

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 752 216**

51 Int. Cl.:

**A61M 1/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2018 E 18155635 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 3360587**

54 Título: **Sistemas y métodos personalizados de mantenimiento del bicarbonato para la hemodiálisis basada en sorbentes**

30 Prioridad:

**09.02.2017 US 201762456700 P**

**24.03.2017 NL 2018577**

**16.01.2018 US 201815872363**

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

**03.04.2020**

73 Titular/es:

**MEDTRONIC, INC. (100.0%)**

**710 Medtronic Parkway N.E.**

**Minneapolis, Minnesota 55432, US**

72 Inventor/es:

**MAZACK, MICHAEL J.M.;**

**GROVENDER, ERIC A. y**

**PUDIL, BRYANT**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 752 216 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

Sistemas y métodos personalizados de mantenimiento del bicarbonato para la hemodiálisis basada en sorbentes

### Campo de la invención

La presente invención se refiere a dispositivos, sistemas y métodos para mantener niveles básicos, específicamente de bicarbonato, en un individuo sometido a diálisis. Los dispositivos, sistemas y métodos pueden ser compatibles con una terapia de diálisis basada en sorbentes y un control de bucle abierto de los niveles de base en la diálisis, sin sensores ni retroalimentación para controlar la introducción de bicarbonato en el dializado. Los niveles de bicarbonato se pueden controlar y personalizar para un paciente utilizando ciertos parámetros predeterminados del paciente. Se contemplan sistemas relacionados, algoritmos y sistemas de control, que incluyen los parámetros predeterminados específicos predictivos de los niveles de bicarbonato post-diálisis.

### Antecedentes

El tampón de pH dominante en el cuerpo humano es el sistema tampón de CO<sub>2</sub> (o ácido carbónico) disuelto como bicarbonato. La insuficiencia renal crónica causa acidosis metabólica en la mayoría de los pacientes. En la acidosis metabólica, el pH de la sangre de un paciente es bajo porque la concentración de bicarbonato en su sangre es inferior a la normal. Uno de los resultados más importantes de la terapia de reemplazo renal es el mantenimiento efectivo del estado ácido-base del paciente a través del control de la concentración de bicarbonato y los precursores de bicarbonato en el baño de dializado.

Los niveles totales de bicarbonato pre-diálisis en un paciente pueden predecir la supervivencia del paciente. Los niveles de bicarbonato post-diálisis del paciente también pueden predecir los niveles de pre-diálisis y, por lo tanto, la supervivencia del paciente. El mantenimiento de la homeostasis ácido-base del paciente, ya sea bicarbonato o acetato, durante y después de la terapia puede ser una función importante del tratamiento de diálisis. Sin embargo, generalmente no se selecciona como objetivo un nivel de base total post-hemodiálisis (HD) de bicarbonato, y el nivel de base total post-hemodiálisis (HD) no se usa generalmente para determinar el nivel objetivo de bicarbonato en sangre pre-terapia para una próxima sesión de terapia. En un sistema de hemodiálisis de paso único, la concentración de bicarbonato que entra en el dializador generalmente es constante, y el dializado gastado se descarta después de pasar por el dializador una sola vez. Sin embargo, el dializado utilizado en los sistemas de paso único no se puede ajustar fácilmente para administrar una cantidad deseada de base al paciente. En los sistemas basados en sorbentes, el dializado se recircula con una parte del dializado gastado que se regenera antes de volver a entrar en el dializador. Sin embargo, la concentración final de bicarbonato del dializado que entra en el dializador puede variar ampliamente de un paciente a otro, porque la concentración de bicarbonato depende de muchos factores, como los parámetros del paciente, las características del sistema de diálisis basado en sorbentes y los parámetros relacionados del sistema. Los pacientes que se dializan en la misma máquina utilizando los mismos ajustes podrían tener niveles de bicarbonato en sangre muy diferentes al final de la terapia. Aunque ciertos sistemas de control de bucle cerrado han intentado monitorear los niveles de bicarbonato y después realizar ajustes añadiendo niveles variables de bicarbonato, los sistemas requieren uno o más sensores para monitorear los niveles de bicarbonato del dializado. Los sensores y los circuitos de control relacionados aumentan la complejidad computacional y mecánica del sistema de diálisis, y aumentan los costos operativos y de fabricación. La mayor complejidad también aumenta la posibilidad de mal funcionamiento. Los sistemas conocidos tampoco tienen en cuenta los parámetros fisiológicos de pacientes individuales, como el metabolismo del acetato y otros parámetros relacionados con la salud similares que son importantes para mantener un nivel deseado de bicarbonato post-HD.

Existe la necesidad de sistemas y métodos para controlar y mantener un nivel de bicarbonato o ácido/base post-hemodiálisis (HD) que se pueda abordar clínicamente. También existe la necesidad de controlar la adición de bicarbonato dirigida a un paciente en particular, que puede incluir el control sobre el caudal de la bomba de base que añade una base o un equivalente de base, como una solución tampón de bicarbonato, para obtener un nivel deseado de bicarbonato post-terapia. Los sistemas y métodos relacionados deberían ser compatibles con un sistema de hemodiálisis basado en sorbentes y ser capaces de lograr un nivel deseado de bicarbonato y/o bicarbonato post-terapia en el paciente. Para obtener los objetivos deseados de la terapia para la hemodiálisis basada en sorbentes, se necesitan algoritmos relacionados, controladores, computadoras, métodos basados en computadora, algoritmos, lógica de control, procesadores, programas informáticos y lógica para desarrollar e implementar algoritmos de control personalizados para predecir y controlar el nivel de base final en un paciente post-diálisis. Idealmente, los sistemas y métodos no deberían depender únicamente de sensores para el monitoreo del bicarbonato. Los sistemas y métodos deberían ser compatibles con la diálisis basada en sorbentes.

### Sumario de la invención

Un sistema de diálisis según la invención se define en la reivindicación 1.

El primer aspecto de la invención es un sistema. El sistema incluye una ruta de flujo de dializado, y la ruta de flujo de dializado tiene un dializador, una bomba de dializado y una fuente de bicarbonato; y un procesador programado para obtener uno o más parámetros del paciente y uno o más parámetros del sistema y para establecer un caudal o perfil de bicarbonato desde la fuente de bicarbonato a la ruta de flujo del dializado, en donde el procesador establece el

- caudal de bicarbonato de la fuente de bicarbonato a la ruta de flujo del dializado en función de un nivel especificado por el usuario de bicarbonato del dializado post-diálisis del paciente. Los parámetros de diálisis pueden incluir uno o más de: duración del tratamiento de diálisis, velocidad de ultrafiltración y/o perfil de ultrafiltración, caudal y/o perfil de dializado, caudal y/o perfil de sangre, prescripción y/o perfil de sodio, prescripción y/o perfil de infusión, masa del cartucho de sorbente, orden de capas del cartucho de sorbente, pH y/o perfil del cartucho de sorbente, eficiencia del dializador, niveles y/o perfil de  $\text{PCO}_2$  en la salida del desgasificador, si el bicarbonato se añadirá en una cantidad medida en un cartucho de flujo o un concentrado líquido, el modo de diálisis y la temperatura del dializado.
- 5
- Los parámetros del paciente pueden incluir uno o más de: nivel de bicarbonato pre-diálisis del paciente, nivel de urea pre-diálisis del paciente, peso pre-diálisis del paciente, generación de ácido del paciente y velocidad de consumo de bicarbonato del paciente.
- 10
- El procesador puede establecer una prescripción o perfil de bicarbonato del dializado según el nivel especificado por el usuario de bicarbonato post-diálisis mediante un algoritmo iterativo.
- El procesador puede programarse para hacer funcionar un modelo matemático utilizando uno o más parámetros del paciente y uno o más parámetros de diálisis para establecer un perfil personalizado de adición de bicarbonato y una concentración establecida de bicarbonato del paciente.
- 15
- El procesador puede programarse para determinar si una diferencia entre el nivel especificado por el usuario de bicarbonato del paciente y la concentración establecida de bicarbonato del paciente es mayor que un umbral predeterminado.
- Se puede obtener al menos un parámetro del paciente a partir de promedios de población y/o valores históricos.
- 20
- La ruta de flujo de dializado puede incluir un módulo de regeneración de dializado.
- El módulo de regeneración de dializado puede contener ureasa.
- El módulo de regeneración de dializado puede modular una cantidad de bicarbonato en un dializado.
- El procesador puede programarse para establecer el caudal de bicarbonato usando cualquiera de: a) ajuste de curvas; b) ecuaciones diferenciales parciales; c) ecuaciones diferenciales ordinarias; o b) una tabla de consulta.
- 25
- La curva de ajuste puede incluir a) una función de transferencia lineal; o b) función de transferencia no lineal.
- El procesador puede programarse para establecer un perfil de adición de bicarbonato, en el que el perfil de adición de bicarbonato utiliza etapas, interpolaciones lineales, interpolaciones no lineales y/o adición continua.
- El procesador puede programarse para establecer un segundo caudal de bicarbonato durante el tratamiento de diálisis.
- 30
- El segundo caudal establecido puede basarse en una actualización de uno o más parámetros del paciente o del sistema.
- El segundo caudal de bicarbonato establecido puede basarse en la depuración, el pH. y/o la conductividad del dializado.
- El sistema puede incluir un sensor de conductividad en la ruta de flujo del dializado, y el procesador puede programarse para controlar el caudal de bicarbonato basándose en la conductividad del dializado.
- 35
- La descripción también se dirige a un método para controlar la adición de bicarbonato a una ruta de flujo de dializado. El método incluye las etapas de: a) obtener uno o más parámetros del paciente y uno o más parámetros del sistema; b) establecer un caudal de bicarbonato desde una fuente de bicarbonato a la ruta de flujo de dializado; y c) controlar la adición de la fuente de bicarbonato a la ruta del flujo de dializado para dar como resultado un nivel especificado por el usuario de bicarbonato post-diálisis.
- 40
- El método se puede llevar a cabo mediante un sistema de diálisis.
- Los parámetros de diálisis pueden incluir uno o más de la duración del tratamiento de diálisis, la velocidad y/o el perfil de ultrafiltración, el caudal y/o el perfil de dializado, el caudal y/o el perfil de sangre, la prescripción y/o el perfil de sodio, la prescripción y/o el perfil de infusión, la masa del cartucho de sorbente, el orden de capas del cartucho de sorbente, el pH y/o perfil del cartucho de sorbente, la eficiencia del dializador, los niveles y/o el perfil de  $\text{PCO}_2$  en la salida del desgasificador, si el bicarbonato se añadirá en una cantidad medida en un cartucho de flujo o un concentrado líquido, el modo de diálisis, y la temperatura del dializado.
- 45
- Los parámetros del paciente pueden incluir uno o más de los niveles de bicarbonato pre-diálisis del paciente, el nivel de urea pre-diálisis del paciente, el peso pre-diálisis del paciente, la generación de ácido del paciente y la velocidad de consumo de bicarbonato del paciente.
- 50
- La descripción también se refiere a la identificación de parámetros significativos para predecir un nivel de bicarbonato

5 post-diálisis de un paciente a partir de uno o más parámetros del paciente obtenidos de un paciente y uno o más parámetros del sistema obtenidos de un sistema; generar uno o más algoritmos de control para establecer un caudal de bicarbonato basándose en los parámetros significativos mediante el uso del ajuste de curvas para determinar el caudal de bicarbonato; y la aplicación de los algoritmos de control ingresando datos para uno o más parámetros del paciente, en donde el caudal de bicarbonato se determina a partir de los algoritmos de control para provocar que el paciente tenga un nivel de bicarbonato post-diálisis.

La etapa de generar los algoritmos de control puede incluir el ajuste de la curva para predecir el nivel de bicarbonato post-diálisis del paciente, y el ajuste de la curva puede incluir los parámetros significativos como cualquiera de los efectos principales o interacciones bidireccionales.

10 La etapa de generar los algoritmos de control puede incluir el ajuste de curvas de una o más ecuaciones como predictor del caudal de bicarbonato, y el ajuste de curvas de una o más ecuaciones como corrector basado en datos adicionales de los parámetros significativos.

La técnica anterior incluye el documento US 2015/343126 A1, que describe un método para tratar un dializado, un sistema de diálisis y un método para evaluar previamente a los pacientes de diálisis para el tratamiento.

15 Sin embargo, este documento no enseña un sistema que use un precursor de dializado que tenga bicarbonato.

20 El documento US 2015/343126 A1 revela que el dializado gastado se hace pasar a través de un cartucho de sorbente, que genera bicarbonato. Luego se añade bicarbonato al dializado al inicio del tratamiento para generar una concentración de bicarbonato de dializado dentro de un rango específico, y la adición de bicarbonato se detiene en algún punto donde el bicarbonato generado del cartucho de sorbente alcanza el nivel especificado de bicarbonato de dializado.

El sistema y el método descritos en el documento US 2015/343126 A1 se limitan a controlar la cantidad de bicarbonato en el dializado después del paso a través del cartucho de sorbente.

La presente invención, por el contrario, permite el control sobre el nivel de bicarbonato post-diálisis del paciente.

25 El documento US 2015/343126 A1 no revela ni sugiere que se pueda controlar el nivel de bicarbonato post-diálisis del paciente. Más bien, el documento US 2015/343126 A1 se limita a controlar el nivel de bicarbonato del dializado post-sorbente y no proporciona ninguna enseñanza ni sugerencia sobre cómo se podrían utilizar los parámetros de entrada del paciente y del sistema para calcular y determinar un nivel de bicarbonato del paciente post-diálisis.

La técnica anterior también incluye el documento US 2013/213890 A1 que describe un sistema de hemodiálisis modular.

30 Este documento enseña cómo usar un cartucho de bicarbonato a través del cual se desvía el dializado para añadir bicarbonato al dializado. En ciertas realizaciones, se puede calcular la cantidad de urea absorbida por el cartucho de sorbente, y en base a este cálculo, se puede añadir una cantidad de bicarbonato al circuito de diálisis para mantener un pH específico de dializado. Sin embargo, la adición de bicarbonato en el documento US 2013/213890 A1 se basa en el mantenimiento del pH del dializado.

35 No hay ninguna enseñanza de que la adición de bicarbonato se pueda controlar en función de un nivel especificado por el usuario de bicarbonato post-diálisis.

La técnica anterior también incluye el documento US 2014/158588 A1, que describe un sistema de mantenimiento del pH y tampón para sistemas de hemodiálisis.

40 Este documento enseña cómo ajustar el pH del dializado o la concentración de tampón para generar una concentración de bicarbonato total predeterminada en el dializado, y no para controlar el nivel de bicarbonato del paciente a un nivel especificado por el usuario de bicarbonato post-diálisis. Más bien, el documento US 2014/158588 A1 enseña que se determina una concentración de bicarbonato del dializado y se utiliza un sistema de reconstitución para reequilibrar en el dializado los electrolitos y el tampón.

### Breve descripción de los dibujos

45 La Fig. 1 muestra un aparato de hemodiálisis basado en sorbente que incluye un controlador, un circuito de sangre, un circuito de diálisis y un sistema de infusión de concentrado líquido.

La Fig. 2 muestra un aparato de hemodiálisis basado en sorbente que incluye un controlador, un circuito de sangre, un circuito de diálisis y un cartucho de flujo de bicarbonato.

La Fig. 3 muestra un algoritmo para controlar la adición de bicarbonato a una ruta de flujo de dializado.

50 La Fig. 4 muestra ejemplos de administración de concentrado de bicarbonato a lo largo de la terapia.

La Fig. 5 muestra ejemplos de administración de concentrado de bicarbonato en un intervalo entre puntos de tiempo discretos.

La Fig. 6 es un diagrama de flujo para determinar las variables significativas para los niveles de bicarbonato post-diálisis del paciente.

## 5 Descripción detallada de la invención

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados tienen el mismo significado que entendiéndolos comúnmente un experto en la técnica.

Los artículos "un" y "uno/una" se utilizan para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. Por ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

10 Los términos "aplicación" o "aplicar" pueden referirse a poner en acción un evento o instrucción en particular. Por ejemplo, un algoritmo se puede aplicar a un método particular usando un algoritmo con parámetros iniciales para determinar el estado de un sistema o de un paciente.

15 El término "fuente de bicarbonato" puede referirse a una fuente de iones de bicarbonato en forma sólida y/o en solución. Los iones bicarbonato pueden estar presentes como una sal de bicarbonato de cualquier tipo. La fuente de bicarbonato puede contener al menos una vía de fluido e incluir componentes como conductos, válvulas, filtros o puertos de conexión de fluidos, cualquiera de los cuales son conectables fluidamente entre sí o a una ruta de flujo de fluidos. La fuente de bicarbonato puede formarse como un recinto independiente o un compartimento formado integralmente con un aparato que contiene la fuente de bicarbonato.

20 El término "bicarbonato" puede referirse a aniones de bicarbonato o precursores de los aniones de bicarbonato, tales como sales de bicarbonato, por ejemplo, bicarbonato de sodio. Los precursores de los aniones de bicarbonato son todas las sustancias que pueden convertirse en aniones de bicarbonato según las condiciones dentro de un sistema o dentro de un paciente, como el acetato, el lactato y/o el citrato.

25 El término "perfil de flujo de sangre" puede referirse a un conjunto de caudales de sangre utilizados para describir el flujo de sangre en cualquier momento. Por ejemplo, el perfil de flujo de sangre puede describir el flujo durante una terapia.

El "caudal de sangre" puede referirse a la velocidad a la que la sangre fluye a través de un sistema. Por ejemplo, el caudal de sangre puede describir el caudal de sangre a través de un dializador durante la terapia.

La frase "causar", "que causa", y similares se refiere al acto de dar lugar o dar como resultado una condición o estado específico.

30 El término "depuración" puede referirse a una medición del volumen de plasma del que se elimina una sustancia por unidad de tiempo.

El término "que comprende" incluye, pero no se limita a, lo que sigue a la palabra "que comprende". El uso del término indica que los elementos enumerados son necesarios u obligatorios, pero que otros elementos son opcionales y pueden estar presentes.

35 El término "conductividad de un dializado" puede referirse a la inversa de la resistencia eléctrica del dializado.

El término "sensor de conductividad" puede referirse a cualquier componente capaz de medir la conductancia eléctrica o la resistencia eléctrica de un fluido.

40 El término "que consiste esencialmente en" incluye lo que sigue al término "que consiste esencialmente en" y elementos, estructuras, actos o características adicionales que no afectan al funcionamiento básico del aparato, la estructura o el método descrito.

El término "que consiste en" incluye y está limitado a lo que sigue a la frase "que consiste en". La frase indica que los elementos limitados son necesarios u obligatorios y que no puede haber otros elementos.

45 El término "adición continua" se refiere a una adición ininterrumpida o casi ininterrumpida de una sustancia a una velocidad que puede ser constante o variable durante un período de tiempo deseado. La adición continua no se limita a ninguna velocidad de adición en particular y, por ejemplo, puede ocurrir al añadir una sustancia a la primera velocidad durante un primer período de tiempo, continuar a una segunda velocidad durante un segundo período de tiempo y finalizar a una tercera velocidad durante un tercer período de tiempo. Se contemplan velocidades de adición lineales y no lineales. La adición continua puede ser un caudal instantáneo que es una función del tiempo, como una recta o una curva. Además, la adición continua puede ocurrir mediante una función escalonada o en pulsos cortos repetidos a una frecuencia suficiente para ser efectivamente continua para la adición de esa sustancia particular.

50 Un "algoritmo de control" puede referirse a un tipo de algoritmo que describe la naturaleza de un sistema de control o

que implementa un conjunto de instrucciones. Un sistema de control puede aplicar algoritmos de control para variables respecto de un punto establecido, y generar una salida según los algoritmos de control.

El término "controlar la adición" se refiere al funcionamiento de las bombas o válvulas para controlar con precisión la cantidad de una sustancia que fluye a una ruta de flujo de dializado.

5 Un "corrector" puede referirse a una función que refina una aproximación inicial de una función predictiva a un resultado más preciso.

10 El término "ajuste de curvas" puede referirse a generar funciones de transferencia lineales y/o no lineales, tablas de búsqueda, ajustar datos a partir del diseño de experimentos y el análisis de regresión que incluye, entre otros, la regresión lineal, regresión lineal bayesiana, regresión de red neuronal, regresión de bosque de decisión, regresión logística y regresión de árbol de decisión potenciada.

Un "desgasificador" es un componente capaz de eliminar gases disueltos y no disueltos de los fluidos.

El término "niveles de PCO<sub>2</sub> de salida del desgasificador" puede referirse a la presión parcial del dióxido de carbono en una salida de un desgasificador.

15 Un "perfil PCO<sub>2</sub> de salida del desgasificador" puede referirse a un nivel de PCO<sub>2</sub> variable en función del tiempo y/o del flujo volumétrico.

20 Los términos "determinación" y "determinar" pueden referirse a determinar o identificar un estado particular o un estado deseado. Como se usa en "determinación de parámetros significativos", la frase se refiere a determinar o identificar cualquier parámetro. Por ejemplo, un sistema o fluido, o cualquier variable(s) o característica(s) de un sistema o fluido puede determinarse mediante la obtención de datos del sensor, la recuperación de datos, la realización de un cálculo o cualquier otro método conocido.

El término "dializado" describe un fluido dentro o fuera de los cuales los solutos de un fluido a dializar se difunden a través de una membrana. Un dializado generalmente contiene electrolitos cercanos a la concentración fisiológica de los electrolitos que se encuentran en la sangre.

25 La "concentración de bicarbonato del dializado" puede referirse a la concentración de iones de bicarbonato en un dializado.

El término "ruta de flujo de dializado" puede referirse a una vía o paso de fluido que transporta un fluido, como el dializado, y está configurada para formar al menos parte de un circuito de fluido para la diálisis peritoneal, hemodiálisis, hemofiltración, hemodiafiltración o ultrafiltración.

30 El término "perfil de flujo del dializado" puede referirse a uno o más caudales de dializado especificados y/o períodos de tiempo para realizar o detener la ultrafiltración, para dar como resultado una descripción del flujo de dializado. El perfil puede incluir una o más velocidades, instrucciones de inicio/parada y la longitud de tiempo a usar durante la terapia, en el que cualquiera puede variar en función del tiempo. El perfil también puede referirse a velocidad constante o variable de flujo de dializado específica para un paciente o sujeto en particular con el tiempo y/o el flujo volumétrico. La escala variable puede incluir un caudal instantáneo que es una función del tiempo y/o del flujo volumétrico, como una curva o una recta, o un período de tiempo establecido. El perfil puede incluir un período de tiempo en el que no se requiere la adición de flujo de dializado.

El "caudal de dializado" puede referirse a la velocidad a la que el dializado se bombea a través de una ruta de flujo de dializado.

40 El término "bomba de dializado" puede referirse a cualquier dispositivo que cause el movimiento de fluidos o gases aplicando una presión negativa o positiva.

El "módulo de regeneración de dializado" puede referirse a un sistema para eliminar ciertos electrolitos y especies de desecho, como la urea, de un dializado tras el contacto con un dializador. En ciertos casos, los componentes contenidos dentro de los "módulos de regeneración de dializado" pueden disminuir la concentración o la conductividad de al menos una especie iónica, o liberar y/o absorber al menos un soluto de un dializado.

45 "Diálisis" o "terapia de diálisis" es una filtración o un proceso de difusión selectiva o convección a través de una membrana. La diálisis elimina los solutos de un rango específico de pesos moleculares por medio de la difusión a través de una membrana de un fluido a dializar en un dializado. Durante la diálisis, un fluido a dializar se pasa sobre una membrana de filtración, mientras que el dializado se pasa sobre el otro lado de esa membrana. Los solutos disueltos se transportan a través de la membrana de filtración por difusión entre los fluidos o por convección a través de la membrana. El dializado se usa para eliminar los solutos del fluido a dializar. El dializado también puede proporcionar un enriquecimiento al otro fluido.

50 El término "modo de diálisis" puede referirse a si el sistema de diálisis o la configuración operativa del sistema que se está utilizando es un sistema de diálisis de un solo paso, un sistema de varios pasos o combinaciones de los mismos.

- El término "sistema de diálisis" puede referirse a un conjunto de componentes configurados para llevar a cabo una terapia de diálisis de cualquier tipo, incluyendo diálisis peritoneal, hemodiálisis, hemofiltración, hemodiafiltración o ultrafiltración.
- 5 El término "temperatura del dializado" se refiere a la temperatura del dializado en cualquier punto durante el tratamiento.
- La "duración del tratamiento de diálisis" puede referirse a un período de tiempo esperado o real durante el cual se lleva a cabo la terapia de diálisis en un sujeto.
- 10 El término "dializador" puede referirse a un cartucho o contenedor con dos rutas de flujo separadas por membranas semipermeables. Una ruta de flujo es para la sangre y otra ruta de flujo es para el dializado. Las membranas pueden estar en fibras huecas, láminas planas o enrolladas en espiral u otras formas convencionales conocidas por los expertos en la técnica. Las membranas pueden seleccionarse de estos materiales: polisulfona, polietersulfona, poli (metacrilato de metilo), celulosa modificada u otros materiales conocidos por los expertos en la técnica.
- 15 La "eficiencia del dializador" puede referirse a la capacidad de las moléculas para ser transportadas a través de una membrana semipermeable en un dializador.
- El término "ecuación diferencial" puede referirse a una ecuación que involucra una o más funciones y las derivadas de una o más funciones. Una derivada es una velocidad de cambio de la función en un valor específico de una primera variable en la ecuación con respecto a una segunda variable. La segunda variable es a menudo una dimensión de tiempo. Las ecuaciones diferenciales se resuelven encontrando una expresión para la función que no involucra derivadas, o mediante el uso de métodos numéricos.
- 20 El término "ecuación" se refiere a la igualdad que contiene una o más variables con valores desconocidos. Una ecuación se resuelve cuando los valores de las variables se conocen y satisfacen la igualdad. El término "ecuaciones diferenciales" se refiere a ecuaciones que involucran una o más funciones y sus derivadas. Una derivada es una velocidad de cambio de la función en un valor específico de una variable en la ecuación. Las ecuaciones diferenciales se resuelven encontrando una expresión para la función que no involucra derivadas, o mediante el uso de métodos numéricos. El término "ecuación funcional" se refiere a cualquier ecuación que especifica una función en forma implícita que no se puede reducir a ecuaciones algebraicas.
- 25 El término "caudal" puede referirse al volumen o masa de un fluido que se mueve más allá de un punto específico por unidad de tiempo.
- El término "caudal de bicarbonato" se refiere a una cantidad de precursores de bicarbonato o bicarbonato que fluyen en un dializado por unidad de tiempo.
- 30 Un "cartucho de flujo" puede referirse a un componente a través del cual se puede hacer fluir el fluido. En una realización, el flujo a través del cartucho puede contener una sustancia seca a través de la cual fluye un fluido, disolviendo una porción de la sustancia para aumentar la concentración de la sustancia en el fluido que sale del cartucho.
- 35 Un "fluido" es una sustancia en fase gaseosa o en fase líquida que tiene opcionalmente una combinación de fases gaseosa y líquida.
- Los términos "generar" o "generación" se refieren a producir un resultado. Por ejemplo, como se usa en el contexto de "generar uno o más algoritmos de control", los términos pueden referirse al proceso de usar cualquier operación matemática, etapas lógicas o cálculos específicos para obtener uno o más algoritmos de control deseados, ya sea mediante métodos automatizados, semiautomatizados, manuales u otros métodos conocidos.
- 40 El término "valor histórico" o "historial" puede referirse a cantidades previamente calculadas o determinadas. Por ejemplo, el "valor histórico" para un paciente o grupo de pacientes puede referirse a datos obtenidos previamente de un paciente, un grupo específico de pacientes o una población de pacientes.
- 45 El término "identificación" o "identificar" se refiere a hacer una determinación de qué variables posibles cumplen uno o más criterios específicos.
- El término "solución de infusión" o "infusión" puede referirse a una solución de una o más sales para el ajuste de la composición de un dializado, como las sales de calcio, magnesio, potasio y glucosa. El término "infusión de cationes" puede referirse a una solución de infusión que contiene uno o más cationes. La solución de infusión también puede incluir ácidos, que incluyen ácido cítrico, acético o láctico.
- 50 Una "prescripción de infusión" es una cantidad deseada de una o más infusiones en un dializado o líquido.
- Un "perfil de infusión" puede referirse a una o más concentraciones específicas de infusión, los caudales de infusión de una infusión particular y la cantidad de tiempo para realizar o detener el flujo de la infusión. El perfil puede incluir una o más de las concentraciones de una infusión específica a lo largo del tiempo y/o el flujo volumétrico. El perfil

- también puede referirse a una caudal constante o variable de infusión específico para un paciente o sujeto en particular a lo largo del tiempo y/o el flujo volumétrico. El perfil puede incluir varios caudales, instrucciones de inicio/parada. El caudal variable descrito en el perfil puede incluir un caudal instantáneo que es una función del tiempo, como una curva o una recta, o un período de tiempo establecido. El perfil puede incluir un período de tiempo en el que no se requiere la adición de un flujo de infusión.
- 5
- Los términos "introducir" o "introducción" se refieren a ingresar datos en un sistema o en un algoritmo a mano, informáticamente o mediante cualquier método conocido implementado informáticamente o automatizado.
- El término "algoritmo iterativo" puede referirse a cálculos repetidos un número determinado de veces o hasta que se logre un resultado predeterminado.
- 10 El término "interpolación lineal" puede referirse a un cambio en la velocidad que varía como una función lineal del tiempo.
- Una "función de transferencia lineal" es una función matemática que se utiliza para ajustar la relación entre las entradas y las salidas de forma lineal.
- 15 El término "concentrado líquido" puede referirse a un fluido que tiene una concentración de una o más sustancias más altas que la concentración que se usará en un fluido resultante obtenido del concentrado líquido.
- Una "tabla de consulta" es una tabla electrónica o no electrónica que correlaciona los efectos de cambiar una variable o variables particulares en un resultado.
- 20 Los términos "efecto principal" o "efectos principales" se refieren a un efecto de una variable independiente sobre una variable dependiente, sin tener en cuenta los efectos de las interacciones entre otras variables independientes. En general, hay un efecto principal para cada variable independiente en un estudio. El efecto principal se distingue de los efectos de las interacciones. Una interacción surge cuando el efecto de la variable independiente cambia según el nivel de otra variable independiente.
- 25 El término "modelo matemático" puede referirse a un sistema que utiliza conceptos y lenguaje matemático. Los modelos matemáticos suelen contener relaciones y variables. Un modelo matemático puede contener una o más ecuaciones diferenciales que describen uno o más procesos químicos, físicos o fisiológicos.
- Los términos "añadir una cantidad medida", "añadido en una cantidad medida", "adición medida en" y similares se refieren a una adición medida y controlada de una sustancia, gas, fluido o combinaciones de los mismos.
- 30 "Modular" o "modula" se refiere a cambiar o variar un parámetro deseado. En un ejemplo no limitante, la frase "modula una cantidad de bicarbonato" en el dializado puede referirse a cambiar la concentración de bicarbonato en un dializado eliminando el bicarbonato del dializado o añadiendo bicarbonato al dializado dependiendo del estado químico de un componente o un historial de productos químicos que fluyen a través del componente.
- El término "interpolación no lineal" puede referirse a un cambio en la velocidad que varía como una función no lineal del tiempo.
- 35 Una "función de transferencia no lineal" es una función matemática utilizada para ajustar la relación entre entradas y salidas de una manera no lineal.
- Los "métodos numéricos" son métodos de aproximación de soluciones para ecuaciones diferenciales y pueden incluir el método de Euler, el método de Euler hacia atrás y el método del integrador exponencial de primer orden.
- 40 Los términos "obtener", "obtención" y similares pueden referirse a recibir información o datos de cualquier fuente mediante cualquier método de transmisión adecuado, como una conexión electrónica, transmisión inalámbrica, consulta y recepción automatizados, conectividad a Internet, consulta de bases de datos, entrada manual, API, webhooks, u otros métodos adecuados conocidos por los expertos en la técnica.
- Una "ecuación diferencial ordinaria" es una ecuación diferencial que contiene una o más funciones de una variable independiente y las derivadas de la función.
- 45 El término "parámetro" de un sujeto representa una característica o factor medible que ayuda a definir el sujeto. Un parámetro puede tener una descripción nominal para definir el sujeto cualitativamente, y también puede ser un valor cuantitativo o un cierto rango de valores cuantitativos, con respecto a cierta característica del sujeto. Por ejemplo, un parámetro de un paciente puede describir cualquier característica relacionada con el paciente, incluida la concentración de un determinado componente en la sangre, como "nitrógeno ureico en sangre", "agua corporal total", que se puede calcular de forma antropométrica utilizando las ecuaciones de Hume-Weyers dependiendo del género, la altura y el peso del individuo de interés. Un parámetro de un sistema de hemodíalisis puede describir cualquier característica de cualquier dispositivo o fluido en el sistema. En estadística, un parámetro a menudo se usa indistintamente con los términos "variable" y "factor". Una variable denota un objeto matemático, que representa un valor que puede especificarse y variar. Los parámetros también pueden ser los nombres de las variables de la función.
- 50

- Una "ecuación diferencial parcial" es una ecuación diferencial que contiene funciones multivariantes desconocidas y sus derivadas parciales.
- Un "paciente" o "sujeto" es un miembro de cualquier especie animal, preferiblemente una especie de mamífero, opcionalmente un ser humano. El sujeto puede ser un individuo aparentemente sano, un individuo que padece una enfermedad o un individuo que recibe tratamiento por una enfermedad.
- La "generación de ácido del paciente" puede referirse a la velocidad a la que un paciente genera ácidos debido al metabolismo de una o más sustancias en la sangre del paciente.
- La "velocidad de consumo de bicarbonato del paciente" puede referirse a la velocidad a la que se metaboliza el bicarbonato en la sangre de un paciente.
- Los "parámetros del paciente" son cualquier parámetro o característica determinada en función de las mediciones tomadas de un paciente.
- El término "nivel de bicarbonato post-diálisis del paciente" puede referirse a la concentración de iones bicarbonato en un paciente después del tratamiento de diálisis.
- El término "nivel de bicarbonato pre-diálisis del paciente" puede referirse a la concentración de iones de bicarbonato en un paciente antes de un tratamiento de diálisis.
- El "nivel de urea pre-diálisis del paciente" puede referirse a una medición de la urea total en el paciente antes del tratamiento de diálisis. El nivel de urea pre-diálisis del paciente puede referirse a mediciones directas de la urea, o a la medición del nitrógeno de la urea en la sangre del paciente, que es una medida del nitrógeno en la sangre de un paciente que proviene de la urea. La medición de BUN se da en unidades de mg/dl.
- El "peso pre-diálisis del paciente" puede referirse al peso total de un paciente antes del tratamiento de diálisis.
- El "nivel de bicarbonato del paciente" puede referirse a la concentración de iones de bicarbonato en un paciente.
- El término "perfil personalizado de adición de bicarbonato" puede referirse a una velocidad constante o variable de adición de bicarbonato desde una fuente de bicarbonato a un dializado específico para un paciente o sujeto en particular a lo largo del tiempo y/o flujo volumétrico. El caudal variable puede incluir un caudal instantáneo que es una función del tiempo, como una curva o una recta, o un período de tiempo establecido. El perfil también puede referirse a un caudal constante o variable específico para un paciente o sujeto en particular a lo largo del tiempo y/o flujo volumétrico. El perfil puede incluir un período de tiempo en el que no se requiere la adición de bicarbonato.
- El término "promedio poblacional" puede referirse a una cantidad para un parámetro particular determinado basándose en la población general o un subconjunto de la población general que comparte una o más características.
- El término "post-diálisis" puede referirse al final de una sesión de terapia de diálisis. La sesión de terapia de diálisis puede incluir varios periodos de terapia de diálisis administrados a lo largo de una sola sesión, y también puede incluir cualquier periodo inter-dialítico entre los periodos de diálisis administrados durante la sesión única. Como tal, el término "post-diálisis" se refiere al final completo de una sesión de terapia de diálisis, que incluye todos los periodos de diálisis e inter-dialíticos que, en suma, constituyen una sesión de terapia de diálisis.
- El término "pre-diálisis" puede referirse al comienzo de una sesión de terapia de diálisis en la que la sesión de terapia de diálisis incluye varios periodos de terapia de diálisis administradas a lo largo de una sola sesión, y también incluye cualquier periodo de tiempo inter-dialítico entre la diálisis administrada durante la sesión única. Como tal, "pre-diálisis" no se refiere al comienzo de un periodo de diálisis que ocurre dentro de la sesión, como un período inter-dialítico, sino más bien al comienzo de la sesión global de terapia de diálisis.
- El término "umbral predeterminado" puede referirse a un valor predeterminado para un parámetro, en donde una acción tomada puede depender del valor umbral preestablecido del parámetro.
- Los términos "predicción" y "predecir" se refieren a la capacidad de estimar un resultado basándose en parámetros o un conjunto de entradas iniciales.
- Un "predicador" es una función que proporciona una aproximación de una salida basándose en valores estimados para una entrada.
- El término "procesador" como se usa en la presente memoria es un término amplio, y se le debe dar su significado ordinario y habitual para una persona de experiencia ordinaria en la técnica. El término se refiere, sin limitación, a un sistema informático, máquina de estado, procesador o similar diseñado para realizar operaciones aritméticas o lógicas utilizando circuitos lógicos que responden y procesan las instrucciones básicas que controlan una computadora. Los términos pueden incluir ROM ("memoria de solo lectura") y/o RAM ("memoria de acceso aleatorio") asociados con la misma.

El término "perfil" puede referirse a una función que varía con el tiempo y/o el flujo volumétrico. El perfil puede incluir una o más velocidades, instrucciones de inicio/parada y longitud de tiempo. El perfil también puede referirse a una velocidad constante o variable específica para un paciente o sujeto en particular a lo largo del tiempo y/o el flujo volumétrico. El perfil puede incluir además funciones como una curva o una recta, o un período de tiempo establecido.

- 5 "Ajuste", "ajustar" y similares, pueden referirse a un acto implementado por un procesador, computadora o algoritmo en el que un parámetro o caudal se controla para obtener un resultado deseado.

El término "parámetros significativos" se refiere al conjunto inicial de variables o parámetros que tienen un efecto sustancialmente grande y estadísticamente significativo en un resultado particular.

Una "prescripción de sodio" es una concentración de sodio prevista en el dializado o la sangre.

- 10 Un "perfil de sodio" es una concentración de sodio en el dializado en función del tiempo y/o del flujo volumétrico. El perfil puede describir la concentración de sodio durante una terapia. El perfil puede incluir cualquier función del tiempo, como una curva o una recta, o un período de tiempo establecido. El perfil también puede describir un período de tiempo en el que no hay sodio presente.

- 15 Los términos "cartucho de sorbente" y "contenedor de sorbente" se refieren a un cartucho que contiene uno o más materiales sorbentes para eliminar solutos específicos de una solución, como la urea. El término "cartucho de sorbente" no requiere que el contenido del cartucho esté basado en el sorbente, y el contenido del cartucho de sorbente puede ser cualquier contenido que pueda eliminar productos de desecho de un dializado. El cartucho de sorbente puede incluir cualquier cantidad adecuada de uno o más materiales sorbentes. En ciertos casos, el término "cartucho de sorbente" puede referirse a un cartucho que incluye uno o más materiales sorbentes además de uno o más materiales capaces de eliminar productos de desecho del dializado. El "cartucho de sorbente" puede incluir configuraciones donde al menos algunos materiales del cartucho no actúan mediante mecanismos de adsorción o absorción.
- 20

El término "orden de capas del cartucho de sorbente" puede referirse a la colocación secuencial de materiales dentro de un cartucho de sorbente a través del cual fluye el dializado.

- 25 El término "masa del cartucho de sorbente" puede referirse a la masa de uno o más materiales alojados dentro de un cartucho de sorbente.

El término "pH del cartucho de sorbente" puede referirse a la concentración de iones de hidrógeno en la corriente efluente del cartucho de sorbente.

- 30 El término "perfil del cartucho de sorbente", donde el perfil se usa en el contexto de un cartucho de sorbente, se refiere a cualquier dato medible relacionado con un cartucho de sorbente, incluido el tipo o la cantidad de solutos que fluyen a través del cartucho de sorbente, la identificación de los pacientes que han usado un cartucho de sorbente, el número de veces que se ha utilizado un cartucho de sorbente, o cualquier otro dato relacionado con un cartucho de sorbente en particular.

- 35 El término "etapa" o "etapas", tal como se utiliza para describir una velocidad de adición variable, puede referirse a un perfil que incluye una primera velocidad de adición durante un período establecido, seguido de al menos una velocidad de adición diferente durante un período determinado. Las "etapas" también pueden referirse a una velocidad de adición que aumenta o disminuye con el tiempo.

- 40 Los "parámetros del sistema" son todos los parámetros o características determinados en función de un sistema de diálisis. Los parámetros del sistema pueden incluir características de cualquier componente dentro del sistema o variables utilizadas en la terapia de diálisis.

- 45 Los términos "tratar", "tratamiento" y "terapia" se refieren al manejo y cuidado de un paciente que tiene una patología o afección mediante la administración de una o más terapias contempladas por la presente invención. El tratamiento también incluye administrar uno o más métodos de la presente invención o usar los sistemas, dispositivos o composiciones de la presente invención en el tratamiento de un paciente. Tal como se usa, "tratamiento" o "terapia" puede referirse tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas. "Tratar" o "tratamiento" no requiere el alivio completo de los signos o síntomas, no requiere la curación, e incluye los protocolos que tienen solo un efecto marginal o incompleto en un paciente.

- 50 El término "interacciones bidireccionales" describe una relación entre una variable independiente y una variable dependiente, moderada por una tercera variable. Una variable independiente puede ser cualquier parámetro de un paciente y un dispositivo, y una variable dependiente puede ser cualquier otro parámetro que tenga un valor que depende de la variable independiente.

El término "perfil de ultrafiltración" puede referirse a una o más velocidades de ultrafiltración y longitudes de tiempo especificados para realizar o detener la ultrafiltración para dar como resultado una descripción de la ultrafiltración que se está realizando. El perfil puede incluir una o más velocidades plurales, instrucciones de inicio/parada y el tiempo

que se utilizará durante la terapia, en donde cualquiera puede variar en función del tiempo y/o del flujo volumétrico. El perfil también puede referirse a velocidades constantes o variables específicas para un paciente o sujeto en particular a lo largo del tiempo o del flujo volumétrico. El caudal variable puede incluir un caudal instantáneo que es una función del tiempo, como una curva o una recta, o un período de tiempo establecido. El perfil también puede incluir un período de tiempo en el que no se requiere ultrafiltración.

La "velocidad de ultrafiltración" puede referirse a la velocidad a la que se extrae el líquido de un paciente durante la terapia.

Una "actualización" de un parámetro es un cambio en un valor del parámetro desde un valor inicial basado en cambios en los datos para el parámetro.

"Ureasa" es una enzima que cataliza la conversión de urea en dióxido de carbono e iones de amonio.

El término "especificado por el usuario" puede referirse a un parámetro o variable predeterminada por un usuario y utilizada durante el tratamiento de diálisis.

#### Dispositivo de diálisis

La FIG. 1 muestra un sistema de diálisis que incluye un aparato o sistema de diálisis que incluye un circuito de sangre 10, una ruta de flujo de dializado 30 y un dializador 20 que contiene una membrana 25. La sangre entra en el dializador 20 a través de una línea de entrada de sangre 12 y sale a través de una línea de salida de sangre 13 con una bomba de sangre 11. La ruta de flujo de dializado 30 puede ser un bucle de flujo compatible controlado. El dializado regenerado 31 puede estar en comunicación fluida con un sistema de reconstitución 32, que es una fuente de una o más infusiones para su adición al dializado. El sistema de reconstitución 32 puede incluir una bomba de bicarbonato 33 y una fuente de bicarbonato 34 que contiene precursores de bicarbonato o bicarbonato en forma de líquido, polvo seco, medio altamente concentrado, o cualquier combinación de los mismos. La fuente de bicarbonato 34 puede contener un tampón de bicarbonato concentrado o componentes del tampón de bicarbonato secos. La fuente de bicarbonato 34 también puede contener otros componentes no limitados a los ejemplos descritos anteriormente. La bomba de bicarbonato 33 puede controlar la adición de bicarbonato al dializado añadiendo cantidades medidas de precursores de bicarbonato o bicarbonato en forma de un concentrado líquido al dializado de la fuente de bicarbonato 34 para conseguir una concentración especificada de bicarbonato del dializado o un nivel especificado de bicarbonato en el paciente.

El sistema de reconstitución 32 también puede incluir la bomba de cationes 35 que está conectada de manera fluida a un depósito de concentrado de cationes 36 que contiene un concentrado de cationes en forma de líquido, polvo seco, medio altamente concentrado o cualquier combinación de los mismos. El depósito de concentrado de cationes 36 puede contener concentrados de cationes de calcio, potasio y magnesio. El depósito de concentrado de cationes 36 también puede contener concentrados de acetato y servir como fuente de concentrado de acetato. Por ejemplo, el depósito de concentrado de cationes 36 puede contener una mezcla de cloruro de calcio, acetato de calcio, cloruro de potasio, acetato de potasio, cloruro de magnesio y acetato de magnesio o ácido acético. El concentrado de cationes puede incluir aniones alternativos, tales como aniones de citrato o lactato. El depósito de concentrado de cationes 36 también puede contener glucosa. Además, el depósito de concentrado de cationes 36 puede contener fuentes de ácidos, como ácido cítrico, acético o láctico. El propósito del sistema de reconstitución 32 es reequilibrar y proporcionar los electrolitos y el tampón apropiados al dializado. Los concentrados de cationes y acetato pueden estar contenidos en recipientes separados, como fuentes separadas de concentrado de acetato y fuentes separadas de concentrado de cationes, y no es necesario que todos estén en un único depósito de concentrado de cationes 36. Por ejemplo, se pueden proporcionar dos, tres, cuatro o más depósitos que contienen concentrados.

La fuente de bicarbonato 34 puede incluir un recipiente que contiene una solución tampón concentrada, tal como una solución tampón de bicarbonato de sodio. La fuente de bicarbonato 34 puede contener alternativamente carbonato de sodio, o mezclas de bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. La fuente de bicarbonato 34 también puede incluir carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, o mezclas de los mismos en el mismo recipiente o en recipientes diferentes que el bicarbonato de sodio. El sistema también puede incluir un recipiente adicional que contiene otras soluciones, como una solución de acetato de calcio, acetato de magnesio y acetato de potasio.

El sistema de reconstitución 32 puede incluir además un cartucho de bicarbonato de sodio seco que contiene bicarbonato de sodio (no mostrado), donde se puede producir un concentrado de bicarbonato de sodio añadiendo una porción medida del dializado regenerado 31 a través del cartucho de bicarbonato de sodio seco, y luego re-infundiéndolo en el dializado para añadir bicarbonato según sea necesario.

El sistema de reconstitución 32 puede soportar el uso de un concentrado de bicarbonato de sodio líquido premezclado y el uso del cartucho de polvo seco. Además, un experto en la técnica entendería que puede incluirse más de un sistema de reconstitución 32 en el aparato de hemodiálisis.

Opcionalmente, los precursores de bicarbonato o el bicarbonato se pueden bombear y posteriormente mezclarlos con el dializado regenerado 31 a través de un mezclador 37, y el concentrado de cationes se puede bombear y posteriormente mezclarlo con el dializado regenerado 31 mediante un mezclador 38. Sin embargo, se pueden

proporcionar mezcladores opcionales adicionales para mezclar el bicarbonato o el concentrado de cationes con el dializado regenerado 31. Los mezcladores 37 y 38 también pueden reemplazarse por un mezclador para mezclar el concentrado de cationes y el bicarbonato con el dializado regenerado 31. Los mezcladores 37 y 38 pueden ser mezcladores estáticos, que son componentes separados capaces de mezclar fluidos, o en su lugar pueden ser el punto de infusión en la ruta de flujo de dializado 30 donde se infunden el bicarbonato y el concentrado de cationes. La infusión de bicarbonato y del concentrado de cationes puede causar la mezcla con el dializado para asegurar una mezcla completa.

El gas se puede eliminar del dializado regenerado 31 cuando pasa a través de al menos un desgasificador 39. El al menos un desgasificador 39 puede colocarse para funcionar antes de la adición del concentrado de base, pero también puede colocarse en otro lugar en la ruta de flujo de dializado 30.

La FIG. 1 también muestra un módulo de regeneración de dializado 40 que contiene materiales sorbentes para regenerar el dializado. El módulo de regeneración de dializado 40 puede ser un cartucho de sorbente. El módulo de regeneración de dializado 40 puede contener múltiples materiales seleccionados del grupo: 1) un material que contiene ureasa 41, donde la ureasa cataliza la conversión de urea en iones de amonio y dióxido de carbono; 2) un material de fosfato de zirconio (ZrP) 42 con la capacidad de actuar como un intercambiador de cationes al absorber una gran cantidad de iones de amonio, iones de potasio, iones de calcio e iones de magnesio por iones de sodio e hidrógeno; 3) un material de óxido de circonio hidratado (ZrO) 43, que actúa como un intercambiador de aniones, como por ejemplo intercambiando fosfato por acetato; 4) un material de carbón activado (no mostrado) con un área de superficie para la adsorción de una amplia gama de impurezas, incluidos iones metálicos y toxinas urémicas, como el ácido úrico, la creatinina y la  $\beta$ 2-microglobulina; y 5) otros materiales de intercambio iónico (no mostrados) para eliminar cationes y aniones. Los materiales de intercambio iónico pueden incluir resinas de intercambio catiónico de ácido débil y fuerte, resinas de intercambio aniónico básicas débiles y fuertes, resinas de intercambio iónico quelantes u otras resinas de intercambio iónico conocidas para los expertos en la técnica. Los materiales presentes en el módulo de regeneración de dializado 40 pueden disponerse en capas en cualquier orden, o pueden entremezclarse. Se pueden usar métodos alternativos de regeneración del dializado, que incluyen una unidad de electrodiálisis o módulos que no incluyen la conversión enzimática de urea a bicarbonato. El módulo de regeneración de dializado 40 puede modular la cantidad de bicarbonato en el dializado, ya sea eliminando el bicarbonato, convirtiendo el bicarbonato en otras sustancias, o añadiendo bicarbonato al dializado según el estado de inicio y el historial de los productos químicos bombeados a través del módulo de regeneración de dializado 40. El historial se puede obtener a partir de datos de sensores y base(s) de datos electrónica(s) (no mostradas) que reciben y registran el funcionamiento y el rendimiento del módulo de regeneración de dializado 40, u otros métodos adecuados conocidos por los expertos en la técnica. Los algoritmos y el control descritos también pueden funcionar con otros modos de diálisis, incluidos los sistemas de diálisis de paso único o las combinaciones de sistemas de paso único y de múltiples pasos.

El dializado regenerado que emerge de la línea 31 en la FIG. 1 puede pasar a través del dializador 20 y salir como un dializado gastado 44. El dializado gastado 44 puede pasar por un sistema de ultrafiltración 45 que incluye una bomba de ultrafiltración 46 y un depósito de ultrafiltración (no mostrado). El sistema de ultrafiltración 45 puede eliminar el ultrafiltrado obtenido a través del dializador del paciente y eliminar cualquier otro fluido añadido a la ruta de flujo de dializado 30, como el fluido del sistema de reconstitución 32.

Al menos una parte del dializado usado 44 puede fluir a través del módulo de regeneración de dializado 40 con una bomba de dializado 48. Al dializado gastado 44 se le puede suministrar una fuente de agua a través de una bomba de agua 47 antes de alcanzar el módulo de regeneración de dializado 40. La fuente de agua puede provenir del agua del grifo u otros tipos de fuentes de agua.

El aparato de la FIG. 1 puede incluir o comunicarse con un controlador 100 que controla la bomba de bicarbonato 33 para introducir el concentrado de bicarbonato en el dializado regenerado 31. En cualquier realización, el controlador 100 puede ser un procesador en comunicación con la bomba de bicarbonato 33. El controlador 100 también puede controlar la bomba de cationes 35 para añadir el concentrado de cationes en el dializado regenerado 31. Un experto en la materia entendería que el controlador 100 puede controlar adicionalmente otros componentes y operaciones del aparato de hemodiálisis. El controlador 100 puede gestionar adicionalmente el estado ácido-base del paciente controlando la adición del concentrado de base y de concentrado de cationes al dializado. El controlador puede incluir uno o más procesadores, memoria e interfaces de entrada/salida. La memoria puede estar en comunicación con el procesador y almacenar instrucciones que, cuando se ejecutan, realizan los métodos de la presente invención. La interfaz de entrada/salida puede incluir un puerto de entrada para recibir los parámetros del paciente y del sistema, información de uno o más sensores, incluidos sensores de conductividad, y cualquier otra información que pueda introducir un paciente o un profesional de la salud. La interfaz de entrada/salida también puede tener una interfaz de salida para generar una velocidad o perfil de adición de bicarbonato calculado. Puede haber presentes componentes intermedios, como la interfaz de entrada/salida, entre el procesador y la fuente de bicarbonato 34.

La FIG. 2 ilustra un sistema de diálisis alternativo a la FIG. 1. Los componentes similares en cada figura están representados mediante los mismos números de referencia. En la FIG. 2, el sistema utiliza un cartucho de flujo de bicarbonato 49 en lugar del sistema de infusión de concentrado líquido ilustrado en la FIG. 1. El cartucho de flujo 49 incluye bicarbonato seco. A medida que el dializado se bombea a través del cartucho de flujo, se disuelve una porción del bicarbonato seco, aumentando la concentración de bicarbonato. La válvula 50, o cualquier otro tipo de regulador,

controla la cantidad de dializado que atraviesa el cartucho de flujo 49, controlando la adición de bicarbonato añadido a la ruta de flujo de dializado 30. Los algoritmos descritos pueden implementarse con el sistema de la FIG. 1 que utiliza un concentrado líquido para controlar la adición de bicarbonato, y el sistema ilustrado en la FIG. 2, que utiliza un cartucho de flujo.

5 *Control de bicarbonato*

La FIG. 3 ilustra un algoritmo de control de bicarbonato para controlar la adición de bicarbonato a una ruta de flujo de dializado. En la etapa 201, uno o más parámetros del paciente y uno o más parámetros afectan a la concentración de bicarbonato del dializado, así como la concentración de bicarbonato del paciente. La Tabla 1 ilustra varios parámetros de diálisis y del paciente que pueden introducirse en el sistema. Como se ilustra en la Tabla 1, los parámetros de diálisis utilizados por el sistema pueden incluir uno o más de la duración del tratamiento de diálisis, la velocidad y/o el perfil de ultrafiltración, la velocidad y/o el perfil de flujo del dializado, la velocidad y/o el perfil de la circulación de sangre, la prescripción y/o el perfil de sodio, la prescripción y/o el perfil de infusión, la masa del cartucho de sorbente, el orden de capas del cartucho de sorbente, el pH y/o perfil del cartucho de sorbente, la eficiencia del dializador, los niveles y/o el perfil de PCO<sub>2</sub> en la salida del desgasificador, si el bicarbonato se añadirá en una cantidad medida en un cartucho de flujo o concentrado líquido, el modo de diálisis y la temperatura del dializado. Debido a que la cantidad de CO<sub>2</sub> eliminada por el desgasificador puede ser variable, los algoritmos pueden usar un perfil de PCO<sub>2</sub>, y no se limitan a un valor fijo de PCO<sub>2</sub>. Se proporcionan unidades de muestra en la Tabla 1. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que las unidades proporcionadas son ejemplares y se pueden convertir libremente en cualquier otra unidad, siempre que los numeradores y denominadores en las ecuaciones representen las dimensiones adecuadas. Los parámetros del paciente utilizados por el sistema pueden incluir uno o más de los niveles de bicarbonato pre-diálisis del paciente, el nivel de urea pre-diálisis del paciente, el peso pre-diálisis del paciente, la generación de ácido del paciente y el consumo de bicarbonato del paciente. Los niveles de bicarbonato pueden incluir niveles de bicarbonato en suero. Los niveles de bicarbonato se pueden medir mediante cualquier medio conocido en la técnica, incluyendo la medición directa por una extracción de sangre, una medida del CO<sub>2</sub> en suero que está correlacionado con el bicarbonato en suero, pruebas fotométricas, pruebas enzimáticas, o cualquier otro método que proporcione una medición del nivel de bicarbonato en un paciente. La medición del bicarbonato también puede basarse en una medición de los niveles de lactato del paciente, que se correlaciona negativamente con el nivel de bicarbonato del paciente. El nivel de urea pre-diálisis puede ser una medida directa de la urea en el paciente, o una medida del nitrógeno ureico en sangre (BUN).

30 Tabla 1

Etiqueta de entrada
Duración del tratamiento de hemodiálisis (minutos)
Velocidad(es) y/o perfil(es) de ultrafiltración del tratamiento de hemodiálisis (mL/min)
Caudal(es) y/o perfil(es) de dializado del tratamiento de hemodiálisis (mL/min)
Caudal(es) y/o perfil(es) de sangre del tratamiento de hemodiálisis (mL/min)
Prescripción(es) y/o perfil(es) de sodio del tratamiento de hemodiálisis (mmol/L)
Prescripción(es) y/o perfil(es) de infusión del tratamiento de hemodiálisis (mmol/L)
Nivel(es) de bicarbonato pre-diálisis del paciente (mmol/L)
Nivel(es) de urea pre-diálisis del paciente (mmol/L)
Peso(s) pre-diálisis del paciente y/o volumen(es) de agua corporal total (L)
Velocidad(es) de generación de ácido y/o de consumo de bicarbonato del paciente (mol/min)
Masa(s) de el/los cartucho(s) de sorbente(s) y/u orden(es) de capas (kg)
Nivel(es) y/o perfil(es) de pH del cartucho de sorbente (pH)
Eficacia del dispositivo dializador (KOA) (L/min)
Nivel(es) y/o perfil de PCO <sub>2</sub> en la salida del dispositivo de desgasificación (mmHg)

Etiqueta de entrada
Duración del tratamiento de hemodiálisis (minutos)
Si el bicarbonato se añadirá en una cantidad medida mediante un cartucho de flujo o un concentrado líquido (S/N)
Modo de diálisis (paso simple o paso múltiple)
Temperatura del dializado (° C)

5 Varias variables presentadas en la Tabla 1 incluyen perfiles. Las variables cuantitativas no necesitan ser constantes, y el sistema puede cambiarlas a lo largo de la terapia. Un perfil incluye los cambios en una variable a lo largo del tiempo y/o el flujo volumétrico durante el tratamiento de diálisis. Como ejemplo, un perfil de ultrafiltración puede incluir una primera ultrafiltración inicialmente durante la terapia y una velocidad mayor o menor durante un momento posterior de la terapia. Se puede utilizar cualquier combinación de velocidades de ultrafiltración, períodos de tiempo y aumentos o disminuciones de dichas velocidades. El sistema también puede tener en cuenta los cambios en la velocidad de ultrafiltración u otros parámetros al calcular la velocidad y la duración del período de adición o retención de bicarbonato. Es decir, el sistema puede usar cualquier combinación de una primera velocidad, que puede acelerar o disminuir posteriormente, y luego detenerse y reiniciarse para obtener un perfil de ultrafiltración deseado. De manera similar, el sistema puede usar un perfil de flujo de dializado, con un caudal de dializado variable durante la terapia. El sistema puede explicar los cambios del caudal de dializado a lo largo de la terapia.

10 El sistema puede funcionar para lograr una concentración objetivo de bicarbonato en el paciente o una concentración objetivo de bicarbonato del dializado. En la etapa 202, el usuario puede indicar al sistema qué objetivo usar. Si el usuario especifica una concentración de bicarbonato del dializado como objetivo, la concentración objetivo de bicarbonato del dializado se puede introducir en la etapa 203. Si el usuario especifica una concentración objetivo de bicarbonato en el paciente, la concentración objetivo de bicarbonato en el paciente se puede ingresar en la etapa 204, y el sistema puede utilizar un algoritmo, como un modelo matemático basado en ecuaciones diferenciales, para establecer la prescripción de bicarbonato del dializado para dar como resultado la concentración objetivo de bicarbonato del paciente. El sistema puede usar un algoritmo iterativo con una estimación inicial de la prescripción o perfil de bicarbonato del dializado para configurar la prescripción o perfil de bicarbonato del dializado según el nivel especificado por el usuario de bicarbonato del paciente. El sistema puede calcular la prescripción o perfil de bicarbonato y establecer una concentración refinada de bicarbonato del dializado. Luego, el sistema puede utilizar la concentración calculada de bicarbonato del dializado para calcular el nivel de bicarbonato del paciente que se obtendrá. Los cálculos pueden repetirse hasta que el algoritmo experimente una convergencia iterativa o hasta que el nivel de bicarbonato del paciente calculado y el nivel de bicarbonato del dializado estén dentro de un umbral predeterminado. Alternativamente, el sistema puede usar una tabla de consulta en papel o electrónica, utilizando los parámetros del paciente y del sistema, así como los niveles de bicarbonato deseados para obtener un caudal de bicarbonato.

15 Después de obtener una prescripción de bicarbonato del dializado en la etapa 203 o 204, el sistema ejecuta un modelo matemático con la prescripción de bicarbonato del dializado usando los parámetros de diálisis y paciente en la etapa 205 para establecer un perfil personalizado de adición de bicarbonato en la etapa 206. El perfil personalizado de adición de bicarbonato es la cantidad, la velocidad y el tiempo de la adición de bicarbonato de la fuente de bicarbonato al dializado necesario para lograr la prescripción de bicarbonato del dializado. El tratamiento de diálisis comienza en la etapa 207 utilizando el perfil de adición de bicarbonato obtenido en la etapa 206. El perfil personalizado de adición de bicarbonato puede incluir una velocidad constante de adición de bicarbonato, tal como una velocidad específica para ser utilizada para la adición de bicarbonato durante la terapia, o puede incluir un perfil de adición de bicarbonato que tenga una velocidad variable de adición de bicarbonato. El perfil personalizado de adición de bicarbonato que tiene una velocidad de adición de bicarbonato variable puede incluir etapas, interpolaciones lineales, interpolaciones no lineales o una adición continua de bicarbonato desde la fuente de bicarbonato al dializado.

20 En cualquier realización, el sistema puede determinar si es necesario un nuevo cálculo del perfil de adición medida de bicarbonato durante el tratamiento de diálisis en la etapa 208. Puede ser necesario un nuevo cálculo si alguno de los parámetros de diálisis y/o del paciente cambia inesperadamente durante el tratamiento. El recálculo puede basarse en una actualización de cualquier parámetro y/o condiciones de uso durante el tratamiento, que incluyen, entre otros, la determinación de la depuración en línea, el pH del dializado, la conductividad del dializado y/o el cambio de los caudales de sangre. Como ejemplo, si se determina que la depuración en línea es baja, puede ser necesario un cambio correspondiente en el cálculo de bicarbonato en función de la depuración en línea actualizada. Un sensor de conductividad colocado en la ruta de flujo del dializado puede determinar la conductividad del dializado y transmitir la información al procesador o al sistema de control. Para la depuración en línea, el algoritmo puede usar un valor medido de la depuración obtenida durante el tratamiento para actualizar el valor calculado proporcionado por la Ec. (13). El algoritmo se puede volver a ejecutar utilizando el historial del perfil de adición medida de bicarbonato usado hasta un punto de tiempo de integración de la medición de la depuración usando la depuración medida en lugar de la calculada.

La depuración medida se puede utilizar durante el resto del tiempo de integración con el mismo dializado con bicarbonato y/o el esquema de selección del paciente elegido originalmente. Como ejemplo adicional, si el caudal de sangre prescrito cambia de 300 ml/min a 250 ml/min durante una hora en el tratamiento de diálisis, el algoritmo puede volver a calcular el perfil de adición medida de bicarbonato según el historial de 300 ml/min durante una hora, el valor actual de 250 ml/min y el valor futuro previsto de 250 ml/min. El sistema puede usar el programa actualizado para refinar la precisión del bicarbonato del dializado.

Si el nuevo cálculo es innecesario o no se desea, el sistema puede finalizar el tratamiento de diálisis en la etapa 209 utilizando el perfil de adición medida de bicarbonato. Si es necesario volver a calcularlo, el sistema puede volver a calcular el perfil de adición medida de bicarbonato en la etapa 210 considerando el historial de tratamiento y los parámetros actualizados. El tratamiento se reanuda en la etapa 211 utilizando la nueva salida del perfil de adición medida de bicarbonato del algoritmo en la etapa 210. El sistema puede determinar de nuevo si el recálculo es necesario en la etapa 208. Después del tratamiento, el proceso puede finalizar en la etapa 212 con la prescripción de bicarbonato deseada o la concentración de bicarbonato post-diálisis del paciente.

La FIG. 4 ilustra diferentes métodos para administrar el concentrado de bicarbonato en el dializado durante el tratamiento. La curva (a) de la FIG. 4 muestra que se puede introducir un concentrado de bicarbonato en el dializado con una adición constante durante la sesión de terapia. Las curvas (b) - (d) de la FIG. 4 muestran que el caudal de bicarbonato puede incluir un perfil que varía con el tiempo, lo que produce una cantidad igual de la masa total de bicarbonato administrada. En los ejemplos no limitantes, la curva (b) ilustra que el caudal del concentrado de bicarbonato se puede cambiar en una interpolación lineal, inicialmente administrarlo a un caudal alto y disminuirlo linealmente con el tiempo durante la terapia. Alternativamente, el concentrado de bicarbonato puede administrarse inicialmente a un caudal bajo y aumentarlo linealmente a lo largo de la terapia. La curva (c) muestra que el caudal de bicarbonato se puede cambiar por etapas, por ejemplo, comenzando en el extremo más alto del rango deseado al comenzar la sesión de diálisis, manteniendo el caudal del concentrado de bicarbonato inicial durante una parte de la sesión, disminuyendo el caudal de bicarbonato en momentos discretos durante la terapia. La curva (d) muestra que el concentrado de bicarbonato también se puede administrar en una interpolación no lineal, cambiando la velocidad para alcanzar la masa total objetivo de bicarbonato de una manera no lineal. El concentrado de base también puede administrarse en cualquier combinación de una velocidad constante, una interpolación lineal, una interpolación no lineal o por etapas para alcanzar la masa total objetivo de bicarbonato suministrado. Una persona experta en la técnica entenderá que el concentrado de base no se limita a los métodos de suministro descritos anteriormente.

La FIG. 5 ilustra las interpolaciones dentro de un intervalo específico de adición medida, designado como las líneas discontinuas en la FIG. 5. El sistema o algoritmo puede recomendar caudales específicos de adición medida de bicarbonato asociados a períodos de tiempo específicos durante la terapia, con los períodos de tiempo representados por las líneas discontinuas en la FIG. 5. El sistema puede modificar el caudal de bicarbonato de cualquier manera entre los dos períodos de tiempo específicos. Por ejemplo, el sistema puede ajustar un único valor promedio al perfil de adición medida para obtener una velocidad de adición medida constante a lo largo de la terapia, ilustrada como la curva (b) en la FIG. 5. El sistema puede ajustar alternativamente una ecuación lineal al perfil de adición medida para obtener una velocidad lineal, ilustrada como curva (a). El sistema puede ajustar funciones no lineales, como polinomios, splines u otras funciones no lineales para obtener un perfil de adición medida no lineal, ilustrado como la curva (c). El sistema también puede ajustar una serie de funciones escalonadas para obtener una velocidad escalonada (no mostrada en la Figura 5), o cualquier combinación de funciones entre los puntos de ajuste del intervalo de adición medida.

En los sistemas que utilizan una tabla de búsqueda para obtener el caudal de bicarbonato personalizado, la tabla de búsqueda puede proporcionar caudales de bicarbonato específicos en puntos específicos en el tiempo [t, Q<sub>add</sub>(t)]. Entre los puntos de tiempo específicos obtenidos de la tabla de búsqueda, el sistema puede variar el caudal de bicarbonato de cualquier manera descrita, incluidas las interpolaciones lineales, las interpolaciones no lineales, las velocidades constantes, las etapas o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, la tabla puede proporcionar un caudal de bicarbonato específico a tiempo = 5 minutos y a tiempo = 15 minutos. Entre los valores proporcionados, el sistema puede usar varios esquemas de interpolación como se muestra en la FIG. 5, utilizando los valores conocidos en la tabla.

#### 50 *Cálculos de control de bicarbonato*

La masa de cualquier especie arbitraria en el dializado infundido inmediatamente antes del dializador en la entrada del dializador se puede proporcionar mediante la EC(1).

$$M_d = M_{eff} + M_{add} \quad EC(1)$$

M<sub>d</sub> es la masa de la especie en el dializado en la entrada del dializador, M<sub>eff</sub> es la masa de la especie en el efluente del cartucho de sorbente y M<sub>add</sub> es la masa de la especie añadida al dializado. En un ejemplo no limitante de infusión de masa mediante concentrado líquido, la masa de la especie en el efluente puede proporcionarse mediante la EC(2), la masa de la especie en el dializado se proporciona mediante la EC(3), y la masa de La especie añadida se proporciona mediante la EC(4):

$$M_{\text{eff}} = C_{\text{eff}} * (Q_d - Q_{\text{add}}) \quad \text{EC(2)}$$

$$M_d = C_d * Q_d \quad \text{EC(3)}$$

$$M_{\text{add}} = C_{\text{add}} * Q_{\text{add}} \quad \text{EC(4)}$$

5  $C_{\text{eff}}$  es la concentración de la especie en el efluente,  $Q_d$  es el caudal del dializado,  $Q_{\text{add}}$  es el caudal de la infusión de la especie en el dializado,  $C_d$  es la concentración en el dializado,  $C_{\text{add}}$  es la concentración de la especie en el fluido añadido al dializado. Como se usa en este documento, la variable  $Q$  se refiere al caudal volumétrico de las especies indicadas. Un experto en la técnica entenderá que un sistema con un cartucho de flujo como se ilustra en la FIG. 2 en lugar del sistema de infusión de la FIG. 1 puede tener ecuaciones ligeramente diferentes porque no se añade un volumen adicional mediante infusión, y el equilibrio de masas proporcionado en la EC(1) sigue siendo válido. La reorganización de las ecuaciones proporciona la EC(5), que proporciona el caudal de la infusión en función de cada uno de los otros factores.

$$Q_{\text{add}} = Q_d \frac{C_d - C_{\text{eff}}}{C_{\text{add}} - C_{\text{eff}}} \quad \text{EC(5)}$$

15 En la diálisis de un solo paso, se desecha el dializado gastado.  $C_{\text{eff}}$  se convierte en 0. La concentración de una especie en el dializado se controla fácilmente añadiendo una cantidad medida de un líquido concentrado a la concentración  $C_{\text{add}}$  y un caudal  $Q_{\text{add}}$  a una corriente de fluido exento de la especie que fluye a ( $Q_{\text{Baño}} - Q_{\text{add}}$ ) usando un cálculo de fracción dividida. En contraste, la diálisis con sorbente utiliza mecanismos de adsorción e intercambio iónico para eliminar las toxinas y electrolitos urémicos del dializado. El dializado después de pasar a través del cartucho de sorbente puede tener una concentración no nula de varias especies, incluido el bicarbonato. La concentración de bicarbonato no nula cambia el cálculo de la fracción dividida que se aplica a la adición medida de bicarbonato requerida para crear un nuevo dializado a la prescripción prevista, y requiere el conocimiento de la concentración de bicarbonato en el efluente del cartucho en cada punto de tiempo para determinar la velocidad de adición medida de bicarbonato  $Q_{\text{add}}(t)$ .

20 Un experto en la técnica entenderá que variables adicionales o alternativas pueden influir en el nivel de bicarbonato del dializado y/o del paciente, y pueden incluirse en los cálculos. Además, muchos de los parámetros del paciente y de la diálisis de la Tabla 1 pueden proporcionar un caudal de bicarbonato.

La descripción del comportamiento de compartimentación fisiológica de una especie química arbitraria es un componente crítico de un modelo matemático de hemodiálisis con sorbente. En el nivel más simple, un ejemplo no limitante de compartimentación en el paciente se puede describir mediante un solo volumen de agua corporal total bien mezclado. En la EC(6) se proporciona un ejemplo de descripción matemática del volumen del paciente  $V_p$  [L].

$$30 \frac{dV_p}{dt} = I_w(1 - \text{Ind}) - Q_{UF}(\text{Ind}) \quad \text{EC(6)}$$

$Q_{UF}$  es la tasa de ultrafiltración en el dializador [L/min],  $I_w$  es la tasa de entrada de agua [L/min] e  $\text{Ind}$  es una variable indicadora binaria para la terapia de diálisis con  $\text{Ind} = 0$  si la diálisis no se está produciendo, e  $\text{Ind} = 1$  si la diálisis se está produciendo. Con una descripción de la compartimentación fisiológica, se necesita una descripción de la generación/consumo de soluto y del transporte de especies químicas arbitrarias. Un ejemplo descripción matemática de las especies químicas disueltas arbitrarias "i" en el paciente mediante un equilibrio de masas dinámico se proporciona en la EC(7).

$$35 \frac{dM_{p,i}}{dt} = G_{p,i} - (\text{Ind})J_i(V_p, M_{p,i}, C_{Di,i}) + R_{p,i} \quad \text{EC(7)}$$

$M_{p,i}$  es la masa de la especie en el paciente [mol],  $G_{p,i}$  es la velocidad de generación de la especie "i" en el paciente [mol/min],  $J_i$  es la velocidad de transferencia de masa total de las especies del paciente en el dializado [mol/min],  $C_{Di,i}$  es la concentración de especies en el dializado regenerado cuando el dializado regenerado entra en el dializador [M], y  $R_{p,i}$  es la velocidad de producción de especies debido a reacciones químicas [mol/min]. Se supone que la concentración de especies en el paciente ( $C_{p,i}$  [M]) es igual a la concentración de especies "i" que fluyen hacia el dializador ( $C_{Bi,i}$  [M]), que se puede calcular mediante la EC(8).

$$40 C_{Bi,i} = \frac{M_{p,i}}{V_p} \quad \text{EC(8)}$$

45 Un ejemplo del transporte de un soluto arbitrario a través de una membrana de diálisis por difusión y convección se proporciona en la EC(9).

$$J_i = D_i(C_{Bi,i} - C_{Di,i}) + Q_{UF}C_{Bo,i} \quad \text{EC(9)}$$

$D_i$  es la dialisancia difusiva de la especie "i" [L/min] y  $C_{Bo,i}$  es la concentración de la especie "i" en la sangre que sale del dializador [M]. La aplicación de la Ecuación (4) requiere el conocimiento o cálculo de la concentración de salida de sangre ( $C_{Bo,i}$ ). Sin embargo, ya que la velocidad de ultrafiltración suele ser pequeña en comparación con el caudal de sangre ( $Q_{UF} \ll Q_B$ ) se puede hacer una aproximación de simplificación para obtener la EC(10), que convenientemente no incluye  $C_{Bo,i}$ .

$$J_i = D_i(C_{Bi,i} - C_{Di,i}) + Q_{UF} \left[ C_{Bi,i} - \frac{D_i}{Q_{Bi}} (C_{Bi,i} - C_{Di,i}) \right] \quad \text{EC(10)}$$

La dialisancia difusiva ( $D_i$ ) se puede calcular en función de los caudales de sangre y de dializado y el coeficiente de transferencia de masas para la especie "i" ( $K_{oA_i}$ , mL/min).

$$D_i = Q_B \frac{e^{K_{oA_i} \left( \frac{Q_D - Q_B}{Q_D Q_B} \right) - 1}}{e^{K_{oA_i} \left( \frac{Q_D - Q_B}{Q_D Q_B} \right)} - \frac{Q_B}{Q_D}} \quad \text{EC(11)}$$

En la EC(12) se proporciona un ejemplo no limitante de un equilibrio de masas dinámico para el fluido dentro del circuito de dializado ( $V_{dializado}$ , [L]), suponiendo que el bicarbonato se añade en una cantidad medida mediante un concentrado líquido.

$$\frac{dV_{dializado}}{dt} = 0 = Q_{UF} + Q_{grifo} + Q_{base} + Q_{ácido} - Q_{residuo} \quad \text{EC(12)}$$

$Q_{grifo}$  es el caudal volumétrico de la fuente de entrada de agua desde el exterior de la ruta de flujo de dializado mediante la bomba de agua 47 como se ilustra en la FIG. 1, que se puede ajustar a un valor que dé como resultado la prescripción prevista de sodio en la ruta de flujo de dializado 30.  $Q_{base}$  (también conocido como  $Q_{add}$ ) es el caudal de la solución de base de la fuente de bicarbonato 34, y se puede restringir para satisfacer la EC(5) para la prescripción prevista de bicarbonato en la ruta de flujo de dializado 30.  $Q_{ácido}$  es el caudal de fluido del depósito de concentrado de cationes 36.  $Q_{residuo}$  es el caudal de fluido que sale de la ruta de flujo de dializado por la bomba de ultrafiltración 46. La EC(13) se puede derivar de la EC(12).

$$Q_{residuo}(t) = Q_{UF} + Q_{grifo}(t) + Q_{ácido} + Q_{base}(t) \quad \text{EC(13)}$$

Utilizando el sistema de la FIG. 1, las EC(14) y (15) pueden derivarse de la EC(13).

$$Q_{mezcla} = Q_D - Q_{ácido} \quad \text{EC(14)}$$

$$Q_{col}(t) = Q_{mezcla} - Q_{base}(t) \quad \text{EC(15)}$$

$Q_{mezcla}$  es el caudal de fluido en la ruta de flujo de dializado entre los mezcladores 37 y 38, mientras que  $Q_{col}$  es el caudal de fluido a través del módulo de regeneración de dializado 40.  $Q_d$  es el caudal de fluido en la entrada del dializador. En las Ecuaciones (16), (17) y (18) se proporcionan ejemplos de equilibrios de masas dinámicos para el soluto arbitrario en los tres volúmenes de control. Los subíndices  $D$ , *izquierdo* y *derecho* se refieren al dializador 20, lado izquierdo del tubo desde el dializador 20 hasta el inicio del módulo de regeneración de dializado 40, y el lado derecho del tubo desde el mezclador 38 hasta el dializador 20, respectivamente. El módulo de regeneración de dializado 40, el desgasificador 39 y el mezclador de concentrado de base 37 pueden modelarse en forma de funciones de estado pseudo-estacionario, y no requieren explícitamente volúmenes de dializado en el modelo de ejemplo. Los volúmenes físicos de los tres elementos se pueden agrupar en  $V_{izquierdo}$  y/o  $V_{derecho}$ .

$$\frac{dM_{D,i}}{dt} = V_D \frac{d\bar{C}_{D,i}}{dt} \approx \frac{V_D}{2} \frac{dC_{Di,i}}{dt} + \frac{dC_{Do,i}}{dt} = J_i + Q_D + C_{Di,i} - (Q_D + Q_{UF})C_{Do,i} + R_{D,i} \quad \text{EC(16)}$$

$$\frac{dM_{izquierdo,i}}{dt} = V_{izquierdo} \frac{dC_{colin,i}}{dt} = (Q_D + Q_{UF})C_{Do,i} + Q_{grifo}C_{grifo,i} - Q_{residuo}C_{Do,i} - Q_{col}C_{colin,i} + R_{izquierdo,i} \quad \text{EC(17)}$$

$$\frac{dM_{derecho,i}}{dt} = V_{derecho} \frac{dC_{Di,i}}{dt} = Q_{mezcla} + Q_{colout,i} + Q_{ácido}C_{ácido,i} - Q_D C_{Di,i} + R_{derecho,i} \quad \text{EC(18)}$$

La combinación de las Ecuaciones (16) y (18) proporciona la concentración del soluto "i" en la salida del dializador en la EC(19).

$$\frac{dC_{Do,i}}{dt} = \left(\frac{2}{V_D}\right) [J_i + Q_D C_{Di,j} - (Q_D + Q_{UF}) C_{Do,j} + R_{D,i}] - \left(\frac{1}{V_{Derecho}}\right) [Q_{mezcla} + C_{colout,i} + Q_{ácido} C_{ácido,i} - Q_D C_{Di,i} + R_{derecho,i}]$$

EC(19)

5 Los detalles del cálculo de  $C_{colout}$ , o la concentración en la salida del cartucho de sorbente, están muy influenciados por las especies químicas incluidas en una implementación del modelo descrito, sin embargo, a modo de ejemplo no limitante, un experto en la técnica podría utilizar un enfoque de estado pseudo-estacionario que tenga en cuenta la concentración de cada especie, la química ácido-base y el comportamiento de titulación de las capas del cartucho de sorbente como base para el cálculo de la EC(20).

$$10 \quad C_{colout} = f(C_{colin}, pH_{Z_0}, P_{CO_2 degas}, Q_{col}, Q_{Base}, C_{Base,Na}, C_{Base,CO_2,total})$$

EC(20)

Para calcular los efectos de cada variable sobre la concentración de bicarbonato en el dializado y/o el nivel de bicarbonato del paciente, el sistema puede utilizar cualquier método conocido en la técnica, incluidas tablas de consulta, ecuaciones diferenciales parciales, ecuaciones diferenciales ordinarias y/o cualquier método de ajuste de curvas. El ajuste de curvas puede incluir funciones de transferencia lineales y/o no lineales, tablas de búsqueda, ajuste de datos a partir del diseño de experimentos y análisis de regresión que incluyen, entre otros, regresión lineal, regresión lineal bayesiana, regresión de redes neuronales, regresión de bosque de decisión, regresión logística, y regresión de árbol de decisión potenciada. Cualquier enfoque de ajuste de curvas aproxima necesariamente las soluciones a las ecuaciones diferenciales descritas. Las ecuaciones diferenciales ordinarias pueden resolverse encontrando una expresión para la función que no implique derivadas o el uso de cualquier método numérico conocido en la técnica. Las ecuaciones proporcionadas en la presente memoria son ecuaciones diferenciales ordinarias, que pueden ampliarse a ecuaciones diferenciales parciales introduciendo términos de dependencia espacial y/o flujo de pistón. Como ejemplo relacionado con una tabla de búsqueda, el modelo matemático de ejemplo y/o una modificación del modelo matemático pueden ejecutarse asumiendo varias combinaciones de los parámetros requeridos (por ejemplo, valores de 15, 20, 25, 30 mM para el bicarbonato pre-diálisis y permutaciones con 0, 10, 20, 30,40 mM para la urea pre-diálisis y permutaciones con 300, 400, 500 mL/min para los caudales de dializado), y los programas de adición medida de bicarbonato se pueden añadir a una tabla de consulta. Un experto en la técnica puede utilizar cualquier número de técnicas de interpolación y/o kriging (regresión en procesos gaussianos) para generar programas de adición medida de bicarbonato que no se encuentran exactamente en los puntos de la cuadrícula. Como ejemplo de ajuste de curvas, el modelo matemático y/o una modificación del modelo matemático descrito en la presente memoria podrían usarse para generar un conjunto de datos bajo una serie de supuestos de parámetros diferentes, como diferentes combinaciones del nivel de urea pre-diálisis, el nivel de bicarbonato pre-diálisis y otros parámetros para la aplicación del diseño de la metodología de los experimentos, y la metodología de superficie de respuesta, basada en la regresión o de otra manera, se puede usar considerando la velocidad media de adición medida de bicarbonato para ese conjunto de parámetros supuestos para aplicar la metodología de ajuste de curvas. Como ejemplo, una curva de ajuste  $Y = F(X_1, X_2, \dots, X_N)$  podría calcular una velocidad de adición medida de bicarbonato (es decir, Y) para un tratamiento dado en base a las entradas (es decir,  $X_1, X_2, \dots, X_N$ ) incluyendo, pero sin limitación, el bicarbonato pre-diálisis, la urea pre-diálisis y/o el caudal de dializado.

El procesador o sistema también puede obtener valores históricos y promedios de población, y asumir uno o más parámetros basados en los valores históricos y los promedios de población. Los promedios de población (por ejemplo, el promedio de bicarbonato pre-diálisis de los pacientes que reciben diálisis es de alrededor de 22 mM, un valor fijo) se pueden usar universalmente en lugar de valores personalizados medidos en o inmediatamente antes del tratamiento de diálisis (por ejemplo, mediante una extracción de sangre). Los valores históricos (por ejemplo, el promedio del nivel de bicarbonato pre-diálisis de un paciente concreto en los últimos 10 tratamientos) también se pueden usar en lugar de los valores pre-diálisis medidos para evitar más extracciones de sangre. Sin embargo, el algoritmo puede proporcionar un mejor control si se usan los valores del punto de atención en lugar de los promedios de población y/o los valores históricos.

La FIG. 6 ilustra un ejemplo no limitante de las etapas para generar los algoritmos de control de bucle abierto en una realización de ajuste de curvas. Una de las etapas se puede automatizar, semiautomatizar o realizarla a mano. Las etapas se pueden formar en un conjunto de varias funciones y herramientas para generar los algoritmos de control de bucle abierto mediante el ajuste de curvas. Dicho conjunto puede ser una computadora, software o procesador de propósito especial o especialmente adaptado. En la etapa 610, los datos de simulación se pueden recopilar para un conjunto de parámetros ajustables y no ajustables del paciente y del sistema mediante la aplicación de un modelo matemático. El modelo matemático puede contener ecuaciones diferenciales correspondientes a los parámetros ajustables y no ajustables. Los parámetros ajustables son parámetros que tienen valores ajustables dentro de un rango razonable técnicamente o fisiológicamente, como la prescripción de infusión o la velocidad y/o el perfil de ultrafiltración que se utilizará en una sesión de diálisis. Los parámetros no ajustables son parámetros que no se pueden cambiar ni técnicamente ni fisiológicamente, como las capas del cartucho de sorbente. Las simulaciones pueden ejecutarse mediante el modelo matemático en el entorno computacional apropiado. Por ejemplo, una o más de las simulaciones se pueden

ejecutar en un clúster de computación de alto rendimiento (HPC), como los mantenidos por Medtronic Design Automation utilizando MATLAB versión R2014a (8.3.0.532) para Linux, MATLAB Parallel Computing Toolbox versión 6.4, y MATLAB Statistics Toolbox versión 9.0. MATLAB es conocido por ser un entorno de computación numérica y lenguaje de programación. Se puede usar un programador de trabajos para enviar todos los trabajos, por ejemplo, el programador de trabajos Univa Grid Engine (UGE). Se puede usar un nodo simple del clúster HPC como entorno informático. El nodo simple del clúster HPC puede contener dos CPUs Intel Xeon E5-2667 v2 de ocho núcleos y 3,3 GHz (16 núcleos en total) que ejecutan Red Hat Enterprise Linux 6.4 con el núcleo de Linux 2.6.32-358.el6.x86\_64. Los datos de salida de la simulación se pueden copiar a través de la red desde el clúster HPC a una máquina local, como un Dell Precision WorkStation T3500; CPU Intel Xeon W3565 a 3,2 GHz con Windows 7 Enterprise (versión de 64 bits. Service Pack 1). Los análisis de datos se pueden realizar con cualquier herramienta analítica adecuada, como MATLAB versión R2014b (8.4.0.150421) para Windows con MATLAB Statistics Toolbox versión 9.1. El clúster HPC, el nodo simple del clúster HPC y las herramientas analíticas que se utilizan para procesar los datos de la simulación no se limitan a los ejemplos enumerados anteriormente.

En la etapa 620, se puede usar un diseño de experimentos (DOE) de Plackett-Burman (PB), también conocido como cribado P-B o diseño PB, para identificar los parámetros significativos con respecto al efecto de estos parámetros en la predicción del nivel de bicarbonato del paciente post-diálisis. Los diseños PB, como se conoce en la técnica, a menudo se usan para identificar los factores más importantes o significativos entre una serie de factores de interés sobre el sistema, suponiendo que todas las interacciones son insignificantes en comparación con los pocos efectos principales importantes. Los parámetros significativos también pueden seleccionarse utilizando otros diseños de experimentos.

Después de obtener los datos simulados de los parámetros ajustables en la etapa 610, el diseño P-B con una respuesta (salida) del nivel del nivel de base total post-HD del paciente puede usarse para cribar los factores más dominantes o significativos en los rangos de los parámetros ajustables en la etapa 620. Los rangos de los parámetros ajustables se pueden ajustar según los datos clínicos correspondientes y los requisitos técnicos. Un usuario puede llevar a cabo por separado un proceso de determinación de los rangos de parámetros, o puede incorporarse al proceso informático de acuerdo con datos técnicos y clínicos previamente almacenados. Todos o una parte de los parámetros pueden someterse al diseño P-B.

El solapamiento entre los efectos principales y las interacciones bidireccionales se puede eliminar mediante diseños adecuados. Como se conoce en la técnica, cuando la estimación de un efecto principal de un parámetro está influenciada por uno o más efectos adicionales, tales como una interacción de orden superior, se dice que el efecto principal está solapado. Para eliminar el solapamiento, por ejemplo, se puede formar un diseño P-B de "Resolución IV" de 2048 ejecuciones "doblando" un diseño P-B de "Resolución III" de 1024 ejecuciones. Se sabe que un "diseño de resolución III" es un diseño donde los factores principales se confunden con interacciones de dos factores (es decir, bidireccionales) y de orden superior, y un "diseño de resolución IV" es un diseño donde los efectos principales se confunden con interacciones de tres factores y de orden superior, y las interacciones de dos factores se confunden con interacciones de dos factores e interacciones de orden superior. El término "doblar" se refiere a una técnica de diseño experimental, y se utiliza para proporcionar más datos sobre la combinación potencial de factores mediante la ejecución de experimentos adicionales mediante la inversión de los signos del valor asignado a todos los factores, es decir, factores que se encontraban en el nivel más bajo en las pruebas originales están en un nivel alto en las nuevas pruebas, y viceversa.

En ciertas realizaciones, se pueden ejecutar cribados PB separados dependiendo de la tolerancia al acetato del paciente, donde un cribado PB es para recibir el dializado que contiene acetato y el otro cribado PB es para recibir el dializado sin acetato. Una función de transferencia de efectos principales se puede ajustar a los resultados de cada cribado PB. Cada función de transferencia se puede usar para medir la importancia relativa de cada parámetro en un rango extremo para el parámetro multiplicando el rango extremo por el coeficiente de la función de transferencia correspondiente del parámetro. Como resultado de los cribados PB, se puede identificar una parte de los parámetros como parámetros significativos para predecir el nivel de bicarbonato del paciente post-diálisis.

Como se conoce en la técnica, el coeficiente de determinación ( $R^2$ ) es una medida estadística de lo cerca que se ajustan los datos al modelo.  $R^2$  normalmente está entre 0 y 1, y cuanto más alto es el valor  $R^2$ , mejor se ajusta el modelo lineal a los datos. En un ejemplo en el que se seleccionaron 40 parámetros, incluyendo los de la Tabla 1,  $R^2$  fue igual a 0,825 para los pacientes que recibieron el dializado que contenía acetato y  $R^2$  fue igual a 0,831 para los pacientes que recibieron el dializado sin acetato.

Los parámetros pronosticados a contribuir más que una cantidad preestablecida en el nivel de bicarbonato del paciente post-diálisis se pueden identificar como parámetros significativos. La cantidad preestablecida se puede determinar de acuerdo con los datos técnicos y clínicos en la técnica. Por ejemplo, la cantidad preestablecida puede ser de  $\pm 2,0$  mM, o cualquier otro número aplicable en la técnica.

Los parámetros significativos también pueden identificarse por criterios no limitados a los resultados del cribado PB. Por ejemplo, las concentraciones de iones de calcio y magnesio en la infusión de cationes pueden clasificarse como parámetros significativos debido a la importancia de la concentración de iones de potasio en la infusión de cationes indicada por el resultado del cribado PB, y una elección arbitraria para hacer el potasio más variable que el calcio en

el cribado.

En un ejemplo no limitante, se identificaron 11 parámetros de la Tabla 1 como parámetros significativos para predecir el nivel de bicarbonato del paciente post-diálisis mediante el cribado PB. Tres de estos parámetros significativos fueron característicos del paciente (nivel de bicarbonato pre-diálisis del paciente, nivel de urea pre-diálisis del paciente y agua corporal total), tres fueron los caudales de la bomba del dispositivo (caudal de dializado, caudal de sangre y caudal del concentrado de bicarbonato), cuatro se basaron en la prescripción de infusión (concentraciones de calcio, potasio y magnesio en el concentrado de cationes y concentración inicial de sodio en el dializado) y uno fue una propiedad del cartucho de sorbente (nivel de pH del cartucho de sorbente).

Una vez identificados, los parámetros significativos pueden someterse a un análisis factorial completo de dos niveles en la etapa 630. Los parámetros significativos se pueden establecer para rangos extremos que representan los niveles altos y bajos, y los otros parámetros ajustables a sus respectivos valores centrales. El número de ejecuciones se puede determinar mediante el número de factores significativos. Por ejemplo, el análisis factorial completo de dos niveles para los 11 parámetros significativos se realizó en  $2^{11}$  (2048) ejecuciones para cada caso de acetato y cada caso sin acetato en vista de los otros 29 parámetros ajustables a valores nominales fijos.

Una respuesta del nivel de bicarbonato del paciente post-diálisis puede ajustarse a una función de transferencia lineal (LTF) de los efectos principales e interacciones bidireccionales para cada caso mediante el uso de herramientas estadísticas adecuadas, como el ajuste lineal por etapas de MATLAB (*stepwiselm*), en la etapa 640. Se puede realizar un ajuste lineal de la respuesta del nivel de bicarbonato del paciente post-diálisis respecto de los efectos principales e interacciones bidireccionales para los pacientes que reciben el dializado que contiene acetato y los pacientes que reciben el dializado sin acetato. En un ejemplo no limitante, se analizaron 11 parámetros significativos,  $R^2$  en la respuesta que se ajustó al modelo lineal para los pacientes que recibieron acetato fue 0,982, y el  $R^2$  fue 0,983 para los pacientes que no recibieron acetato.

La metodología de superficie de respuesta (RSM) también se puede aplicar para analizar los datos de la simulación. RSM es un conjunto de técnicas avanzadas de diseño de experimentos, que a menudo se utiliza para optimizar la respuesta (variable de salida) influenciada por las variables de entrada. Se puede obtener una forma funcional del LTF para una respuesta del nivel de bicarbonato del paciente post-diálisis a partir de los resultados de RSM, o cualquier otra herramienta estadística aplicable conocida en la técnica. La forma de la función se puede dar a continuación, donde  $T_0$  indica el término de intercepción,  $T_i$  indica el coeficiente en el efecto principal  $i$ , y  $V_j$  indica el efecto principal  $j$ .  $T_{ij}$  indica el coeficiente sobre las interacciones del efecto principal  $V_i$  y otra variable  $V_j$ . La forma funcional puede tener diferentes coeficientes y variables para los pacientes que reciben dializado sin acetato y los pacientes que reciben dializado que contiene acetato.

$$Cp_{Base}^{Fin} = T_0 + \sum T_i V_i + \sum T_{ij} V_i V_j \quad \text{EC(20)}$$

Los ajustes lineales resultantes del RSM se pueden resolver para el punto de ajuste del caudal de la bomba de base, produciendo una función racional con una singularidad para cada caso de acetato, denominada "predictor" para el estado del caudal de bicarbonato ( $Q_{base\_0}$ ) en la etapa 650.

$$Q_{base}^0 = \frac{Cp_{Base}^{Fin} - T_0 - \sum_{i \neq Q_{base}^0} (T_i V_i)}{T_{Q_{base}^0} + \sum T_q V_q} \quad \text{EC(21)}$$

Los predictores pueden contener dos formas diferentes para los pacientes que reciben dializado sin acetato y los pacientes que reciben dializado que contiene acetato, respectivamente. Cada predictor se puede usar para predecir directamente el caudal de bicarbonato para un nivel de bicarbonato del paciente post-diálisis seleccionado por el usuario. Alternativamente, los predictores pueden refinarse para eliminar la singularidad en el denominador, como los desencadenados por el máximo de agua corporal total no físico.

Se pueden obtener funciones lineales adicionales eliminando la singularidad de los predictores. Para solucionar el problema de la singularidad, se puede ajustar una función de transferencia lineal "correctora" definida en todas partes utilizando cada predictor y simulaciones adicionales en la etapa 660. Un usuario puede especificar el nivel de bicarbonato del paciente post-diálisis para ejecutar las simulaciones adicionales. El predictor puede asignar  $Q_{base\_0}$  para recopilar un conjunto de datos de los parámetros significativos para ajustar el corrector. Por ejemplo, la simulación se puede ejecutar al menos 5000 veces adicionales o cualquier otro número de veces adicionales que el usuario considere adecuado. El nivel de bicarbonato del paciente post-diálisis seleccionado por el usuario se puede establecer en 27,0 mM, o cualquier otro nivel dentro del rango fisiológico de los pacientes.

Se pueden generar datos de simulación adicionales mediante un método de muestreo, por ejemplo, el muestreo de hipercubo latino, que es un método estadístico utilizado para generar muestras aleatorias controladas de distribuciones uniformes en intervalos discretos entre los valores 0 y 1 que se pueden asignar a una distribución arbitraria que contiene los rangos extremos bajo y alto de los factores significativos mediante una función de distribución acumulativa inversa. El muestreo del hipercubo latino se puede usar para obtener un conjunto de datos de relleno de espacio para

el ajuste, que distribuye los puntos de muestra de manera más uniforme en todos los valores posibles. También se pueden usar otros métodos de muestreo para generar los datos adicionales.

5 Mediante el uso de las ecuaciones de predicción y las simulaciones adicionales, se pueden ajustar dos LTFs adicionales, denominados "funciones de transferencia lineal del corrector", a una respuesta del caudal de base requerido para alcanzar un nivel de bicarbonato del paciente post-diálisis. Por ejemplo, con respecto a los 11 parámetros significativos, el corrector para los pacientes que recibieron un dializado que contenía acetato tuvo un R<sup>2</sup> igual a 0,964, y el corrector para los pacientes que recibieron un dializado sin acetato tuvo un R<sup>2</sup> igual a 0,978.

En cualquier realización de los aspectos primero, segundo, tercero, cuarto, quinto o sexto de la invención, la forma funcional del corrector se puede proporcionar como sigue:

10 
$$Q_{base}^0 = T_0 + \sum T_i V_i + \sum T_{ij} V_i V_j$$
 EC(22)

15 En la Ec. (22),  $T_0$  indica el término de intercepción,  $T_i$  indica el coeficiente sobre el efecto principal  $i$ , y  $V_i$  indica el efecto principal  $i$ .  $T_{ij}$  indica el coeficiente sobre las interacciones del efecto principal  $V_i$  y otra variable  $V_j$ . La forma funcional puede tener diferentes coeficientes y variables para los pacientes que reciben el dializado sin acetato y los pacientes que reciben el dializado que contiene acetato. Los correctores pueden tener al menos uno de los diferentes coeficientes y variables para los pacientes que reciben el dializado sin acetato y los pacientes que reciben el dializado que contiene acetato. Los correctores se pueden usar para predecir el caudal de bicarbonato para dar como resultado un nivel objetivo de bicarbonato en el paciente post-diálisis y, en general, proporcionar una determinación más precisa del caudal inicial de base inicial, en comparación con los predictores, para controlar el nivel de bicarbonato del paciente post-diálisis dentro de un rango predeterminado.

20 El rango del nivel de bicarbonato del paciente post-diálisis puede reducirse significativamente cuando se usa el caudal de bicarbonato determinado mediante los algoritmos de control personalizados, en comparación con el uso de un caudal universal para cualquier miembro de la población de pacientes. Por ejemplo, el rango de los niveles totales de bicarbonato se redujo de 41,0 mM (8,0-49,0 mM) a 21,2 mM (18,9-40,1 mM) usando el caudal de base personalizado obtenido de una función de transferencia lineal correctora en lugar de usar un caudal universal en una población simulada por computadora de pacientes con parámetros de paciente y del sistema de valores extremos. La desviación estándar también se redujo de 8,7 mM a 4,5 mM (prueba F,  $p = 8,6 \times 10^{-189} << 0,05$ ). Una vez que los algoritmos de control se obtienen mediante el ajuste de curvas, el sistema puede aplicar los algoritmos de control para establecer el perfil personalizado de adición de bicarbonato.

*Experimento 1*

30 Con el lenguaje de programación C++ se programó un modelo matemático de hemodiálisis con sorbente basado en la realización descrita anteriormente que utilizaba un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, y se compiló como un ejecutable para ejecutarlo en un dispositivo móvil que funciona en la plataforma Android. La biblioteca CVODE versión 2.8.2 para sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias rígidas y no rígidas se usó como solucionador de métodos numéricos. Se asumieron los parámetros de tratamiento de la Tabla 2, y el algoritmo ilustrado en la FIG. 3 se ejecutó para seleccionar como objetivo un nivel de bicarbonato post-diálisis de 28 mM en el paciente, que se determinó que correspondía a una concentración de bicarbonato de dializado de 34,8 mmol/L mediante un método iterativo. Se asumió un perfil de titulación para el pH del efluente pre-desgasificador del cartucho de sorbente con una pendiente  $dpH/dB = -2,8658 * \exp(-3,66 * B) + 0,6627 * \exp(-0,6627 * B)$ , donde  $B$  representa la exposición de masa de CO<sub>2</sub> total acumulativa de la capa de fosfato de circonio por unidad de masa de ZP en unidades de mol/kg. La Tabla 3 proporciona una muestra de las salidas del algoritmo considerando las entradas supuestas en la Tabla 2.

Tabla 2

Etiqueta de entrada	Valor de entrada
Duración del tratamiento de hemodiálisis.	240 min
Velocidad(es) y/o perfil(es) de ultrafiltración del tratamiento de hemodiálisis	Constante 5,0 mL/min
Caudal(es) y/o perfil(es) del dializado del tratamiento de hemodiálisis	Constante 500 mL/min
Caudal(es) y/o perfil(es) de sangre del tratamiento de hemodiálisis	Constante 300 mL/min
Prescripción(es) y/o perfil(es) de sodio del tratamiento de hemodiálisis	Constante 140,0 mM

ES 2 752 216 T3

Prescripción(es) y/o perfil(es) de infusión del tratamiento de hemodiálisis	Valores constantes: Calcio 1,5 mM, potasio 2,0 mM, magnesio 0,375 mM, glucosa 5,5 mM
Nivel(es) de bicarbonato pre-diálisis del paciente	21,0 mM
Nivel(es) de urea pre-diálisis del paciente	16,4 mM (como urea)
Peso(s) pre-diálisis del paciente y/o volumen(es) de agua corporal total	32,0 L
Velocidad(es) de generación de ácido y/o consumo de bicarbonato del paciente	0,6 mmol/min
Masa(s) y/u orden(es) de capas del cartucho de sorbente	2,2 kG(masa de Fosfato de Circonio)
Nivel(es) y/o perfil(es) del pH del cartucho de sorbente	6,5 (pH mínimo de Fosfato de Circonio)
Eficacia del dializador del dispositivo (K0A)	1,645 L/min
Nivel(es) y/o perfil de PCO2 en la salida del dispositivo de desgasificación	Constante 65,0 mmHg
Si el bicarbonato se añade e una cantidad medida mediante un cartucho de flujo de concentrado líquido	Cartucho de flujo

Tabla 3

Tiempo (t)	QAdd (t)
0 min	3,69 mmol/min
15 minutos	4,53 mmol/min
30 minutos	5,27 mmol/min
45 min	5,69 mmol/min
60 min	5,87 mmol/min
75 min	5,89 mmol/min
90 min	5,81 mmol/min
105 min	5,67 mmol/min
120 min	5,50 mmol/min
135 min	5,33 mmol/min
150 min	5,15 mmol/min

165 min	4,99 mmol/min
180 min	4,83 mmol/min
195 min	4,69 mmol/min
210 min	4,56 mmol/min
225 min	4,44 mmol/min
240 min	4,34 mmol/min

Un experto en la técnica entenderá que pueden realizarse diversas combinaciones y/o modificaciones y variaciones en los sistemas y métodos descritos, dependiendo de las necesidades específicas de funcionamiento. Además, las características ilustradas o descritas como parte de un aspecto de la invención se pueden usar en el aspecto de la invención, solas o en combinación.

5

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema de diálisis, que comprende:  
una ruta de flujo de dializado (30), y la ruta de flujo de dializado comprende un dializador (20), una bomba de dializado (48) y una fuente de bicarbonato (34); y
- 5 un procesador programado para obtener uno o más parámetros del paciente y uno o más parámetros del sistema y para establecer un caudal de bicarbonato desde la fuente de bicarbonato a la ruta de flujo del dializado para lograr una concentración objetivo de bicarbonato en el paciente, en donde el procesador establece el caudal de bicarbonato desde la fuente de bicarbonato a la ruta de flujo del dializado en función de un nivel especificado por el usuario de bicarbonato post-diálisis, cuyo nivel especificado por el usuario de bicarbonato post-diálisis corresponde a la  
10 concentración objetivo de bicarbonato del paciente, y mediante el que el usuario le indica al sistema que use este objetivo para ajustar el caudal de bicarbonato.
2. El sistema de diálisis de la reivindicación 1, en el que los parámetros del sistema incluyen uno o más seleccionados del grupo que consiste en la duración del tratamiento de diálisis, la velocidad de ultrafiltración y/o el perfil de ultrafiltración, el caudal y/o el perfil del dializado, el caudal y/o el perfil de sangre, la prescripción y/o el perfil  
15 de sodio, la prescripción y/o perfil de infusión, la masa del cartucho de sorbente, el orden de capas del cartucho de sorbente, el pH y/o perfil del cartucho de sorbente, la eficiencia del dializador, los niveles y/o el perfil de PCO<sub>2</sub> de la salida del desgasificador, si el bicarbonato se añadirá en una cantidad medida mediante un cartucho de flujo o un concentrado líquido, el modo de diálisis, y la temperatura del dializado.
3. El sistema de diálisis de la reivindicación 1 o 2, en el que los parámetros del paciente incluyen uno o más seleccionados del grupo que consiste en el nivel de bicarbonato pre-diálisis del paciente, el nivel de urea pre-diálisis del paciente, el peso pre-diálisis del paciente, la generación de ácido del paciente y la velocidad de consumo de bicarbonato del paciente.  
20
4. El sistema de diálisis de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el procesador establece una prescripción o perfil de bicarbonato del dializado basado en el nivel especificado por el usuario de bicarbonato post-diálisis del paciente mediante un algoritmo iterativo.  
25
5. El sistema de diálisis de la reivindicación 4, en el que el procesador está programado para hacer funcionar un modelo matemático que utiliza uno o más parámetros del paciente y uno o más parámetros del sistema para establecer un perfil personalizado de adición de bicarbonato y una concentración ajustada de bicarbonato del paciente.
6. El sistema de diálisis de la reivindicación 5, en el que el procesador está programado para determinar si una diferencia entre el nivel especificado por el usuario de bicarbonato del paciente y la concentración establecida de bicarbonato del paciente es mayor que un umbral predeterminado.  
30
7. El sistema de diálisis de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se obtiene al menos un parámetro del paciente a partir de promedios de población y/o valores históricos.
8. El sistema de diálisis de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la ruta de flujo de dializado comprende además un módulo de regeneración de dializado (40).  
35
9. El sistema de diálisis de la reivindicación 8, en el que el módulo de regeneración de dializado contiene ureasa.
10. El sistema de diálisis de la reivindicación 8, en el que el módulo de regeneración de dializado modula una cantidad de bicarbonato en un dializado.
11. El sistema de diálisis de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el procesador está programado para establecer el caudal de bicarbonato usando cualquiera de lo siguiente:  
40
  - a) ajuste de curvas;
  - b) ecuaciones diferenciales parciales;
  - c) ecuaciones diferenciales ordinarias; o
  - d) una tabla de consulta.
- 45 12. El sistema de diálisis de la reivindicación 11, en el que el ajuste de curvas incluye uno o más de:
  - a) una función de transferencia lineal; o
  - b) una función de transferencia no lineal.
13. El sistema de diálisis según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el procesador está programado para establecer un perfil personalizado de adición de bicarbonato, en el que el perfil personalizado de

adición de bicarbonato utiliza etapas, interpolaciones lineales, interpolaciones no lineales y/o adición continua.

14. El sistema de diálisis de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el procesador está programado para establecer un segundo caudal de bicarbonato durante el tratamiento de diálisis.

5 15. El sistema de diálisis de la reivindicación 14, en el que El segundo caudal de bicarbonato establecido se basa en una actualización de uno o más parámetros del paciente o del sistema.

16. El sistema de diálisis de la reivindicación 14 o 15, en el que El segundo caudal de bicarbonato establecido se basa en el aclaramiento, el pH y/o la conductividad de un dializado.

10 17. El sistema de diálisis según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un sensor de conductividad en la ruta de flujo de dializado, en el que el procesador está programado para controlar el caudal de bicarbonato basándose en la conductividad de un dializado.

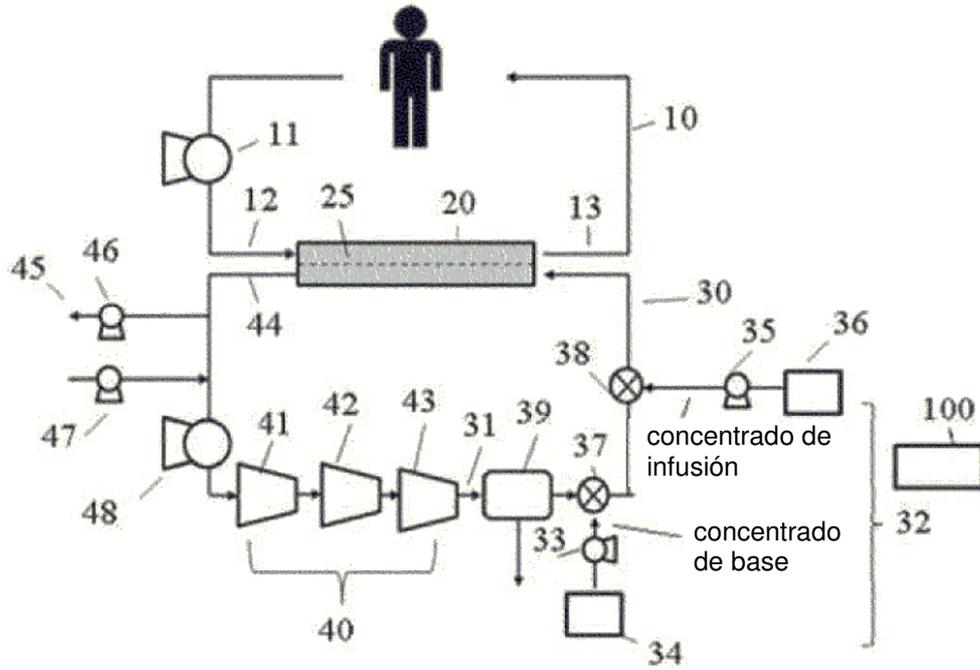


FIG. 1

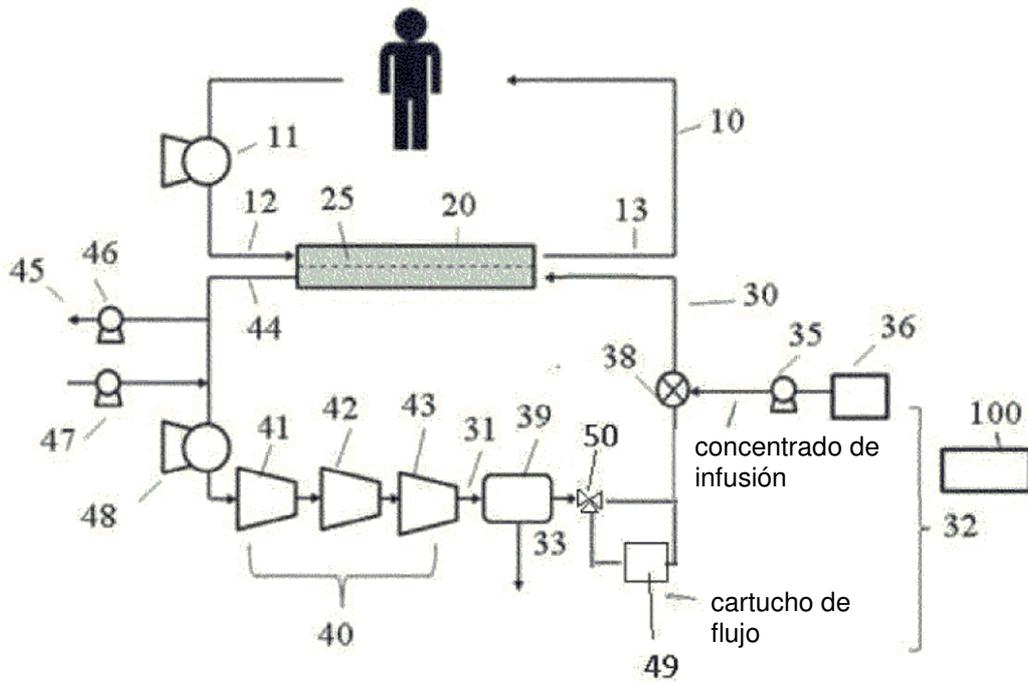


FIG. 2

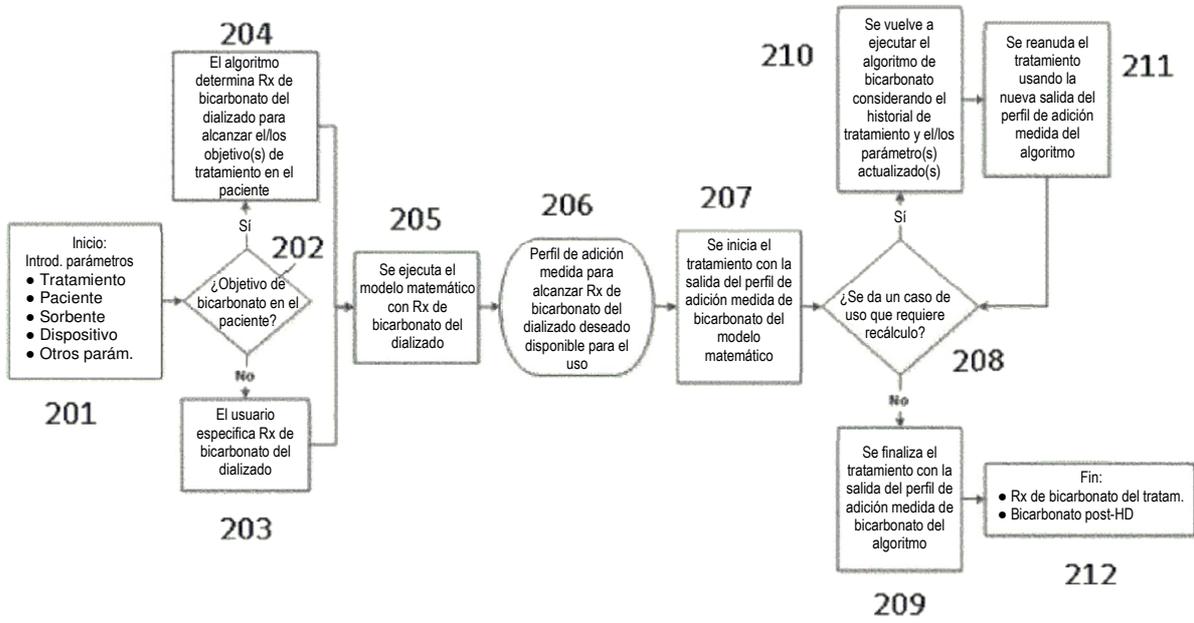


FIG. 3

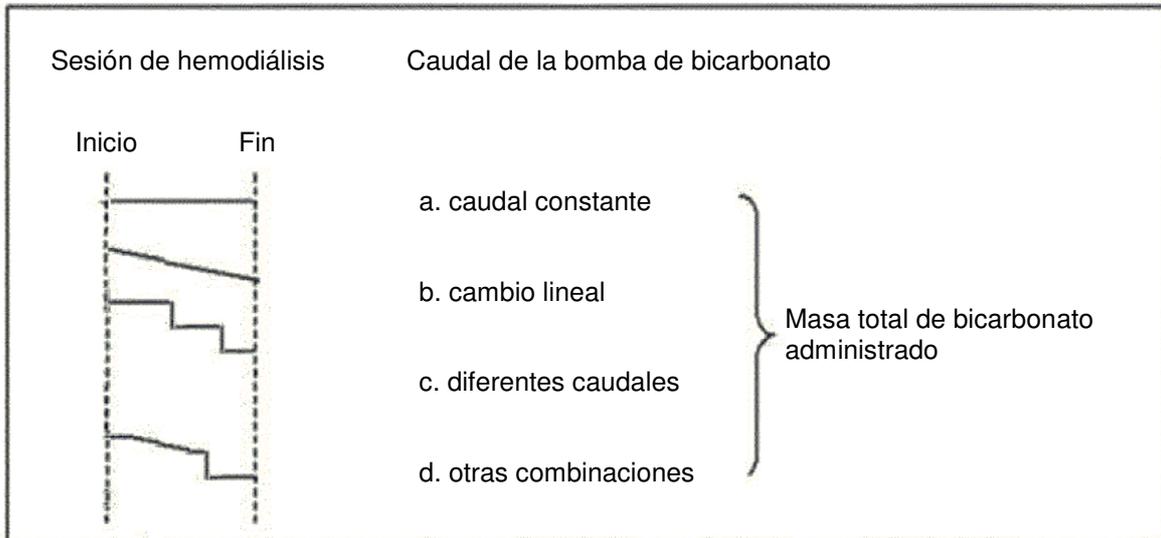


FIG. 4

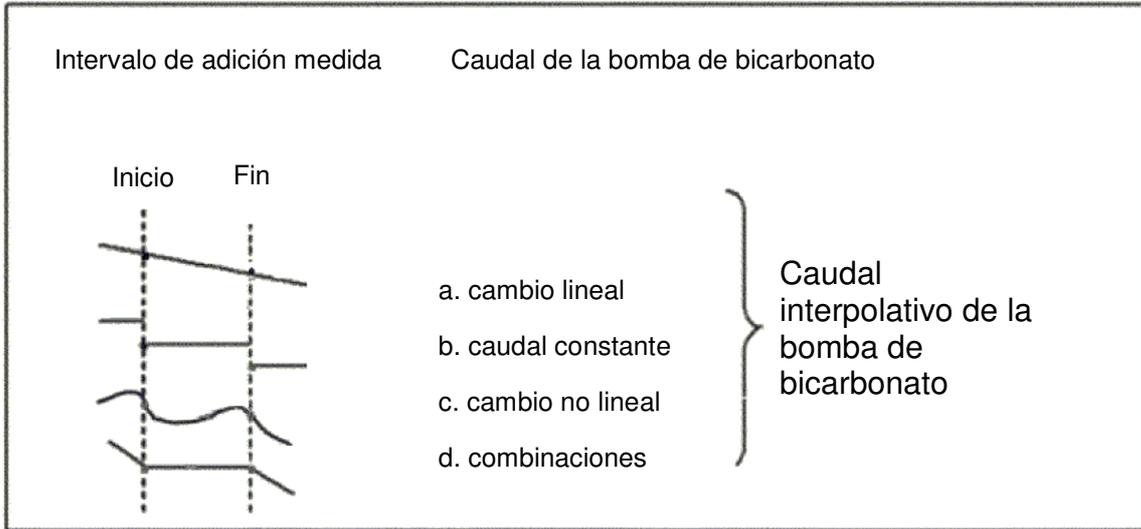


FIG. 5

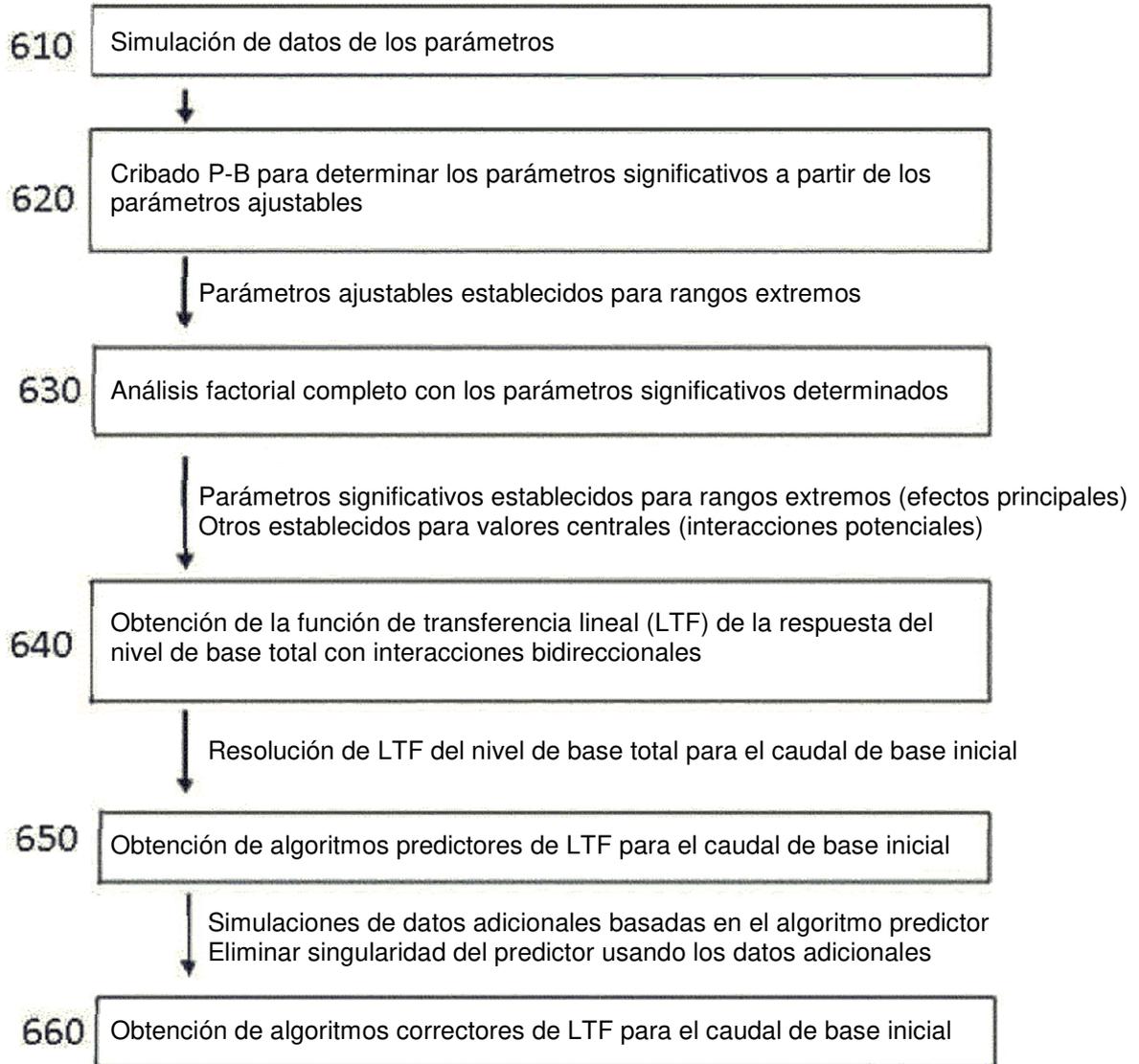


FIG. 6