

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 521**

51 Int. Cl.:

**A61M 1/16** (2006.01)

**A61M 1/36** (2006.01)

**A61M 1/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2012 PCT/EP2012/059520**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12163737**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2012 E 12722160 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 2714124**

54 Título: **Aparato para el tratamiento de la sangre, adaptado para conservar partes de este**

30 Prioridad:

**27.05.2011 US 201161490633 P**  
**27.05.2011 SE 1150493**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.02.2019**

73 Titular/es:

**GAMBRO LUNDIA AB (100.0%)**  
**P.O. Box 10101**  
**220 10 Lund, SE**

72 Inventor/es:

**HERTZ, THOMAS;**  
**HOLMER, MATTIAS;**  
**JÖNSSON, LENNART;**  
**WIESLANDER, ANDERS y**  
**JEPSSON, HELENA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 700 521 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**

Aparato para el tratamiento de la sangre, adaptado para conservar partes de este

5 Campo técnico

La presente invención se refiere, en general, a un aparato para el tratamiento de la sangre y a los métodos para conservar partes del aparato para el tratamiento de la sangre.

10 Antecedentes

Los aparatos actuales para el tratamiento de la sangre se utilizan para tratamientos de la sangre extracorpóreos, lo que supone extraer la sangre de un paciente, tratar la sangre y devolver la sangre tratada al paciente. Para este fin, se utiliza un circuito de flujo sanguíneo extracorpóreo (una vía de sangre) que está conectado a un acceso a un vaso sanguíneo del paciente, normalmente a través de uno o más dispositivos de acceso, como agujas o catéteres insertados en un vaso sanguíneo del paciente. Dependiendo del método del tratamiento de la sangre, la sangre puede extraerse del paciente, pasar a través de una unidad de tratamiento sanguíneo (por ejemplo, un dializador) y volver al paciente a través de este u otro dispositivo de acceso a un vaso sanguíneo. De manera simultánea, una vía de fluido extrae un fluido de tratamiento (por ejemplo, fluido reciente de diálisis) de una fuente de fluido, pasa el fluido de tratamiento a través de la unidad de tratamiento sanguíneo, donde se trata la sangre, y desecha el fluido de tratamiento utilizado/gastado en un drenaje. Entre los tratamientos de la sangre extracorpóreos se incluye la hemodiálisis, hemodiafiltración, hemofiltración, etc.

15

20

Durante el tratamiento sanguíneo, es importante que el paciente no se vea expuesto a microorganismos dañinos. Por esta razón, suelen utilizarse unidades de tratamiento sanguíneo nuevas y estériles para cada sesión de tratamiento sanguíneo. Las partes no desechables, como la vía de fluido, suelen desinfectarse de forma regular para impedir el crecimiento microbiano en su interior. Las partes que están en contacto con la sangre, como la vía de sangre y la unidad de tratamiento sanguíneo, suelen sustituirse por partes nuevas cuando haya que tratar a un nuevo paciente, aunque, en algunos casos, la unidad de tratamiento sanguíneo y la vía de sangre pueden reutilizarse para tratar al mismo paciente un tiempo después.

25

30

Dicho uso prolongado requiere que se limpien y desinfecten las partes que hacen contacto con la sangre entre las diferentes sesiones de tratamiento sanguíneo. Con este fin, se han creado varias técnicas que normalmente incluyen el uso de fluidos de limpieza, radiación UV y/o calor para eliminar o matar cualquier microorganismo dañino.

35

Una solución muy conocida es Renalin®, que se ha utilizado durante décadas en las unidades de tratamiento sanguíneo. No obstante, es muy dañino y se debe tener cuidado de haber aclarado todo el Renalin® de la unidad de tratamiento sanguíneo antes de pueda volver a utilizarse.

40

45

En el documento US6022512 se proporciona otro ejemplo de técnica de limpieza, que divulga un método de limpieza y desinfección para tratar las superficies del equipo de hemodiálisis que se exponen a un dializado o a agua purificada. El método comprende el uso de agua hiperácida electrolizada para llevar a cabo la limpieza y desinfección.

50

Las técnicas conocidas pueden limpiar generalmente una vía de sangre o una vía de fluido de un aparato para el tratamiento de la sangre, de modo que pueden reutilizarse varios de sus componentes. Sin embargo, se cree que las técnicas de limpieza actuales pueden mejorarse, en el sentido de que los componentes de hardware requeridos y/o el uso de soluciones de limpieza puedan reducirse, mientras se protege al paciente de microorganismos nocivos y de sustancias tóxicas y se permite el uso prolongado de componentes.

55

Sumario

60 Un objeto de la invención es superar, al menos parcialmente, una o más limitaciones de la técnica anterior. En particular, un objeto es proporcionar un aparato para el tratamiento de la sangre que permita un uso prolongado eficiente de uno o más componentes, al mismo tiempo que se siga evitando que un paciente se infecte con microorganismos dañinos.

65 Por tanto, se proporciona un aparato para el tratamiento de la sangre según lo reivindicado, que está adaptado para conservar una unidad de tratamiento sanguíneo entre sesiones de tratamiento sanguíneo. El aparato para el

tratamiento de la sangre comprende la unidad de tratamiento sanguíneo, una vía de sangre, configurada para hacer pasar la sangre a través de la unidad de tratamiento sanguíneo y suministrar la sangre tratada hacia un vaso objetivo, y una vía de fluido, configurada para hacer pasar el fluido de tratamiento a través de la unidad de tratamiento sanguíneo y suministrar el fluido de tratamiento utilizado/gastado a un drenaje. El aparato para el tratamiento de la sangre está configurado para: i) llevar a cabo una sesión de tratamiento sanguíneo y, por tanto, utilizar la unidad de tratamiento sanguíneo, ii) llenar la unidad de tratamiento sanguíneo con un fluido de conservación que comprende, al menos, un concentrado A de fluido de tratamiento de un tipo que se utiliza para preparar el fluido de tratamiento y que tiene un valor de pH de menos de 4,5, iii) mantener el fluido de conservación en la unidad de tratamiento sanguíneo hasta que se prepare una siguiente sesión de tratamiento sanguíneo, iv) expulsar el fluido de conservación de la unidad de tratamiento sanguíneo al preparar una siguiente sesión de tratamiento sanguíneo, y v) llevar a cabo una siguiente sesión de tratamiento sanguíneo y, por tanto, prolongar el uso de la unidad de tratamiento sanguíneo.

El aparato para el tratamiento de la sangre es ventajoso por que puede impedirse de manera eficaz el crecimiento de microorganismos dañinos manteniendo el fluido de conservación en la unidad de tratamiento sanguíneo, lo que permite el uso prolongado de la unidad de tratamiento sanguíneo. Normalmente, el mantenimiento del fluido de conservación en la unidad de tratamiento sanguíneo se consigue llenando la unidad de tratamiento sanguíneo con el fluido de conservación y manteniendo el fluido de conservación en la unidad de tratamiento sanguíneo hasta que se prepara una sesión de tratamiento sanguíneo posterior. Una ventaja adicional radica en la posibilidad de utilizar concentrados del fluido de tratamiento ya incluidos en el aparato para el tratamiento de la sangre para llevar a cabo la conservación, lo que es rentable y reduce las horas de trabajo de las ocupadas clínicas de diálisis.

El tratamiento sanguíneo también puede configurarse para llenar la vía de sangre con el fluido de conservación y mantener el fluido de conservación en la vía de sangre hasta que se prepare la siguiente sesión de tratamiento sanguíneo. Al preparar la siguiente sesión de tratamiento sanguíneo, el fluido de conservación se expulsa de la vía de sangre. En algunas realizaciones, la unidad de tratamiento sanguíneo y la vía de sangre se instalan como una unidad desechable común.

El aparato para el tratamiento de la sangre también puede configurarse para llenar la vía de fluido con el fluido de conservación y mantener el fluido de conservación en la vía de fluido hasta que se prepare la siguiente sesión de tratamiento sanguíneo. Al preparar la siguiente sesión de tratamiento sanguíneo, el fluido de conservación se expulsa de la vía de fluido.

El fluido de conservación puede tener un valor del pH de menos de 4,5, de menos de 4,0, de menos de 3,0 o de menos de 2,0.

El fluido de conservación puede comprender una solución de electrolitos o una solución de electrolitos con una actividad del agua de menos de 0,97, menos de 0,94, menos de 0,86.

El fluido de conservación puede comprender una solución electrolítica ácida, una solución electrolítica ácida con un valor de pH de menos de 4,5, una solución electrolítica ácida con una actividad del agua de menos de 0,97, una solución electrolítica ácida con un valor de pH de menos de 4,5 y con una actividad del agua de menos de 0,97, o una solución electrolítica ácida que tiene cualquier combinación de los intervalos de pH y de la actividad del agua proporcionados anteriormente.

En algunas realizaciones, el fluido de conservación comprende, al menos, uno de un ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido acético, N-acetilcisteína, ácido ascórbico,  $\alpha$ -cetoglutarato, ácido glucónico o combinaciones de estos.

El fluido de conservación puede comprender un concentrado A de un tipo que se utiliza para preparar el fluido de tratamiento. Tal concentrado A puede comprender un ácido y electrolitos utilizados normalmente para preparar un fluido de tratamiento, exceptuando el bicarbonato.

El ácido puede ser, al menos, uno de un ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido acético, N-acetilcisteína, ácido ascórbico,  $\alpha$ -cetoglutarato, ácido glucónico o combinaciones de estos.

Los electrolitos pueden incluir, entre otros, al menos uno de iones de sodio, iones de calcio, iones de potasio, iones de magnesio e iones de cloruro, o combinaciones de estos.

Este concentrado A puede diluirse hasta cierto punto, dependiendo de las concentraciones originales del componente en el concentrado A.

En un aspecto que no forma parte de la invención reivindicada, el fluido de conservación puede comprender solo electrolitos, por ejemplo, en forma de cloruro de sodio. Dicho fluido de conservación puede proporcionarse a partir de un concentrado A de dos partes proporcionado desde dos recipientes, donde un recipiente contiene cloruro de sodio y el otro recipiente contiene ácido y, opcionalmente, electrolitos adicionales. Utilizando solo el recipiente que

comprende el cloruro de sodio, puede proporcionarse un fluido de conservación que tenga una actividad del agua de menos de 0,97.

5 El aparato para el tratamiento de la sangre puede configurarse para mantener el fluido de conservación en la unidad de tratamiento sanguíneo durante al menos 8 horas, hasta que se prepare la siguiente sesión de tratamiento sanguíneo.

10 Antes de llenar la unidad de tratamiento sanguíneo con el fluido de conservación, el aparato para el tratamiento de la sangre está configurado para descargar un fluido de aclarado a través de la unidad de tratamiento sanguíneo.

El fluido de aclarado puede comprender fluido de tratamiento, agua purificada, solución salina o combinaciones de estos.

15 En algunas realizaciones, antes de llenar la unidad de tratamiento sanguíneo con el fluido de conservación, el aparato de tratamiento sanguíneo está configurado para llenar la unidad de tratamiento sanguíneo con un disolvente de proteínas, mantener el disolvente de proteínas en la unidad de tratamiento sanguíneo durante un período de tiempo predeterminado y expulsar el disolvente de proteínas de la unidad de tratamiento sanguíneo.

20 Antes de llenar la unidad de tratamiento sanguíneo con el fluido de conservación y después de expulsar el disolvente de proteínas, el aparato para el tratamiento de la sangre puede estar configurado para descargar un fluido de aclarado a través de la unidad de tratamiento sanguíneo.

De nuevo, el fluido de aclarado puede comprender fluido de tratamiento, agua purificada, solución salina o combinaciones de estos.

25 El disolvente de proteínas puede comprender una solución que contiene bicarbonato. En algunas realizaciones, el disolvente de proteínas comprende un concentrado de dializado que contiene bicarbonato de un tipo que se utiliza para preparar el fluido de tratamiento que pasa a través de la unidad de tratamiento sanguíneo durante la operación de tratamiento sanguíneo. Opcionalmente, el disolvente de proteínas consiste en concentrado de dializado que contiene bicarbonato de un tipo que se utiliza para preparar el fluido de tratamiento que pasa a través de la unidad de tratamiento sanguíneo durante la operación de tratamiento sanguíneo.

35 El aparato de tratamiento sanguíneo puede comprender además una unidad de procesamiento e instrucciones de procesamiento que, cuando se ejecutan en la unidad de procesamiento, hacen que el aparato de tratamiento sanguíneo llene la unidad de tratamiento sanguíneo con el fluido de conservación y mantienen el fluido de conservación en la unidad de tratamiento sanguíneo hasta una sesión de tratamiento sanguíneo posterior.

40 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención según se reivindica, se proporciona un método para un aparato de tratamiento sanguíneo, que está adaptado para conservar una unidad de tratamiento sanguíneo entre sesiones de tratamiento sanguíneo. El aparato para el tratamiento de la sangre comprende la unidad de tratamiento sanguíneo, una vía de sangre, configurada para hacer pasar la sangre a través de la unidad de tratamiento sanguíneo y suministrar la sangre tratada hacia un vaso objetivo, y una vía de fluido, configurada para hacer pasar el fluido de tratamiento a través de la unidad de tratamiento sanguíneo y suministrar el fluido de tratamiento utilizado/gastado a un drenaje. El método comprende llevar a cabo una sesión de tratamiento sanguíneo y, por tanto, utilizar la unidad de tratamiento sanguíneo. Después, la unidad de tratamiento sanguíneo se llena con un fluido de conservación que comprende al menos un concentrado A de fluido de tratamiento de un tipo que se utiliza para preparar el fluido de tratamiento y que tiene un valor de pH de menos de 4,5, y el fluido de conservación se mantiene en la unidad de tratamiento sanguíneo hasta que se prepara una siguiente sesión de tratamiento sanguíneo. Al preparar la siguiente sesión de tratamiento sanguíneo, el fluido de conservación se expulsa de la unidad de tratamiento sanguíneo. Finalmente, se lleva a cabo la siguiente sesión de tratamiento sanguíneo que, de ese modo, incluye el uso prolongado de la unidad de tratamiento sanguíneo.

55 El método puede estar configurado para implementar cualesquiera de las características comentadas en relación con el aparato de tratamiento sanguíneo y comparte las correspondientes ventajas.

Otros objetivos, características, aspectos y ventajas de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada cuando se lea junto con las reivindicaciones y los dibujos.

60 Breve descripción de los dibujos

A continuación, se describirán las realizaciones de la invención, a modo de ejemplo, haciendo referencia a los dibujos esquemáticos adjuntos, en los que

65 la figura 1 ilustra un aparato de tratamiento sanguíneo instalado para llevar a cabo una sesión de tratamiento sanguíneo,

la figura 2 ilustra el aparato de tratamiento sanguíneo de la figura 1 cuando se instala para conservar una unidad de tratamiento sanguíneo,  
 la figura 3 es un flujograma de un método general para conservar una unidad de tratamiento sanguíneo, tal y como se lleva a cabo en el aparato para el tratamiento de la sangre de la figura 2,  
 la figura 4 es un flujograma de una realización más detallada del método de la figura 3,  
 la figura 5 es un flujograma de otra realización del método de las figuras 3 y 4, y  
 las figuras 6-9 ilustran los resultados de las pruebas para evaluar la conservación de una unidad de tratamiento sanguíneo.

10 Descripción detallada de la invención

Figura 1

15 Haciendo referencia a la figura 1, se ilustra un aparato 2 para el tratamiento de la sangre para llevar a cabo un tratamiento sanguíneo extracorpóreo, tal como la diálisis. El aparato 2 para el tratamiento de la sangre (máquina de diálisis) comprende una unidad de tratamiento sanguíneo 20 y una vía de sangre 40 con una bomba de sangre 44, instalada para extraer sangre de una fuente de sangre 13, hacer pasar la sangre a través de la unidad de tratamiento sanguíneo 20 (en la que se trata la sangre) y suministrar la sangre tratada hacia un vaso objetivo 14.

20 Dentro de la unidad de tratamiento sanguíneo 20 hay presente una membrana semipermeable 27 que divide la unidad de tratamiento sanguíneo 20 en un compartimento de sangre 26, con una entrada de sangre 21 y una salida de sangre 22, y en un compartimento de fluido de tratamiento 25, que tiene una entrada de fluido 23 y una salida de fluido 24. La membrana 27 permite que el fluido de tratamiento interactúe con la sangre de una forma conocida en la técnica.

25 Vía de sangre

La vía de sangre 40 se divide en una vía de extracción 41 y en una vía de retorno de sangre 42. La vía de extracción de sangre 41 tiene un primer dispositivo conector 71 que está conectado a un primer dispositivo de acceso sanguíneo 131 en forma de, por ejemplo, un conjunto de aguja o un dispositivo catéter que se inserta en la fuente de sangre 13. La vía de retorno de sangre 42 tiene un segundo dispositivo conector 72 que está conectado a un segundo dispositivo de acceso sanguíneo 141 en forma de, por ejemplo, un conjunto de aguja o un dispositivo catéter que se inserta en el vaso objetivo 14. De este modo, la vía de extracción sanguínea 41 conecta la fuente de sangre 13 con la entrada de sangre 21 de la unidad de tratamiento sanguíneo 20, al mismo tiempo que la vía de retorno de sangre 42 conecta la salida de sangre 22 de la unidad de tratamiento sanguíneo 20 con el vaso objetivo 14.

30 Tanto la vía de extracción de sangre 41 como la vía de retorno de sangre 42 tienen medios de sujeción 411, 421 (operados automática y/o manualmente) que permiten que la vía de extracción de sangre 41 y la vía de retorno de sangre 42 se abran y cierren de manera repetida, de modo que se impide respectivamente que la sangre o algún otro fluido pase a través de los respectivos dispositivos conectores 71, 72. Los medios de sujeción 411, 421 pueden abrirse y cerrarse gracias a señales de control que se reciben desde una unidad de procesamiento 60 del aparato de tratamiento sanguíneo 2, de modo que pueda controlarse un flujo a través de la vía de sangre 40 y del compartimento de sangre 26. Los medios de sujeción 411, 421 también pueden integrarse en los respectivos dispositivos conectores 71, 72, de modo que una acción de desconexión cierra automáticamente el paso a través del respectivo dispositivo conector 71, 72.

Para realizar una presentación clara, se han omitido de los dibujos las trayectorias de las señales entre la unidad de procesamiento 60 y de los componentes que controla.

50 La configuración de la vía de sangre 40 y la unidad de tratamiento de sangre 20 pueden incluir otros componentes y unidades de control generalmente presentes en los aparatos de tratamiento de sangre. La fuente de sangre 13 y el vaso objetivo 14 pueden ser un paciente que recibe un tratamiento sanguíneo, pero también pueden ser bolsas de sangre manipuladas por operarios. Aunque la fuente de sangre 13 y el vaso objetivo 14 se muestran como unidades separadas, estos pueden ser una misma unidad. Puede hacerse que el aparato 2 de tratamiento sanguíneo opere para llevar a cabo diálisis con una aguja y/o diálisis con dos agujas y, por tanto, puede incluir ciertos componentes adicionales utilizados tradicionalmente para este fin.

60 Vía de fluido

El aparato 2 para el tratamiento de la sangre tiene una vía de fluido 30 instalada para hacer pasar el fluido de tratamiento (fluido reciente de diálisis) a través de la unidad de tratamiento sanguíneo 20 y suministrar el fluido de tratamiento utilizado/gastado hacia un drenaje 12. El drenaje 12 puede ser, por ejemplo, un dissipador de fluidos, un desagüe, un receptáculo o cualquier otro componente o descarga que pueda recibir el fluido de tratamiento utilizado/gastado. La vía de fluido 30 está dividida en una vía de fluido de flujo ascendente 31 que conecta una fuente de agua purificada 11 con la entrada de fluido 23 de la unidad de tratamiento sanguíneo 20, y una vía de

fluido de flujo descendente 32 que conecta la salida de fluido 24 de la unidad de tratamiento sanguíneo 20 con el drenaje 12.

En la vía de fluido de flujo ascendente 31, el fluido de tratamiento está preparado a partir de agua purificada 11, un denominado concentrado A, que puede contenerse en un recipiente 15A conectado a la vía de fluido de flujo ascendente 31, y de un denominado concentrado B, que puede contenerse en un recipiente 16B conectado a la vía de fluido de flujo ascendente 31. El concentrado A puede dividirse en dos concentrados separados, como se muestra en la figura 1, en el recipiente 15A1 y 15A2, pero también puede constituir un único concentrado A en otro recipiente 15A. La mezcla del agua purificada y de los concentrados puede realizarse según las técnicas convencionales y puede incluir la medición de la conductividad de los concentrados parcialmente preparados, así como del fluido de tratamiento, esto puede incluir enviar los valores de medición de la conductividad a la unidad de procesamiento 60 que, a su vez, puede controlar el proceso de mezcla, de modo que se obtenga una composición deseada del fluido de tratamiento.

Como se explicará posteriormente, lo(s) concentrado(s) A y concentrado B pueden utilizarse para preparar el fluido de tratamiento, así como para conservar la unidad de tratamiento sanguíneo 20.

La unidad de procesamiento 60 también puede calcular el flujo a través de la vía de fluido de flujo descendente 32 hasta el drenaje 12.

La unidad de tratamiento sanguíneo 20 y la vía de sangre 40 se instalan como una unidad desechable 50, común, en forma de dispositivo unitario, que puede desconectarse del aparato 2 para el tratamiento de sangre y se desecha cuando se ha completado una sesión de tratamiento sanguíneo. Cuando un nuevo paciente tiene que someterse a un tratamiento con el aparato 2 para el tratamiento de la sangre, se conecta una nueva unidad 50 común y similar al aparato 2 y puede comenzar una sesión de tratamiento. Para permitir que la unidad desechable 50 se conecte al aparato 2, se instala un tercer dispositivo de conector 73 en la vía de fluido de flujo ascendente 31 y se instala un cuarto dispositivo conector 74 en la vía de fluido de flujo descendente 32.

El tercer y cuarto dispositivos conectores 73, 74 forman parte de la unidad desechable 50 o de la unidad de tratamiento sanguíneo 20, y el tercer dispositivo conector 73 está conectado a un dispositivo conector de flujo ascendente 311. El cuarto dispositivo conector 74 está conectado a un dispositivo conector de flujo descendente 321. Alternativa o adicionalmente, cada uno del tercer y cuarto dispositivos conectores 73, 74 y de los dispositivos conectores de flujo ascendente y descendente 311, 321 pueden disponer de medios de sujeción (no mostrados) separados o integrados, tal y como se divulga anteriormente, en los dispositivos conectores 71, 72, que pueden abrirse y cerrarse de forma manual o automática.

#### Concentrados

Normalmente, el concentrado A del recipiente 15A o recipientes 15A1 y 15A2 puede ser un concentrado o concentrados que contienen ácido y electrolitos, utilizados normalmente para preparar un fluido de tratamiento, exceptuando el bicarbonato sódico. El ácido puede ser, al menos, uno de un ácido clorhídrico y ácido orgánico, tal como un ácido cítrico, ácido acético, N-acetilcisteína, ácido ascórbico,  $\alpha$ -cetoglutarato, ácido glucónico, etc., o combinaciones de estos. Los electrolitos pueden incluir, entre otros, al menos uno de iones de sodio, iones de calcio, iones de potasio, iones de magnesio, iones de cloruro o combinaciones de estos.

El concentrado A puede contener además glucosa o compuestos similares a la glucosa.

Durante una sesión de tratamiento, el(los) concentrado(s) A se mezcla(n) con agua purificada que contribuye con el componente ácido del fluido de tratamiento que pasa a través de la unidad de tratamiento 20 durante la sesión de tratamiento. El concentrado A es muy ácido y puede presentar un valor del pH de aproximadamente 2 en su forma concentrada. Cuando se diluye a la concentración utilizada al preparar el fluido de tratamiento, el valor del pH puede ser de menos de 4,5. Un ejemplo de concentrado A comercialmente disponible, contenido en un recipiente, es un producto denominado SoftPac™, que produce Gambro.

Como se ha divulgado anteriormente, el concentrado A también puede proporcionarse desde dos recipientes, donde un recipiente contiene cloruro de sodio (recipiente 15A1) y el otro recipiente contiene ácido y, opcionalmente, electrolitos adicionales que incluyen, al menos, iones de calcio, iones de potasio, iones de magnesio, iones de cloruro o combinaciones de estos (recipiente 15A2). Gambro produce dicho sistema de concentrado A en dos partes con el nombre SelectBag® y SelectCart®. Esto permite controlar la concentración de cloruro de sodio en el fluido de tratamiento independientemente del ácido y de otros electrolitos adicionales.

El concentrado B del recipiente 16B puede comprender bicarbonato sódico, bien como solución concentrada o bien como polvo, que puede disolverse con agua purificada en la vía del aparato 2 para tratar la sangre durante la sesión de tratamiento. El concentrado B contribuye con el componente de base y de tampón del fluido de tratamiento que pasa a través de la unidad de tratamiento 20 durante la sesión de tratamiento. Específicamente, el concentrado B puede comprender o puede consistir en un bicarbonato sódico que contiene concentrado de dializado de un tipo que

se utiliza para preparar el fluido de tratamiento que pasa a través de la unidad de tratamiento sanguíneo 20 durante una sesión de tratamiento sanguíneo. Un ejemplo de un concentrado B comercialmente disponible es el producto denominado BiCart®, que produce Gambro.

- 5 La vía de fluido 30 puede implementar técnicas y normas conocidas y, así, puede incluir varios componentes y unidades de control utilizados normalmente en los aparatos para el tratamiento de la sangre, como filtros, medidores de flujo, sensores de presión, bombas adicionales, válvulas y pinzas, etc.

#### Fluido de conservación

10 El fluido de conservación es un fluido pensado para impedir el crecimiento de microorganismos potencialmente dañinos entre las sesiones de tratamiento. Puede utilizarse en la unidad de tratamiento sanguíneo 20 y/o en la vía de sangre 40. El fluido de conservación también puede utilizarse para impedir el crecimiento de microorganismos potencialmente dañinos en la vía de fluido 30 entre sesiones de tratamiento.

15 El fluido de conservación se prepara en el aparato 2 para el tratamiento de la sangre utilizando concentrados disponibles. Así, el fluido de conservación puede comprender, al menos, un concentrado de fluido de tratamiento de un tipo que se utiliza para preparar el fluido de tratamiento.

20 El fluido de conservación comprende un concentrado A. Tal y como se divulga anteriormente en el apartado "Concentrados", tal concentrado A puede comprender un ácido y electrolitos utilizados normalmente para preparar un fluido de tratamiento, exceptuando el bicarbonato. Dicho concentrado A puede diluirse con agua purificada dentro de los diferentes intervalos dependiendo de las concentraciones originales de los componentes del concentrado A.

25 En un aspecto que no forma parte de la invención reivindicada, el fluido de conservación también puede comprender solo electrolitos. Dicho fluido de conservación puede proporcionarse a partir de un concentrado A de dos partes, como el divulgado anteriormente en el apartado "Concentrados". Utilizando solo el recipiente que comprende el cloruro de sodio, puede proporcionarse un fluido de conservación que comprenda solo electrolitos. Diluyendo tal concentrado de cloruro de sodio, puede proporcionarse un diferente grado de actividad del agua,  $a_w$ , en el fluido de conservación. Aquí también puede aplicarse una disolución que mantenga una actividad del agua  $a_w$  relativamente baja, por debajo de 0,97.

35 Además, otro aspecto que no forma parte de la invención reivindicada, que tiene dicho concentrado A en dos partes, también permite la posibilidad de proporcionar un fluido de conservación utilizando solo la parte del concentrado A que comprende ácido y otros electrolitos opcionales que no sean cloruro de sodio. De esta manera, puede proporcionarse un fluido de conservación con un pH ácido, un valor de pH de menos de 4,5, aunque no necesariamente con una actividad del agua de menos de 0,97. Aquí también pueden prepararse diferentes disoluciones del concentrado A para proporcionar el fluido de conservación, que de esta manera es principalmente ácido.

#### Pruebas

45 Las pruebas han demostrado que un fluido de conservación basado en un concentrado A diluido puede conservar de forma eficiente una unidad de tratamiento sanguíneo, una vía de sangre y/o una vía de fluido, al impedir el crecimiento de microorganismos dañinos.

50 Los microorganismos necesitan de determinados nutrientes básicos como el agua, una fuente de energía, nitrógeno, vitaminas y minerales para crecer y mantener sus funciones metabólicas. La cantidad y el tipo de nutrientes requeridos varía ampliamente dependiendo del tipo de microorganismo. Para impedir el crecimiento de microorganismos se pueden reducir uno o varios de los requisitos para el crecimiento mencionados anteriormente. Además, la temperatura, el pH y la actividad del agua también afectarán al crecimiento y a la supervivencia de los microorganismos.

55 Los microorganismos necesitan agua disponible para crecer. La cantidad de agua necesaria para que los microorganismos crezcan varía. Esta necesidad de agua se expresa en términos de agua disponible o actividad del agua ( $a_w$ ). La  $a_w$  del agua purificada es de 1,00. La  $a_w$  baja se ha utilizado tradicionalmente para controlar el deterioro microbiano de los alimentos. La baja actividad del agua también impedirá el crecimiento microbiano en los medicamentos farmacéuticos.

60 La actividad del agua puede combinarse con otros factores de conservación, como la temperatura, el pH alto y bajo, etc. para establecer las condiciones que inhiben a los microorganismos. Ciertos factores de inhibición microbianos que pueden no impedir el crecimiento cuando se consideran de forma individual, sí pueden hacerlo cuando se utilizan en conjunto.

65 La actividad del agua se define como la relación de presión de vapor de agua de la sustancia de interés con la presión de vapor del agua pura a la misma temperatura,  $a_w=P/P_0$ , donde P=presión de vapor de la solución y

P<sub>0</sub>=presión de vapor del agua pura. La a<sub>w</sub> puede manipularse en las sustancias mediante diversos medios, incluyendo la adición de solutos como sal o azúcar, la extracción física de agua mediante secado, o la unión del agua con diversas macromoléculas. Un valor de la a<sub>w</sub> indicado para un microorganismo suele ser la mínima a<sub>w</sub> que permite el crecimiento. En la tabla 1 se presentan las actividades del agua requeridas para permitir el crecimiento de los organismos representativos. A unos valores de a<sub>w</sub> por debajo del mínimo donde se permite el crecimiento, los microorganismos no mueren necesariamente, si no que pueden permanecer inactivos. El valor de limitación de la actividad del agua para el crecimiento de cualquier microorganismo es de aproximadamente 0,6 (USP<1112>).

Tabla 1. Actividades del agua (a<sub>w</sub>), medidas a 25 °C, necesarias para permitir el crecimiento de microorganismos representativos (adaptados a partir de la USP<1112>)

| Bacterias  | Actividad del agua (a <sub>w</sub> ) | Mohos y levaduras                                   | Actividad del agua (a <sub>w</sub> ) |
|--|--------------------------------------|---|--------------------------------------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                    | 0,97                                 | <i>Saccharomyces cerevisiae</i>                     | 0,90                                 |
| <i>Bacillus cereus</i>                           | 0,95                                 | <i>Candida</i>                                      | 0,88                                 |
| <i>Clostridium botulinum</i> de tipo A           | 0,95                                 | <i>Aspergillus niger</i>                            | 0,77                                 |
| <i>Escherichia coli</i>                          | 0,95                                 | <i>Zygosachharomyces rouxii</i> (levadura osmófila) | 0,62                                 |
| <i>Clostridium perfringens</i>                   | 0,95                                 |   |                                      |
| <i>Lactobacillus viridescens</i>                 | 0,95                                 |   |                                      |
| <i>Salmonella</i> spp.                           | 0,95                                 |   |                                      |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>                    | 0,94                                 |   |                                      |
| <i>Bacillus subtilis</i>                         | 0,90                                 |   |                                      |
| <i>Micrococcus lysodekticus</i>                  | 0,93                                 |   |                                      |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                     | 0,86                                 |   |                                      |
| <i>Halobacterium halbium</i> (bacteria halófila) | 0,75                                 |   |                                      |

Cloruro de sodio

El efecto conservador del cloruro de sodio (NaCl) supone más que la capacidad de deshidratación. La a<sub>w</sub> mínima para el crecimiento de varios microorganismos es mayor cuando el NaCl se utiliza en comparación con otros solutos, como el glicerol (Taormina, 2010). Obsérvese la tabla 2 de a continuación para ver la actividad del agua en varias soluciones de NaCl.

Tabla 2. Actividad del agua de varias soluciones de NaCl (adaptación del manual de microorganismos patógenos y toxinas naturales de la FDA, "Bad Bug Book")

| Porcentaje de NaCl (p/v) | Molalidad | Actividad del agua (a <sub>w</sub> ) |
|--------------------------|-----------|--------------------------------------|
| 0,9                      | 0,15      | 0,995                                |
| 1,7                      | 0,30      | 0,99                                 |
| 3,5                      | 0,61      | 0,98                                 |
| 7,0                      | 1,20      | 0,96                                 |
| 10,0                     | 1,77      | 0,94                                 |
| 13,0                     | 2,31      | 0,92                                 |
| 16,0                     | 2,83      | 0,90                                 |
| 22,0                     | 3,81      | 0,86                                 |

pH

En general, la mayoría de los microorganismos crecen mejor en un entorno con un intervalo del pH de entre 6-8, de levaduras de 4,5-6,0 y de hongos filamentosos de 3,5-4,0. La capacidad del pH bajo para limitar el crecimiento microbiano se ha utilizado desde el principio para conservar los alimentos con ácidos acéticos y lácticos. La actividad

y la estabilidad de las macromoléculas, como las enzimas, se ven muy afectadas por la acidez o alcalinidad del entorno.

La capacidad de los microorganismos para crecer o sobrevivir en entornos ácidos depende de la concentración de protones, que se ve determinada por el pH y por el tipo de ácido. Ya se sabe que, aunque la adición de ácidos fuertes tiene un efecto más profundo en el pH, estos son menos inhibitorios que varios ácidos orgánicos débiles al mismo pH. Las propiedades inhibitorias de muchos de los ácidos orgánicos, acéticos, benzoicos, cítricos, lácticos, propiónicos y de los ácidos sórbicos hacen que se utilicen mucho como conservantes. Los ácidos orgánicos son muy efectivos como conservantes en el estado no disociado. En los estados no disociados, las moléculas de ácido débil pasan a través de la membrana. Dentro de la célula, el ácido disocia y, por tanto, reduce el pH del citoplasma. La célula intentará mantener su pH interno neutralizando o transportando activamente los protones por fuera de la célula. Al hacerlo, la célula gasta energía debido a las funciones relacionadas con el crecimiento, lo que dificulta el crecimiento. Si el pH del entorno es lo suficientemente bajo y la concentración extracelular del ácido es alta, la célula finalmente morirá.

Los estudios de crecimiento de las bacterias *Staphylococcus*, *Serratia* y *Bacillus* demostraron que estas no podían aumentar las soluciones parenterales totales ácidas (pH 5,6 o menor) sin lípidos, mientras que la levadura *Candida albicans* creció a un pH de 5,5 (Kuwahara *et al.*, 2010). Así mismo, los estudios de crecimiento donde la levadura *C. albicans* añadió diferentes ácidos débiles al medio, dando como resultado un pH en el intervalo de 2,3 a 3,6 (ácido acético a pH 3,6; ácido cítrico a pH 2,4, ácido succínico a pH 2,8, ácido tartárico a pH 2,3) demostraron que la *C. albicans* creció tanto como el control con un pH de 5,5 en los medios (De Seta *et al.*, 2009). Sin embargo, la adición de los ácidos fumárico y maleico con un pH de 2,6 y 2,0, respectivamente, dio como resultado la inhibición del crecimiento.

Tabla 3. Valores de pH aproximados que permiten el crecimiento (adaptación del manual de la FDA, "Food")

| Microorganismo                 | Mínimo  | Óptimo  | Máximo  |
|--------------------------------|---------|---------|---------|
| <i>Bacillus cereus</i>         | 4,9     | 6,0-7,0 | 8,8     |
| <i>Clostridium botulinum</i>   | 4,6     |         | 8,5     |
| <i>Escherichia coli</i>        | 4,4     | 6,0-7,0 | 9,0     |
| <i>Clostridium perfringens</i> | 5,5-5,8 | 7,2     | 8,0-9,0 |
| <i>Salmonella</i> spp.         | 4,2     | 7,0-7,5 | 9,5     |
| <i>Staphylococcus aureus</i>   | 4,0     | 6,0-7,0 | 10,0    |

Referencias

Apartado <1112> de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), *Application of water activity determination to non-sterile pharmaceutical products*.  
 "Bad Bug Book" de la Food and Drug Administration (FDA): *Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook. Factor affecting the growth of microorganisms in foods*.  
 Taormina P.J., *Implications of salt and sodium reduction on microbial food safety*. Critical Reviews in food science and nutrition 50:209-227, 2010  
 Food and Drug Administration (FDA) Food capítulo 3. Factors that influence microbial growth. 31 de diciembre de 2001. Kuwahara T., Kaneda S., Shimono K., Inoue Y. *Growth of microorganisms in total parenteral nutrition solutions without lipid*. International Journal of medical Sciences 7(1):43-47, 2010  
 De Seta F., Schmidt M., Vu B., Essman M., Larsen B. *Antifungal mechanisms supporting boric acid therapy of Candida vaginitis*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 63:325-336, 2009

Prueba 1

Se utilizó un concentrado A para la prueba 1, que comprendía: 210,7 g de cloruro de sodio; 5,22 g de cloruro de potasio; 7,12 g de cloruro de magnesio; 9,01 g de cloruro de calcio; 35 g de glucosa; 6,75 g de ácido cítrico y agua purificada a un volumen final de 1 litro.

Este concentrado A de la prueba 1 se diluyó con agua purificada para obtener concentrados diluidos de la prueba 1 con las siguientes proporciones (concentrado A de la prueba 1:agua): 1:1; 1:2; 1:4; 1:8; 1:16; 1:35.

De cada concentrado diluido de la prueba 1 se midieron el pH y la actividad del agua, véase la tabla 4 de a continuación.

Tabla 4. Mediciones del pH y la actividad del agua de los concentrados diluidos de la prueba 1.

| Disolución | pH  | Actividad del agua $a_w$ |
|------------|-----|--------------------------|
| 1:1        | 1,4 | 0,86                     |
| 1:2        | 2,0 | 0,94                     |
| 1:4        | 2,3 | 0,97                     |
| 1:8        | 2,6 | 0,98                     |
|            |     |                          |
| 1:16       | 2,9 | 0,99                     |
| 1:35       | 3,2 | 1,0                      |

En las diferentes disoluciones, la actividad del agua se midió con un instrumento AQUA Lab 4TEV de Decagon Devices a 25 °C según las instrucciones del fabricante.

Después, se analizaron los concentrados diluidos de la prueba 1 en el organismo de levadura *Candida albicans*, ATCC 10231 (American Type Culture Collection) y en el organismo *Pseudomonas aeruginosa*, ATCC 15442. Las pruebas se realizaron cubriendo los respectivos organismos con los diferentes concentrados diluidos de la prueba 1, y se midió la concentración de los organismos (unidades formadoras de colonias (UFC) por ml) a lo largo del tiempo. Como se puede observar a partir de la figura 6, los diferentes concentrados diluidos de la prueba 1 impidieron de forma efectiva el crecimiento de o eliminaron el organismo *Candida albicans* (los concentrados 1:1 y 1:2).

Como se puede observar a partir de la figura 7, los diferentes concentrados diluidos de la prueba 1 pudieron eliminar de forma eficaz el organismo *Pseudomonas aeruginosa*.

Prueba 2

Se utilizó un concentrado A para la prueba 2 que comprendía: 210,7 g de cloruro de sodio; 5,22 g de cloruro de potasio; 7,12 g de cloruro de magnesio; 9,01 g de cloruro de calcio; 6,31 g de ácido acético; y agua purificada a un volumen final de 1 litro.

El concentrado A de la prueba 2 se diluyó con agua purificada para obtener concentrados diluidos de la prueba 2 con las siguientes proporciones (concentrado A de la prueba 2:agua purificada): 1:1; 1:2; 1:4; 1:8; 1:16; 1:35.

De cada concentrado diluido de la prueba 2 se midieron el pH y la actividad del agua, véase la tabla 5 de a continuación.

Tabla 5. Mediciones del pH y de la actividad del agua de los concentrados diluidos de la prueba 2.

| Disolución | pH  | Actividad del agua $a_w$ |
|------------|-----|--------------------------|
| 1:1        | 2,1 | 0,84                     |
| 1:2        | 2,6 | 0,93                     |
| 1:4        | 2,9 | 0,97                     |
| 1:8        | 3,1 | 0,98                     |
| 1:16       | 3,4 | 0,99                     |
| 1:35       | 3,6 | 0,99                     |

Después, se analizaron los concentrados diluidos de la prueba 2 en los mismos organismos que en los concentrados diluidos de la prueba 1 anteriores utilizando el mismo método.

Como se puede observar a partir de la figura 8, los diferentes concentrados diluidos de la prueba 2 impidieron de forma efectiva el crecimiento de o eliminaron el organismo *Candida albicans* (los concentrados diluidos del segundo tipo 1:1, 1:2, 1:4, 1:8).

Como se puede observar a partir de la figura 9, los concentrados diluidos de la prueba 2 pudieron eliminar de forma eficaz el organismo *Pseudomonas aeruginosa*.

Conservación

El aparato 2 para el tratamiento de la sangre está configurado para conservar la unidad de tratamiento sanguíneo 20 entre sesiones de tratamiento sanguíneo, de modo que pueda utilizarse un número prolongado de veces. Esta conservación también puede incluir la vía de sangre 40 para que pueda conservarse la unidad desechable 50. Además de conservar la unidad de tratamiento sanguíneo 20 y, opcionalmente, también la vía de sangre 40, la vía de fluido 30 también puede conservarse.

Para implementar la conservación, el aparato 2 para el tratamiento de la sangre tiene una vía secundaria de fluido 39 que está conectada entre la vía de fluido de flujo ascendente 31 y un primer conector de conservación 391. El primer conector de conservación 391 puede abrirse y cerrarse respectivamente, ya sea de forma manual o recibiendo señales de control de la unidad de procesamiento 60, y puede conectarse al primer dispositivo conector 71 de la vía de extracción de sangre 41 (o alternativamente al segundo dispositivo conector 72 de la vía de retorno de la sangre 42).

El aparato 2 para el tratamiento de la sangre ejemplificado también puede tener una vía de descarga 122 que está instalada entre el drenaje 12 y un segundo conector de conservación 121. El segundo conector de conservación 121 también puede abrirse y cerrarse respectivamente, ya sea de manera manual o automática, por ejemplo, recibiendo señales de control de la unidad de procesamiento 60, y puede conectarse al segundo dispositivo conector 72 de la vía de retorno de sangre 42 (o alternativamente al primer dispositivo conector 71 de la vía de extracción de la sangre 41).

Figura 2

Haciendo referencia a la figura 2, se ilustra el aparato 2 para el tratamiento de la sangre cuando se instala para conservar la unidad de tratamiento sanguíneo 20, la vía de sangre 40 y/o la vía de fluido 30. Como se puede observar, los dispositivos de acceso sanguíneo 131, 141 están desconectados de la vía de sangre 40. En su lugar, el primer dispositivo conector 71 está conectado al primer conector de conservación 391 y el segundo dispositivo conector 72 está conectado al segundo conector de conservación 121. Después, la vía de fluido de flujo ascendente 31 puede dirigir un flujo de fluido de conservación hacia la vía de sangre 40.

Cuando se realiza el cambio de los dispositivos de acceso sanguíneo 131, 141 a los conectores de conservación 391, 121, la vía de extracción de sangre 41 y la vía de retorno de sangre 42 pueden sujetarse con medios de sujeción 411, 421.

Cuando el aparato 2 para el tratamiento de la sangre se instala para conservar la vía de fluido 30, la vía de fluido de flujo ascendente 31 puede dirigir entonces un flujo de fluido de conservación, a través de la vía de fluido 30, hacia el mismo recorrido que hace normalmente el fluido de tratamiento durante una sesión de tratamiento.

Cuando tienen que conservarse la vía de fluido 30, la unidad de tratamiento sanguíneo 20 y la vía de sangre 40, la vía de fluido de flujo ascendente 31 puede dirigir un flujo de fluido de conservación a través de ambas, la vía de fluido 30 y la vía de sangre 40, o por antes una y después por la otra.

Figura 3

Haciendo referencia adicional a la figura 3, cuando el aparato 2 para el tratamiento de la sangre se instala como en la figura 2, puede conservar la unidad de tratamiento sanguíneo 20 realizando un número determinado de etapas.

La conservación supone que una primera etapa 301 del método incluye la preparación (cebado) del aparato 2 para el tratamiento de la sangre y de la siguiente sesión de tratamiento sanguíneo de un paciente, que puede llevarse a cabo según las técnicas conocidas, y que hace que se pueda utilizar la unidad de tratamiento sanguíneo 20.

Durante la sesión de tratamiento sanguíneo, no puede entrar o salir fluido de la vía secundaria de fluido 39, y el(los) concentrado(s) A y el concentrado B se utilizan continuamente para preparar el fluido de tratamiento que pasa a través de la unidad de tratamiento sanguíneo 20.

El primer y el segundo dispositivos conectores 71, 72 se sellan, como se ha divulgado anteriormente, al final de la primera etapa 301, de modo que no puede fluir fluido desde o hacia la fuente de sangre 13 y el vaso objetivo 14, respectivamente. Después, el primer y segundo dispositivos de acceso sanguíneo 131 y 141 se desconectan de la vía de sangre 40 y el primer y segundo dispositivos conectores 71, 72 se conectan a los conectores de conservación 391, 121.

En una etapa siguiente 308, la unidad de tratamiento sanguíneo 20 se llena con fluido de conservación. En esta etapa, la unidad de procesamiento 60 puede controlar la disolución y mezcla, de modo que la concentración del concentrado A en el fluido de tratamiento aumenta en comparación con el nivel de concentración que se utiliza para el fluido de tratamiento, al mismo tiempo que no se suministra el concentrado B en la vía de fluido de flujo

ascendente 31. El fluido de conservación se introduce en la unidad de tratamiento sanguíneo 20, a través de la vía secundaria de fluido 39, hacia los dispositivos conectores 71, 72 y los conectores de conservación 391, 121. La unidad de procesamiento 60 puede ser la responsable de controlar los dispositivos de conexión 71, 72, los conectores de conservación 391, 121, de modo que el fluido de conservación puede introducirse desde la vía de fluido de flujo ascendente 31, a través de la vía secundaria de fluido 39, hasta la vía de extracción de sangre 41.

El llenado de la unidad de tratamiento sanguíneo 20 puede detenerse cuando la vía de sangre 40 y el compartimento de sangre 40 se llenan con el fluido de conservación. La operación de llenado se completa cerrando los dispositivos conectores 71, 72 y/o los conectores de conservación 391, 121. El efecto del llenado es que tanto la unidad de tratamiento sanguíneo 20 como la vía de sangre 40 se llenan con el fluido de conservación. Cuando el fluido de conservación se introduce en la vía de sangre 40, cualquier fluido ya presente en la vía de sangre 40 se aclara y se envía al drenaje 12. Por supuesto, es posible utilizar un drenaje separado para el fluido que se aclara, algo que puede ser deseable cuando el fluido aclarado comprende sangre o restos de sangre.

En una etapa posterior 309, el fluido de conservación se mantiene en la unidad de tratamiento sanguíneo 20 hasta que se prepara una sesión de tratamiento sanguíneo posterior. Esto significa que los dispositivos conectores 71, 72 y/o los conectores de conservación 391, 121 permanecen cerrados hasta que comienzan los preparativos de la siguiente sesión de tratamiento sanguíneo. Normalmente, cuando se trata a un paciente promedio, el fluido de conservación se mantiene en la unidad de tratamiento sanguíneo 20 durante 8 horas o más, como de 16 a 22 horas, o incluso hasta 70 horas o más. El resultado de esta etapa es que se impide el crecimiento de microorganismos dañinos en la unidad de tratamiento sanguíneo 20 o en la vía de sangre 40.

En una etapa posterior 310, el fluido de conservación se expulsa de la unidad de tratamiento sanguíneo 20 y de la vía de sangre 40. Esto se realiza como parte de la preparación del aparato 2 para el tratamiento de la sangre para una siguiente sesión de tratamiento sanguíneo, y puede lograrse abriendo los dispositivos de conexión 71, 72 y los conectores de conservación 391, 121. Después, el agua purificada se introduce desde la fuente de agua purificada 11, hacia la vía secundaria de fluido 39, hacia la vía de extracción de sangre 41, hacia la unidad de tratamiento sanguíneo 20, por fuera de la línea de retorno de la sangre 42, a través de la vía de descarga 122 y hasta el drenaje 12. La vía de descarga 122 puede estar en comunicación fluida con la vía de fluido de flujo descendente 32, pero también puede conectarse directamente con un drenaje (no mostrado). Cuando se expulsa el fluido de conservación, puede comenzar una nueva operación de tratamiento, es decir, el método puede repetirse volviendo a la primera etapa 301.

#### Figura 4

El método descrito relacionado con la figura 3 es una descripción general de cómo el aparato 2 para el tratamiento de la sangre puede conservar la unidad de tratamiento sanguíneo 20. Pueden llevarse a cabo varias etapas adicionales para realizar esta conservación, tal y como se ilustra haciendo referencia al método más detallado de la figura 4.

En una primera etapa 301 del método detallado, se lleva a cabo una sesión de tratamiento sanguíneo para un paciente, tal y como se describe en relación con la figura 3. Como se ha mencionado, esto hace que se pueda utilizar la unidad de tratamiento sanguíneo 20 y que tanto el concentrado A y el concentrado B se utilicen continuamente para preparar el fluido de tratamiento que pasa a través de la unidad de tratamiento sanguíneo 20.

En una etapa siguiente 303, la unidad de tratamiento sanguíneo 20 se aclara o se descarga. Esto puede lograrse haciendo pasar un fluido de aclarado desde la vía de fluido de flujo ascendente, hacia la vía secundaria de fluido 39, hacia la vía de extracción de sangre 41, a través de la unidad de tratamiento sanguíneo 20, por fuera de la línea de retorno de la sangre 42, a través de la vía de descarga 122 y hasta el drenaje 12. En virtud de la conexión de las vías de sangre con la unidad de tratamiento sanguíneo 20, la vía de sangre 40 también se aclara cuando se aclara la unidad de tratamiento sanguíneo 20. El aclarado suele eliminar los restos de sangre de la unidad de tratamiento sanguíneo 20 y de la vía de sangre 40. El fluido de aclarado puede ser agua purificada, pero también puede comprender fluido de tratamiento o una solución salina fisiológica.

En las tres etapas siguientes 308, 309, 310, la unidad de tratamiento sanguíneo 20 y la vía de sangre 40 se llenan con el fluido de conservación, el fluido de conservación se mantiene en su interior y, después, se expulsa, tal y como se describe en relación con las etapas 308, 309, 310 de la figura 3.

En una etapa posterior 311, se vuelve a realizar el aclarado de la unidad de tratamiento sanguíneo 20 y de la vía de sangre 40, lo que puede llevarse a cabo de una forma correspondiente con la etapa 303. La etapa 311 de aclarado suele eliminar cualquier resto de fluido de conservación y puede ser una parte íntegra de la etapa 310 en la que se expulsa el fluido de conservación. El fluido de aclarado puede ser inicialmente agua purificada, pero al final de la operación de aclarado, comprende fluido de tratamiento o, al menos, una solución salina fisiológica.

Cuando se aclara el fluido de conservación, puede comenzar una nueva operación de tratamiento, es decir, el método puede repetirse volviendo a la primera etapa 301.

Sin embargo, antes de volver a la etapa 301, puede llevarse a cabo una etapa de comprobación de la unidad de tratamiento sanguíneo 20 para confirmar su capacidad para tratar la sangre. Esto puede realizarse llevando a cabo una denominada medición de conductividad, donde se crea un pulso de conductividad en la entrada de fluido 23 de la unidad de tratamiento sanguíneo 20 y se mide una respuesta a la etapa por medio de, por ejemplo, una celda de conductividad (no mostrada), instalada corriente adelante de la unidad de tratamiento sanguíneo 20. La unidad de procesamiento 60 puede calcular la denominada "autorización", es decir, la indicación del rendimiento actual de la unidad de tratamiento sanguíneo 20 en función de la respuesta a la etapa.

Si la autorización es insuficiente, se lleva a cabo una etapa posterior 313 en la que se sustituye la unidad de tratamiento sanguíneo 20 con una unidad similar nueva y, después, puede volver a llevarse a cabo la primera etapa 301 en la que se realiza una sesión de tratamiento sanguíneo. Por otro lado, si la autorización es suficiente, vuelve a realizarse la etapa 301 pero sin sustituir la unidad de tratamiento sanguíneo 20.

Es posible llevar a cabo la etapa 312 de comprobación de la capacidad de la unidad de tratamiento sanguíneo 20 durante la sesión de tratamiento sanguíneo, es decir, las etapas 301 y 312 pueden llevarse a cabo en paralelo en lugar de secuencialmente. Como alternativa, la etapa 312 en la que se comprueba la capacidad para tratar la sangre de la unidad de tratamiento sanguíneo 20 puede llevarse a cabo directamente después de la etapa 301, antes de la etapa 303, en la que se aclara la unidad de tratamiento sanguíneo 20. En cualquier caso, si la capacidad de la unidad de tratamiento sanguíneo es insuficiente, entonces la etapa 313 en la que se sustituye la unidad de tratamiento sanguíneo 20 puede llevarse a cabo directamente después de completar la etapa 301.

Durante la etapa 301 en la que se realiza la sesión de tratamiento sanguíneo, o durante cualquier otra etapa posterior, puede realizarse una prueba de integridad para garantizar que la membrana 27 de la unidad de tratamiento sanguíneo 20 no tiene fugas. Si la prueba de integridad muestra que la membrana tiene fugas 27, entonces debería llevarse a cabo la etapa 313 en la que se sustituye la unidad de tratamiento sanguíneo 20. La prueba de integridad puede realizarse como una parte íntegra de la etapa 312 en la que se comprueba la capacidad de la unidad de tratamiento sanguíneo 20.

Para verificar que la vía de sangre 40 se llena con una composición adecuada del fluido de conservación o del disolvente de proteína, o que la vía de sangre 40 se ha aclarado lo suficiente durante las etapas de aclarado, el aparato 2 puede comprender un medidor de conductividad (no mostrado) que está instalado en la vía de descarga 122. El medidor de conductividad puede medir una composición de un fluido en la vía de descarga 122 y enviar una señal correspondiente a la unidad de procesamiento 60. La unidad de procesamiento 60 también puede controlar (o hacerlo de manera alternativa) la composición del fluido que se introduce en la vía secundaria de fluido 39, de modo que se introduce una composición de fluido adecuada en la vía de sangre 40.

#### Figura 5

El método descrito en relación con las figuras 3 y 4 puede comprender varias etapas adicionales para realizar dicha conservación, tal y como se ilustra haciendo referencia al método más detallado de la figura 5.

En una primera etapa 301 del método detallado, se lleva a cabo una sesión de tratamiento sanguíneo para un paciente, tal y como se describe en relación con la figura 3. Como se ha mencionado, esto hace que se pueda utilizar la unidad de tratamiento sanguíneo 20 y que tanto el concentrado A y el concentrado B se utilicen continuamente para preparar el fluido de tratamiento que pasa a través de la unidad de tratamiento sanguíneo 20.

En una etapa siguiente 303, la unidad de tratamiento sanguíneo 20 se aclara o se descarga como se ha descrito en relación con la figura 4.

En una etapa posterior 304, la unidad de tratamiento sanguíneo 20 y la vía de sangre 40 se llenan con un disolvente de proteína como el concentrado B descrito anteriormente. Esta etapa puede realizarse de una manera similar a la etapa 308 de la figura 3, con la diferencia de que la unidad de procesamiento 60 controla la disolución y mezcla, de modo que la concentración del concentrado B en el disolvente de proteínas aumenta en comparación con el nivel de concentración que se utiliza para el fluido de tratamiento, al mismo tiempo que no se suministra el concentrado A en la vía de fluido de flujo ascendente 31.

En una etapa posterior 305, el disolvente de proteínas se mantiene en la unidad de tratamiento sanguíneo 20 durante un periodo de tiempo predeterminado,  $t_{\Delta B}$ , como de 10-15 minutos. El resultado de esta etapa es que las proteínas de la sangre que quedan en la unidad de tratamiento sanguíneo 20 y en la vía de sangre 40 se disuelven, lo que se logra gracias a las características de disolución de proteínas del concentrado B (bicarbonato).

En una etapa posterior 306, el disolvente de proteínas se expulsa o descarga de la unidad de tratamiento sanguíneo 20. La expulsión del disolvente de proteínas puede realizarse de una manera correspondiente a la expulsión del fluido de conservación en la etapa 310 de la figura 3.

En una etapa posterior 307, se vuelve a realizar el aclarado de la unidad de tratamiento sanguíneo 20 y de la vía de sangre 40, lo que puede llevarse a cabo de una forma correspondiente con la etapa 303. En este contexto, la expulsión de un fluido (en forma de sangre o cualquier otra disolución) de la unidad de tratamiento sanguíneo 20 y de la vía de sangre 40, en algunas realizaciones, puede producir su aclarado o descarga. De una forma correspondiente, el aclarado o descarga puede producir la expulsión de un fluido de la unidad de tratamiento sanguíneo 20 y de la vía de sangre 40. Así, las etapas 306 y 307 pueden integrarse en una etapa. El aclarado suele eliminar el disolvente de proteínas y cualesquiera proteínas disueltas en su interior.

En las tres etapas siguientes 308, 309, 310, la unidad de tratamiento sanguíneo 20 y la vía de sangre 40 se llenan con el fluido de conservación, el fluido de conservación se mantiene en su interior y, después, se expulsa, tal y como se describe en relación con las etapas 308, 309, 310 de la figura 3.

En las dos etapas siguientes 311 y 312, la unidad de tratamiento sanguíneo 20 y la vía de sangre 40 se vuelven a aclarar y se comprueba su rendimiento, tal y como se describe en relación con las etapas 311 y 312 de la figura 4.

#### Vía de fluido de conservación

Además de como alternativa para conservar la unidad de tratamiento sanguíneo 20 y, opcionalmente, la vía de sangre 40, la línea de fluido 30 puede conservarse de manera similar. Esto puede incluir el llenado de la línea de fluido 30 con un fluido de conservación, como el utilizado para la unidad de tratamiento de sangre 20, y mantener el fluido de conservación en la línea de fluido 30, por ejemplo, durante el mismo período de tiempo que el que se mantiene el fluido de conservación en la unidad de tratamiento sanguíneo 20.

Normalmente, la vía de fluido 30 se llena entonces con el fluido de conservación antes, después o simultáneamente hasta que la unidad de tratamiento sanguíneo 20 se llena con el fluido de conservación. El fluido de conservación puede desecharse de la vía de fluido 30 antes de realizar la siguiente operación de tratamiento aclarándolo con un nuevo fluido de tratamiento.

La conservación de la vía de fluido 30 puede ser independiente de la conservación de la unidad de tratamiento sanguíneo 20, es decir, el aparato 2 para el tratamiento de la sangre puede configurarse para: i) llevar a cabo una sesión de tratamiento sanguíneo y, por tanto, utilizar la vía de fluido 30, ii) llenar la vía de fluido 30 con un fluido de conservación que comprende, al menos, un concentrado fluido de tratamiento de un tipo que se utiliza para preparar el fluido de tratamiento, iii) mantener el fluido de conservación en la vía de fluido 30 hasta que se prepara una segunda sesión de tratamiento sanguíneo, iv) expulsar el fluido de conservación de la vía de fluido 30 al preparar una siguiente sesión de tratamiento sanguíneo, y v) llevar a cabo una siguiente sesión de tratamiento sanguíneo y, por tanto, utilizar de nuevo la vía de fluido 30.

Las etapas del método de conservación pueden llevarse a cabo gracias a la unidad de procesamiento 60 que controla varias partes del aparato 2 para el tratamiento de la sangre. Con este fin, la unidad de procesamiento 60 suele incluir uno o más dispositivos de procesamiento para que una unidad de procesamiento central 61, que puede ejecutar instrucciones de *software*, es decir, el código de programa que lleva a cabo las etapas y operaciones pertinentes anteriores. Con este fin, el aparato 2 para el tratamiento de la sangre puede incluir una memoria legible por ordenador 62 que almacena las instrucciones del *software*. Por facilidad en el desarrollo, estas pueden escribirse en un lenguaje informático de alto nivel como Java, C y/o C++, pero también en otros lenguajes informáticos, tal como, aunque no de forma limitativa, lenguajes interpretados.

Las etapas de aclarado 303, 307, 311, llenado 304, 308 y expulsión 306, 310 pueden iniciarse con comandos implementados por una o más instrucciones de *software* almacenadas en la memoria legible por ordenador 62. Además, los medios controlados pertinentes para llevar a cabo el método suelen estar controlados por la unidad de procesamiento 60. A partir de esto se sabe que la unidad de tratamiento sanguíneo está configurada especialmente para llevar a cabo las operaciones descritas.

Desde la perspectiva del *hardware* puede decirse que la unidad de tratamiento sanguíneo comprende, por ejemplo, una bomba capaz de llenar la unidad de tratamiento sanguíneo con el fluido de conservación, y dispositivos de cierre, por ejemplo, en forma de pinzas, dispositivos de conexión o válvulas, que mantienen el fluido de conservación en la unidad de tratamiento sanguíneo hasta que se prepara una siguiente sesión de tratamiento. Después, la bomba puede expulsar el fluido de conservación de la unidad de tratamiento sanguíneo al preparar una siguiente sesión de tratamiento, y el aparato puede realizar entonces una siguiente sesión de tratamiento y, de esta manera, reutilizar la unidad de tratamiento sanguíneo.

Por supuesto, los principios descritos en el presente documento para conservar una unidad de tratamiento sanguíneo pueden emplearse también con otros aparatos, por ejemplo, con aparatos en los que puede conectarse una unidad de tratamiento sanguíneo, llenarse con fluido y, posteriormente, vaciarse dicho fluido. Así mismo, si los dispositivos de conexión 71-74 se cierran después de que la unidad de tratamiento sanguíneo 20 se llene con fluido de conservación, entonces la unidad desechable 50 puede extraerse del aparato 2 y almacenarse en algún otro lugar adecuado hasta que tenga que reutilizarse. Mientras tanto, el aparato 2 puede utilizarse con otro paciente.

5 Además, pueden utilizarse otras técnicas para llenar la unidad de tratamiento sanguíneo y mantener un fluido en su interior, y algunas etapas del método descritas en el presente documento pueden llevarse a cabo con un orden distinto al ilustrado, o pueden combinarse, como la etapa de expulsión y su consiguiente etapa de aclarado. Así, a pesar de que se han descrito y mostrado varias realizaciones de la invención, la invención no se limita a esto, sino que puede realizarse de otras maneras dentro del alcance de la materia objeto definida en las siguientes reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un aparato para el tratamiento de la sangre adaptado para conservar una unidad de tratamiento sanguíneo (20) entre sesiones de tratamiento sanguíneo, comprendiendo el aparato para el tratamiento de la sangre la unidad de  
 10 tratamiento sanguíneo (20), una vía de sangre (40), configurada para hacer pasar la sangre a través de la unidad de  
 tratamiento sanguíneo (20) y suministrar la sangre tratada hacia un vaso objetivo (14), y una vía de fluido (30),  
 configurada para hacer pasar el fluido de tratamiento a través de la unidad de tratamiento sanguíneo (20) y  
 suministrar el fluido de tratamiento utilizado/gastado hacia un drenaje (12), caracterizado por que el aparato para el  
 tratamiento de la sangre está configurado para:
- llevar a cabo una sesión de tratamiento sanguíneo y, por tanto, utilizar la unidad de tratamiento sanguíneo (20),  
 llenar la unidad de tratamiento sanguíneo (20) con un fluido de conservación que comprende, al menos, un  
 concentrado A de fluido de tratamiento de un tipo que se utiliza para preparar el fluido de tratamiento y que tiene  
 un valor de pH de menos de 4,5,  
 15 mantener el fluido de conservación en la unidad de tratamiento sanguíneo (20) hasta que se prepare una sesión  
 de tratamiento de la sangre posterior,  
 expulsar el fluido de conservación de la unidad de tratamiento sanguíneo (20) al preparar una siguiente sesión de  
 tratamiento sanguíneo,  
 y  
 20 llevar a cabo una siguiente sesión de tratamiento sanguíneo y, por tanto, prolongar el uso de la unidad de  
 tratamiento sanguíneo (20).
2. Un aparato para el tratamiento de la sangre de acuerdo con la reivindicación 1, configurado para llenar la vía de  
 25 sangre (40) con el fluido de conservación, mantener el fluido de conservación en la vía de sangre (40) hasta que se  
 prepare la siguiente sesión de tratamiento, y expulsar el fluido de conservación de la vía de sangre (40) al preparar  
 la siguiente sesión de tratamiento sanguíneo.
3. Un aparato para el tratamiento de la sangre de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, configurado para llenar la  
 30 vía de fluido (30) con el fluido de conservación, mantener el fluido de conservación en la vía de fluido (30) hasta que  
 se prepare la siguiente sesión de tratamiento sanguíneo, y expulsar el fluido de conservación de la vía de fluido (30)  
 al preparar la siguiente sesión de tratamiento sanguíneo.
4. Un aparato para el tratamiento de la sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde  
 el fluido de conservación comprende una solución de electrolitos.
- 35 5. Un aparato para el tratamiento de la sangre de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el fluido de conservación  
 comprende una solución de electrolitos que tiene una actividad del agua de menos de 0,97.
6. Un aparato para el tratamiento de la sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde  
 40 el fluido de conservación comprende al menos uno de ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido acético, N-acetilcisteína,  
 ácido ascórbico, α-cetoglutarato, ácido glucónico o combinaciones de estos.
7. Un aparato para el tratamiento de la sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6,  
 45 configurado para mantener el fluido de conservación en la unidad de tratamiento sanguíneo (20) durante al menos 8  
 horas, hasta que se prepare la siguiente sesión de tratamiento sanguíneo.
8. Un aparato para el tratamiento de la sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde  
 la unidad de tratamiento sanguíneo (20) y la vía de sangre (40) se instalan como una unidad desechable (50) común.
- 50 9. Un aparato para el tratamiento de la sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8,  
 configurado para descargar un fluido de aclarado a través de la unidad de tratamiento sanguíneo (20) antes de llenar  
 la unidad de tratamiento sanguíneo (20) con el fluido de conservación.
10. Un aparato para el tratamiento de la sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que  
 55 comprende una unidad de procesamiento (60) e instrucciones de procesamiento (61) que, cuando se ejecutan en la  
 unidad de procesamiento (60), hacen que el aparato de tratamiento sanguíneo llene la unidad de tratamiento  
 sanguíneo (20) con el fluido de conservación y mantiene el fluido de conservación en la unidad de tratamiento  
 sanguíneo (20) hasta una siguiente sesión de tratamiento sanguíneo.
- 60 11. Un método para un aparato para el tratamiento de la sangre adaptado para conservar una unidad de tratamiento  
 sanguíneo (20) entre sesiones de tratamiento sanguíneo, comprendiendo el aparato para el tratamiento de la sangre  
 la unidad de tratamiento sanguíneo (20), una vía de sangre (40), configurada para hacer pasar la sangre a través de  
 la unidad de tratamiento sanguíneo (20) y suministrar la sangre tratada hacia un vaso objetivo (14), y una vía de  
 fluido (30), configurada para hacer pasar el fluido de tratamiento a través de la unidad de tratamiento sanguíneo (20)  
 65 y suministrar el fluido de tratamiento utilizado/gastado hacia un drenaje (12), el método caracterizado por:

tras llevar a cabo (301) una sesión de tratamiento sanguíneo y, por tanto, utilizar la unidad de tratamiento sanguíneo (20),

5 llenar (308) la unidad de tratamiento sanguíneo (20) con un fluido de conservación que comprende, al menos, un concentrado A de fluido de tratamiento de un tipo que se utiliza para preparar el fluido de tratamiento y que tiene un valor de pH de menos de 4,5,

mantener (309) el fluido de conservación en la unidad de tratamiento sanguíneo (20) hasta que se prepare la siguiente sesión de tratamiento, y expulsar (310) el fluido de conservación de la unidad de tratamiento sanguíneo (20) al preparar una siguiente sesión de tratamiento sanguíneo, antes de llevar a cabo (301) una siguiente sesión de tratamiento sanguíneo y, por tanto, prolongar el uso de la unidad de tratamiento sanguíneo (20).

10

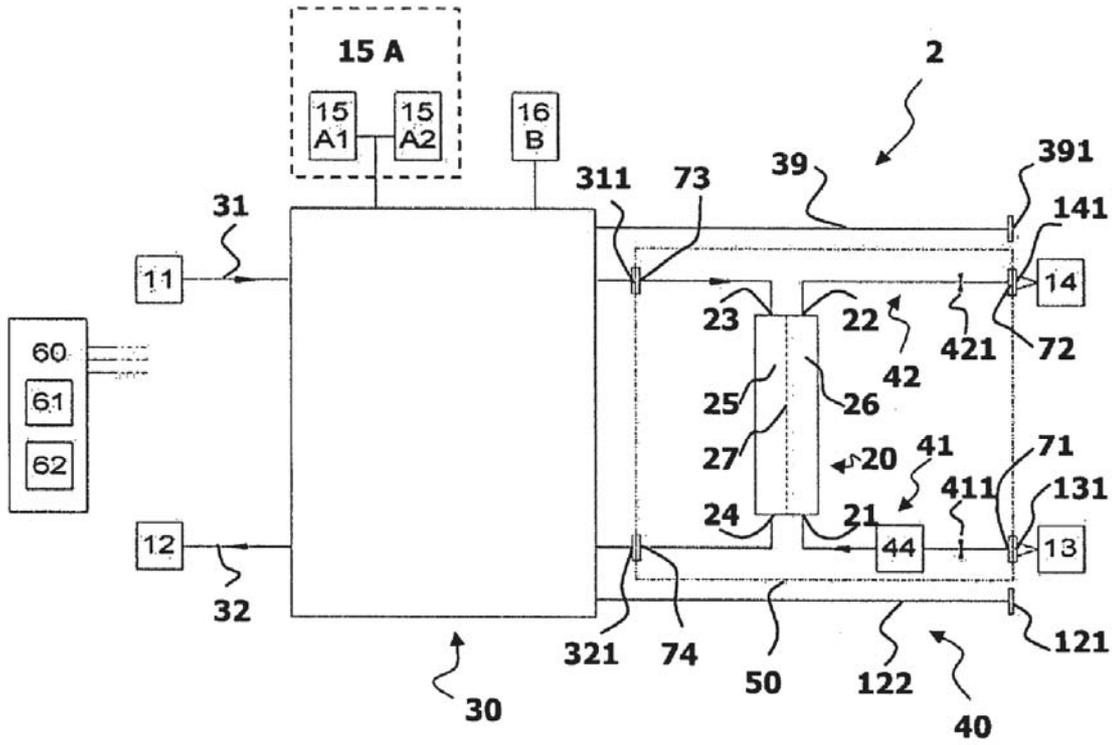


FIG. 1

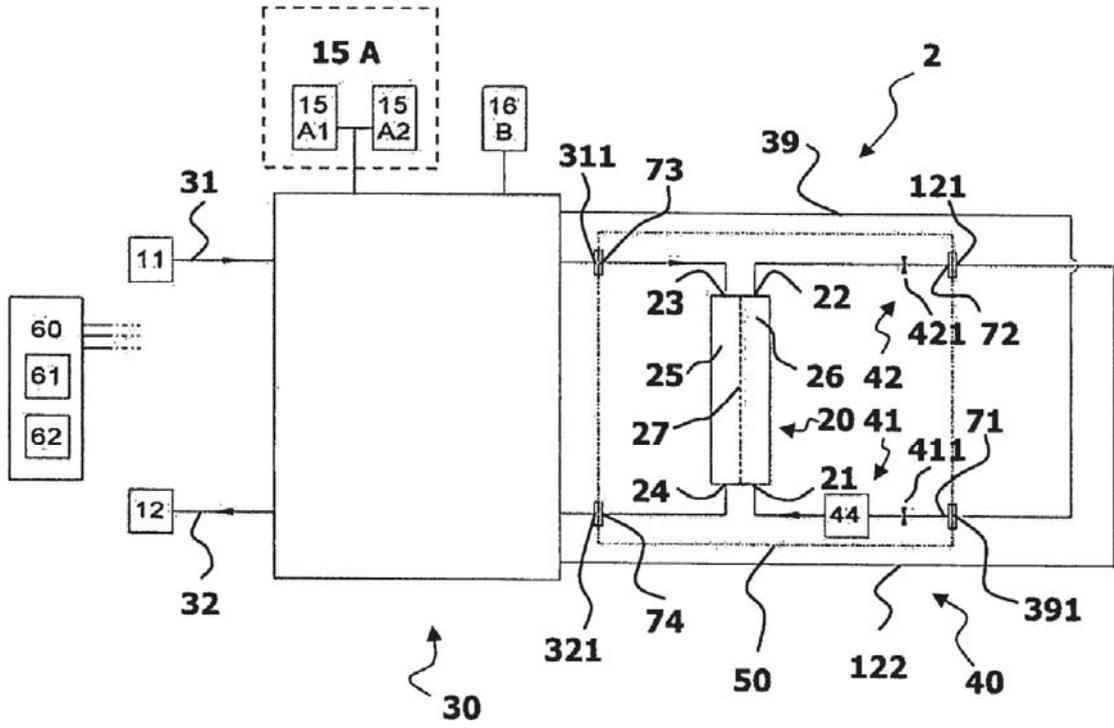


FIG. 2

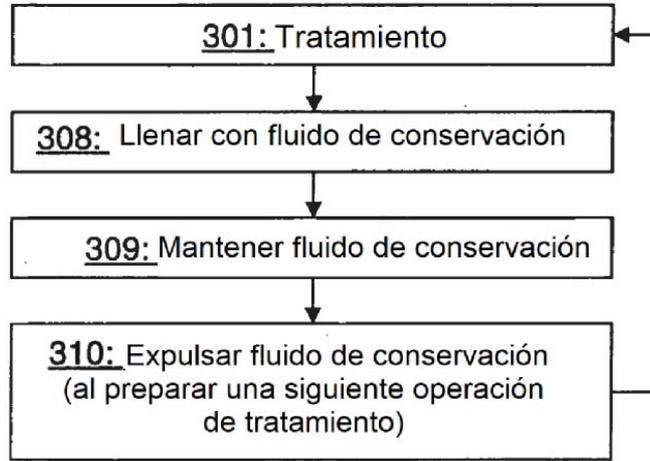


FIG. 3

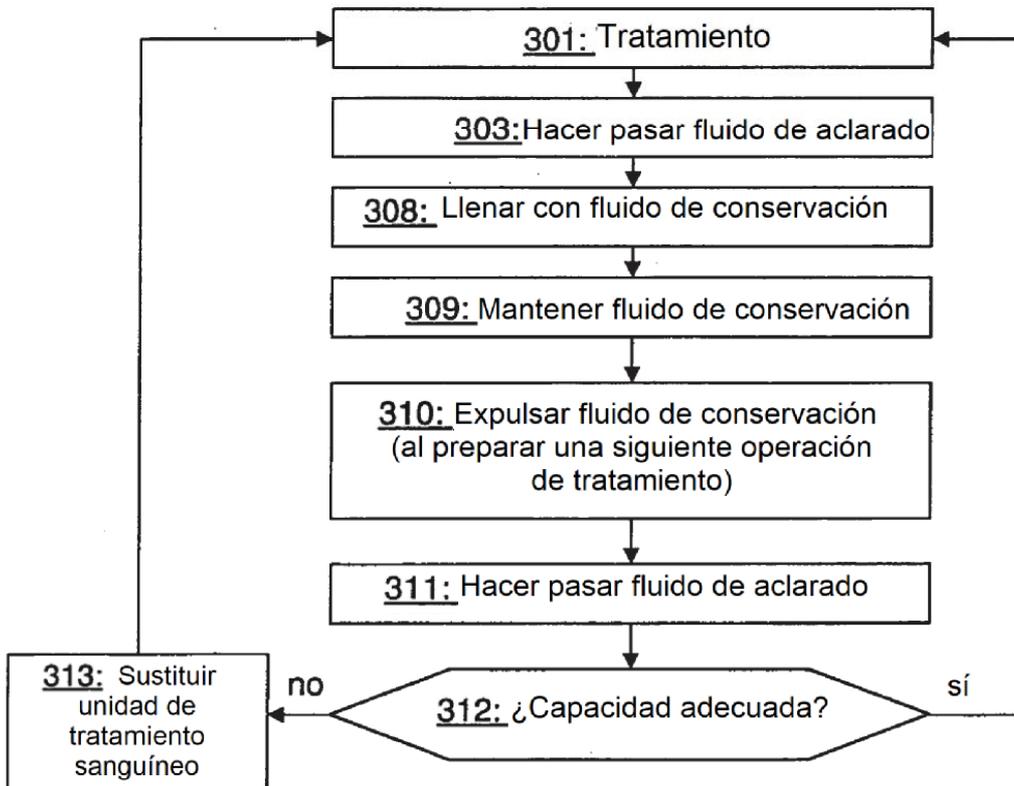


FIG. 4

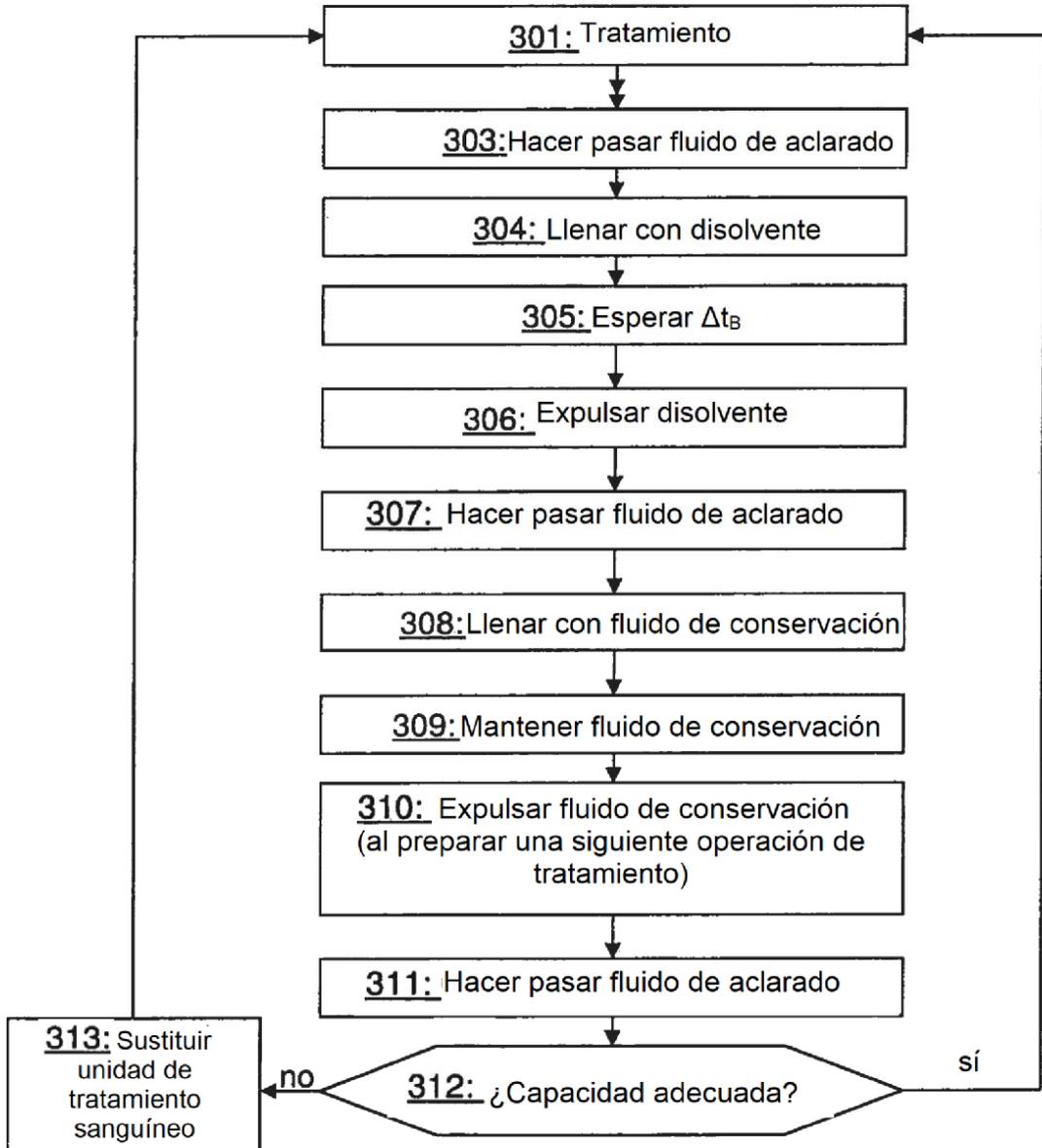


FIG. 5

*Candida albicans* - Prueba 1

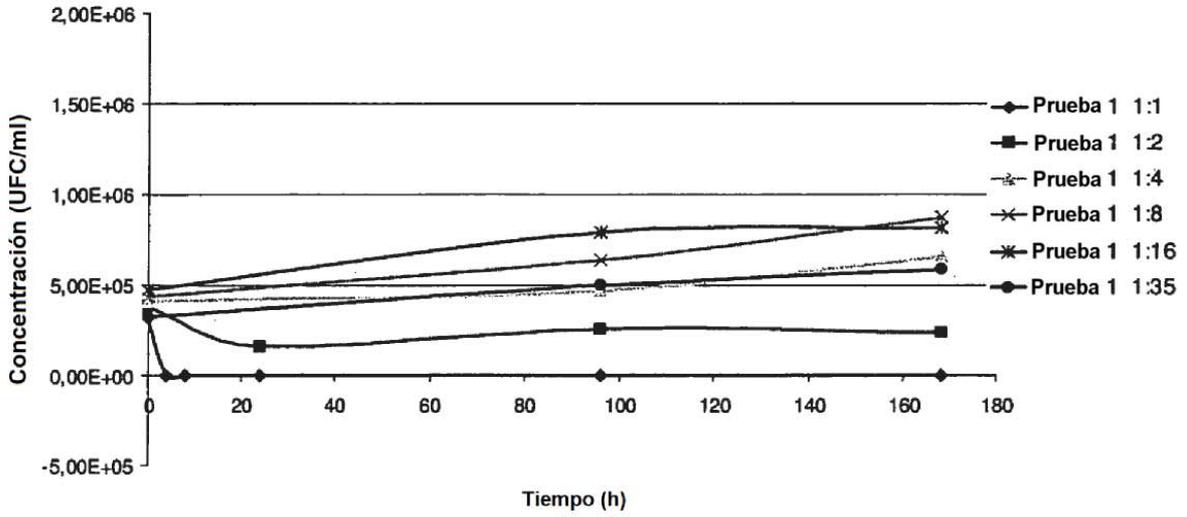


FIG. 6

*Pseudomonas aeruginosa*- Prueba 1

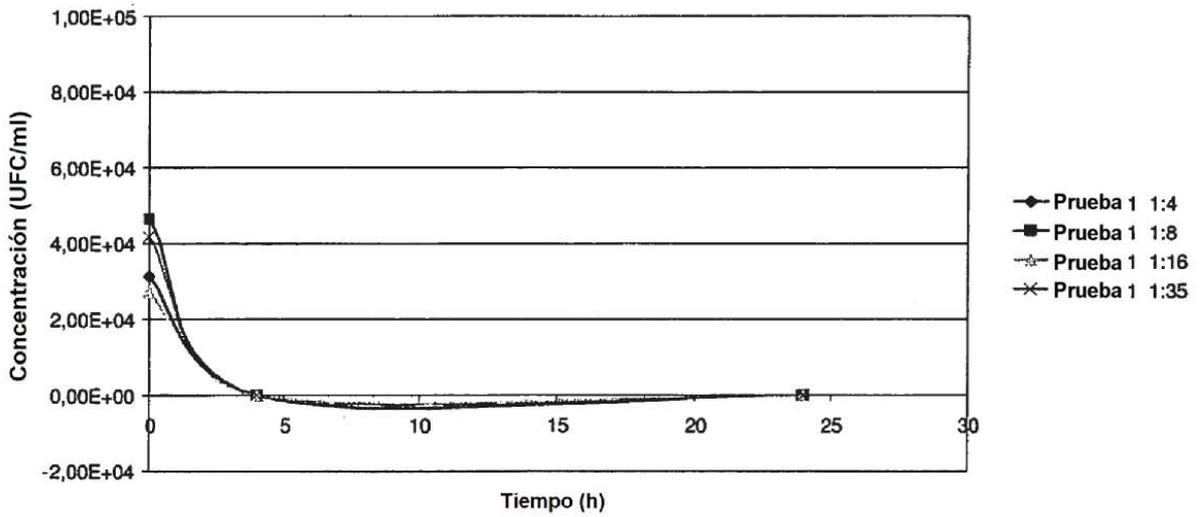


FIG. 7

*Candida albicans* - Prueba 2

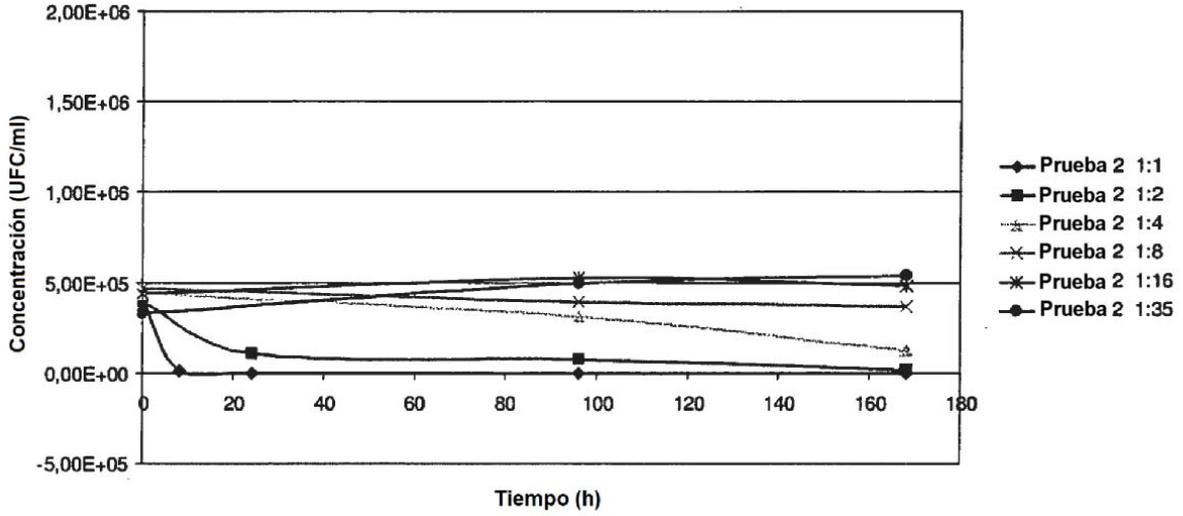


FIG. 8

*Pseudomonas aeruginosa*- Prueba 2

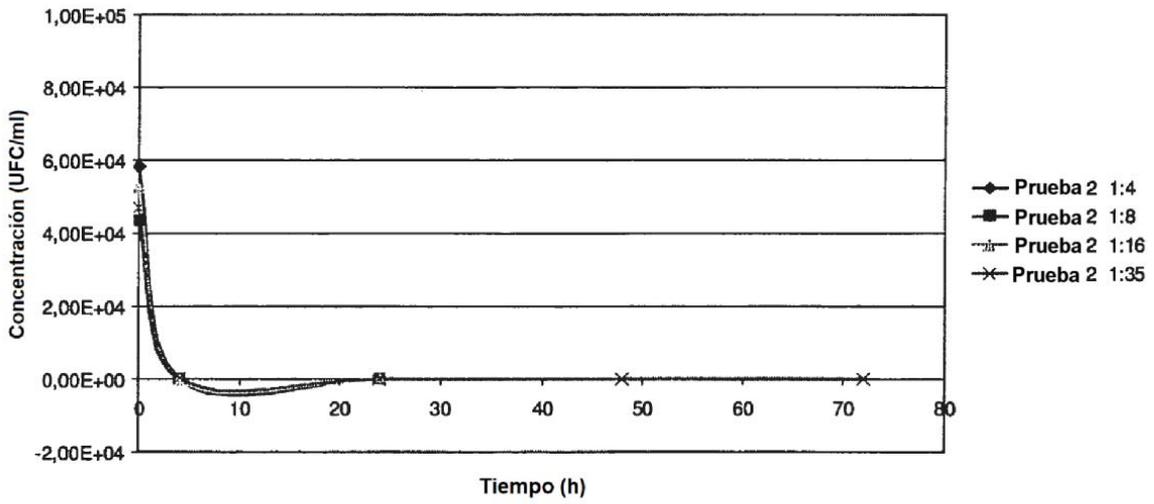


FIG. 9