NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO (11) **301363** (13) B1

(51) Int Cl^6 A 61 M 1/14

Patentstyret

(21) Søknadsnr	922085	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	27.09.91, PCT/US91/07130
(22) Inng. dag	26.05.92	(85) Videreføringsdag	26.05.92
(24) Løpedag	27.09.91	(30) Prioritet	28.09.90, US, 590420
(41) Alm. tilgj.	26.05.92		
(45) Meddelt dato	20.10.97		

(73) Patenthaver Baxter International Inc, One Baxter Parkway, Deerfield, IL 60015, US
Millipore Corp, 80 Ashby Road, Bedford, MA 01730, US

(72) Oppfinner Mark Senninger, Chicago, IL, US
Rodney Kenley, Libertyville, IL, US
David Witsoe, Libertyville, IL, US
Richard Bucchianeri, Chelmsford, MA, US
Laura Deming, Lunenburg, MA, US
Ben Garcia, West Roxbury, MA, US

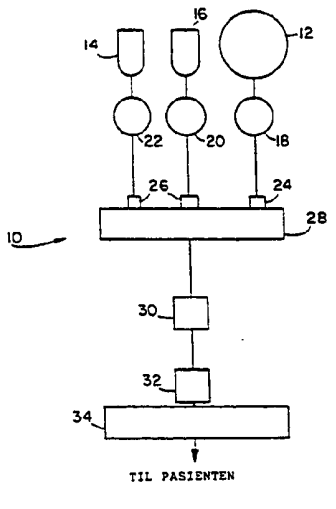
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS, 0306 OSLO

(54) Benevnelse **Apparatur for proporsjonering av oppløsninger**

(56) Anførte publikasjoner EP A3 311848

(57) Sammendrag

En apparatur (10) for proporsjonering av oppløsninger fra minst en første og en andre bestanddelsoppløsning forbundet med atskilte tilførselsåpninger (26) i apparaturen (10), hvor apparaturen først påviser hvilken bestanddelsoppløsning som tilføres til hvilken åpning og deretter korrekt proporsjonerer den ferdige oppløsning fra bestanddelsoppløsningene uten hensyn til hvilken bestanddelsoppløsning som er forbundet med hvilken tilførselsåpning.



Teknisk område for oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår området blanding av oppløsninger. Nærmere bestemt angår foreliggende oppfinnelse en apparatur for proporsjonering av ferdige oppløsninger fra to eller flere bestanddelsoppløsninger, spesielt for anvendelse som en nyredialyseoppløsning.

Bakgrunn for oppfinnelsen

På det medisinske område alene anvendes hver dag enorme volumer av oppløsninger for anvendelse til sårutskyllinger, intravenøse administreringer, nyredialyse, etc. På grunn av de iboende problemer ved anvendelse av slike store volumer fluider, slik som frakt, behandling og lagring, så vel som hensyn til sterilitet som i enorm grad kompliserer de andre hensyn, fremstilles ofte konsentrater som inneholder noen eller alle de ikke-flytende bestanddeler av den ferdige oppløsning. Konsentratene fortynnes, eller proporsjoneres deretter med den egnede flytende basis, vanligvis vann, så nær opp til det virkelige anvendelsestidspunkt for oppløsningen som praktisk mulig. Hvor nær opp til det virkelige anvendelsestidspunkt en ferdig oppløsning kan proporsjoneres påvirkes av mange faktorer, slik som holdbarhet av både konsentratet og den ferdige oppløsning, forskjellige steriliseringshensyn, frakt og lagringshensyn, etc.

Ved behandling av pasienter som lider av akutt eller kronisk nyresvikt anvendes dialyseterapi. De to generelle kategorier av dialyseterapi er hemodialyse og peritoneal dialyse. Ved hemodialyse renses pasientens blod ved passering gjennom en kunstig nyre i et membransystem utenom legemet. Ved peritoneal dialyse tilføres dialysevæske i pasientens bukhule. Denne hule er omgitt av bukhinnen som er fylt av blodkar. Metabolittene fjernes fra pasientens blod ved diffusjon gjennom bukhinnen og inn i dialyseoppløsningen. Overskudd av væske, dvs. vann, fjernes også ved osmose som induseres av en hypertonisk dialyseoppløsning.

Peritoneal dialyse fordrer generelt store volumer dialyseoppløsning. Ved hver tilførsel, eller utskiftning, vil vanligvis en gitt pasient tilføres 2 til 3 liter dialyseoppløsning i bukhulen. Oppløsningen tillates å oppholde seg i

bukhulen i tilnærmet 3 til 4 timer, hvoretter den tappes ut og utskiftes med en frisk oppløsning. Vanligvis utføres 2 slike utskiftninger hver dag. Følgelig fordres tilnærmet 8 til 10 liter dialyseoppløsning hver dag, 7 dager i uken, 365 dager i året, for hver pasient. Tradisjonelt har dialyseoppløsninger vært tilveiebrakt i forseglet, sterilisert form, ferdig til anvendelse. Flere betydelige problemer viser seg imidlertid umiddelbart. Bare frakt og lagring av det påkrevde volum fluider er både ytterst ubekvem og kostbar. Den gjentatte tilkobling og frakobling av så mange oppløsningsbeholdere skaper dessuten en meget betydelig risiko for biologisk kontaminering ved tilkoblingspunktet. Enorme mengder avfallsmaterialer i form av tomme beholdere og pakninger, og korrekt fjerning av disse, er dessuten i økende grad gjenstand for allmen bekymring.

Det tradisjonelle svar på disse problemer er å anvende små volumer konsentrerte dialyseoppløsninger fortynnet med ultrarent vann ved anvendelsestidspunktet. Vanligvis atskilles slike konsentrater i (1) konsentrerte oppløsninger inneholdende de forskjellige egnede elektrolytter og en buffer og (2) konsentrerte oppløsninger inneholdende dekstrose eller et annet egnet osmotisk middel. De forskjellige årsaker til atskillelse av dialyseoppløsningen i to atskilte konsentrater er velkjent i teknikken og inkluderer forskjellige hensyn som angår sterilisering.

Blanding eller proporsjonering av konsentratene med ultrarent vann til en ferdig dialyseoppløsning klar til anvendelse utføres vanligvis maskinelt. Slike maskiner fordrer at brukeren fester kilden for hvert konsentrat til en spesiell inntaksåpning på proporsjoneringsapparaturen, som kan være integrert i selve dialysemaskinen. Dersom konsentratene tilkobles de gale åpninger, eller tilkobles ukorrekt, eller ett eller annet konsentrat ikke tilkobles i det hele tatt, vil maskinen vanligvis enten produsere ukorrekt porporsjonerte dialyseoppløsninger eller gi et alarmsignal.

En slik kjent apparatur er beskrevet i europeisk publikasjon nr. 311 848; innsendt 29. september 1988 i navnet Fresenius Ay. Denne publikasjon beskriver en hemodialysemaskin som innbefatter et blandearrangement som produserer dialyse-

fluid ved å blande et konsentrat med behandlet vann. Blandearrangementet anvender et beskyttelsessystem som er uavhengig av blandesystemet som er basert på overvåkning av dialysefluidets ledningsevne. Det beskrevne system anvender celler som måler ledningsevne, og som er plassert i innløpsrørene for konsentratene for å måle ledningsevnen av konsentratene som innføres i maskinen, og sammenligner dem med ønskede verdier for ledningsevnen av konsentrater som skal tilføres. På denne måte vil maskinen "identifisere" hvorvidt det korrekte konsentrat tilkobles den korrekte tilførselsåpning. Dersom et galt konsentrat tilkobles maskinen, eller dersom to konsentratbeholdere med forskjellige konsentrater ombyttes på en ukorrekt måte, og hver beholder tilkobles tilførselsåpningen utformet for den andre beholder, vil feilen observeres og maskinen vil alarmere. Tilfeldigvis virker de beskrevne sensorer i denne publikasjon også som fyllingsnivåsensorer.

Det primære problem med et slikt system er at det likevel fordrer at hver konsentrat kun tilkobles en spesiell innførselsåpning på dialysemaskinen. Derfor foreligger fremdeles behovet for mer komplisert utforming, og følgelig mer komplisert produksjon, fordi den korrekte innførselsåpning for hvert konsentrat på en eller annen måte må identifiseres, fargekodes, eller til og med utformes entydig til en form eller fasong som er forskjellig fra den andre innførselsåpning. Selv om dette kjente system kan tilveiebringe noe forhøyet sikkerhetsgrad for å unngå ukorrekt fremstilte dialyseoppløsninger, gjør dette system ingenting for å lette og forenkle den korrekte tilkobling av konsentrater.

Automatiserte peritoneale dialysemaskiner anvendes dessuten i økende grad av dialysepasientene selv i sine hjem, for å bevirke mange utskiftninger av dialyseoppløsninger til og fra bukhulen, vanligvis over natten. Den individuelle pasient/operatør har ikke den trening med, og inngående kjennskap til, apparaturen som besittes av sykepleier eller tekniker. Det er ikke uvanlig at pasientene blir forvirret når de stilles overfor komplisert apparatur, spesielt en apparatur som deres liv avhenger av.

Selv om advarsler i tilfelle av ukorrekt tilkobling er livsviktig er dialysepasienter dessuten ofte vanligvis

temmelig fysisk svekket. Disse pasienter lider ofte av blant annet nedsatt styrke og finmotorisk kontroll i hendene, noe som gjør korrekt tilkobling av konsentratoppløsningene, for ikke å snakke om gjentatte omskiftninger av ukorrekte koblinger, mye mer vanskelig enn for det trenede fagpersonell. Pasientenes syn er ofte svekket, noe som ytterligere bidrar til sannsynligheten for ukorrekte koblinger.

Det er behov for en forbedret apparatur som vil akseptere tilkoblingen av hvert konsentrat ved enhver konsentrattilførselsåpning, og allikevel korrekt proporsjonere den ferdige dialyseløsning.

Sammendrag av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en apparatur for proporsjonering av oppløsninger fra minst et første og et andre konsentrat (14, 16) og eventuelt vann; omfattende

a) minst en proporsjoneringsapparatur (28) med minst en første og en andre tilførselsåpning (26);

b) eventuelt et middel for tilførsel av vann til apparaturen;

c) minst ett forråd for det første konsentrat i flytende forbindelse med den første tilførselsåpning, og minst ett forråd for det andre konsentrat i flytende forbindelse med den andre tilførselsåpning; og

d) et middel (30) for påvisning av hvilket konsentrat som tilføres til hver av tilførselsåpningene, kjennetegnet ved at den omfatter et middel for tilpasning av apparaturen til å korrekt sammensette oppløsningen i overensstemmelse med forutbestemte parametere fra konsentratene og vannet uten hensyn til hvilken tilførselsåpning hvert konsentrat er forbundet med fra de respektive forråd.

Ved den automatiserte fremstilling av oppløsninger for nyredialyse anvendes vanligvis konsentrater som enten har en ledningsevne nær 0, eller en forholdsvis høy ledningsevne. Oppløsningene kan kobles til blandingsapparaturens tilførselsåpninger i enhver rekkefølge, og til enhver tilførselsåpning. Apparaturen observerer separat ledningsevnen for hver av konsentratene og sammenligner hver verdi med kjente verdier. Basert på den innsamlede informasjon proporsjonerer blandings-

apparaturen korrekt den ferdige dialyseoppløsning fra de to konsentrater og et vannforråd.

Foreliggende oppfinnelse frigjør pasienten fra ansvaret med å forsikre seg om at det korrekte bestanddelskonsentrat er koblet til en spesiell innføringsåpning på apparaturen. Tilveiebringelse for første gang i teknikken av en slik tilfeldig tilkobling er spesielt fordelaktig for pasientene, og spesielt de som er visuelt svekket. Pasienten beskyttes ikke bare mot tilkobling av det ukorrekte konsentrat til den ukorrekte åpning, men enda viktigere, for første gang er maskinen utformet til å være langt mer feilsikker ved å akseptere tilfeldig tilkobling av konsentrater.

Instrumentutforming og produksjon er betydelig forenklet. Behovet for at konsentrattilførselsåpningene skal være entydig utformet, fargekodet, eller på annen måte atskilt fra hverandre for å identifisere hvilket konsentrat som skal tilkobles hvilken åpning, noe som er vanlig i utforminger ifølge kjent teknikk, er fullstendig opphevet. Pasienten er videre beskyttet mot tilkobling av to av de samme konsentrater til åpningene, eller mot å glemme å tilkoble ett eller begge konsentrater.

Kort beskrivelse av figuren

Figur 1 er en skjematisk avbildning av en proporsjoneringsapparatur ifølge foreliggende oppfinnelse.

Beskrivelse av de foretrukne utførelsesformer

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en apparatur for blanding eller proporsjonering av en ferdig oppløsning fra minst to konsentrater og vann. Apparaturen er utformet for å tillate tilkobling av enhver av konsentratene i enhver rekkefølge og til enhver tilførselsåpning på apparaturen. Foreliggende oppfinnelse vil i det etterfølgende beskrives i sammenheng med et system som er spesielt tilpasset til å fremstille en ferdig oppløsning for peritoneal dialyse fra to konsentrater og sterilt vann. Foreliggende oppfinnelse er like anvendelig for, og kan lett tilpasses sammensetning av, andre typer av oppløsninger til anvendelse innenfor og utenfor det medisinske område, og for slike oppløsninger enten de sammen-

settes fra to eller flere konsentrater.

Figur 1 viser et skjematisk diagram av apparaturen 10 ifølge foreliggende oppfinnelse. Apparatur 10 inkluderer et vannforråd 12 og forrådene 14 og 16 for minst to konsentrater, fra hvilke, med tilsetningen av vann fra forråd 12, den ferdige oppløsning sammensettes. Som en eksempelvis utførelsesform beskrives og diskuteres i det etterfølgende sammensetning av en ferdig oppløsning, som er en peritoneal dialyseoppløsning levert av Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, Illinois, under betegnelsen PD-1. Baxter's PS-1-oppløsning formuleres fra to konsentrater med følgende sammensetninger.

Konsentrat 1
11,34 g/100 ml natriumklorid
7,84 g/100 ml natriumlaktat
514 mg/100 ml kalsiumklorid
304 mg/100 ml magnesiumklorid
justert til en pH på tilnærmet 6,4

Konsentrat 2
50 % dekstrose

For fremstilling av den ferdige oppløsning er hver av konsentratene utformet til å fordre en fortynning på tilnærmet 1 til 20, dvs. én del konsentrat til 19 deler vann. De relative mengder av hver av de to konsentrater vil justeres avhengig av det ønskede dekstroseinnhold i den ferdige oppløsning. Dersom det f.eks. ønskes en ferdig oppløsning inneholdende 2,5 % dekstrose, anvendes like deler av de to konsentrater. En fagperson vil lett være i stand til å justere de relative mengder av hver av de to konsentrater som skal blandes og deretter fortynnes med vann for å nå den ønskede sammensetning av den ferdige oppløsning.

Vannforråd 12 kan fortrinnsvis stå i direkte nedstigende forbindelse med utstyr for sterilisering av vann, slik som ved revers osmose, eller det kan være en annen type vannforråd egnet for den spesielle anvendelse. De to konsentratforråd 14 og 16 kan ha enhver bekvem og egnet form, slik som beholdere på 2 liter eller mer, inneholdende ethvert

spesielt ønsket fortynningsmiddel.

Hvert av vannforrådet 12 og konsentratforrådene 14 og 16 er forbundet gjennom ventilene henholdsvis 18, 20 og 22 til vanntilførselsåpningen 24 og konsentrattilførselsåpningene 26 på proporsjoneringsanordningen 28. Det er ment at konsentrattilførselsåpningene 26 skal være identiske, slik at hver av konsentratforrådene 14 eller 16 kan være forbundet med enhver av konsentrattilførselsåpningene 26. Apparaturen kan dessuten inkludere fler enn to tilførselsåpninger dersom apparaturen skal anvendes for å proporsjonere en oppløsning fra fler enn to konsentrater.

To detektorer 30 og 32 er lokalisert nedstrøms for proporsjoneringsanordningen 28, og mellom proporsjoneringsanordningen 28 og dialyseapparaturen 34 som til sist utleverer den ferdige oppløsning til pasienten. I den foretrukne utførelsesform er detektorene 30 og 32 konduktivitetsceller og proporsjoneringsanordningen 28 inkluderer en mikroprosessor med tilstrekkelig kapasitet til å lagre referanse-ledningsevneverdier for hvert konsentrat og den ferdige oppløsning, den inkluderer også software for å kontrollere alle automatiserte funksjoner til apparaturen 10. Foreliggende oppfinnere har funnet at en konduktivitetscelle levert av Thornton Associates, Waltham, Mass. under delnummer 212-4-01, serie 212 fungerer godt ved denne anvendelse.

I driften av apparatur 10 oppsamlet først én prøve fra ett av apparaturens konsentratforråd, blandes med vann og pumpes forbi første konduktivitetscelle 30. Konduktiviteten observeres, sammenlignes med referanseverdiene, og dersom den blir funnet å være innenfor akseptable parametere blir den lagret i mikroprosessorens direkteminne sammen med identifikasjonen av tilførselsåpningen den er forbundet med. Konduktivitetscelle 30 spyles deretter med renset vann. Deretter oppsamles en prøve fra det andre konsentratforråd, blandes med vann og pumpes deretter gjennom den første konduktivitetscelle 30. Ledningsevnen observeres, sammenlignes med referanseverdiene for det andre konsentrat, og dersom den blir funnet å være innenfor akseptable parametere blir den lagret sammen med identifikasjonen av tilførselsåpningen den er forbundet med.

I den foretrukne utførelsesform utviser elektrolyttkonsentratet meget høy ledningsevne. Dekstrosekonsentratet utviser praktisk talt ingen ledningsevne. Instrumentet registrerer således en prøveporsjon med praktisk talt ingen ledningsevne, og en andre prøveporsjon med en høy ledningsevne. Som anført ovenfor lagres også den spesielle tilførselsåpning som er forbundet med hver ledningsevne.

Dersom konsentratoppløsninger med de korrekte ledningsevner registreres, anvises identitetene av konsentratene, ved deres respektive ledningsevner, av apparaturen til de respektive tilførselsåpninger fra hvilke hver ledningsevne ble erholdt og lagret i RAM for å sikre korrekt proporsjonering av den ferdige oppløsning i tidsrommet for den spesielle dialysebehandling. Maskinen fortsetter deretter med å preparere porsjoner fra hvert konsentrat i forutbestemte volumer, og blander dem sammen i proporsjoneringsanordningen 28 for å danne en peritoneal dialyseoppløsning ferdig til bruk.

Måling av enhver kombinasjon av ledningsevner forskjellig fra den forutbestemte, slik som de høye verdier og verdiene nær 0 anført i denne utførelsesform, vil føre til at maskinen slår alarm og ikke fremstiller og utleverer en ferdig oppløsning til pasienten. Påvisning av en slik kombinasjon av ledningsevner vil enten bety at identiske oppløsninger var tilkoblet til hver tilførselsåpning, eller at kun ett konsentrat var tilkoblet til en tilførselsåpning. Pasienten/operatøren vil instrueres i korrigering av problemet, slik som via en datamelding.

Det bør bemerkes at i den foretrukne utførelsesform blir ikke bare ledningsevnen av hver av testporsjonene målt og sammenlignet med referanseverdier, men ledningsevnen av den ferdige oppløsning registreres også når oppløsningen forlater proporsjoneringsanordning 28. Som vist i figur 1 er dessuten i den foretrukne utførelsesform en andre konduktivitetscelle 32 inkludert nedstrøms for den første celle 30. Den andre celle 32 anvendes som en sikkerhetsforanstaltning mot problemer som skyldes forringelse av den første celle 30. Resultatverdiene fra hver celle registreres fortrinnsvis kontinuerlig og kontrolleres mot hverandre og referanseverdiene lagret i

mikroprosessoren.

I den foretrukne utførelsesform er apparatur 10 tilsiktet inkludert i en apparatur for utførelse av peritoneal dialyse. En proporsjoneringsapparatur, slik som beskrevet ovenfor, kan imidlertid inkorporeres i en hemodialysemaskin, andre typer av fluidbehandlingsapparatur, eller også anvendes som en frittstående anordning for å danne korrekt proporsjonerte fluider fra konsentrater til et bredt anvendelsesområde.

Foreliggende oppfinnelse kan praktiseres på annen måte enn den nøyaktig beskrevne. Et antall velkjente detektortyper eller sensorer kan f.eks. erstatte de foretrukne konduktivitetsceller som ønskelig, og en slik erstatning vil være velkjent for fagpersonen.

Blant de sensorer som kan betraktes som egnet for en gitt anvendelse, og som lett kan erstatte konduktivitetsceller, er pH-sensorer, ionespesifikke felteffekttransistorer, og IR-, dempet nøytron-, ultralyd-, og UV-spektroskopiske sensorer. En fagperson kan også anvende kjernemagnetisk resonans for å registrere en hensiktsmessig karakteristikk for et gitt konsentrat. Valget av sensor er ikke begrenset av foreliggende oppfinnelse og en fagperson vil lett kunne anvende andre sensorer. Valget av sensor kan f.eks. dikteres av hvorvidt de spesielle konsentrater som proporsjoneres best kan påvises ved hjelp av kjemiske, optiske, elektriske eller nukleære metoder.

Patentkrav

1. Apparatur for proporsjonering av oppløsninger fra minst et første og et andre konsentrat (14, 16) og eventuelt vann; omfattende

a) minst en proporsjoneringsapparatur (28) med minst en første og en andre tilførselsåpning (26);

b) eventuelt et middel for tilførsel av vann til apparaturen;

c) minst ett forråd for det første konsentrat i flytende forbindelse med den første tilførselsåpning, og minst

ett forråd for det andre konsentrat i flytende forbindelse med den andre tilførselsåpning; og

d) et middel (30) for påvisning av hvilket konsentrat som tilføres til hver av tilførselsåpningene,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter et middel for tilpasning av apparaturen til å korrekt sammensette oppløsningen i overensstemmelse med forutbestemte parametere fra konsentratene og vannet uten hensyn til hvilken tilførselsåpning hvert konsentrat er forbundet med fra de respektive forråd.

2. Apparatur for proporsjonering av ferdige oppløsninger ifølge krav 1 fra minst et første og et andre konsentrat (14, 16),

k a r a k t e r i s e r t v e d at det første konsentrat har en lav ledningsevne og det andre konsentrat har en høy ledningsevne.

3. Apparatur for proporsjonering av oppløsninger ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det fremstilles en dialyseoppløsning.

4. Apparatur ifølge ethvert av de foregående krav,

k a r a k t e r i s e r t v e d at påvisningsmidlet inkluderer midler for påvisning av ledningsevnen av hvert av konsentratene som tilføres til hver av tilførselsåpningene.

5. Apparatur ifølge krav 4,

k a r a k t e r i s e r t v e d at påvisningsmidlet inkluderer midler for sammenligning av ledningsevne med forutbestemte ledningsevner.

6. Apparatur ifølge ethvert av de foregående krav,

k a r a k t e r i s e r t v e d at påvisningsmidlet inkluderer midler for påvisning av pH av konsentrater som tilføres hver av tilførselsåpningene.

7. Apparatur ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at påvisningsmidlet ytterligere inkluderer midler for sammenligning av hver pH med forutbestemte verdier for hver pH.

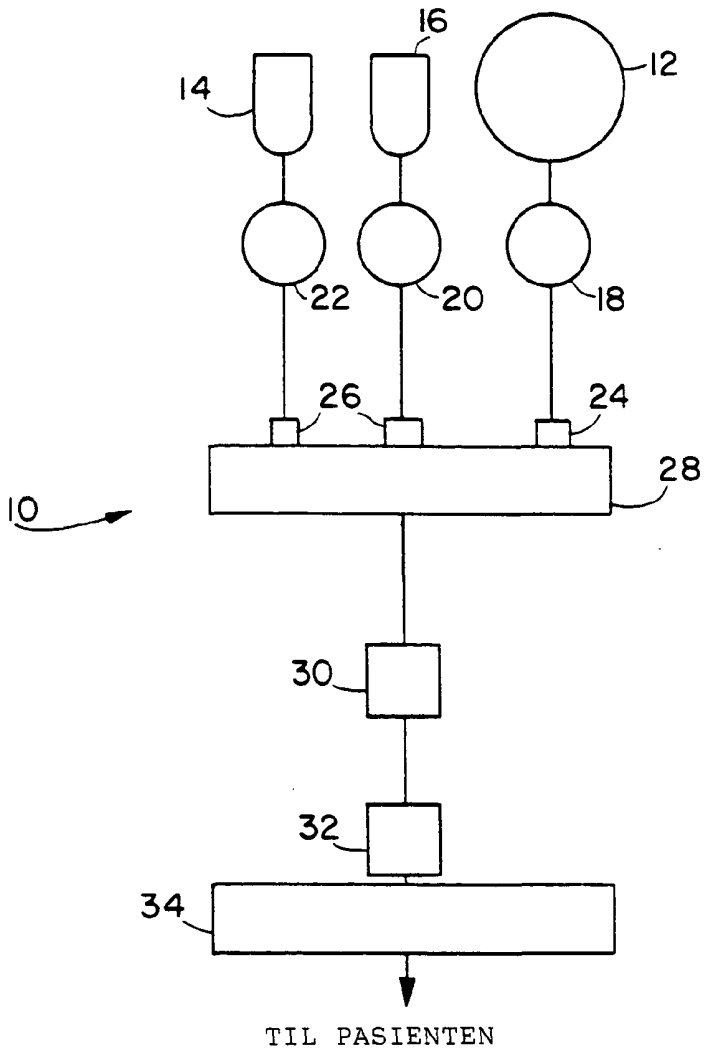


FIG. 1