15

(ecuación 18)

20 Por lo tanto, de la ecuación 18 puede determinarse el valor asignado del contenido de sodio del dializado para diálisis isonatémica y puede almacenarse en la tarjeta del paciente. La unidad de detección 20 y el dispositivo de almacenamiento 50 al cual puede insertarse la o las tarjetas de paciente se conectan a medios de intercambio de datos para este propósito.

20

25 El usuario predetermina la zona de regulación antes del inicio de la diálisis. Esta puede ser un valor para el sodio de dializado usual para el centro, un valor estimado para el sodio de dializador requerido para lograr un estado isonatémico, una medición de laboratorio del sodio del paciente o un valor determinado por la regulación a partir de tratamientos anteriores. Por razones de seguridad, la regulación se permite solamente para desviarse desde este valor durante el tratamiento dentro del intervalo de tolerancia fijado, por ejemplo, +/-5 % sin demanda del usuario. Si se requieren desviaciones más grandes del valor predeterminado para lograr la isonatremia, se le exige al usuario que haga cambios al valor predeterminado. Además, el volumen de distribución del paciente tiene que introducirse para la aplicación del modelo para la corrección del balance difuso. Éste puede calcularse por medio de una fórmula antropométrica o puede determinarse por medio de bioimpedancia o modelación cinética. Además, se requieren las concentraciones iniciales de bicarbonato y de potasio en el paciente. Éstas pueden provenir de un análisis por medio

30 de un analizador de gas en la sangre, antes del inicio del tratamiento de diálisis.

30

Todos los parámetros requeridos (volumen de distribución, sodio de dializado inicial, valores iniciales para bicarbonato y potasio) frecuentemente son en gran medida iguales para un paciente al inicio del tratamiento de diálisis y, por lo tanto, pueden almacenarse en una tarjeta de paciente y pueden leerse al inicio del tratamiento de una manera automatizada.

5 Después del inicio del tratamiento, el flujo de dializado y la conductividad se determinan corriente arriba y corriente abajo del dializador 60. Además, el cálculo de la concentración actual de bicarbonato y de potasio se efectúa según la ecuación 7 y la ecuación 8, en cuyo caso se supone que el margen de potasio corresponde al margen de sodio y que el margen de bicarbonato corresponde a 70% del margen de sodio. El margen de sodio del flujo de sangre se estima hasta la presencia de la primera medición de margen (después de aproximadamente 20 min).

10 A partir de estos datos se efectúa luego, según la reivindicación 12 y la reivindicación 13, el cálculo del balance de conductividad y del término de corrección para el intercambio iónico y, por lo tanto, para el balance de sodio.

15 La conductividad de dializado, medida corriente arriba y corriente abajo, el balance de sodio y el término de corrección para la conductividad de dializado corriente abajo del dializador 60 (véase la ecuación 12) son luego las magnitudes de ingreso para la regulación de sodio de acuerdo con la ecuación 15. La conductividad asignada, determinada de esta manera, se convierte finalmente en un valor asignado para el sodio del dializado tomando en cuenta la composición del concentrado de diálisis y este valor predefinido se trasmite a la unidad de dosificación 40.

20 Las Figs. 2a y 2b muestran las progresiones de la concentración de sodio y de potasio durante un tratamiento de diálisis para un paciente artificial que fue simulado por un contenedor con 20 l de solución salina usando la regulación de acuerdo con la invención para la concentración de sodio. A este respecto, las concentraciones iniciales en el paciente son de 6 mmol/l de potasio y 130 mmol/l de sodio, para el dializado 2 mmol/l de potasio y 145 mmol/l de sodio. La regulación según la invención se adapta a la composición de dializado de manera que la concentración de sodio cambie tampoco como sea posible durante la diálisis, tal como se muestra en la figura 2a. La figura 2b muestran la progresión de la concentración de potasio en el paciente, en cuyo caso la línea continua representa valores medidos y la línea discontinua representa los valores calculados por el modelo. Una regulación que solamente mantiene constante la conductividad del dializado compensaría la pérdida de aproximadamente 3,5 mmol/l de potasio suministrando aproximadamente 4,5 mmol/l de sodio en el presente ejemplo, lo cual daría lugar a un incremento no deseado en la concentración de sodio en el paciente. La regulación según la invención mantiene aproximadamente constante la concentración de sodio en el paciente, aunque las concentraciones de sodio de potasio en el dializado difieran en gran medida de aquellas en la sangre del paciente al inicio de la diálisis.

30 La Fig. 3 muestra un experimento de laboratorio in vitro para regulación de balance de sodio cero usando la compensación para el intercambio de potasio y bicarbonato. El valor asignado de la regulación se muestra para el sodio de dializado (curva inferior, escala a mano izquierda) así como la progresión medida de la conductividad en el paciente modelo (curva superior, escala a mano derecha). El paciente modelo (volumen de distribución 10 l) tenía al inicio una conductividad de 14,6 mS/cm. Sin compensación, por lo tanto, en la composición presente de dializado la regulación habría establecido un sodio en dializado de aproximadamente 146 mmol/l y mantenido constante la conductividad. Transferida a un paciente, en este caso la caída de conductividad debido a la pérdida de potasio y a la ingestión de bicarbonato se habría compensado con un suministro de sodio de modo que el sodio final habría estado mucho más alto que el sodio inicial.

40 Usando la compensación, la regulación establece un valor de sodio mucho más bajo ya al inicio del tratamiento y lo mantiene constante en gran medida. La caída en la conductividad del paciente corresponde a la situación en que el valor del sodio en plasma realmente permanece constante, pero la conductividad del plasma disminuye por la pérdida de potasio y la ingestión de bicarbonato.

45 La Fig. 4 muestra un experimento de laboratorio in vitro para la extracción definida por el usuario de NaCl. En contraste con el estado de la técnica, según el cual solamente es posible la regulación del sodio en plasma a un valor predefinido, el usuario puede ordenar cambios relativos al valor de corriente actual del sodio en plasma; es decir, indicar que tanto debe desviarse de la isonatremia. Para este propósito, el volumen de distribución del paciente tiene que ingresarse o leerse de un portador de datos. Además, la duración del tratamiento tiene que indicarse típicamente como la duración de la ultrafiltración. El usuario puede indicar ahora un valor asignado para el cambio de concentración de sodio en mmol/l. Igualmente, se necesitan los valores iniciales de potasio y de carbonatos para que pueda realizarse la corrección del balance descrita antes.

50 Esta se distribuye linealmente luego por parte de la regulación durante el tratamiento planificado, tal como igualmente se ha descrito anteriormente. A este respecto, en la progresión del tratamiento, automáticamente se toman en cuenta cambios del margen y de los cambios en la conductividad causados por el intercambio iónico. Esto conduce a un tratamiento con un gradiente de difusión en gran medida constante entre el plasma y el dializado. Como alternativa, el usuario también puede predefinir una cantidad total de sodio que debe extraerse del paciente o suministrarse al paciente durante la diálisis mediante ultrafiltración y mediante difusión. Esto es útil para aplicaciones en las cuales la ingestión de sodio entre las diálisis se conoce exactamente gracias a la dieta.

La Fig. 4 muestra un experimento de laboratorio in vitro para la extracción de NaCl definida por el usuario (especificación del usuario 4,5 mmol/l) de un paciente modelo (solución de NaCl, volumen de distribución 10 l). A este respecto, la curva que se extiende en el fondo en la parte a mano izquierda ilustra el valor asignado de la regulación para el sodio en dializado y la curva que se extiende en la parte superior ilustra la extensión medida de la conductividad en el paciente modelo. No se llevó a cabo una compensación para el intercambio iónico en el experimento de modo que la progresión del sodio de dializado establecida por la regulación fue causada solamente por el algoritmo para lograr el desplazamiento de concentración. El valor constante del sodio de dializado a aproximadamente 3500 s es realizado de manera que en este momento de tiempo se haya logrado el extremo inferior de la zona de regulación. Solamente a los 5000 s se desplazó este por el usuario hacia concentraciones de sodio más bajas de modo que como consecuencia se efectuó una "recuperación" de la extracción de sodio planificada.

**REIVINDICACIONES**

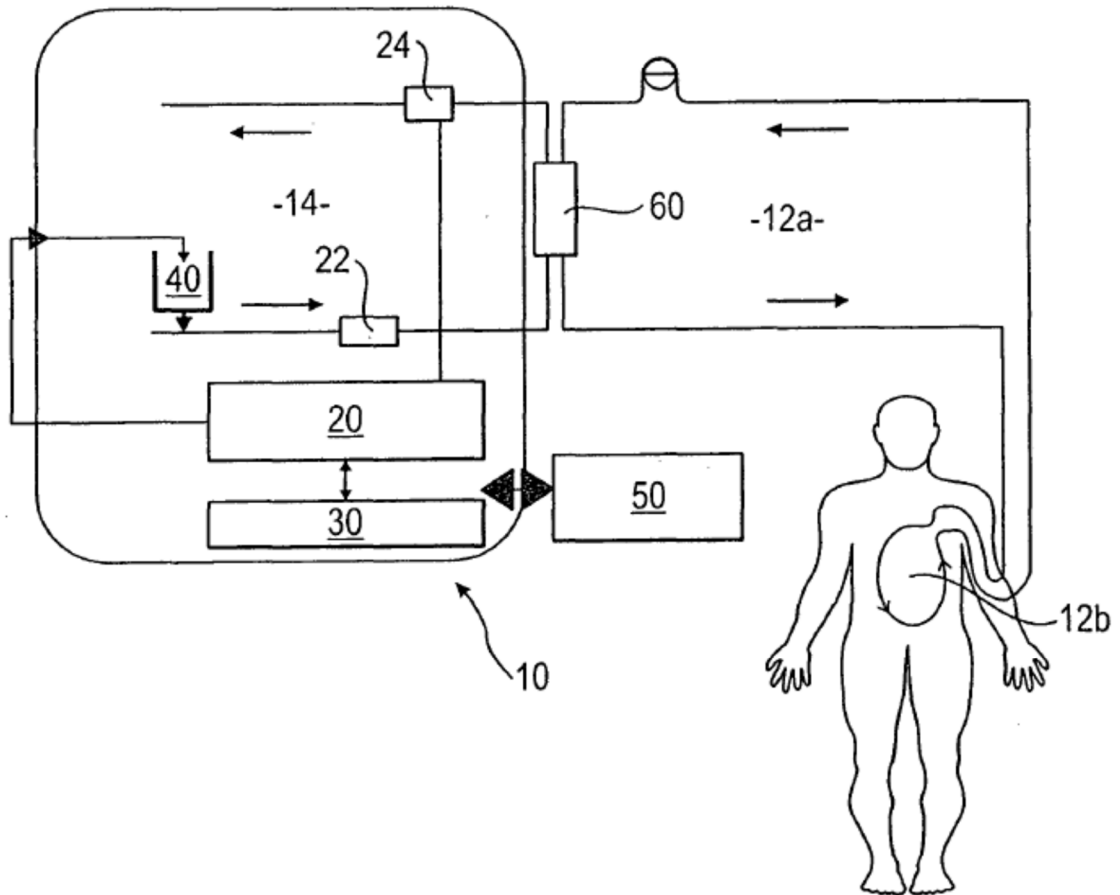
1. Dispositivo (10) para la determinación y regulación de la concentración de al menos una sustancia disuelta en un circuito fluido, en el cual el circuito de fluido se compone de un circuito extracorpóreo de sangre (12a) y un circuito de dializado (14) con al menos un filtro (60), que separa de manera semipermeable los circuitos parciales (12a, 14), en cuyo caso el dispositivo tiene una unidad de detección (20) con al menos un medio (24), con el cual una diferencia de concentración de al menos una primera sustancia disuelta puede determinarse antes y después del filtro (60) en el circuito de dializado (14), indirecta y/o directamente por la unidad de detección (20), y en cuyo caso el dispositivo tiene una unidad de regulación para la regulación de la concentración de la al menos una sustancia disuelta en el circuito de fluido, caracterizado porque
- 5 el dispositivo tiene además una unidad de determinación que determina la influencia de al menos una segunda sustancia disuelta que no es idéntica a la al menos una primera sustancia disuelta en la determinación de la diferencia de concentración hecha por los medios (24) de la unidad de detección (20) usando un modelo y que calcula la diferencia de concentración de al menos una primera sustancia disuelta antes y después del filtro (60) en el circuito de dializado (14).
- 15 2. Dispositivo (10) según la reivindicación 1, caracterizado porque la unidad de regulación comprende medios de regulación y medios de almacenamiento, en cuyo caso el valor verdadero de la diferencia de concentración determinada de la al menos una primera sustancia disuelta en el circuito de dializado (14) puede calibrarse por los medios de regulación con respecto a un valor asignado para la concentración o para el cambio de concentración de esta sustancia en el circuito extracorpóreo de sangre (12 a) o en el circuito vascular de sangre (12 b) y la concentración de la al menos una primera sustancia disuelta en el circuito de dializado (14) puede regularse a un valor asignado por medio de los medios de regulación; o un valor deseado para la concentración de esta sustancia en el circuito de dializado (14) corriente arriba del filtro (60) puede determinarse por los medios de regulación a partir del valor verdadero de la diferencia de concentración determinada de la al menos una primera sustancia disuelta en el circuito de dializado (14) antes y después del filtro (60) y la concentración de la al menos una primera sustancia disuelta en el circuito de dializado (14) corriente arriba del filtro (60) puede regularse a este valor asignado por medio de la unidad de regulación.
- 20 3. Dispositivo (10) según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la unidad de detección (20) en adición al primer medio (24) tiene al menos un segundo medio (22) con el cual la diferencia de concentración de la al menos una primera sustancia disuelta puede determinarse indirectamente y/o directamente por la unidad de detección (20) antes y después del filtro (60) en el circuito de dializado (14), en cuyo caso un medio (22) se encuentra dispuesto corriente arriba y un medio (24) se encuentra dispuesto corriente abajo del filtro (60).
- 25 4. Dispositivo (10) según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el primero y/o el segundo medio (22, 24) incluyen sensores de conductividad o están hechos como tales.
- 30 5. Dispositivo (10) según la reivindicación 4, caracterizado porque la unidad de detección (20) no tiene otros medios con los cuales la concentración del al menos una sustancia disuelta pueda determinarse en el circuito de sangre (12a); o porque el valor asignado para la concentración de la al menos una sustancia disuelta puede determinarse en el circuito de dializado (14) corriente arriba del filtro (60).
- 35 6. Dispositivo (10) según la reivindicación 4 o 5, caracterizado porque la concentración de la al menos una primera sustancia disuelta puede calcularse indirectamente por la conductividad determinada por medio del primero y/o del segundo medio (22, 24) por medio de la unidad de regulación.
- 40 7. Dispositivo (10) según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la concentración de la al menos una primera sustancia disuelta puede regularse al valor asignado en el circuito de dializado (14) corriente arriba del filtro (60) por medio de los medios de regulación.
- 45 8. Dispositivo (10) según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la concentración de la al menos una primera sustancia disuelta puede regularse a un segundo valor asignado que difiere del valor asignado en el circuito de dializado (14) corriente arriba del filtro (60) por medio de los medios de regulación.
9. Dispositivo (10) según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la regulación puede limitarse solamente a un margen de fluctuación predefinido en el primero o en el segundo circuito parcial (12a, 14), preferiblemente dentro de  $\pm 5\%$  del valor asignado.
- 50 10. Dispositivo (10) según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque un dispositivo de almacenamiento (50) se proveen para el almacenamiento de un valor asignado inicial para la sustancia disuelta, en cuyo caso el dispositivo de almacenamiento (50) incluye preferiblemente un medio de almacenamiento extraíble.
11. Dispositivo (10) según la reivindicación 10, caracterizado porque el dispositivo de almacenamiento (50) está conectado con la unidad de regulación.

12. Dispositivo (10) según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el dispositivo es un componente de una máquina de diálisis; y/o porque la sustancia disuelta representa iones de sodio.

5 13. Dispositivo de tratamiento de sangre que se compone de un circuito extracorpóreo de sangre (12a) y un circuito de diálisis (14), en cuyo caso el circuito de sangre (12a) y el circuito de diálisis (14) están separados uno de otro por al menos un filtro (60) de una manera semipermeable, y un dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12.

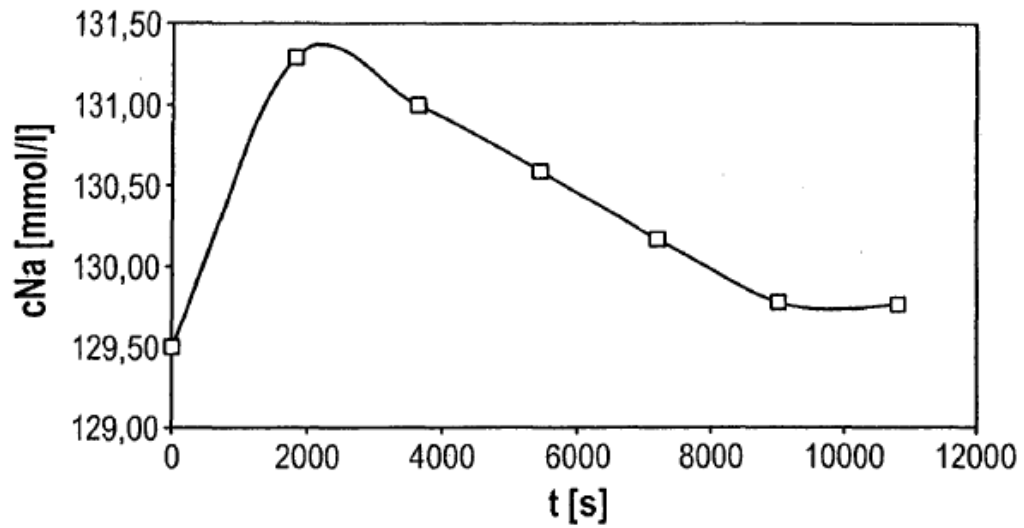


Fig. 1



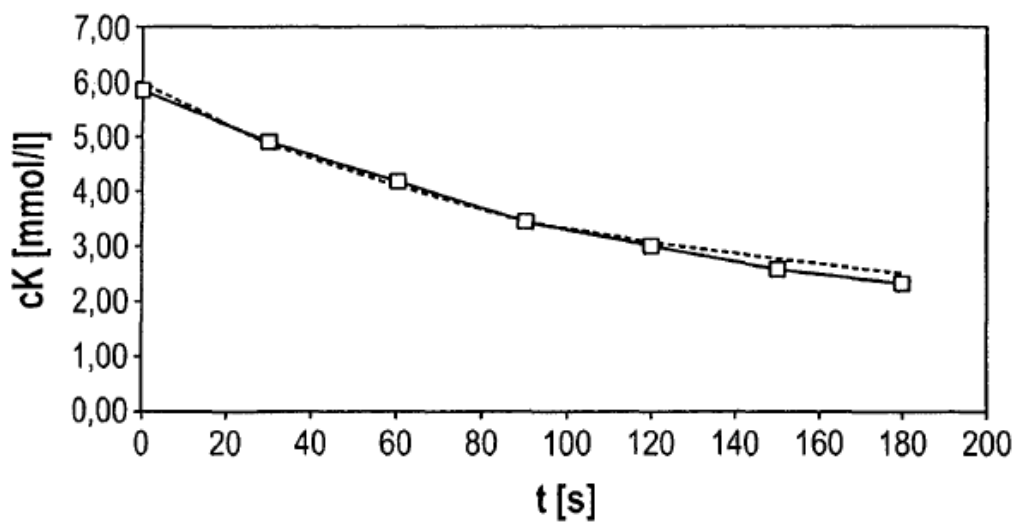
**Fig. 2a**

Concentración de sodio

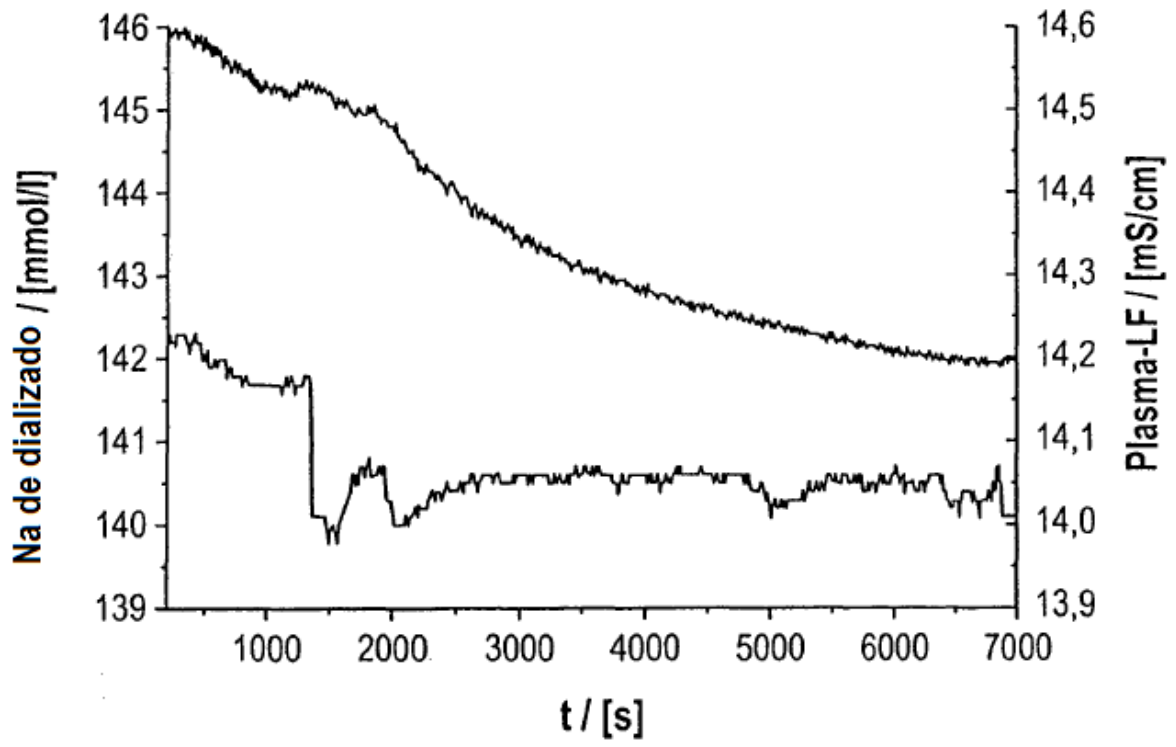


**Fig. 2b**

Concentración de potasio



**Fig. 3**



**Fig. 4**

