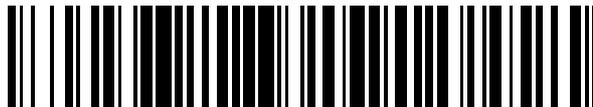


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 121**

51 Int. Cl.:

A61M 1/18 (2006.01)

A61L 2/08 (2006.01)

B01D 63/02 (2006.01)

B01D 67/00 (2006.01)

B01D 65/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2008 E 08792091 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 2174678**

54 Título: **Procedimiento de esterilización por haz de electrones**

30 Prioridad:

01.08.2007 JP 2007200995

31.03.2008 JP 2008090609

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

04.03.2013

73 Titular/es:

ASAHI KASEI MEDICAL CO., LTD. (100.0%)

1-105, KANDA JINBO-CHO CHIYODA-KU

TOKYO , JP

72 Inventor/es:

SATO, YASUKO;

KOMURA, RYO;

YANO, TAKAYUKI y

KOIZUMI, TOSHINORI

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 397 121 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

Procedimiento de esterilización por haz de electrones

5 Sector técnico

La presente invención se refiere a un procedimiento para esterilizar un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, utilizado con fines médicos, con un haz de electrones. Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento de esterilización para esterilizar una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales con un haz de electrones sin aumentar la distribución de la dosis absorbida (proporción entre la dosis absorbida máxima y la dosis absorbida mínima), y un embalaje de dispositivo de tratamiento de fluidos corporales y un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales esterilizado como tal.

15 Antecedentes de la técnica

Se han desarrollado varios dispositivos de tratamiento de fluidos corporales con el fin de llevar a cabo tratamientos mediante terapias de purificación de la sangre de circulación extracorpórea tales como hemodiálisis, hemofiltración, separación de plasma, fraccionamiento de plasma y similares, y se han puesto en práctica aquellos dispositivos que tienen una seguridad y rendimiento mejorados.

Los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se clasifican generalmente en los de tipo húmedo, en los que el interior de las cavidades de las membranas de fibras huecas y el espacio entre las membranas de fibra hueca y un recipiente se llenan con un medio acuoso, y los de tipo no mojado, en los que no se llena con un medio acuoso. Estos últimos pueden clasificarse adicionalmente en los de tipo seco, en los que las membranas tienen un contenido de agua sólo de aproximadamente varios tantos por ciento, y los de tipo semi-seco (también pueden ser referidos como "de tipo medio-húmedo"), en los que las membranas están moderadamente humedecidas con agua, un agente humectante o similares. Los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales de tipo seco y semi-seco tienen una característica, que tienen un peso de producto ligero y es poco probable que se congelen a una temperatura baja en comparación con los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales de tipo húmedo. Por lo tanto, los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales de tipo seco y semi-seco tienen una forma de producto particularmente excelente para la distribución, tal como transporte y almacenamiento.

Como una forma de embalaje de estos dispositivos de tratamiento de fluidos corporales cuando se transportan productos, de forma convencional, los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se disponen aproximadamente en paralelo en una bandeja rectangular para obtener embalajes intermedios fijos, y los embalajes intermedios se apilan en capas en una caja rectangular para obtener un paquete. El embalaje ha sido diseñado prestando especial atención en reducir al mínimo los daños mecánicos a los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales empaquetados en el momento del transporte o caída, y además, el embalaje ha sido diseñado teniendo en cuenta la reducción de peso, portabilidad, facilidad de desembalaje, y similares.

Los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se envían en un estado estéril porque son aparatos médicos. Sin embargo, si los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se empaquetan después de ser esterilizados de uno en uno, la productividad disminuye. Por lo tanto, comúnmente, los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales son empaquetados en base a una o dos docenas y se esterilizan posteriormente como un paquete.

Estos dispositivos de tratamiento de fluidos corporales necesitan ser esterilizados completamente mientras que se sellan herméticamente y se embalan antes de su utilización.

Como procedimientos para esterilizar un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales que han sido puestos en práctica, se han utilizado principalmente tres procedimientos, un procedimiento de esterilización por gas utilizando óxido de etileno o similares, un procedimiento de esterilización en autoclave con un vapor de alta presión y un procedimiento de esterilización por irradiación con rayos γ . Sin embargo, en los últimos años, también se ha puesto en práctica un procedimiento de esterilización por irradiación de un haz de electrones. De estos procedimientos, en relación al procedimiento de esterilización por gas de óxido de etileno, el óxido de etileno gaseoso residual puede causar un problema, lo que hace que sea necesario llevar a cabo una desgasificación suficiente para evitar la toxicidad. Además, debido a la presurización y despresurización prolongada, se repite el tiempo de tratamiento, y el rendimiento puede cambiar en dependencia del material. Además, el procedimiento de esterilización en autoclave y el procedimiento de esterilización por irradiación con rayos γ tienen un problema, que son dependientes de las propiedades de los materiales que constituyen el dispositivo de purificación de la sangre de tipo de membrana de fibra hueca. Es decir, en el procedimiento de esterilización en autoclave anterior, es necesario la resistencia al calor en estado húmedo de un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, y dependiendo del material, el rendimiento del mismo disminuye notablemente durante la esterilización, lo que hace imposible utilizar el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales. En el último procedimiento de esterilización por irradiación con rayos γ , no hay problemas relacionados con el gas residual y la resistencia al calor y, además, la permeabilidad de un haz de irradiación es elevada. Por lo tanto, el procedimiento de esterilización por irradiación con rayos γ es excelente como un procedimiento para esterilizar un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales. Sin embargo, es bien conocido

que una parte del material sufre un cambio químico debido a la energía de irradiación. Por ejemplo, en una membrana de fibra hueca hecha de un polímero hidrófobo y un polímero hidrófilo, que constituye el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, el polímero hidrófilo fundamentalmente se desnaturaliza y se degrada hasta ser eluido desde la membrana de fibra hueca o provoca un cambio estructural debido a la reticulación y, en consecuencia, el rendimiento de la transmisión, la resistencia o la compatibilidad con la sangre de la membrana puede disminuir.

Por otra parte, según el procedimiento de esterilización por irradiación con haz de electrones, no existe preocupación de toxicidad residual como en el procedimiento de esterilización por gas de óxido de etileno, y el tiempo de tratamiento de esterilización no es tan largo como en el procedimiento de esterilización en autoclave, el procedimiento de esterilización por gas de óxido de etileno y el procedimiento de esterilización por irradiación con rayos γ y el tratamiento de esterilización se puede realizar en un tiempo corto. Además, cuando la alimentación se apaga, la irradiación se interrumpe inmediatamente. Cuando se utiliza un acelerador de energía menor de 10 MeV, no es necesario considerar el almacenamiento del material radiactivo, tal como en una instalación de irradiación con rayos γ , y en términos medioambientales la seguridad es alta y el coste es bajo. Además, una gran diferencia con la irradiación con rayos γ radica en que el aumento de temperatura y el deterioro del material del objeto de irradiación durante la esterilización son pequeños. Por lo tanto, existe una ventaja tal como una gama más amplia de selección de materiales y se espera una mayor utilización práctica en el futuro.

Sin embargo, un haz de electrones tiene una menor permeabilidad hacia un objeto en comparación con un rayo γ , y la distancia de transmisión del mismo depende de la densidad de la sustancia a ser irradiada. Por lo tanto, convencionalmente, en la práctica se ha utilizado un haz de electrones sólo para aquellos que tienen una forma relativamente uniforme y están hechos de un único material, tales como guantes quirúrgicos y batas quirúrgicas. Por ejemplo, cuando se irradia un haz de electrones hacia un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales que comprende una región con un gran grosor y una alta densidad, se obtiene una región en la que la permeabilidad es insuficiente, lo que aumenta la distribución de la dosis absorbida (proporción entre la dosis absorbida máxima y la dosis absorbida mínima) entre las respectivas regiones en el producto. Por consiguiente, pueden llegar a ser visibles problemas tales como el deterioro del material y el eluato. Específicamente, cuando se ajusta un estándar de irradiación a la dosis absorbida máxima, la esterilización en una posición de dosis absorbida mínima se vuelve insuficiente. Por el contrario, cuando se intenta llevar a cabo la esterilización ciertamente con el estándar de irradiación ajustado a la región de dosis absorbida mínima, la posición de dosis absorbida máxima se irradia en exceso, causando el deterioro y la coloración del material. Cuando se produce el deterioro del material, tal como descomposición, reticulación y similares, en un polímero hidrófilo, la hidrofiliidad de la membrana se deteriora, lo que por consiguiente conduce a la disminución de la compatibilidad con la sangre. De esta manera, en dependencia del objeto a irradiar, no es fácil de aplicar un haz de electrones con fluctuación pequeña en la dosis absorbida, y se añade al problema debido a la falta de uniformidad de la irradiación.

Entonces, con el fin de reducir el deterioro del material debido a la irradiación de un haz de electrones a un objeto de forma compleja, se ha llevado a cabo un estudio principalmente desde dos puntos de vista, es decir, en un enfoque de química de materiales y un enfoque para mejorar el proceso.

Como enfoque de química de materiales, han sido ampliamente estudiadas varias tecnologías de aditivos de amasado, tales como un agente de captura de radicales, un antioxidante y similares, en un material de resina o permitir que los aditivos coexistan en la vecindad de la resina, como procedimiento para suprimir el deterioro durante la irradiación de una radiación, que incluye un haz de electrones. Según estos procedimientos, existen ventajas, ya que no es necesario modificar sustancialmente la instalación de irradiación, se puede llevar a cabo una preparación eficiente incluso sin prolongar el tiempo de contacto de la irradiación, y similares. Sin embargo, la mayoría de los aditivos no se pueden aceptar fácilmente para un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales de tipo de circulación extracorpórea en términos de seguridad, y en particular con respecto a un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales del tipo de membrana de fibra hueca, sólo se encuentran unas pocas medidas de mejora específicas contra el deterioro del material en un tiempo de esterilización sólo con rayos γ entre las radiaciones (por ejemplo, los documentos de patente 1, 2, 7, etc.) Además, sólo con respecto a la irradiación de un haz de electrones, el solicitante de la presente solicitud ha descubierto que el problema del deterioro es notablemente resuelto utilizando una membrana de fibra hueca que tiene un contenido de humedad y una tasa de adherencia a un material que atrapa radicales específicos (documento de patente 8). Sin embargo, aunque estas medidas se centran en reducir el deterioro del material, no hay ningún punto de vista para reducir el deterioro por la disminución de la distribución de la dosis absorbida de un haz de electrones.

Por otra parte, con respecto al enfoque de mejora del proceso, por ejemplo, el documento de patente 3 da a conocer una tecnología para disminuir la distribución de la dosis absorbida utilizando un material protector junto con la aplicación de un haz de electrones bajo una tensión de aceleración elevada al esterilizar un dializador de tipo de membrana de fibra hueca o un pulmón artificial con un haz de electrones. El documento de patente 4 da a conocer un procedimiento de irradiación que comprende una etapa de irradiación completa y una etapa de protección parcial. Sin embargo, en el primero, es necesario fijar un material protector a una parte sobreirradiada para cada producto de forma individual, y por lo tanto, se vuelve engorroso formar una protección que tiene una dosis absorbida particular y ensamblarla al producto, por lo que la eficiencia de funcionamiento disminuye. Aunque este último ha intentado

mejorar el problema, la eficiencia de funcionamiento es aún baja. Además, el documento de patente 5 da a conocer una tecnología, que cuando se aplica un haz de electrones a un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales de tipo de membrana de fibra hueca, la aplicación del haz de electrones, como mínimo, en tres direcciones en el caso en que el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales tiene un producto específico de una densidad y un grosor. Incluso en este caso, es necesario aplicar un haz de electrones un número de veces, mientras se hace girar el objeto a irradiar, y por lo tanto, es difícil adoptar esta tecnología como un procedimiento de esterilización de productos de producción masiva.

Por otro lado, el documento de patente 6 da a conocer un procedimiento de irradiación de aplicación de un haz de electrones durante la rotación de las sustancias a ser irradiadas, que están dispuesta en una disposición de zigzag teniendo una disposición de intervalos de paso durante la irradiación. Este procedimiento requiere un mecanismo de transporte de cinta transportadora para la rotación. En particular, el mecanismo que se encuentra en la cinta transportadora está inmediatamente debajo del haz de irradiación, y por lo tanto, el mecanismo es dañado por la radiación debido a la irradiación continua, lo que hace sustancialmente difícil de utilizar el mecanismo. Además, en comparación con la irradiación en un embalaje que contiene una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, el número de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales que pueden ser irradiados por unidad de tiempo disminuye, y la eficiencia de la producción disminuye, desde el punto de vista de la producción comercial, lo que aumenta el coste sustancialmente. Por lo tanto, es difícil adoptar este procedimiento.

Tal como se describió anteriormente, desde ambas partes del enfoque de mejora del proceso, de uniformar la distribución de la dosis absorbida propia de la irradiación de un haz de electrones, así como el enfoque de química de materiales, utilizando aditivos y similares, se ha llevado a cabo el estudio para evitar el deterioro del material debido a la irradiación de un haz de electrones. Sin embargo, cuando se considera el punto de vista de la química de materiales, sólo se presta atención a la protección del material, y se pierde el punto de vista de la mejora por la disminución de la distribución de la dosis absorbida de un haz de electrones. Por otra parte, cuando se considera la perspectiva de uniformar la distribución de la dosis absorbida, sólo se presta atención a un procedimiento de irradiación de sustancias a ser irradiadas de forma individual y a una instalación para el mismo, y se pierde el punto de vista de considerar un objeto a irradiar como un paquete y tratar un objeto a irradiar de manera eficiente.

Además, desde el punto de vista de la seguridad de los aparatos médicos, en el caso en que las sustancias a ser irradiadas se transportan de forma individual sobre un transportador y se irradian, las sustancias a ser irradiadas se caen de la cinta transportadora o se ponen en contacto con un miembro de la cinta de forma dinámica, y la bolsa de esterilización se daña de esta manera, lo que provoca el riesgo de incrementar el número de bacterias viables antes de la esterilización y no mantiene la integridad de la esterilización después de la esterilización. Sin embargo, cuando se irradia un embalaje que contiene una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, en comparación con el caso en que se esterilizan de forma individual, el riesgo mencionado anteriormente puede reducirse sustancialmente, por la razón de que el embalaje protege las sustancias a ser irradiadas.

Más específicamente, no se conoce un enfoque que considera las sustancias a ser irradiadas como un agregado, y, mediante un enfoque simple, reducir la fluctuación de la irradiación de un haz de electrones de forma eficiente (haciendo uniforme la distribución de dosis absorbida), y reducir el deterioro del material, que no es un enfoque de química de materiales microscópicos ni un enfoque de mejora del proceso a gran escala.

- Documento de patente 1: JP-B-3076080
- Documento de patente 2: JP-B-3432240
- Documento de patente 3: JP-A-H08-275991
- Documento de patente 4: JP-A-2000-334028
- Documento de patente 5: JP-A-2000-135,274
- Documento de patente 6: JP-A-2000-325,439
- Documento de patente 7: JP-A-2003-245,526
- Documento de patente 8: WO 2007/018242

Características de la invención

Problema a ser resuelto por la invención

En vista de los problemas mencionados anteriormente, un objetivo de la presente invención es dar a conocer un procedimiento de esterilización con haz de electrones para esterilizar una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, que están alojados en un caja con un haz de electrones, capaz de disminuir la distribución de la dosis absorbida por dispositivo de tratamiento de fluidos corporales y la distribución de la dosis absorbida de una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales alojados en la caja y de esterilizar los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales con precisión. Otro objeto de la presente invención es dar a conocer un embalaje de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales y un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales esterilizado con un haz de electrones de dicha manera.

Medios para resolver los problemas

Los inventores de la presente invención han estudiado la manera de resolver los problemas mencionados anteriormente, y han descubierto la importancia de proporcionar una parte con una baja densidad entre los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales alojados en una caja permeable a un haz de electrones, cuando se irradian con un haz de electrones. Sin embargo, en un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales que tiene un cabezal y una boquilla a la vez que tiene una forma tubular y que tiene una parte con una alta densidad y una porción con una baja densidad proporcionadas de forma desigual en el dispositivo, es difícil disminuir la distribución de la dosis absorbida solamente proporcionando un intersticio grande entre los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, y además, proporcionar un intersticio grande disminuye la eficiencia de embalaje, haciéndolo poco práctico. De este modo, los inventores de la presente invención han estudiado más intensamente, y como resultado, han descubierto que, cuando se considera el estado en el que se disponen una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales tubulares en paralelo tal como una capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, es necesario formar una estructura de pila específica con una capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales y una capa de intersticio que no incluye ningún dispositivo de tratamiento de fluidos corporales y colocar la estructura de pila en una caja. De esta manera, cuando una pluralidad de ellos están en un estado seco o semiseco, se colocan en una caja y se esterilizan con un haz de electrones, la distribución de la dosis absorbida de un haz de electrones en cada dispositivo de tratamiento de fluidos corporales y entre los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales es pequeña y los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se pueden irradiar de manera eficiente, con lo cual los presentes inventores han conseguido la presente invención.

Es decir, la presente invención da a conocer las siguientes invenciones.

- (1) Procedimiento de esterilización de una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales de tipo seco o semiseco con una forma tubular, que se encuentran en una caja permeable a un haz de electrones, con un haz de electrones, que comprende colocar una estructura de pila en la caja permeable a un haz de electrones y, a continuación, irradiar con un haz de electrones: comprendiendo la estructura de pila una capa de intersticio con una densidad media de 0,010 a 0,180 g/cm³; y dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales con una densidad promedio de 0,050 a 0,200 g/cm³, en la que ambas superficies de la capa de intersticio están intercaladas por las capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales.
- (2) Procedimiento, según el punto 1, en el que cada una de las capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales tiene una configuración en la que los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales están dispuestos sustancialmente en paralelo unos con respecto a los otros en dirección axial, y se disponen en una fila o en una pluralidad de filas en una dirección de sección transversal circular.
- (3) Procedimiento, según el punto 1 ó 2, en el que, como mínimo, en una de las capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales de la estructura de pila, se apilan de forma alternada una capa de intersticio y una capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales y se colocan en una caja.
- (4) Procedimiento, según cualquiera de los puntos 1 a 3, en el que la caja contiene, como mínimo, una estructura de pila.
- (5) Procedimiento, según cualquiera de los puntos 1 a 4, en el que, en las capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales opuestas entre sí mediante la capa de intersticio intercalada entre ellas, los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en las capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales están dispuestos en forma de zigzag en una dirección de sección transversal circular.
- (6) Procedimiento, según cualquiera de los puntos 1 a 5, en el que, en una de las capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en filas adyacentes entre sí están dispuestos en forma de zigzag en una dirección de sección transversal circular.
- (7) Procedimiento, según cualquiera de los puntos 1 a 6, en el que un grosor medio, como mínimo, de una capa de intersticio es de 10 mm o más a 100 mm o menos.
- (8) Procedimiento, según cualquiera de los puntos 1 a 7, en el que una densidad promedio de uno o más dispositivos de tratamiento de fluidos corporales que constituye la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales es de 0,200 a 0,350 g/cm³.

- (9) Procedimiento, según cualquiera de los puntos 1 a 8, en el que el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en forma tubular contiene un material de separación y la tasa de adherencia a líquidos con respecto al peso seco del material de separación es de 50 a 400%.
- 5 (10) Procedimiento, según el punto 9, en el que el fluido es una mezcla de agua y un alcohol polihídrico.
- (11) Procedimiento, según cualquiera de los puntos 1 a 10, en el que el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales tiene una estructura en la que de un haz de membranas de fibra hueca hechas de un polímero hidrófobo y un polímero hidrófilo ocupa un recipiente, un extremo del haz se mantiene en el recipiente mediante una capa de encapsulamiento para formar una membrana de fibra hueca dentro de la cámara y una membrana de fibra hueca fuera de la cámara, el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales tiene una entrada y salida de fluido que se comunica con la membrana de fibra hueca dentro de la cámara y otra entrada y salida de fluido que se comunica con la membrana de fibra hueca fuera de la cámara, y una parte de intersticio que no es la parte ocupada por el haz de membranas de fibra hueca y el líquido en el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales y está ocupado por gas con una concentración de oxígeno del 0,01% o más.
- 10
- 15 (12) Procedimiento, según el punto 11, en el que el gas que ocupa la parte de intersticio que no es la parte ocupada por el haz de membranas de fibra hueca y el fluido en el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales tiene sustancialmente la misma concentración de oxígeno que la atmósfera.
- 20 (13) Procedimiento, según una cualquiera de los puntos 1 a 12, que comprende la utilización de una unidad de embalaje de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales como la capa de tratamiento de fluidos corporales, en el que una unidad de embalaje de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales tiene una estructura en la que los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se fijan sustancialmente paralelos entre sí en dirección axial en una bandeja permeable a un haz de electrones rectangular y se disponen en una fila en dirección de la sección transversal circular, como mínimo, una parte de un lado o de dos lados adyacentes de la bandeja está provista con un obstáculo capaz de sobresalir perpendicularmente a una superficie horizontal de la bandeja, y un lado opuesto al obstáculo está provisto de un recorte que tiene un grosor igual o mayor que el grosor del obstáculo.
- 25 (14) Procedimiento, según el punto 13, en el que, en la unidad de embalaje, los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales están dispuestos a intervalos iguales en la bandeja, y en la bandeja una relación entre una distancia A, desde el centro de la sección transversal circular del dispositivo de tratamiento fluidos corporales en un extremo hasta una pared interior en el lado en el que se dispone el obstáculo, y una distancia B desde el centro de la sección transversal circular del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en el otro extremo hasta una pared interior en el lado opuesto al obstáculo en la bandeja es $A \neq B$.
- 30 (15) Procedimiento, según el punto 14, en el que la distancia A satisface $A = a + \alpha b + T$ o $A = 0,5a + b + T$, y la distancia B satisface $B = 0,5a + b + T$ o $B = a + \alpha b + T$ (en las ecuaciones, "a" es el diámetro del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, "b" es un intervalo de disposición de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, "T" es un grosor del obstáculo, y "α" es una constante), en la que el diámetro "a" del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales es de 30 mm a 80 mm, el intervalo de disposición "b" de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales es de 1 mm a 80 mm, el grosor "T" del obstáculo es de 3 mm a 10 mm y la constante "α" es de 1,0 a 2,0.
- 35 (16) Procedimiento, según cualquiera de los puntos 13 a 15, en el que, cuando una pluralidad de unidades de embalaje se apilan en capas múltiples en una caja de embalaje rectangular permeable a un haz de electrones, las unidades de embalaje se apilan de forma alternada y se envasa en el estado que los obstáculos proporcionados a las unidades de embalaje están invertidos 180° en dirección horizontal.
- 40 (17) Embalaje de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, tal como se define en el punto 17, y que es adecuado para ser esterilizado con un haz de electrones mediante el procedimiento, según cualquiera de los puntos 1 a 16.
- 45
- 50
- 55

Efectos de la invención

El procedimiento de esterilización mediante haz de electrones de la presente invención presenta un excelente efecto en que, cuando el estado en el que se disponen una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales tubulares en paralelo, es considerado como una capa, y una capa de dispositivos de tratamiento fluidos corporales y una capa de intersticio se colocan en una caja permeable a un haz de electrones, de manera que forman una estructura de pila específica y, a continuación, se irradia con un haz de electrones, los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales están colocados de forma compacta como un embalaje y la distribución de la dosis absorbida del haz de electrones en los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales puede hacerse pequeña.

60

65

Según este procedimiento, no es necesario utilizar un material de blindaje para la esterilización mediante haz de electrones y aplicar un haz de electrones un número de veces en cualquier dirección a diferencia de una tecnología convencional. Por lo tanto, el procedimiento tiene la ventaja de que se puede preparar un producto con una distribución pequeña de dosis absorbida en un proceso simple. Además, debido a que un embalaje que contiene una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales puede esterilizarse a la vez, también hay el efecto de que la eficiencia de producción es excelente. Además, un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, que es el objeto a ser irradiado, no se cae directamente de una cinta transportadora o no entra en contacto con un miembro de la cinta de forma dinámica. Por lo tanto, también se puede mantener más la integridad de la esterilización.

10 Descripción breve de los dibujos

[Figura 1] La figura 1 es una vista esquemática, que ilustra una capa de dispositivo de tratamiento de fluidos corporales.

15 [Figura 2] La figura 2 es una vista esquemática, que ilustra una capa de intersticio.

[Figura 3] La figura 3 es una vista esquemática, que ilustra las posiciones para medir el grosor promedio de la capa de intersticio.

20 [Figura 4] La figura 4 es una vista esquemática, que ilustra las posiciones para la fijación de los dosímetros.

[Figura 5] La figura 5 (a) es una vista esquemática, que ilustra una bandeja que tiene un obstáculo capaz de sobresalir en dirección perpendicular en un lado de la bandeja. La figura 5 (b) es una vista esquemática, que ilustra la bandeja que tiene obstáculos capaces de sobresalir en una dirección perpendicular en los dos lados de la bandeja.

25

[Figura 6] La figura 6 (a) es una vista esquemática, que ilustra un procedimiento capaz de llevar a cabo un apilamiento horizontal de forma suave. La figura. 6 (b) es una vista esquemática, que ilustra un procedimiento con el que el apilamiento horizontal no se puede llevar a cabo de forma suave.

30

[Figura 7] La figura 7 es una vista esquemática, que ilustra una relación de posición para fijar los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en la bandeja. (Secciones transversales circulares adyacentes entre sí tienen un intervalo igual.)

35 [Figura 8] La figura 8 es una vista esquemática, que ilustra las posiciones para medir las dimensiones de los miembros utilizados en los ejemplos y ejemplos comparativos.

[Figura 9 (a)] La figura 9 (a) es una vista esquemática, que ilustra una estructura de pila de los miembros utilizados en el ejemplo 1.

40

[Figura 9 (b)] La figura 9 (b) es una vista esquemática, que ilustra una estructura de pila de los miembros utilizados en el ejemplo 2.

[Figura 9 (c)] La figura 9 (c) es una vista esquemática, que ilustra una estructura de pila de los miembros utilizados en el ejemplo 3.

45

[Figura 9 (d)] La figura 9 (d) es una vista esquemática, que ilustra una estructura de pila de los miembros utilizados en el ejemplo 4.

50 [Figura 9 (e)] La figura 9 (e) es una vista esquemática, que ilustra una estructura de pila de los miembros utilizados en el ejemplo 5.

[Figura 9 (f)] La figura 9 (f) es una vista esquemática, que ilustra una estructura de pila de los miembros utilizados en el ejemplo 6.

55

[Figura 9 (g)] La figura 9 (g) es una vista esquemática, que ilustra una estructura de pila de los miembros utilizados en el ejemplo 7.

[Figura 9 (h)] La figura 9 (h) es una vista esquemática, que ilustra una estructura de pila de un miembro utilizado en el ejemplo 8.

60

[Figura 9 (i)] La figura 9 (i) es una vista esquemática, que ilustra una estructura de pila de los miembros utilizados en el ejemplo 9.

65 [Figura 9 (j)] La figura 9 (j) es una vista esquemática, que ilustra una estructura de pila de los miembros utilizados en el ejemplo 10.

[Figura 9 (k)] La figura 9 (k) es una vista esquemática, que ilustra una estructura de pila de los miembros utilizados en el ejemplo comparativo 1.

5 [Figura 9 (l)] La figura 9 (l) es una vista esquemática, que ilustra una estructura de pila de los miembros utilizados en el ejemplo comparativo 2.

[Figura 9 (m)] La figura 9 (m) es una vista esquemática, que ilustra una estructura de pila de los miembros utilizados en el ejemplo comparativo 3.

10 [Figura 9 (n)] La figura 9 (n) es una vista esquemática, que ilustra una estructura de pila de los miembros utilizados en el ejemplo comparativo 4.

15 [Figura 9 (o)] La figura 9 (o) es una vista esquemática, que ilustra una estructura de pila de los miembros utilizados en el ejemplo comparativo 5.

[Figura 9 (p)] La figura 9 (p) es una vista esquemática, que ilustra una estructura de pila de los miembros utilizados en el ejemplo comparativo 6.

20 [Figura 9 (q)] La figura 9 (q) es una vista esquemática, que ilustra una estructura de pila de los miembros utilizados en el ejemplo comparativo 7.

[Figura 9 (r)] La figura 9 (r) es una vista esquemática, que ilustra una estructura de pila de los miembros utilizados en el ejemplo comparativo 8.

25 Descripción de los numerales

F_1, F_2 : dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en ambos extremos, de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales dispuestos en paralelo

30 L_1 : lado largo en cada superficie periférica más exterior de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en ambos extremos, de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales dispuestos en paralelo

35 L_2 : lado corto en cada superficie periférica más exterior de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en ambos extremos, de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales dispuestos en paralelo

L_3 : longitud total del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales

40 L_4 : lado largo del plano rectangular virtual entre dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en cajas permeables a un haz de electrones

L_5 : lado corto del plano rectangular virtual entre dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en cajas permeables a un haz de electrones

45 L_6, L_7, L_8, L_9 : grosores en las cuatro esquinas de la capa de intersticio

L_{10} a L_{17} : posiciones de medición de dimensiones utilizadas en los ejemplos y ejemplos comparativos

As a Gs: posiciones para la fijación de un dosímetro

50 -1-: dispositivo de tratamiento de fluidos corporales

-2-: caja de embalaje rectangular permeable a un haz de electrones

55 -3-: bandeja permeable a un haz de electrones

-4-: unidad de embalaje (para una disposición de seis dispositivos con intersticios de mitad de anchura)

-5-: recorte

60 -6-: obstáculo

a: radio del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales

65 b: intervalo entre los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales

A: distancia desde el centro del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en un extremo al extremo de la bandeja en la que se proporciona el obstáculo

5 B: distancia desde el centro del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en el otro extremo al extremo de la bandeja

S: dispositivo de tratamiento de fluidos corporales al que se une el dosímetro

H: dimensión de altura del obstáculo

10 W₁: Dimensión de anchura del obstáculo

W₂: Dimensión de anchura del obstáculo

15 T: dimensión de grosor del obstáculo

Mejor modo de llevar a cabo la invención

20 A continuación, la presente invención se describe con más detalle.

25 Un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales de la presente invención se refiere a un dispositivo con una forma en la que un recipiente tubular de resina se llena con un material de filtro, tal como una membrana de fibra hueca, una membrana plana, o una tela no tejida, o un material de separación, tal como un adsorbente poroso en partículas, estos materiales se mantienen en el recipiente mediante un material de relleno, y al que se instala un cabezal que tiene un puerto de entrada y salida de líquido que se comunica con el interior del recipiente. La forma tubular no constituye una limitación en absoluto y puede ser una forma cilíndrica, una forma rectangular, o similares. Más específicamente, el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales comprende principalmente una porción de cuerpo tubular rellena de un material de separación y un cabezal, que está unido a un extremo o a ambos extremos de la porción de cuerpo y tiene un diámetro mayor que el de la porción de cuerpo. El cabezal está provisto de aproximadamente una o dos boquillas, que funcionan como entrada y salida de líquido. La porción de cuerpo también puede estar provista de una a tres boquillas como puertos de entrada y salida de líquido. De esta manera, aunque el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales tiene una forma tubular en su conjunto, tiene una forma compleja con desniveles en cualquier dirección.

35 El dispositivo de tratamiento de fluidos corporales generalmente se denomina dispositivo de purificación de sangre, que se clasifica en varios dispositivos, dependiendo del tipo y la forma del material de separación. Entre los ejemplos de los mismos se incluyen un hemodializador de tipo de membrana, un hemofiltro, un separador de plasma, un fraccionador de componentes del plasma, un eliminador de leucocitos en partículas o de tipo no tejido, un adsorbedor de componentes de la sangre o del plasma en partículas y similares, cualquiera de los cuales puede ser utilizado preferentemente para un procedimiento de circulación extracorpórea.

45 Los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se clasifican en general en de tipo húmedo, en el que se llena el interior con un líquido y de tipo no húmedo, en el que el interior no se llena con un líquido. Cuando una gran cantidad de líquido está presente en el interior, se puede evitar la dispersión y la transmitancia de un haz de electrones, y por lo tanto, el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales necesita ser de tipo no húmedo a efectos de ser esterilizado con un haz de electrones. En particular, el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales tiene que estar en un estado seco, en el que el contenido de agua del material de separación sea de varios porcentajes, o en un estado semiseco, en el que el material de separación contiene humedad, un agente humectante y similares, y la humedad se mantiene en un grado tal que no se generan gotitas de agua en una pared interior del recipiente y del material de embalaje.

55 Los inventores de la presente invención estudiaron y descubrieron lo siguiente: cuando una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales tubulares, que están en un estado seco o semiseco descrito anteriormente, se colocan en una caja y se esterilizan con un haz de electrones, es necesario llevar a cabo la esterilización con haz de electrones después de que los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se coloquen en una caja permeable a un haz de electrones como una estructura de pila, formada por una capa de intersticio con una densidad especificada, que no incluye ningún dispositivo de tratamiento de fluidos corporales y una capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales con una densidad especificada, en la que los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales tubulares están dispuestos en paralelo.

60 Hasta el momento se conoce que, si se reduce una distribución de la dosis absorbida de un haz de electrones en un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales y entre los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, cuando se esteriliza el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales con un haz de electrones, una región irradiada excesivamente se reduce relativamente para aliviar el deterioro del material local. Sin embargo, los inventores de la presente invención estudiaron un procedimiento más simple, en lugar de estudiar una instalación a gran escala, y descubrieron lo siguiente: cuando se colocan una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en

una caja y se esterilizan con un haz de electrones simultáneamente, se suprime la transmitancia y la fluctuación en la dispersión de un haz de electrones y se reduce una distribución de la dosis absorbida mediante el control de la disposición de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales y el intersticio entre los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales.

5 Una capa dispositivos de tratamiento de fluidos corporales de la presente invención se refiere a una capa en la que se dispone una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales tubulares, de manera que sus ejes centrales están sustancialmente paralelos entre sí, sustancialmente en el mismo plano y las superficies en los extremos de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se encuentran localizadas sustancialmente en el mismo plano. Más específicamente, tal como se ilustra en las figuras 1 (a) y 1 (d), la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se refiere al espacio en forma de placa ($L_1 \times L_2 \times L_3$) determinado por un producto de un plano rectangular virtual ($L_1 \times L_2$), en el que cada uno de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en ambos extremos (F_1, F_2), de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales dispuestos en paralelo, está inscrito en un lado largo (L_1) y un lado corto (L_2) en una superficie periférica más exterior, y una longitud total (L_3) del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales. Además, en el caso en el que los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se colocan en una bandeja, la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se refiere a un espacio en forma de placa ($L_1 \times L_2 \times L_3$) determinado por un producto de un plano rectangular virtual ($L_1 \times L_2$), en el que la bandeja y cada uno de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales están inscritos en un lado largo (L_1) y un lado corto (L_2) en una superficie periférica más exterior y una longitud total (L_3) del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales (bandeja). En el caso en el que los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales están colocados en una caja o en una envoltura, un espacio dividido por una superficie periférica más exterior de la caja o envoltura corresponde a una capa de dispositivos de tratamiento fluidos corporales.

Los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales dispuestos sustancialmente en paralelo en el mismo plano pueden estar en dos filas o más. En dicho caso, un plano rectangular virtual está configurado tal como se muestra en la figura 1 (b) ó 1 (c), y la capa dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se supone que es un espacio de forma plana determinada por un producto del plano rectangular virtual y la longitud total (L_3) de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales.

En la presente invención, la densidad de una capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales es un primer punto importante para disminuir una distribución de la dosis absorbida de un haz de electrones, y es necesario que la densidad sea de 0,050 a 0,200 g/cm³. La densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales es un valor determinado por la división del peso de una capa en la que está dispuesto el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales por el volumen de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, y se representa por la siguiente Ecuación (1).

Tal como se describe más adelante, como los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales están sellados herméticamente, como mínimo, en bolsas de esterilización de uno en uno y se esterilizan, los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se empaquetan en bolsas de esterilización, respectivamente, cuando se disponen en una capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales. Además, se puede utilizar un soporte para fijar el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales. En este caso, la bolsa de esterilización y el soporte también pueden influir en la permeabilidad de un haz de electrones. Por lo tanto, el peso total incluyendo las bolsas de esterilización y soportes, así como los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, que constituyen la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, se utiliza en la ecuación (1) como el peso de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales. Además, el volumen de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se refiere a un volumen de espacio calculado a partir de $L_1 \times L_2 \times L_3$ de la figura 1 (d).

$$\text{Densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (g/cm}^3\text{)} = \frac{\text{Peso de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (g)}}{\text{Volumen de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (cm}^3\text{)}} \quad (1)$$

Si la densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales es mayor de 0,200 g/cm³, el volumen ocupado por la capa por dispositivo de tratamiento de fluidos corporales se vuelve pequeño. Por lo tanto, la permeabilidad de un haz de electrones se debilita, y la distribución de la dosis absorbida por un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales aumenta, lo que resulta en un aumento en la distribución de la dosis absorbida en una caja. La densidad es más preferentemente de 0,180 g/cm³ o menos, y de forma particular preferentemente de 0,150 g/cm³ o menos. Por otra parte, si la densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales es menor de 0,050 g/cm³, el volumen ocupado por la capa por dispositivo de tratamiento de fluidos corporales aumenta. Por lo tanto, el tamaño de la caja aumenta en comparación con el caso en que se envasan la misma cantidad de dispositivos. De forma alternativa, el número de dispositivos colocados se vuelve pequeño en comparación con el caso en el que se empaquetan en la misma caja. En cualquier caso, la cantidad de irradiación de haz de electrones en un tiempo es limitada y la eficiencia de irradiación se reduce. La densidad es más preferentemente de 0,060 g/cm³ o más, y en particular preferentemente de 0,070 g/cm³ o más.

En la presente invención, es necesario que la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales mantenga la densidad de la capa en un embalaje, como mínimo, hasta que los dispositivos se esterilizan con un haz de electrones. No hay límite en particular de los medios para mantener la densidad de la capa o la forma de la capa.

5 Por ejemplo, los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se pueden mantener mediante la disposición en paralelo y la colocación en un soporte tubular o en forma de caja, la disposición en paralelo sobre un soporte en forma de placa que tiene una herramienta de fijación, simplemente la disposición en paralelo sobre un soporte en forma de placa, o similares. De forma alternativa, los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales también pueden estar unidos en una fila con un soporte en forma de banda. Preferentemente, dicho soporte es capaz de fijar
10 los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales sustancialmente en paralelo entre sí en dirección de un eje sobre una bandeja rectangular permeable a un haz de electrones, y disponiendo los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en una fila en una dirección de sección transversal circular. En la presente invención, una bandeja sobre la que se disponen dichos dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se denomina como una "unidad de embalaje de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales", y una pluralidad de unidades de embalaje apiladas y colocadas en una caja de embalaje rectangular permeable a un haz de electrones, puede ser denominada como un "embalaje para dispositivos de tratamiento de fluidos corporales". Como soporte, es preferente un cartón corrugado, un molde de pasta, una espuma de resina o similares, debido a la baja densidad, y tienen menos problemas como desechos.

20 En la presente invención, es preferente que la densidad media de uno o más dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, que constituyen la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales sea de 0,200 a 0,350 g/cm³.

Si la densidad media es mayor que 0,350 g/cm³, el peso del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales aumenta, y la distribución de la dosis absorbida por dispositivo de tratamiento de fluidos corporales aumenta.
25 Cuando la distribución de la dosis absorbida aumenta, una dosis absorbida por dispositivo de tratamiento de fluidos corporales aumenta, con el fin de asegurar la propiedad de esterilización, que permite que se produzca el deterioro del material. La densidad media es más preferentemente de 0,345 g/cm³ o menos, y de forma particular preferentemente de 0,340 g/cm³ o menos. Cuando se considera el tamaño mínimo del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales para ser utilizado de forma general, el límite inferior de la densidad es aproximadamente de 0,200 g/cm³ o más.
30

Los principales factores que influyen en la densidad de un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales incluyen el volumen (diámetro, grosor) de una porción de relleno formada en los extremos del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, la gravedad específica, la proporción de relleno y la tasa de adherencia de líquido del material de separación y similares. La densidad del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales y la densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, por extensión, también se pueden controlar incluso mediante el establecimiento de dichos factores de forma adecuada. Sobre todo, la tasa de adherencia de líquido del material de separación tiene la ventaja que se puede controlar fácil y arbitrariamente, en comparación con las especificaciones básicas, tales como el volumen de una porción de relleno, la gravedad específica y la proporción de relleno del material de separación. Además, se puede esperar el efecto de protección del material de separación por el líquido.
35
40

En la presente invención, un líquido que es un agente humectante puede adherirse al material de separación en el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales. El agente humectante se refiere a un componente líquido que se adhiere y cubre toda la superficie del material de separación y que tiene una función de protección de un polímero hidrófilo que constituye el material de separación del deterioro durante la esterilización por haz de electrones.
45

La función del agente humectante que evita que un polímero hidrófilo se deteriore específicamente se refiere a radicales de captura, generados en el material de separación, debido a la esterilización por haz de electrones (también referido como "irradiación de haz de electrones") o inhibe o elimina la reactividad de los radicales reaccionando con los radicales.
50

Como ejemplos típicos de un compuesto que tiene dicha función, se ejemplifican antioxidantes tales como ácido ascórbico, un tocoferol, polifenoles y similares. Más específicamente, es deseable utilizar: vitaminas tales como vitamina A (derivados de la misma, ascorbato de sodio, y palmitol-ascorbato), vitamina C y vitamina E (derivados de la misma y sales tales como acetato de tocoferol, α -tocotrienol, o similares), alcoholes polihídricos tales como glicerol, manitol y glicoles; sacáridos tales como glucosa, manosa, xilosa, ribosa, fructosa y trehalosa; ácidos grasos tales como ácido oleico, ácido graso de furano, ácido tióctico, ácido linoleico, ácido palmítico y sales y derivados de los mismos, y similares.
55

Sin embargo, el agente humectante más preferentemente satisface simultáneamente requisitos tales como que el agente humectante tiene una viscosidad moderada y es fácil de retener en la superficie del material de separación, a la vez que tiene una función de prevenir el deterioro de un polímero hidrófilo, no forma un enlace químico fuerte con un polímero hidrófobo o un polímero hidrófilo, y se lava fácilmente con una solución acuosa fisiológica. Específicamente, de los compuestos ejemplificados anteriormente, los alcoholes polihídricos tales como glicerol, manitol, glicoles (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol y tetraetilenglicol), y los poliglicoles (por ejemplo, polietilenglicol) muestran no sólo una alta capacidad de atrapamiento de radicales por molécula, sino
60
65

también alta solubilidad en agua y en solución fisiológica. Por lo tanto, una solución acuosa de alcohol polihídrico cubre fácilmente la superficie total del material de separación y se lava fácilmente. En consecuencia, es preferente utilizar soluciones acuosas de los mismos. De éstos, es más preferente una solución acuosa de glicerol o polietilenglicol, porque el glicerol o el polietilenglicol ya han sido utilizados como agentes de retención del tamaño de poro o modificadores de superficie para membranas de fibras hueca para la purificación de la sangre, y una solución acuosa de glicerol es la más preferente.

En la presente invención, la tasa de adherencia del agente humectante con respecto al peso seco del material de separación, es decir, la cantidad de adherencia de líquido es deseablemente del 50% o más y del 400% o menos. Si la cantidad de adherencia de líquido es menor de un 50%, se necesita tiempo hasta que se obtiene hidrofiliidad y la eliminación de aire es mala durante el cebado realizado antes de su utilización real en un sitio médico. Además, el efecto de protección para el material de separación también se vuelve bajo, lo que permite que el material se deteriore más fácilmente. La cantidad de adherencia de líquido es más preferentemente de un 60% o más, y más particularmente preferentemente de un 70% o más. Por otra parte, si la cantidad de adherencia de líquido es mayor de un 400%, aunque el efecto de protección del material de separación aumenta, el peso en la caja aumenta debido al aumento del peso de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, y la densidad en la caja aumenta, resultando en un incremento en la distribución de la dosis absorbida. Además, es probable que ocurra empañamiento o se formen gotitas de agua durante el almacenamiento. Por lo tanto, la cantidad de adherencia de líquido es más preferentemente de un 350% o menos, y particularmente preferentemente de un 300% o menos. El material de separación que tiene la tasa de adherencia de líquido en este intervalo es preferente debido a que es particularmente excelente en cuanto a la facilidad de manejo y el aspecto del producto, incluso en una región denominada semiseca.

La tasa de adherencia del agente humectante descrito anteriormente se calcula como el peso total del agente humectante con respecto al peso seco del material de separación. No hay límite en particular a un procedimiento de medición, pero en el caso en el que un agente humectante es soluble en grasa, el agente humectante se extrae con un disolvente que disuelve el material, pero que no disuelve el material de separación, y se cuantifica mediante cromatografía líquida, un reactivo de coloración, y similares. Además, en el caso en el que el agente humectante es un material soluble en agua, el agente humectante se extrae con agua tibia o agua caliente y se cuantifica de manera similar. Además, en el caso en el que el agente humectante es una solución acuosa, el contenido de humedad se puede calcular por separado según un procedimiento de medición del contenido de humedad, que se describe más adelante, como una suma de una tasa de adherencia de una porción de soluto y un contenido de humedad.

Además, en la presente invención, en el caso en el que un líquido, que es un agente humectante, es una mezcla (solución acuosa de alcohol polihídrico) de agua y un alcohol polihídrico, es preferente que la proporción de alcohol polihídrico con respecto a agua sea de 0,2 veces o más y de 7,5 veces o menos. Si la proporción de alcohol polihídrico con respecto al agua es mayor de 7,5 veces, la concentración local del alcohol polihídrico que se adhiere a la superficie del material de separación y al interior del material de separación aumenta, y la región de adherencia se vuelve viscosa. Por consiguiente, es probable que el estado de recubrimiento se vuelva no uniforme, lo que más bien hace insuficiente el efecto de protección de la irradiación de un haz de electrones. Además, el punto de congelación de una solución acuosa de alcohol polihídrico aumenta, y es probable que se congele una solución acuosa contenida en el material de separación. Por lo tanto, es probable que ocurran daños relacionados con el cambio en la estructura del material de separación. Por lo tanto, es preferente que la proporción de alcohol polihídrico con respecto al agua sea de 7,5 veces o menos. Particularmente, en el caso en que el alcohol polihídrico es glicerina, la proporción es más preferentemente de 5,7 veces o menos, en la que el punto de congelación de una solución acuosa de glicerina es de -10°C o menos. La proporción es particularmente preferentemente 3 veces o menos, en la que el punto de congelación de una solución acuosa de glicerina es de -30°C o menos.

Por otra parte, es preferente que el límite inferior sea de 0,2 veces, desde el punto de vista del efecto de protección. Particularmente, en el caso en el que el alcohol polihídrico es glicerina, el límite inferior es más preferentemente de 0,5 veces o más, en el que el punto de congelación de una solución acuosa de glicerina es de -10°C o menos, y particularmente preferentemente de 1,2 veces o más, en el que el punto de congelación de la solución acuosa de glicerina es de -30°C o menos. La proporción de alcohol polihídrico con respecto al agua se determina a partir de la siguiente ecuación (2).

$$\text{Proporción del alcohol polihídrico con respecto al agua} = \frac{\text{Peso de glicerina (g)}}{\text{Peso de agua (g)}} \quad (2)$$

En la presente invención, cuando el agente humectante es una solución acuosa de alcohol polihídrico, es preferente que el material de separación en los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se adhiera a un alcohol polihídrico un 10% o más y 300% o menos, con respecto al peso seco del material de separación. En el caso en el que se adhiere el alcohol polihídrico como una solución acuosa, se utiliza la proporción entre el peso neto del alcohol

polihídrico excluyendo el componente de agua con respecto al peso seco del material de separación, para una tasa de adherencia del alcohol polihídrico.

5 En el presente documento, si la tasa de adherencia del alcohol polihídrico con respecto al peso seco del material de separación excede el 300%, el peso del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales aumenta, se pierden las ventajas del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales de tipo semiseco y las propiedades de manipulación. Hay un aumento en la tendencia de las gotitas de líquido a adherirse a la pared interior del recipiente y al interior de una bolsa de esterilización aproximadamente a temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente de 20 a 40°C), en la que el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales generalmente se almacena y se distribuye, por lo que el aspecto del producto se deteriora. Además, la concentración de alcohol polihídrico que se adhiere a la superficie y al interior del material de separación aumenta localmente, con lo que la viscosidad de la región a la que se adhiere el alcohol polihídrico aumenta. Como resultado, el estado de recubrimiento tiende a convertirse fácilmente en no uniforme, por lo que el efecto de protección de la irradiación de haz de electrones se vuelve insuficiente, por el contrario. Por otro lado, existe un problema en el procedimiento de producción. Específicamente, cuando se monta después de que la tasa de adherencia se ajusta en un estado de un paquete, la propiedad de adherencia de la superficie exterior de los materiales de separación aumenta, por lo que los materiales de separación tienden a unirse entre sí. Como resultado, se evita que el agente de relleno entre, con lo que pueden producirse fugas. Cuando la tasa de adherencia se ajusta después del montaje, la eficiencia de la diálisis puede estar afectada cuando ocurre la unión entre los materiales de separación. Por lo tanto, la tasa de adherencia del alcohol polihídrico es preferentemente de 300% o menos, más preferentemente de 250% o menos, y particularmente preferentemente del 200% o menos.

25 Por otra parte, la tasa de adherencia del 10% o más es preferente como límite inferior desde el punto de vista del efecto de protección. Según lo descubierto por los inventores de la presente invención, se requiere del 80% o más de tasa de adherencia del alcohol polihídrico en el caso en el que está implicada la irradiación de rayos γ . Sin embargo, el daño provocado a un polímero hidrófilo del material de separación por un haz de electrones es pequeño y, por lo tanto, el límite inferior puede disminuirse a un 10% en la presente invención. Cuando la tasa de adherencia del alcohol polihídrico disminuye de esta manera, la densidad de todo el material de separación disminuye, lo que puede disminuir aún más la distribución de la dosis de un haz de electrones. Además, en una operación de cebado antes del uso, el alcohol polihídrico se puede eliminar con rapidez y de forma precisa. La tasa de adherencia es más preferentemente un 50% o más y particularmente preferentemente un 80% o más, desde el punto de vista del efecto de protección del deterioro en el material de separación.

35 En la presente invención, la tasa de adherencia del alcohol polihídrico está preferentemente en el intervalo mencionado anteriormente, y al mismo tiempo la proporción de la cantidad de agua en el material de separación con respecto al peso seco del material de separación, es decir, el contenido de agua es preferentemente un 40% o más y menos del 100%. Si el contenido de agua es de 40% o más, se puede suprimir la activación de las plaquetas en la etapa inicial de contacto con la sangre. La razón detallada no es segura, pero se considera que es la siguiente. Un polímero hidrófilo se hidrata cuando la superficie del material de separación está moderadamente húmeda, y el material de separación exhibe humectabilidad aumentada en la etapa inicial de uso, en comparación con un material de separación extremadamente seco, con lo que puede aumentar la afinidad por la sangre. Esta es una característica muy importante cuando es necesario utilizar un dispositivo de purificación de sangre de tipo semiseco inmediatamente después del cebado. Sin embargo, si el contenido de agua es un 100% o más, el agua contenida en los poros del material de separación se congela, incluso si no existe agua alrededor del material de separación, con lo que tiende a ocurrir el daño que acompaña a un cambio en la estructura del material de separación. Además, si el contenido de agua excede el contenido de agua en equilibrio del material de separación, el exceso de agua tiende a adherirse a la pared interior del recipiente o al interior de la bolsa de esterilización en forma de gotitas de agua, con lo que se deteriora la apariencia del producto.

50 Por otra parte, si el contenido de agua es menor de un 40%, las plaquetas se activan en la etapa inicial de contacto con la sangre, con lo que la compatibilidad con la sangre tiende a disminuir. Por lo tanto, se considera que la razón es la siguiente. Debido a que la movilidad molecular del polímero hidrófilo disminuye si la superficie del material de separación está en un estado extremadamente seco, se necesita tiempo para que el polímero hidrófilo se humecte con agua y cambie a un estado hidratado, cuando se utiliza el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales. En particular, cuando el agente humectante es un alcohol polihídrico, debido a la fluctuación de la tasa de adherencia de alcohol polihídrico al material de separación aumenta debido a un aumento de la viscosidad, tienden a obtenerse materiales de separación con una hidrofiliidad extremadamente baja. Como resultado, la compatibilidad con la sangre tiende a disminuir. Teniendo en cuenta el hecho de que un polvo o una solución de alta concentración del polímero hidrófilo no se disuelve en agua de una vez, y se necesita tiempo para disolverse, la estimación anterior puede ser muy adecuada. Es más preferente que el contenido de agua sea de un 60% o más.

65 En la presente invención, la velocidad de adherencia del alcohol polihídrico y el contenido de agua se miden por el procedimiento siguiente. Se recogen 5 g de un material de separación de un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales y se mide con precisión el peso (A) del material de separación antes del secado. Después de eliminar solamente el agua utilizando un secador de vacío, se mide el peso (B) del material de separación, después del secado.

A continuación, se utiliza una muestra de material de separación, después del secado de la que se ha eliminado solamente el agua, y se corta finamente toda la muestra de material de separación. Después de la adición de 300 ml de agua pura a las muestras finamente cortadas, las muestras se sellan y se lavan durante 60 minutos utilizando un dispositivo de lavado por ultrasonido para extraer el alcohol polihídrico adherido. La cantidad del alcohol polihídrico (C) se determina como sigue. El extracto obtenido sometiendo la muestra de material de separación cortada a extracción utilizando el dispositivo de lavado por ultrasonidos se somete a determinación cuantitativa por cromatografía de líquidos. Se obtiene una curva de calibración del área del pico de una solución estándar, y se determina la cantidad del alcohol polihídrico (C) en el extracto utilizando la curva de calibración mencionada anteriormente. Además, sólo se extrae la muestra de material de separación cortada del extracto y se seca utilizando un secador de vacío. El peso de la muestra de material de separación cortada seca se mide y se toma como el peso (D) del material de separación al cual el alcohol polihídrico y el agua no se adhieren.

El contenido de agua se calcula mediante la siguiente ecuación (3) sobre la base de los valores medidos mencionados anteriormente, y se calcula la tasa de adherencia del alcohol polihídrico mediante la siguiente ecuación (4).

La tasa de adherencia del alcohol polihídrico también se puede determinar por $\{(B-D) / D * 100\}$. Además, la tasa de adherencia del agente humectante también se puede determinar a partir del total del contenido de agua y la tasa de adherencia del alcohol polihídrico determinados como sigue. Además, la tasa de adherencia también se puede determinar por $\{(A-D) / D * 100\}$. El contenido de agua se determina por la ecuación (3), y la tasa de adherencia del alcohol polihídrico se determina por la ecuación (4). La tasa de adherencia de un agente humectante se determina mediante la suma de ellos.

$$\text{Contenido de agua (\% en peso)} = [(A-B) / D] * 100 \quad (3)$$

$$\text{Tasa de adherencia de alcohol polihídrico (\% en peso)} = (C/D) * 100 \quad (4)$$

Las características de definición y preferentes de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales son tal como se describieron anteriormente. Suprimir el deterioro del material aún más utilizando otro medio tiene un significado importante como un procedimiento de esterilización de un aparato médico para disminuir la distribución de la dosis absorbida entre los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales para reducir el deterioro del material. Por lo tanto, en la presente invención, es preferente controlar la concentración de oxígeno en el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, que es, como resultado, importante para la toma de equilibrio entre la generación de un eluato a partir del material de separación y la compatibilidad con la sangre. En cuanto a la concentración de oxígeno en el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, mientras más baja, mejor, porque se puede suprimir el corte de una cadena principal del polímero causada por la generación de un radical de oxígeno debido a la irradiación con un haz de electrones, es decir, la descomposición oxidativa, que puede suprimir el deterioro del material de separación en consecuencia. Por otra parte, en el caso en que el material de separación contiene un polímero hidrófilo, la reticulación del polímero hidrófilo procede a desnaturalizar la superficie del material de separación, lo que puede disminuir en gran medida la compatibilidad con la sangre. También hay un problema de que un recipiente tubular y el cabezal son coloreados, además del problema de que el material de separación se desnaturaliza.

Sin embargo, debido a que el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales está cubierto con un agente humectante predeterminado, el problema anterior causado por el oxígeno se puede remediar sin desoxidación, particularmente incluso si se realiza esterilización con haz de electrones. Más específicamente, la descomposición oxidativa del material de separación se puede suprimir incluso bajo condiciones atmosféricas. Además, la reticulación de un polímero hidrófilo contenido en el material de separación, y la coloración del recipiente tubular y el cabezal también se puede suprimir.

Además, si el interior del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales se desoxida, la descomposición oxidativa del material de separación se puede suprimir adicionalmente. En este caso, es necesario que como mínimo una porción de espacio en el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales diferente a la ocupada por el material de separación y el agente humectante esté ocupada por un gas con una concentración de oxígeno de 0,01% o más. Cuando la concentración de oxígeno en el gas es del 0,01% o más, se suprime el deterioro de un polímero hidrófilo contenido en el material de separación y se suprime un eluato para ser bajo, y simultáneamente, se inhibe la excesiva reticulación del polímero hidrófilo. Por lo tanto, se obtiene una excelente compatibilidad con la sangre. Además, incluso si el recipiente y el cabezal están coloreado, que es sólo temporal, y se decolorará pronto durante el almacenamiento. Por otra parte, si la concentración de oxígeno es menor de un 0,01%, no es preferente porque la coloración del recipiente y del cabezal apenas se decoloran y en consecuencia, el aspecto del producto de forma no preferente empeora.

Más preferentemente, la concentración de oxígeno en el gas se ajusta para que sea sustancialmente la misma que la de la atmósfera. La concentración de oxígeno que es sustancialmente la misma que la de la atmósfera, se refiere en el presente documento a de 20,0 a 22,0%, considerando la fluctuación de las mediciones. En la presente

invención, el material de separación se esteriliza con un haz de electrones mientras está cubierto con un agente humectante. Por lo tanto, incluso si la concentración de oxígeno es mayor que en la etapa de esterilización por radiación en el estado desoxidado convencionalmente general, se suprime el deterioro del material de separación suficientemente. De esta manera, son innecesarios miembros especiales, tales como un desoxidante, un material de embalaje impermeable a oxígeno y similares, que se utilizan convencionalmente en conjunto en la esterilización por radiación. Además, no es necesaria la etapa de sellado del gas inactivo, nitrógeno gaseoso o similares en una parte de espacio. Por lo tanto, es muy preferente.

El número de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a ser dispuestos sustancialmente en paralelo en el mismo plano en una capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales no está particularmente limitado. El tamaño de la caja de un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales disponible comercialmente es aproximadamente de 250 a 400 mm (longitud) x de 300 a 650 mm (anchura) x de 100 a 370 mm (altura), el tamaño se obtiene teniendo en cuenta la portabilidad y el lugar de almacenamiento durante una etapa de producción, una etapa de transporte, o en una instalación médica, el diámetro máximo de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales es aproximadamente de 3 a 8 cm, y la longitud de la boquilla es aproximadamente de 3 cm. Teniendo en cuenta estos hechos, se pueden disponer de 4 a 12 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en una fila en la capa. Además, una anchura (L_2) de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales puede ser de 3 a 25 cm en vista del diámetro máximo, preferentemente de 3 a 17 cm.

La capa de intersticio, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una capa que está intercalada entre dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales para separar las capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales y en la que no está presente el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales. Más específicamente, tal como se ilustra en la figura 2, la capa de intersticio se refiere a un espacio en forma de placa ($L_3 \times L_4 \times L_5$) determinado por el producto de un plano rectangular virtual ($L_4 \times L_5$) intercalado entre las capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en una caja permeable a un haz de electrones y la longitud total (L_3) de la capa de dispositivo de tratamiento de fluidos corporales adyacente.

En la presente invención, un segundo punto importante para la supresión de la distribución de la dosis absorbida de un haz de electrones es la densidad de la capa de intersticio, y debe ser de 0,010 a 0,180 g/cm³. La densidad de la capa de intersticio es un valor determinado mediante la división del peso de la capa de intersticio entre el volumen de la capa de intersticio y está representado por la siguiente ecuación (5). Tal como se describe más adelante, la capa de intersticio no es un mero espacio, y está formada por papel y un material de resina para que mantenga una forma determinada. La capa de intersticio puede influir en la permeabilidad a un haz de electrones, y por lo tanto, en la ecuación (5), el peso total, incluyendo el material que forma la capa de intersticio, se utiliza como el peso de la capa de intersticio. Además, el volumen de la capa de intersticio se refiere al volumen de espacio calculado a partir de $L_4 \times L_5 \times L_3$ de la figura 2.

$$\text{Densidad de la capa de intersticio (g/cm}^3\text{)} = \frac{\text{Peso de la capa de intersticio (g)}}{\text{Volumen de la capa de intersticio (cm}^3\text{)}} \quad (5)$$

Cuando la densidad de la capa de intersticio es mayor de 0,180 g/cm³, se debilita la permeabilidad a un haz de electrones, y aumenta la distribución de la dosis absorbida en una caja. Cuando aumenta la distribución de la dosis absorbida, la dosis absorbida por dispositivo de tratamiento de fluidos corporales aumenta, lo que permite que progrese el deterioro del material. La densidad de la capa de intersticio es más preferentemente de 0,170 g/cm³ o menor, y particularmente de forma preferente de 0,160 g/cm³ o menor. Por el contrario, con el fin de conseguir que la densidad sea menor de 0,010 g/cm³, es necesario sustituir el material de la capa de intersticio por uno más ligero o aumentar la anchura de la capa de intersticio. En consecuencia, el volumen ocupado por un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales aumenta, y el tamaño de la caja aumenta en comparación con la caja en la que se envasan el mismo número de dispositivos, y la dosis de irradiación cada vez está limitada, lo que resulta en una reducción de la eficiencia de la irradiación. La densidad de la capa de intersticio es más preferentemente de 0,012 g/cm³ o más, y particularmente de forma preferente de 0,013 g/cm³ o más.

La capa de intersticio no es un simple espacio y separa dos capas de dispositivos de tratamiento fluidos corporales a una distancia predeterminada en una caja permeable a haces de electrones. Por lo tanto, la capa de intersticio puede estar formada de un material que no afecta notablemente la permeabilidad a un haz de electrones y que es de bajo coste, en la forma de un cubo o de un sólido rectangular. Desde el punto de vista del mantenimiento de la fuerza de un cuerpo formado, la capa de intersticio está formada, preferentemente, de un cartón o de una pasta de celulosa moldeada si está hecha de papel, o está formada de una placa delgada moldeada o de espuma de poliestireno si se hace de una resina. Adicionalmente, la capa de intersticio puede estar formada por una combinación adecuada de los mismos. La capa de intersticio puede tener forma de caja, en la que todas las 6 superficies están hechas del material de formación o puede carecer de dos superficies. El interior de la capa de intersticio se llena de manera uniforme o queda vacío, y en el caso de quedar vacío, se puede proporcionar en su interior una estructura de soporte para evitar la deformación.

Además, la capa de intersticio también tiene la capacidad de absorber los golpes, necesaria para el caso en el que la caja permeable a un haz de electrones que aloja el producto se caiga durante la etapa de producción, el transporte/traslado y similares, y, en consecuencia, el daño a una bolsa de esterilización que envasa el producto y los daños al producto pueden ser reducidos notablemente. En particular, para los aparatos médicos tales como los dispositivos de purificación de la sangre, la capa de intersticio es eficaz para asegurar en mayor medida la seguridad del producto. Incluso en el caso de utilizar un soporte hecho de una pasta de celulosa disponible convencionalmente o de cartón, se puede formar un intersticio en la caja haciendo flotar un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, o se puede proporcionar la función de absorción de golpes. Sin embargo, es difícil mediante estos procedimientos, asegurar una capa de intersticio en particular que suprima la fluctuación de la irradiación. Además, según estos procedimientos, es la fijación del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en lo que se centran principalmente, y la absorción de golpes recibidos desde las direcciones superior e inferior no está particularmente considerada en la condición en que los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales estén embalados en una caja. Por lo tanto, cuando la caja cae verticalmente, la tensión se concentra en cada porción fija, y existe el riesgo de que una bolsa de esterilización en las proximidades de la porción fija pueda ser dañada. Dicho problema no se produce en la capa de intersticio de la presente invención, y se asegura de forma fiable un intersticio durante la esterilización con el haz de electrones y, también es excelente la resistencia a los golpes en las direcciones superior e inferior.

En cuanto a la capa de intersticio, desde el punto de vista de la resistencia a los golpes, particularmente en la dirección vertical, la relación del grosor (L_5) de la capa de intersticio entre dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales y el grosor ($L_2 + L_5 + L_2$) entre dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, incluyendo la capa de intersticio (L_5), es preferentemente de 0,01 o más y 1,20 o menos. Cuando la relación es de 0,01 o menos, el daño a la bolsa de esterilización y el daño al producto son notables, y no se puede garantizar la seguridad del producto. La relación es más preferentemente de 0,05 o más. Por otra parte, cuando la relación es de 1,20 o más, no se pueden obtener efectos adicionales y, el volumen ocupado por la capa de intersticio aumenta más de lo necesario, lo que reduce la eficiencia de irradiación y de transporte/traslado. La relación es más preferentemente de 1,00 o menos.

$$\text{Relación de grosor de la capa de intersticio} = \frac{\text{Grosor de la capa de intersticio entre dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales } (L_5) \text{ (mm)}}{\text{Grosor de dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales incluyendo la capa de intersticio } (L_2+L_5 +L_2) \text{ (mm)}} \quad (6)$$

En la presente invención, es más preferente que el grosor promedio de la capa de intersticio sea de 10 mm o más y de 100 mm o menos.

El grosor promedio, tal como se utiliza en el presente documento, se obtiene mediante la medición de los grosores (L_6 a L_9) en cuatro esquinas de la capa de intersticio y hallando el promedio de los grosores, tal como se ilustra en la figura 3. Cuando el grosor promedio de la capa de intersticio es menor de 10 mm, el volumen de la capa de intersticio disminuye y la densidad en la caja aumenta, dando como resultado que la permeabilidad a un haz de electrones se debilita y aumenta la distribución de la dosis absorbida en un producto. El grosor promedio es más preferentemente de 20 mm o más, y particularmente preferentemente de 30 mm o más. Por el contrario, incluso si el grosor promedio se fija para ser más de 100 mm, no se pueden obtener efectos adicionales, y el volumen ocupado por la capa de intersticio simplemente aumenta más de lo necesario. Es decir, en comparación con el caso en que es embalado el mismo número de dispositivos, el tamaño de la caja aumenta o, en comparación con el caso en el que los dispositivos se empaquetan en la misma caja, el número de los dispositivos alojados disminuye. Por lo tanto, la dosis de irradiación cada vez es limitada, y se reduce la eficiencia de la irradiación. Además, la eficiencia de traslado o de almacenamiento se reduce. El grosor promedio es más preferentemente de 85 mm o menos, y particularmente de forma preferente de 70 mm o menos.

La estructura de pila, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una estructura en la que se intercala una capa de intersticio, con una densidad específica descrita anteriormente, entre dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, con una densidad específica descrita anteriormente. Para la supresión de la distribución de la dosis absorbida, es necesario que cada capa sea colocada en una caja permeable a un haz de electrones, tal como la estructura de pila mencionada anteriormente, y se someta a esterilización por haz de electrones.

Las figuras 9 (a) a 9 (j) ilustran realizaciones en las que se coloca una estructura de pila en una caja permeable a un haz de electrones, y la realización ilustrada en la figura 9 (a) es una configuración básica de la estructura de pila. Las realizaciones ilustradas en las figuras 9 (c) a 9 (j) ilustran realizaciones adicionales, que incluyen la configuración básica, y cualquiera de ellas cae dentro del alcance de la presente invención. En las figuras, los cilindros dispuestos respectivos corresponden a los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales. El número de los mismos no está particularmente limitado.

Tal como se ilustra en la figura 9 (b) o 9 (g), en las capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales opuestas entre sí a través de una capa de intersticio, los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en las respectivas capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, pueden estar dispuestos en forma de zigzag en una dirección de sección transversal circular. Tal como se ilustra en la figura 9 (d), 9 (f), 9 (i), o 9 (j), en una capa de dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en las filas adyacentes pueden estar dispuestos en forma de zigzag en una dirección de sección transversal circular. En particular, es preferente que las capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales estén dispuestas en dos filas y en forma de zigzag, debido a que el tamaño de la caja de embalado se puede hacer tan pequeña como sea posible a la vez que se suprime la distribución de la dosis absorbida.

También pueden estar alojadas en la caja una o más estructuras de pila, tal como se ilustra en la figura 9 (g). Además, tal como se ilustra en la figura 9 (e) ó 9 (h), se apila otra capa de intersticio, como mínimo, en una de las capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, y una capa de dispositivo de tratamiento de fluidos corporales también puede ser apilada sobre la capa de intersticio y colocarse en la caja. En este caso, es necesario que cualquiera de la capa de intersticio o la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a ser apilada adicionalmente, se establezca que esté en el mismo intervalo de densidad que el de la estructura de pila. Además, tal como se ilustra en las figuras 9 (c), 9 (d), 9 (f), 9 (i) y 9 (j), los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales pueden estar dispuestos en dos filas en la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales. En el caso de que existan dos filas, los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en la fila más alejada de la capa de intersticio deben estar en contacto con una superficie de la caja, o estar en contacto con otra capa de intersticio. En estas realizaciones, el número de dispositivos alojados en el embalaje, preferentemente, puede ser aumentado en gran medida, a la vez que se suprime la distribución de la dosis absorbida.

En la presente invención, con el fin de optimizar aún más la estructura de pila mencionada anteriormente, se puede elaborar la forma de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales. Más específicamente, es preferente utilizar una unidad de embalaje de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, en la que los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales están fijos entre sí sustancialmente en paralelo unos con otros en la dirección de un eje, en una bandeja rectangular permeable a un haz de electrones, y están dispuestos en una fila en una dirección de sección transversal circular, y en la que la bandeja está provista, como mínimo, en una parte, de un lado o de dos lados adyacentes, de un obstáculo capaz de sobresalir en dirección perpendicular con respecto a la superficie horizontal de la bandeja, y en el lado opuesto al obstáculo se proporciona una abertura de un grosor igual o mayor que el del obstáculo.

La bandeja rectangular permeable a un haz de electrones se refiere a un cuerpo de placa horizontal cuadrada o rectangular, y sobre una superficie de la misma se proporciona una parte de sujeción, que fija una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales sustancialmente en paralelo unos con otros en dirección axial y se disponen los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en una fila en dirección de la sección transversal circular de los mismos. Desde el punto de vista de la capacidad de alojamiento de la caja de embalaje, cuatro esquinas pueden tener R (redondez). No es necesario limitar particularmente la forma de la parte de sujeción y del mecanismo de sujeción. Sin embargo, por ejemplo, se puede utilizar una bandeja provista de un hueco en forma de V o en forma de U, de uso común en el embalado de hemodializadores y similares. Cuando se proporcionan dichas partes de sujeción en ambos lados de la bandeja, los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales pueden estar fijados a posiciones predeterminadas en la bandeja en las proximidades de ambos extremos.

La bandeja debe ser del tipo que mantenga una forma horizontal soportando el peso total, incluso cuando una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se fijan de la manera descrita anteriormente. Mientras la bandeja pueda mantener una forma horizontal, una parte de la superficie de la bandeja puede estar provista de una abertura o un agujero, o puede tener una forma de red o una forma de línea. Además, como una realización en la que se proporciona una abertura grande en una superficie de la bandeja a fin de eliminar al máximo la superficie de la bandeja, una realización en la que se proporciona una bandeja con una forma rectangular que tiene una parte de sujeción de un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales y un obstáculo capaz de sobresalir hacia arriba desde uno o dos lados de la forma, también está dentro del alcance de la bandeja, según la presente invención.

Por ejemplo, una bandeja puede estar formada de un tablero, un cartón, una placa de resina, una placa de resina en espuma, o un material obtenido mediante la combinación arbitraria de los mismos o sometidos a darles forma para reforzarlos. Además, si la bandeja está formada de papel, también se puede utilizar una pasta de celulosa moldeada, y si la bandeja está formada de una placa de resina, se puede utilizar una bandeja que tiene una porción irregular (porción convexo-cóncava) que sirve como la parte de sujeción o similar, sometida a trabajo de presión. Cabe señalar que cada embalaje se irradia con un haz de electrones y, por lo tanto, la bandeja, así como la caja de embalaje, necesitan ser permeable a un haz de electrones. No hay ninguna limitación en particular, siempre que la permeabilidad a un haz de electrones esté a un nivel insignificante en comparación con la del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, y es preferente un cartón, desde el punto de vista de la permeabilidad a un haz de electrones, la moldeabilidad y el coste, y el cartón presenta menos problemas como residuo.

Tal como se describió anteriormente, cuando una bandeja con dispositivos de tratamiento de fluidos corporales fijados a la misma se coloca en una caja, es particularmente eficaz disponer los respectivos dispositivos de

tratamiento de fluidos corporales en forma de zigzag en una dirección de sección transversal circular entre las bandejas adyacentes, para reducir la no uniformidad de la irradiación del haz de electrones. Con el fin de alcanzar este estado de disposición sin errores durante la etapa de embalado en una línea de producción, o con el fin de encontrar un error de apilamiento de forma fácil y precisa antes de la finalización del embalado, incluso cuando el procedimiento se ve obligado a continuar en un estado erróneo, es necesario proporcionar un obstáculo capaz de sobresalir en una dirección perpendicular a la superficie horizontal de la bandeja, como mínimo, en una parte de un lado o dos lados adyacentes de la bandeja, a la que están fijados los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales. Esto se describe con referencia a los dibujos como sigue.

La figura 5 ilustra un ejemplo de una unidad de embalaje -4-, en la que se proporciona un obstáculo -6- en una bandeja -3-. La figura 5 (a) ilustra una realización en la que el obstáculo -6-, capaz de sobresalir en una dirección perpendicular a la superficie horizontal de la bandeja -3-, se proporciona en un lado de la bandeja -3-, a la que están fijados los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, y la figura 5 (b) ilustra una realización, en la que los obstáculos -6- se proporcionan en dos lados de la bandeja, adyacentes entre sí.

El obstáculo -6- se refiere a una estructura que afecta el apilamiento horizontal, cuando las unidades de embalaje -4- se colocan y se apilan en una caja de embalaje. Específicamente, el obstáculo -6- es una estructura que impide a la unidad de embalaje -4- subsiguiente esté de forma horizontal, cuando la unidad de embalaje siguiente se apila justo sobre una cierta unidad de embalaje. Además, el obstáculo -6- también es una estructura que permite a una superficie de la caja de embalaje, que es originalmente plana, hincharse anormalmente, y afecta el sellado de la tapa superior. Tal como se ilustra en las figuras 5 y 6, el obstáculo -6-, que es capaz de sobresalir en una dirección perpendicular a la superficie horizontal de la bandeja -3-, se refiere al estado siguiente: el obstáculo -6- está sustancialmente a lo largo de la superficie horizontal de la bandeja antes de que se coloque una unidad de embalaje en una caja de embalaje, y el obstáculo -6- se eleva y sobresale perpendicularmente a la superficie horizontal de la bandeja, desde el momento en que la unidad de embalaje comienza a colocarse en la caja de embalaje hasta el momento en que la unidad de embalaje ha sido colocada completamente.

En general, cuando las unidades de embalaje están apiladas de manera secuencial en una caja de embalaje, con el fin de evitar que los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales sobre una bandeja se caigan, se deja que las unidades de embalaje se hundan suavemente hasta una porción inferior, a la vez que mantienen un estado sustancialmente horizontal. Por otra parte, durante el transporte, con el fin de evitar que cada unidad de embalaje en la caja se mueva libremente, no se proporciona un gran intersticio entre la unidad de embalaje y la pared interior de la caja de embalaje. En ese momento, en la unidad de embalaje proporcionada con el obstáculo mencionado anteriormente, el obstáculo se apoya en la pared interior de la caja de embalaje, que está cerca del obstáculo. Como resultado, la unidad de embalaje se hunde con el obstáculo elevándose en una dirección perpendicular (dirección opuesta a una dirección de hundimiento) con respecto a la superficie horizontal de la bandeja y se detiene con el obstáculo sobresaliendo hacia arriba. Si se permite, por algún factor, que la unidad de embalaje se hunda con el obstáculo hacia abajo, el obstáculo se apoya en la superficie inferior de la caja de embalaje, evitando el hundimiento. Como resultado, se hace difícil mantener la unidad de embalaje en posición horizontal en la parte inferior de la caja. En consecuencia, se detecta inmediatamente que la unidad de embalaje no se ha alojado correctamente.

La figura 6 ilustra un ejemplo de un estado apilado de las unidades de embalaje -4- en la caja de embalaje -2-. Tal como se ilustra en la figura 6 (a), cuando una unidad de embalaje -4- subsiguiente se apila después de la unidad de embalaje -4- en la primera capa se coloca adecuadamente en la parte inferior de la caja de embalaje -2-, si la unidad de embalaje -4- a apilar se invierte 180° en dirección horizontal con respecto a la unidad de embalaje -4-, colocada inmediatamente debajo, la unidad de embalaje -4- se puede apilar de forma suave y horizontalmente, sin apoyarse sobre el obstáculo -6- en la parte inferior. Esto también se aplica al caso en el que las 4 unidades de embalaje se apilan de forma secuencial como la tercera capa, la cuarta capa y así sucesivamente. Sin embargo, tal como se ilustra en la figura 6 (b), cuando se intenta apilar la unidad de embalaje -4- subsiguiente en la misma dirección sin invertir la unidad de embalaje -4-, el obstáculo -6- en las capas inferiores, se apoya en la superficie inferior de la unidad de embalaje subsiguiente -4-, para impedir el hundimiento, con el resultado de que la unidad de embalaje -4- no se puede apilar de forma suave y horizontalmente nunca más. En ese momento, si la unidad de embalaje -4- está apilada de forma forzada con una fuerza excesiva, la unidad de embalaje -4- se puede apilar diagonalmente. De lo contrario, los obstáculos -6- se superponen en la misma posición. Por consiguiente, una parte de la caja de embalaje -2- se hincha anormalmente, y por lo tanto, es muy fácil de detectar que la unidad de embalaje -4- no está apilada correctamente.

En la presente invención, como la forma del obstáculo se considera una forma cilíndrica, un prisma triangular, un prisma rectangular, una forma de placa o similares. Sin embargo, la presente invención no está limitada a las mismas, siempre y cuando cumpla con la función como obstáculo. Dicho obstáculo puede estar dispuesto, como mínimo, en una parte de un lado de una bandeja o en dos lados adyacentes, o puede estar dispuesto en todos los lados. Teniendo en cuenta que una bandeja se suministra como un miembro del embalaje, una unidad de embalaje que incluye un obstáculo está preferentemente en una forma plana como un todo, desde el punto de vista de la capacidad de embalaje durante el transporte. Es decir, tal como se ilustra en las figuras 5 (a), 5 (b), y 6 (a), es preferente que el obstáculo tenga una forma de placa horizontal a lo largo de la superficie de la bandeja -3- en el momento del suministro de una unidad de embalaje, y se levanta fácilmente en el momento de ser colocada en la

5 caja de embalaje. Además, es más preferente que el obstáculo sea capaz de plegarse hacia dentro (en un lado de ángulo agudo) desde el estado de levantarse perpendicularmente. La razón es la siguiente: aunque no hay ningún problema en el caso en el que hay espacio entre la capa apilada superior y la tapa en la caja de embalaje, es difícil cerrar la caja de embalaje si no hay dicho espacio. Si el obstáculo puede ser capaz de plegarse hacia el interior, incluso en el caso en que el obstáculo -6- en la capa superior del embalaje sobresale hacia fuera de la parte superior de la caja, el obstáculo -6- se puede doblar integralmente con la porción de tapa que cierra.

10 A efectos de permitir dicho levantado perpendicular y mantenerlo hacia el interior, se puede proporcionar una parte móvil entre la bandeja y el obstáculo, es decir, en una parte lateral. Ejemplos de la parte móvil incluyen un pliegue, una parte delgada y una bisagra. Aunque no hay límite en particular para el obstáculo, un obstáculo que no puede mantener un estado perpendicular cuando se aloja en una caja de embalaje y cae hacia el interior inmediatamente, es difícil que funcione como obstáculo. Por lo tanto, preferentemente el obstáculo tiene movilidad, a tal grado, que el obstáculo puede ser plegado por una mano humana.

15 A menos que se considere en particular la planicidad como miembro en el momento del suministro, el obstáculo -6- puede sobresalir en dirección perpendicular con respecto a la bandeja -3- en el principio, independientemente de la forma. En ese caso, la parte móvil no es particularmente necesaria en un lado de una bandeja sobre la que se proporciona un cuerpo en forma de placa. En la realización, el efecto de evitar un error de apilamiento, que se requiere en la presente invención, se puede obtener sin fallos. Teniendo en cuenta la manejabilidad de dicho un miembro y la funcionalidad durante la utilización, como un ejemplo específico del obstáculo, es preferente un cuerpo en forma de placa que se extiende de forma continua desde un lado de una bandeja o dos lados adyacentes de la misma, porque es más simple estructuralmente.

25 En la figura 5, la anchura (símbolos: W_1 , W_2) y el grosor (símbolo: T) del obstáculo en forma de placa -6- no están limitados, siempre y cuando se cumpla la función como obstáculo. Sin embargo, cuando la anchura es demasiado pequeña, la fuerza se debilita. Por lo tanto, cuando una unidad de embalaje superior se apila en una dirección equivocada, el obstáculo es fácilmente aplastado, lo que aumenta el riesgo de que no se puede detectar con precisión un error de apilamiento. Por lo tanto, es preferente que la anchura (símbolos: W_1 , W_2) del obstáculo en forma de placa sea de 30 mm o más, e igual o menor que la anchura de la parte de la bandeja en la que se proporciona el obstáculo. El grosor T puede ser el mismo que el de la bandeja en el caso en que el obstáculo es un cuerpo en forma de placa, que se extiende desde un lado o dos lados adyacentes de la bandeja, y si el grosor T es de 3 mm o más y 10 mm o menos, el obstáculo funciona suficientemente. En el caso en que el grosor es pequeño, el extremo de la punta del obstáculo en forma de placa se pliega en doblez de valle o doblez de montaña, por lo que se puede aumentar el grosor a ser obstáculo para el hundimiento de la unidad de embalaje a ser apilada desde arriba, que pueden mejorar aún más el efecto de evitar un error de apilamiento. En cuanto a la altura (símbolo: H) del obstáculo -6-, es importante que el obstáculo pueda ser inspeccionado visualmente en el caso en el que se apila una unidad de embalaje de una manera incorrecta, y por lo tanto, la altura es preferentemente de 100 mm o más, y más preferentemente de 150 mm o más. Por otra parte, cuando la altura es demasiado alta, aumenta el temor de que el obstáculo supere el tamaño de una caja de embalaje rectangular, cuando el obstáculo en la parte superior se pliega. Por lo tanto, es preferente que la altura se ajuste para que sea igual o menor que el tamaño de una abertura de la caja.

45 Por otro lado, en la bandeja -3-, se requiere que un lado opuesto al obstáculo -6- esté provisto de un agujero para permitir que una unidad de embalaje sea colocada de forma suave, al mismo tiempo que se evita el obstáculo en la parte inferior, cuando la unidad de embalaje está correctamente apilada, es decir, una abertura -5- con un grosor igual o mayor al del obstáculo. La forma de la abertura -5- puede ser aquella que no tope con el obstáculo en la parte inferior. Cuando la abertura -5- se agranda más de lo necesario, la capacidad de fijación de la unidad de embalaje en la caja de embalaje disminuye, y por lo tanto, es preferente que la forma de la abertura -5- sea complementaria a la forma y grosor (símbolo: T) del obstáculo -6-.

50 En un embalaje de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales de la presente invención, en el que las unidades de embalaje se apilan en una pluralidad de capas en una caja de embalaje, un obstáculo de la unidad de embalaje sobresale perpendicularmente a la superficie horizontal de la bandeja. Sin embargo, en la unidad de embalaje situada inmediatamente encima de la unidad de embalaje apilada, el obstáculo de la unidad de embalaje situada inmediatamente debajo sobresale a través de la porción de abertura, y por lo tanto, se mantiene un estado horizontal. Además, las unidades de embalaje están acopladas entre sí de forma complementaria, tal como se describió anteriormente, y en consecuencia, se pueden suprimir la vibración y el movimiento de las unidades de embalaje en la caja de embalaje, lo que también contribuye a la estabilización adicional del estado embalado.

60 La figura 7 muestra un ejemplo de la disposición de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en una unidad de embalaje en detalle. Tal como se ilustra en la figura 7, si una distancia A , desde el centro de una sección transversal circular de un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en un extremo hasta la pared interior de un lado en el que se proporciona un obstáculo en una bandeja y una distancia B , desde el centro de una sección transversal circular de un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en el otro extremo de la pared interior de un lado opuesto al obstáculo en la bandeja, tienen una relación de $A \neq B$, siempre y cuando no hay gran espacio entre las unidades de embalaje y la pared interior de la caja de embalaje, y las unidades de embalaje están

invertidas y se apilan una a una, los respectivos dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en las cajas de embalaje no están alineados cada uno sin estar apilados, de forma que se alinean en la misma línea en dirección vertical. Es decir, se logra una disposición en zigzag.

5 En el presente documento, cuando el diámetro de una sección transversal circular de un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales está representada por "a", el intervalo de disposición de las secciones transversales circulares de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales está representado por "b", el grosor del obstáculo está representado por "T", y una constante está representada por "α", la distancia "A" desde el centro de una sección transversal circular de un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en un extremo de la bandeja hasta la pared interior de un lado en el que se proporciona un obstáculo en la bandeja debe ser $A = a + \alpha b + T$, y la distancia "B" desde el centro de una sección transversal circular de un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en el otro extremo hasta la pared interior de un lado opuesto al obstáculo en la bandeja debe ser $B = 0,5a + b + T$.

15 En el presente documento, el diámetro "a" de la sección transversal circular del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales es preferentemente de 30 mm a 80 mm, el intervalo de disposición "b" de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales es preferentemente de 1 mm a 80 mm, el grosor "T" del obstáculo es preferentemente de 3 mm a 10 mm, y la constante "α" es preferentemente de 1,0 a 2,0, y más preferentemente de 1,5. Dichas distancias se ajustan apropiadamente mediante la ubicación de una parte de retención de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales de la bandeja, por ejemplo, la ubicación de un corte en V.

20 Una caja de embalaje rectangular permeable a un haz de electrones, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un recipiente externo cúbico o rectangular que aloja las unidades de embalaje mencionadas anteriormente en un estado apilado. El material para la caja de embalaje es de forma deseable un cartón o una lámina de plástico, teniendo en cuenta la facilidad de embalado, el coste del mismo, y además la resistencia del mismo. Sin embargo, no hay limitación en particular, siempre y cuando el material tenga una permeabilidad a un haz de electrones de un nivel insignificante en comparación con la del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales. Sin embargo, se debe tener en cuenta lo siguiente. Con el fin de evitar que las unidades de embalaje en la caja de embalaje se muevan de forma arbitraria en dirección horizontal durante el transporte, el valor promedio del espacio entre cada lado de los laterales en ambos extremos de la bandeja y la pared interna de la caja cerca de cada lado de los lados en ambos extremos de la bandeja (en adelante, referido como espacio promedio) preferentemente es pequeño. El espacio medio debería ser generalmente aproximadamente de 1 a 2 mm, y un espacio en tal grado es más preferente para evitar un error de apilamiento, porque no hay temor de que una unidad de embalaje se apile de forma forzada a la vez que un obstáculo en la presente invención opuesto en la misma dirección como tal.

35 Si se proporciona un intersticio entre los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, es decir, se proporciona un intersticio suficientemente grande en la periferia de cada dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, se considera que la fluctuación de la transmitancia de un haz de electrones se alivia hasta cierto punto, en términos de la propiedad de un haz de electrones. Sin embargo, en el caso en el que se embalan una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en una caja permeable a un haz de electrones y se esterilizan a la vez, dicho espacio aumenta notablemente el tamaño de la caja. Por otra parte, el tamaño de la caja que puede alojar dispositivos de tratamiento de fluidos corporales está determinado en cierta medida debido a la restricción en etapas de producción e instalaciones médicas.

45 Un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales individual en un estado seco o semiseco tiene un peso pequeño, y por lo tanto, hay una gran ventaja de que un gran número de dichos dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se pueden alojar en una caja, esterilizar, transportar, almacenar, y manejar fácilmente en una instalación médica según sea el caso. De esta manera, se debe evitar la disminución en la eficiencia de embalaje. El procedimiento de esterilización mediante un haz de electrones que utiliza la estructura de pila de la presente invención resuelve este problema exactamente. Aunque la razón detallada de por qué la estructura de pila de la presente invención puede disminuir la distribución de la dosis absorbida no se ha aclarado suficientemente, se cree que este fenómeno es el resultado del equilibrio entre el mantenimiento de la permeabilidad de un haz de electrones a irradiar y la adecuada dispersión.

55 La eficiencia de embalaje, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a cuántos dispositivos de tratamiento de fluidos corporales están contenidos en una unidad de volumen de una caja permeable a un haz de electrones y está representada por la siguiente ecuación (7).

$$\text{Eficiencia de embalaje (pieza/cm}^3\text{)} = \frac{\text{Número total de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales contenidos en la caja (pieza)}}{\text{Volumen de la caja permeable a un haz de electrones (cm}^3\text{)}} \quad (7)$$

En términos de la facilidad de transporte, manejo y almacenamiento, la eficiencia de embalaje es preferentemente de $3,0E-04$ o más. No es preferente que la eficiencia de embalaje sea inferior a este intervalo, debido a que el número de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales alojados en una caja se hace notablemente pequeña, lo cual no es práctico.

5 La caja permeable a un haz de electrones, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un recipiente externo cúbico o rectangular que aloja, como mínimo, una estructura de pila formada por una capa de intersticio y capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales. En la presente invención, las capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales y las capas de intersticio se alojan en una caja, de manera que forman una
10 estructura de pila específica, y se esterilizan una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales con un haz de electrones a la vez en este estado, con lo que la esterilización se lleva a cabo de manera eficiente con una distribución pequeña de la dosis absorbida. El material de la caja permeable a un haz de electrones, deseablemente, es un cartón o una lámina de plástico, teniendo en cuenta la facilidad de envasado, el coste del mismo, y además la resistencia del mismo. Sin embargo, no hay limitación en particular, siempre y cuando el
15 material tenga una permeabilidad al haz de electrones de un nivel insignificante en comparación con la del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales.

El procedimiento de esterilización con un haz de electrones de un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al procedimiento siguiente: se envasan dispositivos de
20 tratamiento de fluidos corporales en bolsas de esterilización y se alojan en una caja permeable a un haz de electrones como una estructura de pila, y a continuación, se alojan una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales y se esterilizan con un haz de electrones. La dosis de irradiación media de un haz de electrones irradiado a los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales es preferentemente de 5 a 50 kGy, más preferentemente de 15 a 30 kGy y particularmente preferentemente de 18 a 25 kGy.

25 En relación con un procedimiento de irradiación de un haz de electrones, tal como se ilustra en la figura 9, se irradia un haz de electrones a una caja permeable a un haz de electrones que aloja una estructura de pila de la presente invención desde una dirección sustancialmente perpendicular a la estructura de pila, o se puede irradiar un haz de electrones a la estructura de la pila desde una dirección sustancialmente en paralelo. La presente invención no se limita a ninguno de ellos. En ese momento, dos irradiaciones desde dos direcciones opuestas de la caja permeable a un haz de electrones, es decir, la inversión de la irradiación es preferente para reducir aún más la distribución de la
30 dosis absorbida.

35 Ejemplos

En lo sucesivo, la presente invención se describe más específicamente con referencia a los ejemplos, pero la presente invención no está limitada a los siguientes ejemplos. En primer lugar, se describen diferentes procedimientos de medición utilizados en los ejemplos.

40 Procedimiento de medición de la distribución de la dosis absorbida

La distribución de la dosis absorbida se mide como una fluctuación de la dosis absorbida entre los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, utilizando una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales para la medición de la dosis absorbida en los que se incorporó el dosímetro FTR-125 de triacetato de celulosa (CTA)
45 fabricado por Fuji Photo Film Co., Ltd. El dosímetro tiene forma de lámina y se puede cortar en diversos tamaños y formas para ser fijado a un objeto a irradiar. El dosímetro se midió utilizando un calorímetro calibrado previamente fabricado por RISO National Laboratory.

Tal como se ilustra en la figura 4, los dosímetros se unieron a 5 lugares (de A a E) en un estado enrollado alrededor de la circunferencia de una parte de cuerpo de un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, unido a 2 lugares (F, G) en un estado fijo en un agente de relleno, y unido en 3 posiciones (H, I, J) en un estado adherido al material de separación.

50 Los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales para la medición de la dosis absorbida se dispusieron en una caja, tal como se indica con el símbolo "S" en las figuras 9 (a) a 9 (r). Se midió cada dosis absorbida, y a continuación, se utilizó una proporción de un valor máximo con respecto a un valor mínimo como una proporción entre la dosis máxima y la dosis mínima.

60 Evaluación del deterioro del material

Utilizando un dispositivo de purificación de la sangre de tipo de membrana de fibra hueca, compuesto de polisulfona y polivinilpirrolidona (en lo sucesivo, abreviado como "PVP") como un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, se utilizó una cantidad de elución de PVP como un índice para evaluar el deterioro del material.

Tal como se indica con el símbolo "M" en las figuras 9 (a) a 9 (r), los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales para medir el deterioro del material, dispuestos en una caja, se midieron mediante el procedimiento siguiente, y se calculó una cantidad promedio de elución de PVP.

5 El lado de la sangre y el lado del dializado del dispositivo de purificación de la sangre de tipo de membrana de fibra hueca se lavaron cada uno con 1 litro o más de agua de inyección (Farmacopea Japonesa) de forma suficiente. El líquido se eliminó de forma suficiente mediante la inyección de aire comprimido. A continuación, se circuló agua de inyección (Farmacopea Japonesa) calentada a 70°C a través del lado de la sangre a un flujo de 200 ml/min durante 10 hora de circulación, el extracto recogido se filtró a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,45 µm. La concentración de PVP en el filtrado se midió utilizando un HPLC ("LC-10AD/SPD-10AV" fabricado por Shimadzu Corporation). Las condiciones de HPLC son las siguientes;

15 Columna: Shodex Asahipak GF-710HQ,
Fase móvil: Solución acuosa de NaCl 50 mM,
Flujo: 1,0 ml/min,
Temperatura: 30°C,
Detección: 220 nm, y
20 Inyección: 50 µl.

Prueba de vibración y caída

25 Los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales dispuestos en una caja, tal como se ilustra en la figura 9, fueron sometidos a una vibración vertical durante 15 minutos con 15 Hz x 0,5 G y durante 45 minutos con 10 Hz x 0,75 G según la norma JIS Z 0232: Carga embalada - Procedimiento de prueba de vibración en un estado embalado. A continuación, los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se sometieron a caída de una esquina, tres bordes y seis caras desde una altura de caída de 80 cm cada uno, según la norma JIS Z 0202: Procedimiento de prueba de caída para carga embalada. Cada uno de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se sacó de la caja y se observaron todos los dispositivos para determinar la apariencia y se examinaron para determinar una rotura de la 30 bolsa de esterilización y una fuga en la membrana de fibra hueca.

La prueba de fuga se realizó como sigue: se selló un cabezal de un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales sumergido en agua y se presurizó (0,15 MPa) el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales con aire comprimido desde el otro cabezal, y se determinó que había una fuga cuando se reconoció la generación de burbujas de aire desde un agujero exterior después de 30 segundos.

Procedimiento de medición de la concentración de oxígeno

40 La concentración de oxígeno en el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales se midió antes del tratamiento de esterilización con un haz de electrones utilizando un analizador de trazas de oxígeno ("de tipo RO-102" fabricado por Iijima Electronics Corporation) en un estado en el que el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales se selló herméticamente en una bolsa de esterilización. Durante la medición, con el fin de evitar la entrada de aire desde el exterior de la bolsa de esterilización, se unió un adhesivo de caucho ("adhesivo de caucho de tipo RG-1" fabricado por Iijima Electronics Corporation) al exterior de la bolsa de esterilización, una sonda de succión de oxígeno de un 45 dispositivo de medición fue atravesada a través del adhesivo de caucho y se midió la concentración de oxígeno en la bolsa de esterilización. El material de separación tenía una permeabilidad a gases, y por lo tanto, las concentraciones de oxígeno en el interior y el exterior del material de separación en la bolsa de esterilización fueron consideradas uniformes.

50 Ejemplo 1

Se fijó un haz de aproximadamente 16.000 membranas de diálisis basadas en polisulfona-PVP de fibra hueca como material de separación en un recipiente de resina cilíndrico, que tiene dos puertos de entrada y de salida para un fluido en la vecindad de ambos extremos y se sometieron ambos extremos a relleno con una resina de uretano. 55 Se inyectó una solución acuosa de glicerina desde los extremos y se sopló el fluido restante con aire comprimido para ajustar la tasa de adherencia de líquido de las membranas a 200%. A continuación, los cabezales que tenían puertos de entrada y de salida de líquido se unieron a ambos extremos, para obtener un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales. El dispositivo de tratamiento de fluidos corporales tenía una longitud total de 335,2 mm, un diámetro mínimo (porción del cuerpo del recipiente) de 46,9 mm y un diámetro máximo (porción del cabezal) de 59,0 60 mm. Los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se sellaron en bolsas de esterilización hechas de nailon/polietileno uno a uno. En ese momento, también se preparó como un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales para medir la distribución de la dosis, un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, tal como se ilustra en la figura 4.

65 A continuación, se prepararon dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, en las que fueron dispuestos seis dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a intervalos iguales y sustancialmente en paralelo

en una bandeja de cartón de L₁₃385mm x L₁₄355mm. Además, se preparó una capa de intersticio rectangular hueca hecha de un cartón de L₁₅385mm x L₁₆355mm y que tiene un grosor de intersticio promedio de L₁₇75mm. La densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,140 g/cm³, la densidad de la capa de intersticio era de 0,015 g/cm³ y una densidad media del dispositivo de tratamiento de fluido corporal fue 0,291 g/cm³.

Tal como se ilustra en la figura 9 (a), ambas superficies de la capa de intersticio estaban intercaladas por dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales para obtener una estructura de pila, y la estructura de pila se colocó en una caja de cartón de L₁₀422mm x L₁₁365mm x L₁₂240mm para obtener un embalaje. De los 12 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en total, cuatro dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "S") se utilizaron para la medición de la distribución de la dosis y cuatro dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "M") se utilizaron para medir el deterioro del material. Se colocaron cuatro embalajes en una bandeja de irradiación y fueron irradiados con un haz de electrones con una energía de 12 MeV de forma perpendicularmente a la dirección longitudinal de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales una vez en dirección ascendente. Como resultado de la medición de la distribución de la dosis absorbida, la proporción entre la dosis máxima y la dosis mínima fue de 1,862. La cantidad media de elución de PVP fue de 1,1 mg / módulo. Además, se llevó a cabo una prueba de vibración y caída en el estado embalado. En consecuencia, el producto no sufrió daños, la bolsa de esterilización no se rompió y no hubo fuga en las membranas de fibra hueca. Cada especificación y los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 2

Se obtuvo un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales del mismo tamaño que en el ejemplo 1, en las mismas condiciones que en el ejemplo 1, excepto en que la tasa de adherencia de líquido se ajustó a 98%. A continuación, se prepararon dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, en las que fueron dispuestos seis dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a intervalos iguales y sustancialmente en paralelo en una bandeja de cartón de L₁₃440mm x L₁₄340mm. Además, se preparó una capa de intersticio hueca rectangular hecha de un cartón de L₁₅440mm x L₁₆340mm y que tiene un grosor de intersticio promedio de L₁₇60mm. La densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,121 g/cm³, la densidad de la capa de intersticio fue de 0,019 g/cm³ y la densidad media del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,261 g/cm³.

Tal como se ilustra en la figura 9 (b), ambas superficies de la capa de intersticio estaban intercaladas por dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales con el fin de lograr una disposición de zigzag, para obtener de ese modo una estructura de pila y la estructura de pila se colocó en una caja de cartón de L₁₀450mm x L₁₁355mm x L₁₂225mm para obtener un embalaje. De los 12 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en total, se utilizaron cuatro dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "S") para la medición de la distribución de la dosis y se utilizaron cuatro dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "M") para medir el deterioro del material.

Se colocó un embalaje en una bandeja de irradiación y se irradió con un haz de electrones con una energía de 12 MeV de forma perpendicular a la dirección longitudinal de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales dos veces en total, una vez en dirección ascendente y una vez en dirección descendente. Como resultado de la medición de la distribución de la dosis absorbida, la proporción entre la dosis máxima y la dosis mínima fue de 1,314. La cantidad media de elución de PVP fue de 1,1 mg / módulo. Cada especificación y los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 3

Se obtuvo un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en las mismas condiciones que en el ejemplo 1, excepto que se fijó un haz de aproximadamente 10.000 membranas de diálisis basadas en polisulfona-PVP de fibra hueca como material de separación, la tasa de adherencia de líquido se ajustó a un 79% y el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales tenía una longitud total de 334,8 mm, un diámetro mínimo (porción del cuerpo del recipiente) de 37,6 mm, y un diámetro máximo (parte del cabezal) de 50,2 mm.

A continuación, se preparó una capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, en la que fueron dispuestos 10 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a intervalos iguales y sustancialmente en paralelo en una bandeja de cartón de L₁₄ 320mm x L₁₃ 350mm en dos filas, teniendo cada una cinco dispositivos, y se preparó una capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, en las que fueron dispuestos cinco dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a intervalos iguales y sustancialmente en paralelo en una bandeja de cartón de L₁₄ 320mm x L₁₃ 350mm. Además, se preparó una capa de intersticio hueca rectangular hecha de un cartón de L₁₆ 320mm x L₁₅ 350mm y que tiene un grosor de intersticio promedio de L₁₇35mm. La densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,088 g/cm³, la densidad de la capa de intersticio fue de 0,154 g/cm³ y la densidad media del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,258 g/cm³.

Tal como se ilustra en la figura 9 (c), ambas superficies de la capa de intersticio estaban intercaladas por las dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales para obtener una estructura de pila, y la estructura de pila

se colocó en una caja de cartón de L₁₀ 363mm x L₁₁ 335mm x L₁₂ 245mm para obtener un embalaje. De los 15 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en total, se utilizaron seis dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "S") para la medición de la distribución de la dosis, y se utilizaron seis dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "M") para medir el deterioro del material.

5 Se colocó un embalaje en una bandeja de irradiación y fue irradiado con un haz de electrones con una energía de 12 MeV de forma perpendicular a la dirección longitudinal de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, dos veces en total, una vez en dirección ascendente y una vez en dirección descendente. Como resultado de la medición de la distribución de la dosis absorbida, la proporción de la dosis máxima con respecto a la dosis mínima fue 1,597.
10 La cantidad media de elución de PVP fue de 1,1 mg / módulo. Cada especificación y los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 4

15 Se obtuvo un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en las mismas condiciones que en el ejemplo 1, excepto que se fijó un haz de aproximadamente 7.000 membranas de diálisis basadas en polisulfona-PVP de fibra hueca como material de separación, la tasa de adherencia de líquido se ajustó a un 53% y el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales tenía una longitud total de 334,8 mm, un diámetro mínimo (porción del cuerpo del recipiente) de 30,9 mm y un diámetro máximo (parte del cabezal) de 46,8 mm.

20 A continuación, se preparó una capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, en la que fueron dispuestos 10 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a intervalos iguales y sustancialmente en paralelo en una bandeja de cartón de L₁₃415mm x L₁₄340mm en dos filas, teniendo cada una cinco dispositivos en zigzag, y se preparó una capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, en la que fueron dispuestos cinco dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a intervalos iguales y sustancialmente en paralelo en una bandeja de cartón de L₁₃415mm x L₁₄340mm. Además, se preparó una capa de intersticio hueca rectangular hecha de un cartón de L₁₅415mm x L₁₆340mm y que tiene un grosor de intersticio promedio de L₁₇90mm. La densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,053 g/cm³, la densidad de la capa de intersticio fue de 0,012 g/cm³ y la densidad media del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,233 g/cm³.

30 Tal como se ilustra en la figura 9 (d), ambas superficies de la capa de intersticio estaban intercaladas por dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales para obtener una estructura de pila, y la estructura de pila se colocó en una caja de cartón de L₁₀422mm x L₁₁353mm x L₁₂270mm para obtener un embalaje. De los 15 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en total, se utilizaron seis dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "S") para la medición de la distribución de la dosis y se utilizaron seis dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "M") para medir el deterioro del material.

35 Se colocaron cuatro embalajes en una bandeja de irradiación y fueron irradiados con un haz de electrones con una energía de 12 MeV de forma perpendicular a la dirección longitudinal de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, dos veces en total, una vez en dirección ascendente y una vez en dirección descendente. Como resultado de la medición de la distribución de la dosis absorbida, la proporción de la dosis máxima con respecto a la dosis mínima fue 1,784. La cantidad media de elución de PVP fue de 1,2 mg / módulo. Además, se llevó a cabo una prueba de vibración y caída en el estado embalado. En consecuencia, el producto no sufrió daños, la bolsa de esterilización no se rompió y no hubo fuga en las membranas de fibras huecas. Cada especificación y los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 5

50 Se obtuvo un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en las mismas condiciones que en el ejemplo 1, excepto que se fijó un haz de aproximadamente 12.000 membranas de diálisis basadas en polisulfona-PVP de fibra hueca como material de separación, la tasa de adherencia de líquido se ajustó a un 86% y el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales tenía una longitud total de 334,8 mm, un diámetro mínimo (porción del cuerpo del recipiente) de 40,5 mm y un diámetro máximo (parte del cabezal) de 53,0 mm.

55 A continuación, se prepararon cuatro capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, en las que fueron dispuestos seis dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a intervalos iguales y sustancialmente en paralelo en una bandeja de cartón de L₁₃380mm x L₁₄350mm. El símbolo "S" en las capas indica un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales utilizado para medir la distribución de la dosis absorbida. Además, se prepararon tres capas de intersticio huecas rectangulares hechas de un cartón de L₁₅380mm x L₁₆350mm y que tiene un grosor de intersticio promedio de L₁₇25mm. La densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,112 g/cm³, la densidad de la capa de intersticio fue de 0,099 g/cm³ y la densidad media del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,257 g/cm³.

65 Tal como se ilustra en la figura 9 (e), ambas superficies de la capa de intersticio estaban intercaladas por dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales para obtener una estructura de pila, y la estructura de pila se colocó en una caja de cartón de L₁₀397mm x L₁₁363mm x L₁₂325mm para obtener un embalaje.

De los 24 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en total, se utilizaron ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "S") para la medición de la distribución de la dosis y se utilizaron ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "M") para medir el deterioro del material.

5 Se colocó un embalaje en una bandeja de irradiación y fue irradiado con un haz de electrones con una energía de 12 MeV de forma perpendicular a la dirección longitudinal de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, dos veces en total, una vez en dirección ascendente y una vez en dirección descendente. Como resultado de la medición de la distribución de la dosis absorbida, la proporción de la dosis máxima con respecto a la dosis mínima fue 1,672.
10 La cantidad media de elución de PVP fue de 1,2 mg / módulo. Cada especificación y los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 6

15 Se obtuvo un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales del mismo tamaño que en el ejemplo 1, en las mismas condiciones que en el ejemplo 1, excepto que la tasa de adherencia de líquido se ajustó a un 270%.

A continuación, se prepararon dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, en las que fueron dispuestos 12 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a intervalos iguales y sustancialmente en paralelo en una bandeja de cartón de L₁₃440mm x L₁₄340mm en dos filas, teniendo cada una seis dispositivos en zigzag. Además, se preparó una capa de intersticio hueca rectangular hecha de un cartón de L₁₅440mm x L₁₆340mm y que tiene un grosor de intersticio promedio de L₁₇50mm. La densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,127 g/cm³, la densidad de la capa de intersticio fue de 0,042 g/cm³ y la densidad media del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,311 g/cm³.

25 Tal como se ilustra en la figura 9 (f), ambas superficies de la capa de intersticio estaban intercaladas por dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales para obtener una estructura de pila, y la estructura de pila se colocó en una caja de cartón de L₁₀450mm x L₁₁355mm x L₁₂365mm para obtener un embalaje.

30 De los 24 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en total, se utilizaron ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "S") para la medición de la distribución de la dosis y se utilizaron ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "M") para medir el deterioro del material.

35 Se colocaron cuatro embalajes en una bandeja de irradiación y fueron irradiados con un haz de electrones con una energía de 12 MeV de forma perpendicular a la dirección longitudinal de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, dos veces en total, una vez en dirección ascendente y una vez en dirección descendente. Como resultado de la medición de la distribución de la dosis absorbida, la proporción de la dosis máxima con respecto a la dosis mínima fue 1,990. La cantidad media de elución de PVP fue de 1,2 mg / módulo. Además, se llevó a cabo una prueba de vibración y caída en el estado embalado. En consecuencia, el producto no sufrió daños, la bolsa de esterilización no se rompió y no hubo fuga en las membranas de fibra hueca. Cada especificación y los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 7

45 Se obtuvo un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en las mismas condiciones que en el ejemplo 1, excepto que se fijó un haz de aproximadamente 14.000 membranas de diálisis basadas en polisulfona-PVP de fibra hueca como material de separación, la tasa de adherencia de líquido se ajustó a un 150% y el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales tenía una longitud total de 335,2 mm, un diámetro mínimo (porción del cuerpo del recipiente) de 43,2 mm y un diámetro máximo (parte del cabezal) de 55,0 mm.

50 A continuación, se preparó una capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, en la que fueron dispuestos 10 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a intervalos iguales y sustancialmente en paralelo en una bandeja de cartón de L₁₃375mm x L₁₄340mm, en dos filas, teniendo cada una cinco dispositivos en zigzag, y se prepararon dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, en cada una de las cuales fueron dispuestos cinco dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a intervalos iguales y sustancialmente en paralelo en una bandeja de cartón de L₁₃375mm x L₁₄340mm. Además, se prepararon dos capas de intersticio huecas rectangulares hechas de un cartón de L₁₅375mm x L₁₆340mm y que tiene un grosor de intersticio promedio de L₁₇15mm. La densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,097 g/cm³, la densidad de la capa de intersticio fue de 0,084 g/cm³ y la densidad media del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,283 g/cm³.

60 Tal como se ilustra en la figura 9 (g), ambas superficies de las capas de intersticio respectivas estaban intercaladas por dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales para obtener una estructura de pila, y la estructura de pila se colocó en una caja de cartón de L₁₀390mm x L₁₁355mm x L₁₂295mm para obtener un embalaje.
65 De los 20 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en total, se utilizaron ocho dispositivos de tratamiento de

fluidos corporales (indicados con el símbolo "S") para la medición de la distribución de la dosis y se utilizaron ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "M") para medir el deterioro del material.

Se colocaron cuatro embalajes en una bandeja de irradiación y fueron irradiados con un haz de electrones con una energía de 12 MeV de forma perpendicular a la dirección longitudinal de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, dos veces en total, una vez en dirección ascendente y una vez en dirección descendente. Como resultado de la medición de la distribución de la dosis absorbida, la proporción de la dosis máxima con respecto a la dosis mínima fue 1,889. La cantidad media de elución de PVP fue de 1,3 mg / módulo. Cada especificación y los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 8

Se obtuvo un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales del mismo tamaño que en el ejemplo 1, en las mismas condiciones que en el ejemplo 1, excepto que la tasa de adherencia de líquido se ajustó a un 297%.

A continuación, se prepararon cuatro capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, en las que fueron dispuestos 12 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a intervalos iguales y sustancialmente en paralelo en una bandeja de cartón de L₁₃440mm x L₁₄340mm. Además, se prepararon cuatro capas de intersticio huecas rectangulares hecha de un cartón de L₁₅440mm x L₁₆340mm y que tiene un grosor de intersticio promedio de L₁₇10mm. La densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,189 g/cm³, la densidad de la capa de intersticio fue de 0,176 g/cm³ y la densidad media del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,319 g/cm³.

Tal como se ilustra en la figura 9 (h), ambas superficies de las capas de intersticio respectivas estaban intercaladas por dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales para obtener una estructura de pila, y la estructura de pila se colocó en una caja de cartón de L₁₀450mm x L₁₁355mm x L₁₂345mm para obtener un embalaje. De los 24 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en total, se utilizaron ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "S") para la medición de la distribución de la dosis y se utilizaron ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "M") para medir el deterioro del material.

Se colocó un embalaje en una bandeja de irradiación y fue irradiado con un haz de electrones con una energía de 12 MeV de forma perpendicular a la dirección longitudinal de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, dos veces en total, una vez en dirección ascendente y una vez en dirección descendente. Como resultado de la medición de la distribución de la dosis absorbida, la proporción de la dosis máxima con respecto a la dosis mínima fue 1,997. La cantidad media de elución de PVP fue de 1,2 mg / módulo. Además, se llevó a cabo una prueba de vibración y caída en el estado embalado. En consecuencia, el producto no sufrió daños, la bolsa de esterilización no se rompió y no hubo fuga en las membranas de fibra hueca. Cada especificación y los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 9

Se obtuvo un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales del mismo tamaño que en el ejemplo 1, en las mismas condiciones que en el ejemplo 1, excepto que la tasa de adherencia de líquido se ajustó a un 368%.

A continuación, se prepararon dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, en cada una fueron dispuestos 12 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a intervalos iguales y sustancialmente en paralelo en una bandeja de cartón de L₁₃440mm x L₁₄340mm en dos filas, teniendo cada una seis dispositivos en zigzag. Además, se preparó una capa de intersticio hueca rectangular hecha de un cartón de L₁₅440mm x L₁₆340mm y que tiene un grosor de intersticio promedio de L₁₇50mm. La densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,142 g/cm³, la densidad de la capa de intersticio fue de 0,042 g/cm³ y la densidad media del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,342 g/cm³.

Tal como se ilustra en la figura 9 (i), ambas superficies de la capa de intersticio estaban intercaladas por dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales para obtener una estructura de pila, y la estructura de pila se colocó en una caja de cartón de L₁₀450mm x L₁₁355mm x L₁₂365mm para obtener un embalaje. De los 24 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en total, se utilizaron ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "S") para la medición de la distribución de la dosis y se utilizaron ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "M") para medir el deterioro del material.

Se colocaron cuatro embalajes en una bandeja de irradiación y fueron irradiados con un haz de electrones con una energía de 12 MeV de forma perpendicular a la dirección longitudinal de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, dos veces en total, una vez en dirección ascendente y una vez en dirección descendente. Como resultado de la medición de la distribución de la dosis absorbida, la proporción de la dosis máxima con respecto a la dosis mínima fue 1,998. La cantidad media de elución de PVP fue de 1,1 mg / módulo. Cada especificación y los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 1.

Ejemplo 10

Se fijó un haz de aproximadamente 16.000 membranas de diálisis basadas en polisulfona-PVP de fibra hueca como material de separación en un recipiente de resina cilíndrico, que tiene dos puertos de entrada y de salida para un fluido en la vecindad de ambos extremos y se sometieron ambos extremos a rellenado con una resina de uretano. Se inyectó una solución acuosa de glicerina desde los extremos y se sopló el fluido restante con aire comprimido para ajustar la tasa de adherencia de líquido de las membranas a 315%. A continuación, los cabezales que tienen puertos de entrada y de salida de líquido se unieron a ambos extremos, para obtener un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales. El dispositivo de tratamiento de fluidos corporales tenía una longitud total de 335,2 mm, un diámetro mínimo (porción del cuerpo del recipiente) de 46,9 mm y un diámetro máximo (porción del cabezal) de 59,0 mm. Los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se sellaron en bolsas de esterilización hechas de nailon/polietileno uno a uno. En ese momento, también se preparó también como un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales para medir la distribución de la dosis, un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, tal como se ilustra en la figura 4.

A continuación, se prepararon cuatro capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, en las que fueron dispuestos seis dispositivos de tratamiento de fluidos corporales sobre una bandeja de cartón de $L_{13}438\text{mm}$ x $L_{14}342\text{mm}$ provista con el obstáculo ilustrado en la figura 8 (b). A continuación, tal como se ilustra en la figura 7m cuando cada dispositivo de tratamiento de fluidos corporales con un diámetro "a" (59 mm) fue dispuesto sobre una bandeja a intervalos iguales "b" (5 mm), y el grosor "T" correspondiente a un obstáculo fueron dispuestos en ambos extremos de la bandeja, y una relación entre la distancia "A" (76 mm) desde el centro de una sección transversal circular del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en un extremo hasta la pared interior de un lado en el que está provisto el obstáculo en la bandeja y una distancia "B" (44 mm) desde el centro de una sección transversal circular del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en el otro extremo hasta la pared interior de un lado opuesto al obstáculo en la bandeja era $A \neq B$. Cuando el diámetro del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales era (a), el intervalo de disposición de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales era (b), el grosor del obstáculo era (T) y una constante (α) era 1,5, la distancia A desde el centro de una sección transversal circular del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en un extremo hasta la pared interior de un lado en el que está provisto el obstáculo en la bandeja era $A = a + 1,5b + T$. La distancia B desde el centro de una sección transversal circular del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en el otro extremo hasta la pared interior de un lado opuesto al obstáculo en la bandeja era $B = 0,5a + b + T$. De los 24 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en total, ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "S") se utilizaron para la medición de la distribución de la dosis.

Tal como se ilustra en la figura 9 (j), una unidad de embalaje a ser apilada fue invertida 180° en dirección horizontal a la unidad de embalaje situada inmediatamente debajo, se colocaron de forma secuencial en una caja de cartón de $L_{10}440\text{mm}$ x $L_{11}343\text{mm}$ x $L_{12}355\text{mm}$ (tamaño interior) para obtener un embalaje en el que se apilaron cuatro unidades de embalaje.

Cuando las unidades de embalaje se apilaron de forma secuencial, un obstáculo que se extiende desde la bandeja sobresalió en la pared interior de la caja de cartón y se levanta para convertirse en un obstáculo. Por lo tanto, la unidad de embalaje a ser apilada posteriormente no podría ser apilada de forma suave en la caja, a menos que se invierta 180° . Como resultado, las unidades de embalaje adyacentes entre sí se apilaron fácilmente sin ningún error y sin problemas, de modo que las secciones transversales circulares de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se dispusieron en forma de zigzag una respecto a la otra.

Además, cuando las unidades de embalaje se apilaron de forma secuencial, uno sólido rectangular hueco (capa de intersticio) hecho de un cartón de $L_{15}410\text{mm}$ x $L_{16}337\text{mm}$ x $L_{17}50\text{mm}$, tal como se ilustra en la figura 8 (c), se apiló entre la segunda y tercera unidades de embalaje para obtener un embalaje (figura 9 (b)). La densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales fue de $0,160\text{ g/cm}^3$, la densidad de la capa de intersticio fue de $0,042\text{ g/cm}^3$ y la densidad media del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales fue de $0,324\text{ g/cm}^3$.

Se colocaron cuatro embalajes en una bandeja de irradiación y fueron irradiados con un haz de electrones con una energía de 12 MeV de forma perpendicular a la dirección longitudinal de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales una vez en dirección ascendente. Como resultado de la medición de la distribución de la dosis absorbida, la proporción de la dosis máxima con respecto a la dosis mínima fue notablemente muy pequeña de 1,993. La cantidad media de elución de PVP fue de 1,1 mg / módulo. Cada especificación y los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 1.

Mediante la utilización de la bandeja como en este ejemplo, cuando los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se apilan para ser embalados, de manera que se colocan en una disposición específica en un embalaje, se puede evitar con fiabilidad un error de apilamiento de las unidades de embalaje, a la vez que se mantiene la seguridad y la facilidad. De esta manera, los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales son apilados y dispuestos en una forma de zigzag predeterminada de forma precisa en el embalaje durante el proceso de embalaje.

Como resultado, se puede llevar a cabo una esterilización por irradiación con un haz de electrones sin irregularidades en la distribución de la dosis absorbida y, además, se puede mejorar notablemente las ventajas de procesabilidad y los costes. Además, incluso si una unidad de embalaje se apila de forma forzada de una manera incorrecta, se pueden reconocer inmediatamente mediante observación problemas como una superficie lateral de la caja de embalaje de repente se hinche debido al obstáculo o una cubierta superior no pueda cerrar. Por lo tanto, se pueden detectar errores de una manera fiable antes de la preparación del embalaje y se puede evitar la aparición de un producto defectuoso antes de que pase.

Se obtuvo un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales del mismo tamaño que en el ejemplo 1, en las mismas condiciones que en el ejemplo 1, excepto que la tasa de adherencia líquido se ajustó a 314%.

A continuación, se prepararon cuatro capas de dispositivos de tratamiento fluidos corporales, en las que fueron dispuestos 24 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a intervalos iguales y sustancialmente en paralelo sobre una bandeja de cartón de $L_{13}440\text{mm} \times L_{14}340\text{mm}$. La densidad de la capa de dispositivos de tratamiento fluidos corporales fue de $0,160 \text{ g/cm}^3$ y la densidad media del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales fue de $0,324 \text{ g/cm}^3$.

Tal como se ilustra en la figura 9 (k), las cuatro capas de dispositivos de tratamiento fluidos corporales se apilaron para obtener una estructura de pila, y la estructura de pila se colocó en una caja de cartón de $L_{10}450\text{mm} \times L_{11}355\text{mm} \times L_{12}365\text{mm}$ para obtener un embalaje. De los 24 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en total, ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "S") se utilizaron para la medición de la distribución de la dosis, y ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "M") se utilizaron para medir el deterioro del material.

Se colocaron cuatro embalajes en una bandeja de irradiación, y fueron irradiados con un haz de electrones con una energía de 12 MeV de forma perpendicular a la dirección longitudinal de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales dos veces en total, una vez en dirección ascendente y una vez en dirección descendente. Como resultado de la medición de la distribución de la dosis absorbida, la proporción de la dosis máxima con respecto a la dosis mínima fue de 2,234. La cantidad media de elución de PVP fue de 2,5 mg / módulo. Además, se realizó una prueba de vibración y caída en el estado embalado. En consecuencia, el producto no se dañó y no hubo fugas en la membrana de fibra hueca, pero hubo una rotura de la bolsa de esterilización. Cada especificación y los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 2.

Ejemplo Comparativo 2

Se obtuvo un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en las mismas condiciones que en el ejemplo 1, excepto que se fijó un haz de aproximadamente 12.000 membranas de diálisis basadas en polisulfona-PVP de fibra hueca como el material de separación, la tasa de adherencia de líquido se ajustó a un 157%, y el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales tenía una longitud total de 334,8 mm, un diámetro mínimo (la porción del cuerpo del recipiente) de 40,5 mm, y un diámetro máximo (porción del cabezal) de 53,0 mm.

A continuación, se preparó una capa de dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, en la que fueron dispuestos 12 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a intervalos iguales y sustancialmente en paralelo en una bandeja de cartón de $L_{13}440\text{mm} \times L_{14}340\text{mm}$, en dos filas, cada una con seis dispositivos. Además, se preparó una capa de intersticio rectangular hueca hecha de un cartón de $L_{15}440\text{mm} \times L_{16}340\text{mm}$ y que tiene un grosor de intersticio promedio de $L_{17}50\text{mm}$. La densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales fue de $0,140 \text{ g/cm}^3$, la densidad de la capa de intersticio fue de $0,098 \text{ g/cm}^3$, y la densidad media del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales fue de $0,279 \text{ g/cm}^3$.

Tal como se ilustra en la figura 9 (l), la capa de intersticio se colocó sobre las dos capas de dispositivos de tratamiento fluidos corporales para obtener una estructura de pila, y la estructura de pila se colocó en una caja de cartón de $L_{10}422\text{mm} \times L_{11}353\text{mm} \times L_{12}210\text{mm}$ para obtener un embalaje. De los 12 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en total, cuatro dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "S") se utilizaron para la medición de la distribución de la dosis, y cuatro dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "M") se utilizaron para medir el deterioro del material.

Se colocaron cuatro embalajes en una bandeja de irradiación, y fueron irradiados con un haz de electrones con una energía de 12 MeV de forma perpendicular a la dirección longitudinal de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales una vez en dirección ascendente. Como resultado de la medición de la distribución de la dosis absorbida, la proporción de la dosis máxima con respecto a la dosis mínima fue de 2,201. La cantidad media de elución de PVP fue de 2,3 mg/módulo. Cada especificación y los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 2.

Ejemplo comparativo 3

Se obtuvo un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1, excepto que se fijó un haz de aproximadamente 7.000 membranas de diálisis basadas en polisulfona-PVP de fibra

hueca como el material de separación, la tasa de adherencia líquido se ajustó a 290%, y el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales tenía una longitud total de 334,4 mm, un diámetro mínimo (porción del cuerpo del recipiente) de 30,9 mm, y un diámetro máximo (porción del cabezal) de 46,8 mm.

5 A continuación, se prepararon dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, en cada una de las cuales fueron dispuestos 24 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a intervalos iguales y sustancialmente en paralelo en una bandeja de cartón de L₁₃440mm x L₁₄340mm, en dos filas, cada una con seis dispositivos. Además, se preparó una capa de intersticio rectangular hueca hecha de un cartón de L₁₅440mm x L₁₆340mm y que tiene un grosor de intersticio promedio de L₁₇50mm. La densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,178 g/cm³, la densidad de la capa de intersticio fue de 0,190 g/cm³, y la densidad media del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,317 g/cm³.

15 Tal como se ilustra en la figura 9 (m), ambas superficies de la capa de intersticio estaban intercaladas por dos capas de dispositivos de tratamiento fluidos corporales para obtener una estructura de pila, y la estructura de pila se colocó en una caja de cartón de L₁₀422mm x L₁₁353mm x L₁₂363mm para obtener un embalaje. De los 24 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en total, ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "S") se utilizaron para la medición de la distribución de la dosis, y ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "M") se utilizaron para medir el deterioro del material.

20 Se colocaron cuatro embalajes en una bandeja de irradiación, y fueron irradiados con un haz de electrones con una energía de 12 MeV de forma perpendicular a la dirección longitudinal de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales dos veces en total, una vez en dirección ascendente y una vez en dirección descendente. Como resultado de la medición de la distribución de la dosis absorbida, la proporción de la dosis máxima con respecto a la dosis mínima fue de 2,541. La cantidad media de elución de PVP fue de 2,1 mg / módulo. Cada especificación y los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 2.

Ejemplo Comparativo 4

30 Se obtuvo un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en las mismas condiciones que en el ejemplo 1, excepto que se fijó un haz de aproximadamente 7.000 membranas de diálisis basadas en polisulfona-PVP de fibra hueca como el material de separación, la tasa de adherencia de líquido se ajustó a un 5%, y el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales tenía una longitud total de 292,0 mm, un diámetro mínimo (la porción del cuerpo del recipiente) de 35,0 mm, y un diámetro máximo (porción del cabezal) de 43,1 mm.

35 A continuación, se prepararon dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, en cada una de las cuales fueron dispuestos 24 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a intervalos iguales y sustancialmente en paralelo en una bandeja de cartón de L₁₃440mm x L₁₄340mm, en dos filas, cada una con seis dispositivos. Además, se preparó una capa de intersticio rectangular hueca hecha de un cartón de L₁₅440mm x L₁₆340mm y que tiene un grosor de intersticio promedio de L₁₇50mm. Un símbolo "S" en las capas indica un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales para la medición de la distribución de la dosis absorbida. La densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,113 g/cm³, la densidad de la capa de intersticio fue de 0,009 g/cm³, y la densidad media de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,178 g/cm³.

45 Tal como se ilustra en la figura 9 (n), ambas superficies de la capa de intersticio estaban intercaladas por dos capas de dispositivos de tratamiento fluidos corporales para obtener una estructura de pila, y la estructura de pila se colocó en una caja de cartón de L₁₀422mm x L₁₁353mm x L₁₂363mm para obtener un embalaje. De los 24 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en total, ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "S") se utilizaron para la medición de la distribución de la dosis, y ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "M") se utilizaron para la medición del deterioro del material.

50 Se colocaron cuatro embalajes en una bandeja de irradiación, y fueron irradiados con un haz de electrones con una energía de 12 MeV de forma perpendicular a la dirección longitudinal de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales dos veces en total, una vez en dirección ascendente y una vez en dirección descendente. Como resultado de la medición de la distribución de la dosis absorbida, la proporción de la dosis máxima con respecto a la dosis mínima fue de 1,980. La cantidad media de elución de PVP fue de 2,3 mg / módulo. Cada especificación y los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 2.

Ejemplo comparativo 5

60 Se obtuvo un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales del mismo tamaño que en el ejemplo 1, en las mismas condiciones que en el ejemplo 1, excepto que la tasa de adherencia de líquido se ajustó a un 298%. A continuación, se prepararon dos capas de dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, en cada una de las cuales fueron dispuestos 24 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a intervalos iguales y sustancialmente en paralelo sobre una bandeja de cartón de L₁₃440mm x L₁₄340mm en dos filas, cada una con seis dispositivos en zigzag. El símbolo "S" en las capas indica un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales para la medición de la distribución de la dosis absorbida. Además, se preparó una capa de intersticio rectangular hueca hecha de un cartón de

L₁₅440mm x L₁₆340mm y que tiene un grosor de intersticio promedio de L₁₇50mm. La densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,221 g/cm³, la densidad de la capa de intersticio fue de 0,163 g/cm³ y la una densidad media del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,319 g/cm³. Tal como se ilustra en la figura 9 (o), ambas superficies de la capa de intersticio estaban intercaladas por dos capas de dispositivo de tratamiento de fluidos corporales para obtener una estructura de pila, y la estructura de pila se colocó en una caja de cartón de L₁₀450mm x L₁₁355mm x L₁₂365mm para obtener un embalaje. De los 24 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en total, ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "S") se utilizaron para la medición de la distribución de la dosis, y ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "M") se utilizaron para medir el deterioro del material.

Se colocaron cuatro embalajes en una bandeja de irradiación, y se irradiaron con un haz de electrones con una energía de 12 MeV de forma perpendicularmente a la dirección longitudinal de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, una vez en dirección ascendente. Como resultado de la medición de la distribución de la dosis absorbida, la proporción de la dosis máxima con respecto a la dosis mínima fue de 2,785. La cantidad media de elución de PVP fue de 2,6 mg/módulo. Cada especificación y los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 2.

Ejemplo Comparativo 6

Se obtuvo un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en las mismas condiciones que en el ejemplo 1, excepto que la tasa de adherencia de líquido se ajustó a un 4%.

A continuación, se prepararon dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, en cada una de las cuales fueron dispuestos 24 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales a intervalos iguales y sustancialmente en paralelo en una bandeja de cartón de L₁₃440mm x L₁₄340mm en dos filas, cada una con seis dispositivos. Además, se preparó una capa de intersticio rectangular hueca hecha de un cartón de L₁₅440mm x L₁₆340mm y que tiene un grosor de intersticio promedio de L₁₇50mm. La densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,039 g/cm³, la densidad de la capa de intersticio fue de 0,190 g/cm³ y la densidad media del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales fue de 0,233 g/cm³.

Tal como se ilustra en la figura 9 (p), ambas superficies de la capa de intersticio estaban intercaladas por las dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales para obtener una estructura de pila, y la estructura de pila se colocó en una caja de cartón de L₁₀450mm x L₁₁355mm x L₁₂365mm para obtener un embalaje. De los 24 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en total, ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "S") se utilizaron para la medición de la distribución de la dosis, y ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicado con el símbolo "M") se utilizaron para medir el deterioro del material.

Se colocaron cuatro embalajes en una bandeja de irradiación y se irradiaron con un haz de electrones con una energía de 12 MeV de forma perpendicular a la dirección longitudinal de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales dos veces en total, una vez en dirección ascendente y una vez en dirección descendente. Como resultado de la medición de la distribución de la dosis absorbida, la proporción entre la dosis máxima y la dosis mínima fue de 1,961. La cantidad media de elución de PVP fue de 2,6 mg/módulo. Cada especificación y los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 2.

Ejemplo Comparativo 7

Se obtuvo un embalaje mediante el mismo procedimiento que en el ejemplo 10, excepto que, cuando se apilaron cuatro unidades de embalaje, no se insertó un sólido rectangular hueco (capa de intersticio) hecho de un cartón, tal como se ilustra en la figura 8 (c) entre la segunda y tercera unidades de embalaje y que la tasa de adherencia líquido fue de 314% (figura 9 (q)). Además, de los 24 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en total, ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "S") se utilizaron para la medición de la distribución de la dosis, y ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "M") se utilizaron para la medición del deterioro del material.

Se colocaron cuatro embalajes sobre una bandeja de irradiación y se irradió un haz de electrones con una energía de 12 MeV de forma perpendicular a la dirección longitudinal de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales una vez en dirección ascendente. Las unidades de embalaje se pudieron apilar fácilmente sin errores y sin ningún problema, de manera que las secciones transversales circulares de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales fueron dispuestas en zigzag entre las unidades de embalaje adyacentes. Sin embargo, como resultado de la medición de la distribución de la dosis absorbida, la proporción entre la dosis máxima con respecto a la dosis mínima fue tan alta como de 2,234 debido a la ausencia de la capa de intersticio. Además, como resultado de la realización de una prueba de vibración y caída en el estado embalado, el producto no se dañó y no hubo fuga en la membrana de fibra hueca, pero se produjo la rotura de la bolsa de esterilización. Cada especificación y los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 2.

Ejemplo Comparativo 8

5 Se dispusieron los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales de la misma manera que en el Ejemplo Comparativo 7, excepto que se prepararon cuatro bandejas sin obstáculos de las bandejas de cartón de L₁₃438mm x L₁₄342mm provistas con los obstáculos ilustrados en la figura 5 (a) y la tasa de adherencia de líquido fue de 313%. Además, de los 24 dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, se utilizaron ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "S") para la medición de la distribución de dosis y se utilizaron ocho dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (indicados con el símbolo "M") para la medición del deterioro del material.

10 Tal como se ilustra en la figura 9 (r), las unidades de embalaje a ser apiladas se alojaron de forma secuencial en una caja de cartón de L₁₀450mm x L₁₁355mm x L₁₂365mm (tamaño interior) en la misma dirección que la de la unidad de embalaje situada inmediatamente debajo, para obtener un embalaje en el que se apilaron cuatro unidades de embalaje. Además, cuando las unidades de embalaje se apilaron de forma secuencial, se apilaron de forma suave en la caja debido a la ausencia de obstáculos. Sin embargo, debido a que todas las unidades de embalaje se apilaron en la misma dirección, las secciones transversales circulares de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales no estaban dispuestas en zigzag entre las unidades de embalaje adyacentes. Esto corresponde a un error de apilamiento. Se colocaron cuatro embalajes en una bandeja de irradiación y se irradió un haz de electrones con una energía de 12 MeV de forma perpendicular a la dirección longitudinal de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, una vez en dirección ascendente y una vez en dirección descendente. Todas las unidades de embalaje se apilaron en la misma dirección sin estar dispuestas en zigzag, y por lo tanto, como resultado de la medición de la distribución de la dosis absorbida, la proporción de la dosis máxima en relación con la dosis mínima fue tan alto como de 2,794, que era inadmisibles como no uniformidad de la irradiación. Además, como resultado de la realización de una prueba de vibración y caída en el estado embalado, el producto no se dañó y no hubo fuga en membrana de fibra hueca, pero se produjo la rotura de la bolsa de esterilización. Cada especificación y los resultados de la evaluación se muestran en la tabla 2.

Tabla 1

	Ejemplo									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tasa de adherencia de líquido (%)	200	98	79	53	86	270	150	297	368	315
Grosor de intersticio promedio (mm)	75	60	35	90	25	50	15	10	50	50
Densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (g/cm ³)	0,140	0,121	0,088	0,053	0,112	0,127	0,097	0,189	0,142	0,160
Densidad de la capa de intersticio (g/cm ³)	0,015	0,019	0,154	0,012	0,099	0,042	0,084	0,176	0,042	0,042
Densidad promedio del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales (g/cm ³)	0,291	0,261	0,258	0,233	0,257	0,311	0,283	0,319	0,342	0,324
Eficiencia de embalaje (dispositivos/m ³)	3,7E-04	3,7E-04	3,4E-04	3,7E-04	4,7E-04	4,4E-04	4,7E-04	4,5E-04	4,4E-04	4,4E-04
Proporcentaje de la dosis máxima con respecto a la dosis mínima	1,862	1,314	1,597	1,784	1,672	1,990	1,889	1,997	1,998	1,993
Cantidad de elución de PVP (mg/módulo)	1,1	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2	1,3	1,2	1,1	1,1
Concentración de oxígeno (%)	21,9	0,95	21,9	21,9	21,9	21,9	21,9	21,9	21,9	21,9
Proporcentaje de la capa de intersticio	0,536	0,429	0,292	0,900	0,250	0,357	0,125	0,071	0,357	0,357
Prueba de vibración y caída	Sin daños	-	-	Sin daños	-	Sin daños	-	Sin daños	-	-
	Sin rotura de bolsa	-	-	Sin rotura de bolsa	-	Sin rotura de bolsa	-	Sin rotura de bolsa	-	-
	Sin fugas	-	-	Sin fugas	-	Sin fugas	-	Sin fugas	-	-

Tabla 2

	Ejemplo comparativo							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Tasa de adherencia de líquido (%)	314	157	290	5	298	4	314	313
Grosor de intersticio promedio (mm)	0	50	50	50	50	50	50	50
Densidad de la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales (g/cm ³)	0,160	0,140	0,178	0,113	0,221	0,039	0,160	0,163
Densidad de la capa de intersticio (g/cm ³)	0	0,098	0,190	0,009	0,163	0,190	0	0
Densidad promedio del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales (g/cm ³)	0,324	0,279	0,317	0,178	0,319	0,233	0,324	0,324
Eficiencia de embalaje (dispositivos/m ³)	4,6E-04	4,8E-04	4,5E-04	4,5E-04	4,5E-04	4,5E-04	4,6E-04	4,6E-04
Proporcentaje de la dosis máxima con respecto a la dosis mínima	2,234	2,201	2,541	1,980	2,785	1,961	2,234	2,794
Cantidad de elución de PVP (mg/módulo)	2,5	2,3	2,1	2,3	2,6	2,6	2,6	2,9
Concentración de oxígeno (%)	21,9	21,9	21,9	21,9	21,9	21,9	21,9	21,9
Proporcentaje de la capa de intersticio	0	0,500	0,200	0,200	0,357	0,357	0	0
Prueba de vibración y caída	Rotura de bolsa	-	-	-	-	-	Rotura de bolsa	Rotura de bolsa
	Sin daños	-	-	-	-	-	Sin daños	Sin daños
	Sin fugas	-	-	-	-	-	Sin fugas	Sin fugas

Aplicabilidad industrial

5 Según el procedimiento de esterilización de la presente invención, se puede irradiar un haz de electrones incluso a suministros médicos que tienen forma complicada, tales como los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales de manera que una distribución de la dosis absorbida se vuelve pequeña en cada dispositivo de tratamiento de fluidos corporales o entre los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en una caja, así como en un dispositivo de tratamiento de fluidos corporales.

10 Por lo tanto, el procedimiento de esterilización de la presente invención es particularmente preferente para un proceso de esterilización de tipo de producción en masa, en el que los dispositivos de tratamiento de líquidos corporales se encuentran en gran cantidad en una caja para pasar a través de las etapas de producción y para ser distribuidos como dispositivos de tipo desechable.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de esterilización de una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales de tipo seco o semiseco con forma tubular, que se encuentran en una caja permeable a un haz de electrones, con un haz de electrones, que comprende colocar una estructura de pila en la caja permeable a un haz de electrones e irradiar posteriormente con un haz de electrones: comprendiendo la estructura de pila una capa de intersticio con una densidad media de 0,010 a 0,180 g/cm³; y dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales con una densidad media de 0,050 a 0,200 g/cm³ en la que ambas superficies de la capa de intersticio están intercaladas por capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales.
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que cada una de las capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales tiene una configuración en la que los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales están dispuestos sustancialmente en paralelo entre sí en dirección axial, y están dispuestos en una fila o en una pluralidad de filas en dirección de la sección transversal circular.
3. Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, en el que, como mínimo, en una de las capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales de la estructura de pila, una capa de intersticio y una capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales se apilan de forma alternada y se colocan en una caja.
4. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la caja aloja, como mínimo, una estructura de pila.
5. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que, en las capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales opuestas entre sí a través de la capa de intersticio intercalada entre ellas, los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en las capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales están dispuestos en zigzag en dirección de la sección transversal circular.
6. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que, en una de las capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales en filas adyacentes entre sí están dispuestos en zigzag en dirección de la sección transversal circular.
7. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el grosor medio de, como mínimo, una capa de intersticio es de 10 mm o más a 100 mm o menos.
8. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la densidad media de uno o más dispositivos de tratamiento de fluidos corporales que constituyen las capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales es de 0,200 a 0,350 g/cm³.
9. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en forma tubular comprende un material de separación y la tasa de adherencia de líquido con respecto al peso seco del material de separación es de 50 a 400%.
10. Procedimiento, según la reivindicación 9, en el que el fluido es una mezcla de agua y un alcohol polihídrico.
11. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales tiene una estructura en la que un haz de membranas de fibra hueca hechas de un polímero hidrófobo y un polímero hidrófilo llenan un recipiente, un extremo del haz se mantiene en el recipiente mediante una capa de relleno para formar cámara interior de membranas de fibra hueca y una cámara exterior de membranas de fibra hueca, el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales tiene una entrada y salida de fluido que se comunican con la cámara interior de membranas de fibra hueca y otra entrada y salida de fluido que se comunican con la cámara exterior de membranas de fibra hueca, y una porción de espacio que no es la porción ocupada por el haz de membranas de fibra hueca y el fluido en el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, está ocupada por gas con una concentración de oxígeno de 0,01% o más.
12. Procedimiento, según la reivindicación 11, en el que el gas que ocupa la porción de espacio que no es la porción ocupada por el haz de membranas de fibra hueca y el fluido en el dispositivo de tratamiento de fluidos corporales tiene sustancialmente la misma concentración de oxígeno que la atmósfera.
13. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende la utilización de una unidad de embalaje de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales como la capa de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, en el que la unidad de embalaje de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales tiene una estructura en la que los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales están fijos sustancialmente, paralelos entre sí, en

- 5 dirección axial sobre una bandeja permeable a un haz de electrones rectangular y dispuestos en una fila en dirección de la sección transversal circular, como mínimo, una parte de un lado o dos lados adyacentes de la bandeja están provistos con un obstáculo capaz de sobresalir perpendicularmente a la superficie horizontal de la bandeja, y un lado opuesto al obstáculo está provisto de un corte, que tiene un grosor igual o mayor que el grosor del obstáculo.
- 10 14. Procedimiento, según la reivindicación 13, en el que, en la unidad de embalaje, los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales están dispuestos en intervalos iguales sobre la bandeja, y la relación entre una distancia "A" desde un centro de la sección transversal circular del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en un extremo hasta una pared interior en un lado en el que se proporciona el obstáculo en la bandeja, y una distancia "B" desde un centro de la sección transversal circular del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales en el otro extremo hasta una pared interior en el lado opuesto al obstáculo en la bandeja es $A \neq B$.
- 15 15. Procedimiento, según la reivindicación 14, en el que la distancia "A" satisface $A = a + \alpha b + T$ ó $A = 0,5a + b + T$, y la distancia "B" satisface $B = 0,5a + b + T$ o $B = a + \alpha b + T$ (en las ecuaciones, "a" es un diámetro del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales, "b" es un intervalo de disposición de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales, "T" es un grosor del obstáculo, y " α " es una constante) en el que el diámetro "a" del dispositivo de tratamiento de fluidos corporales es de 30 mm a 80 mm, el intervalo de disposición "b" de los dispositivos de tratamiento de fluidos corporales es de 1 mm a 80 mm, el grosor "T" del obstáculo es de 3 mm a 10 mm, y la constante " α " es de 1,0 a 2,0.
- 20 16. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que, cuando una pluralidad de unidades de embalaje se apilan en capas múltiples en una caja de embalaje rectangular permeable a un haz de electrones, las unidades de embalaje se apilan de forma alternada y se empaquetan en el estado en que los obstáculos proporcionados a las unidades de embalaje están 180° invertidos en una dirección horizontal.
- 25 17. Embalaje de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales que comprende una caja permeable a un haz de electrones -2- que aloja una pluralidad de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales de tipo seco o semiseco con forma tubular en una estructura de pila, comprendiendo la estructura de pila
- 30 una capa de intersticio con una densidad media de $0,010$ a $0,180 \text{ g/cm}^3$; y
- dos capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales con una densidad media de $0,050$ a $0,200 \text{ g/cm}^3$
- 35 en la que ambas superficies de la capa de intersticio están intercaladas por capas de dispositivos de tratamiento de fluidos corporales.

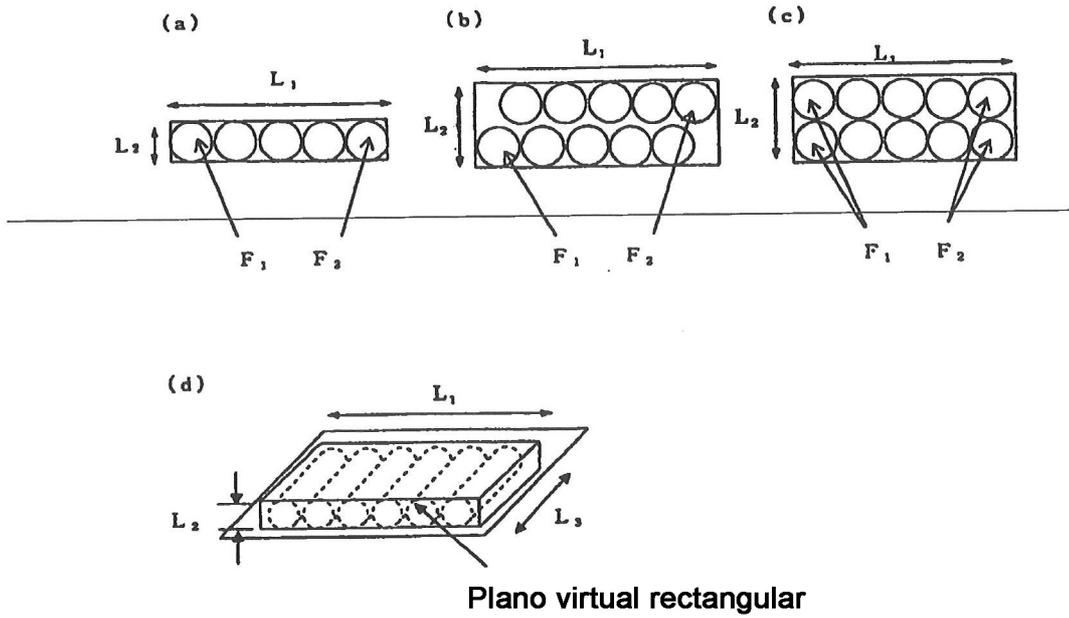
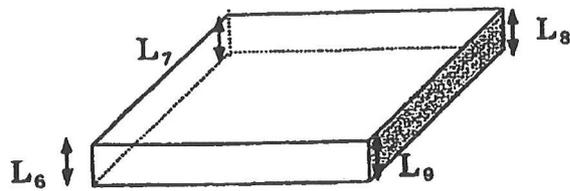
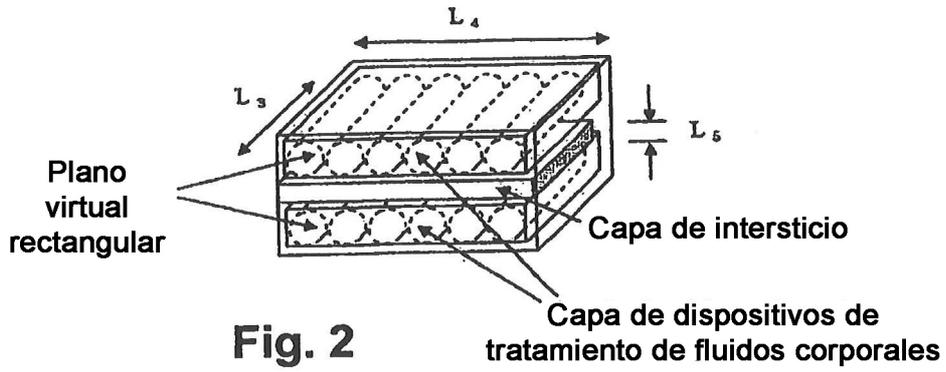


Fig. 1



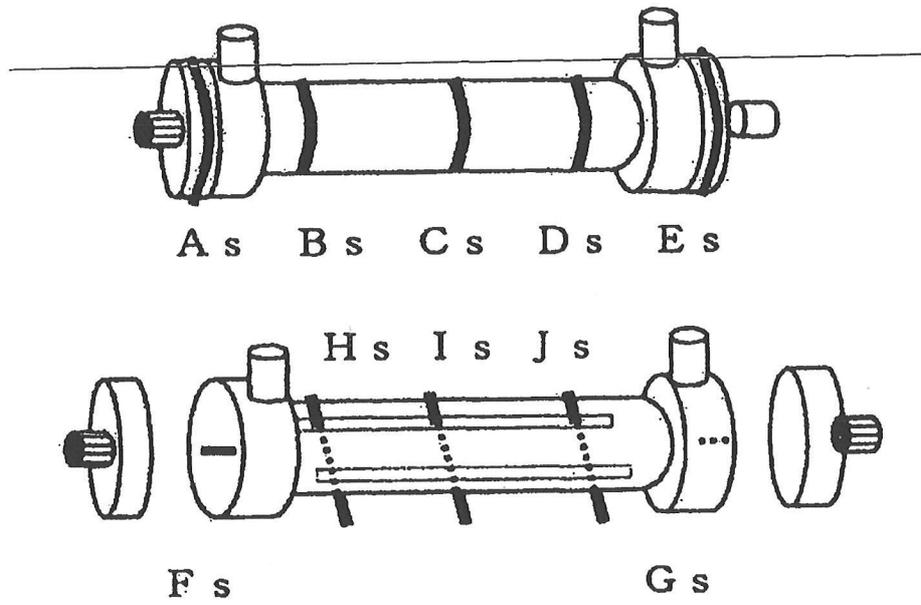


Fig. 4

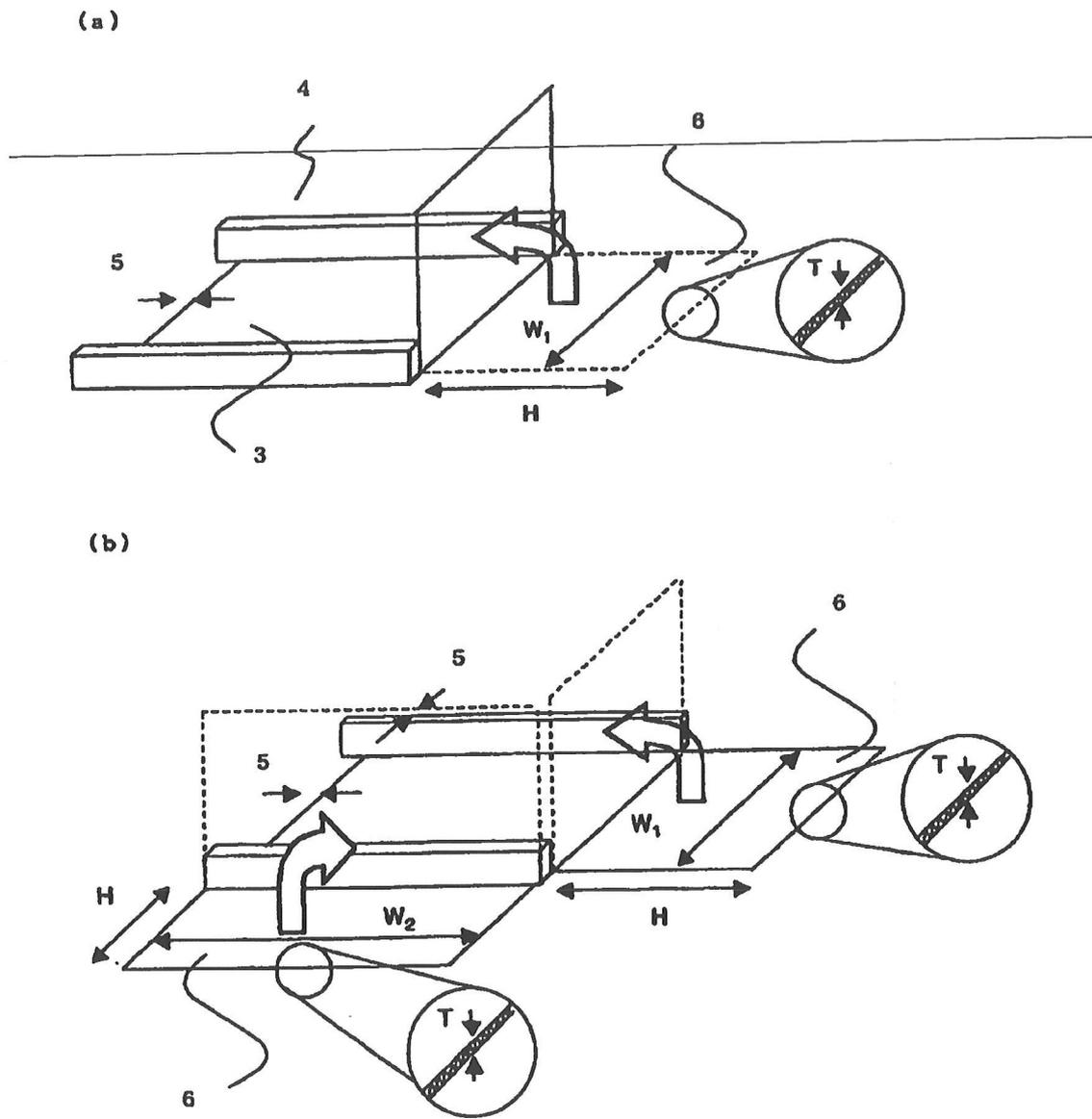


Fig. 5

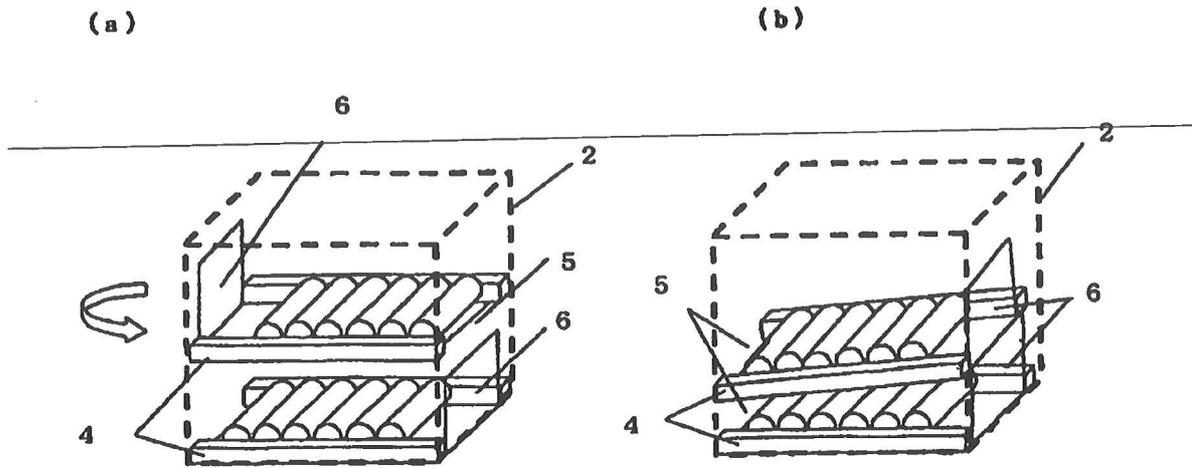


Fig. 6

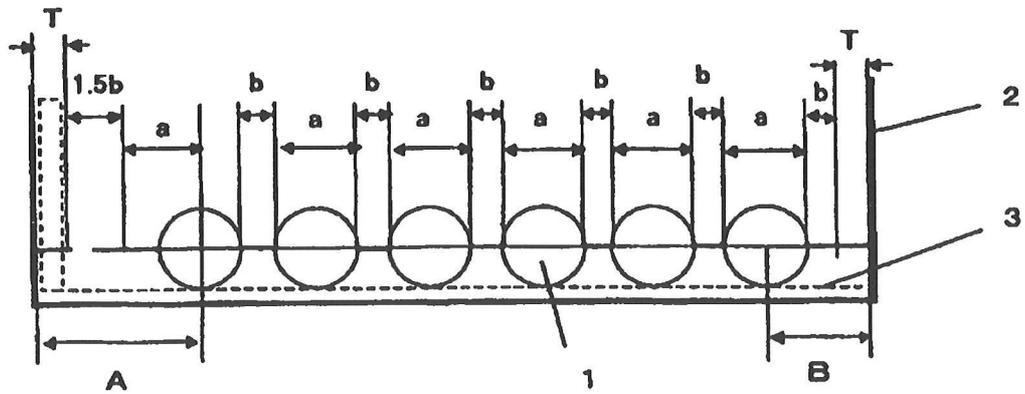


Fig. 7

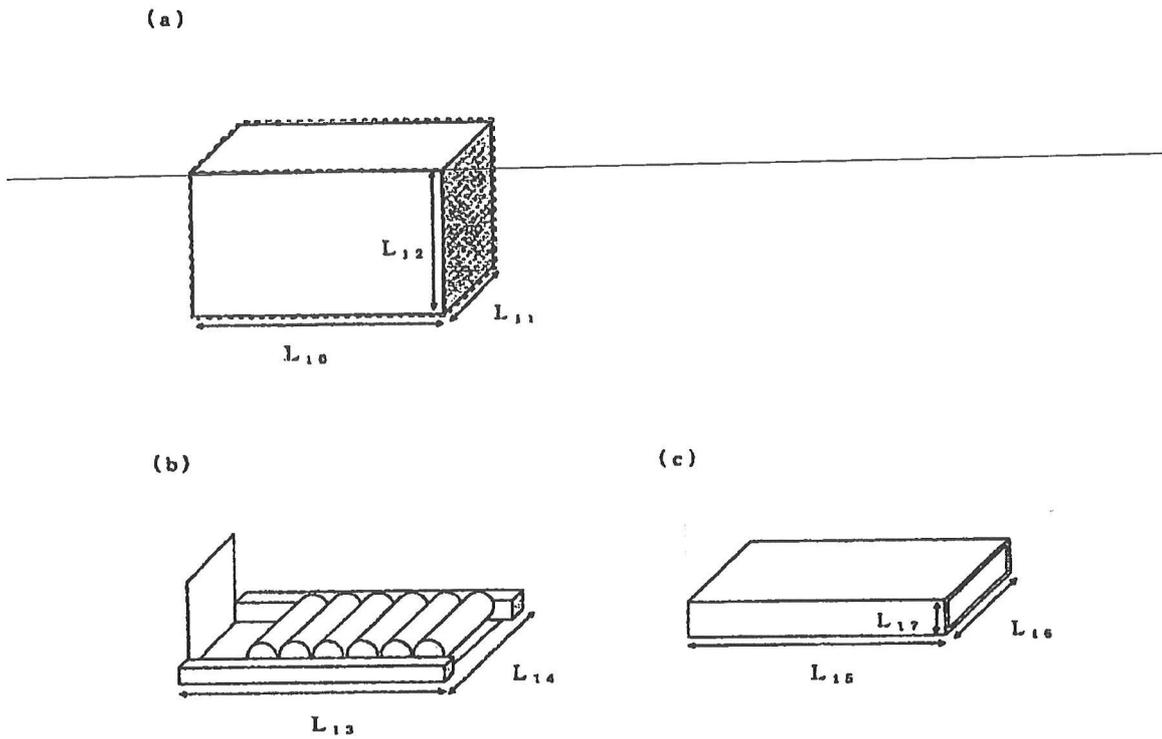


Fig. 8

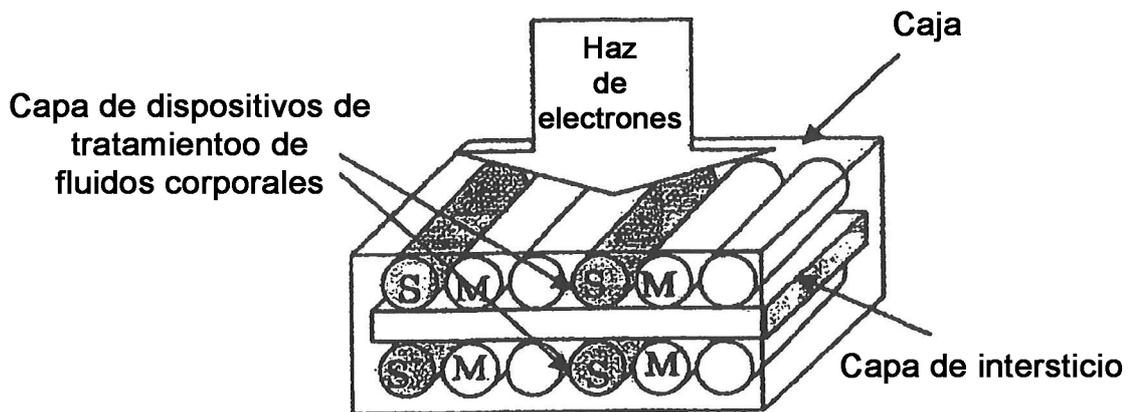


Fig. 9 (a)
Ejemplo 1

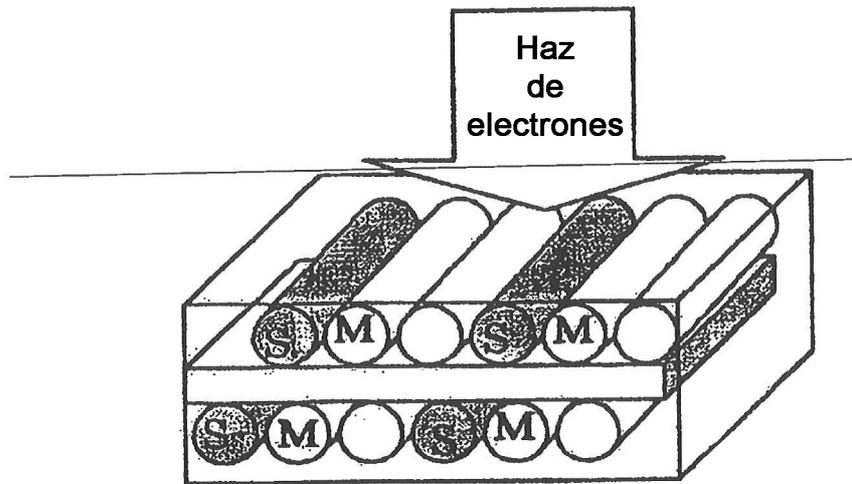


Fig. 9 (b)
Ejemplo 2

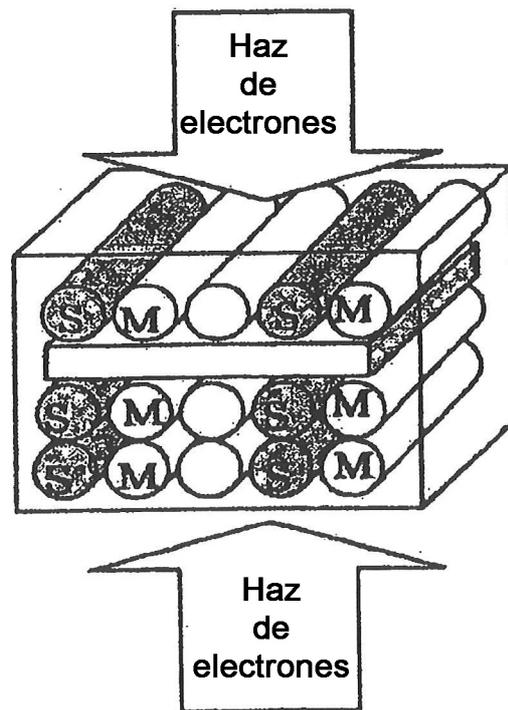


Fig. 9 (c)
Ejemplo 3

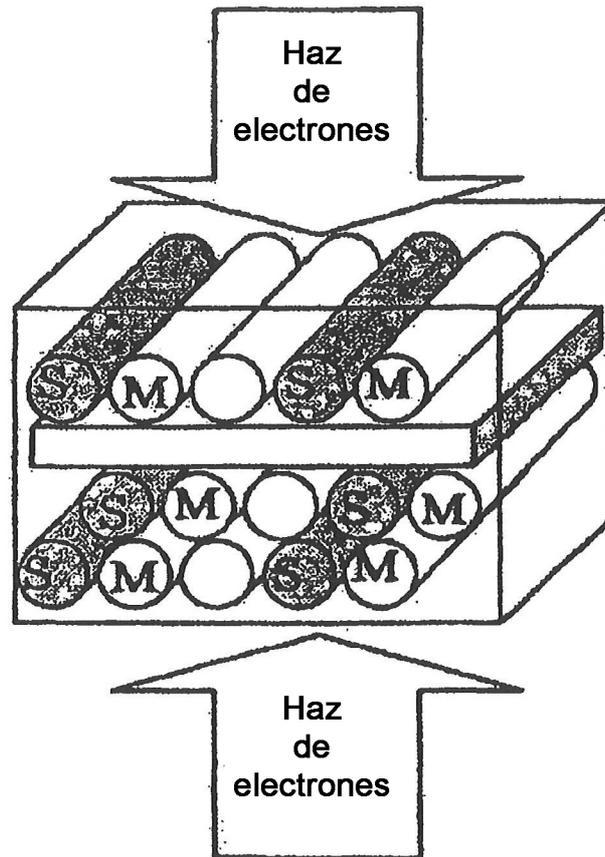


Fig. 9 (d)
Ejemplo 4

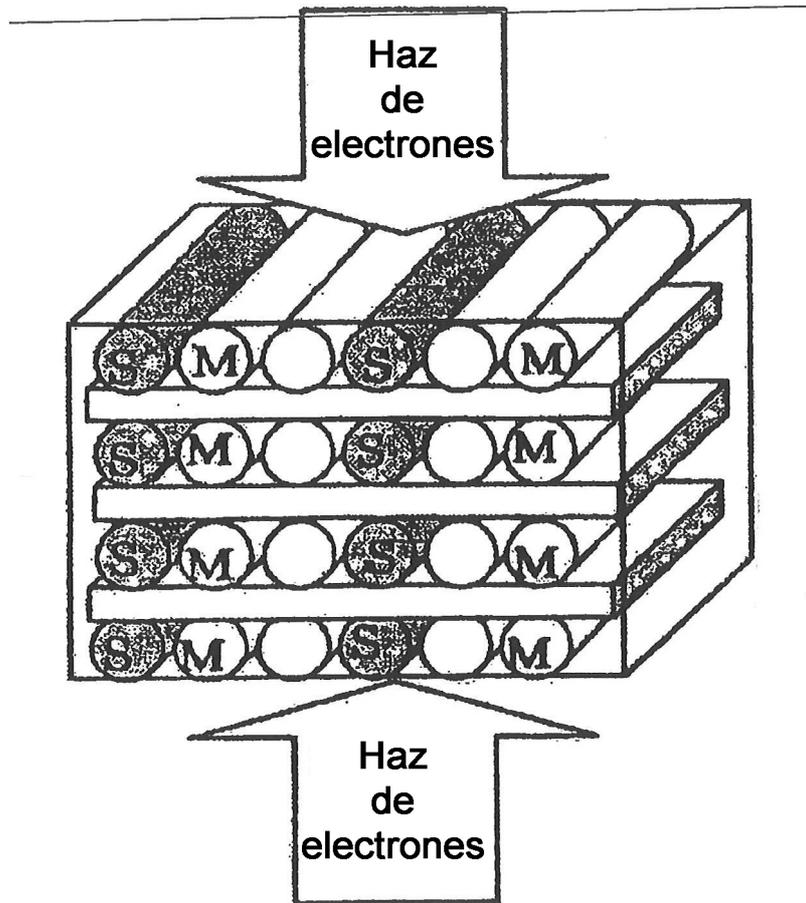


Fig. 9 (e)
Ejemplo 5

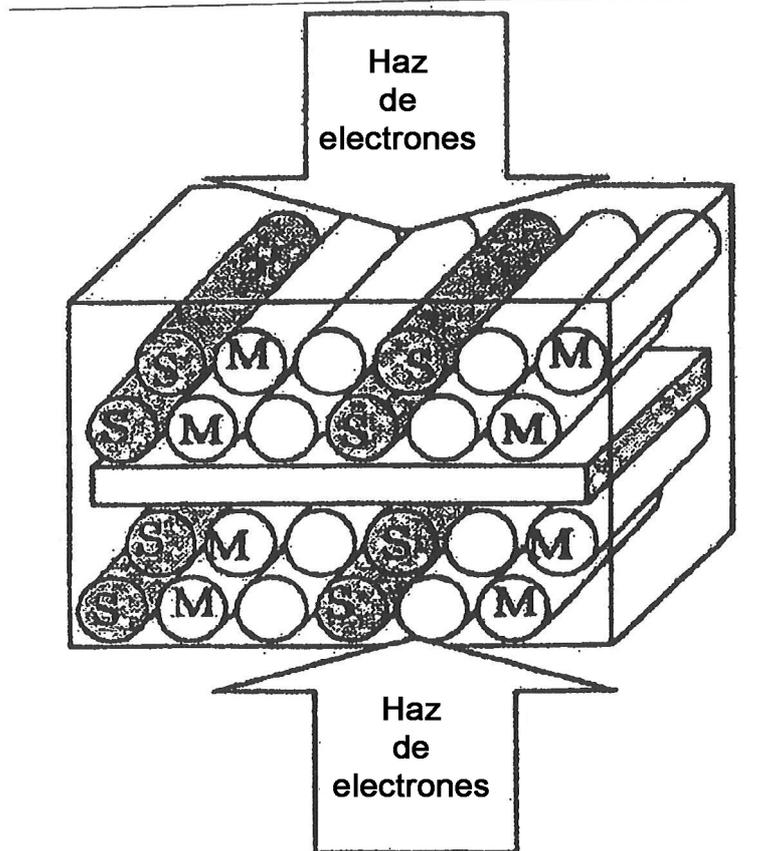


Fig. 9 (f)
Ejemplo 6

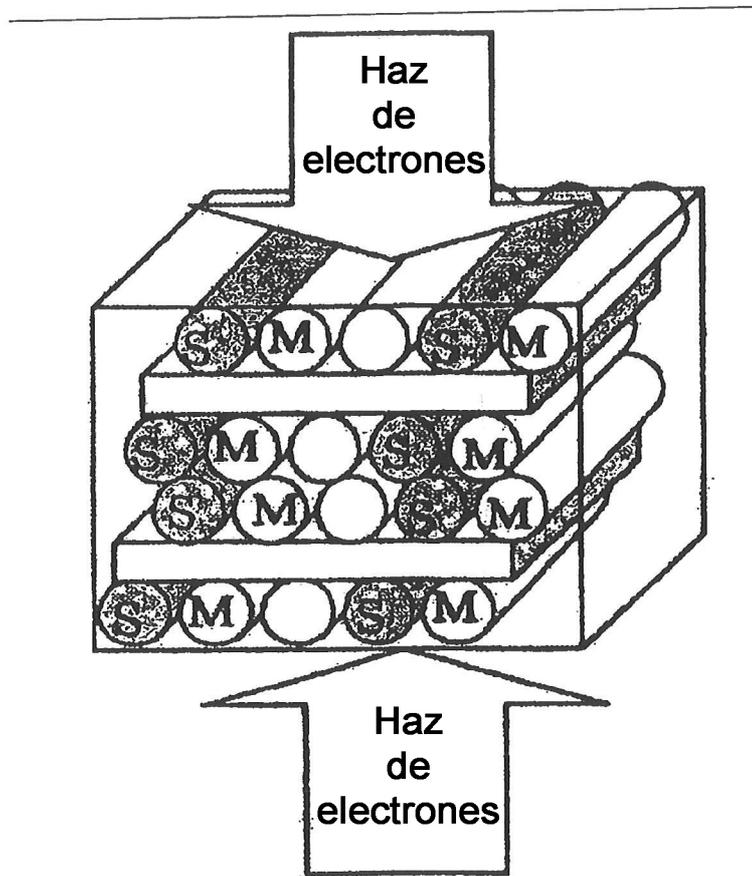


Fig. 9 (g)
Ejemplo 7

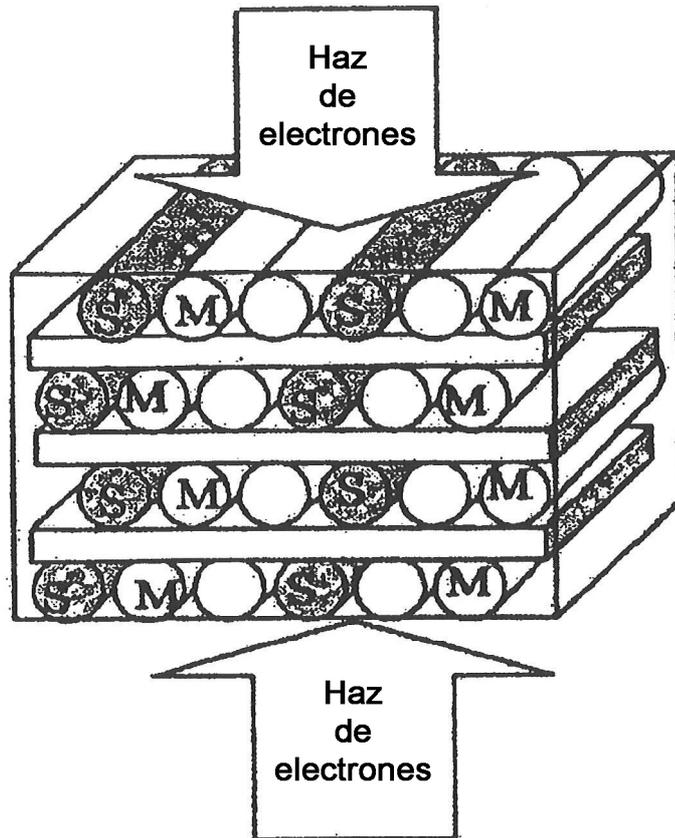


Fig. 9 (h)
Ejemplo 8

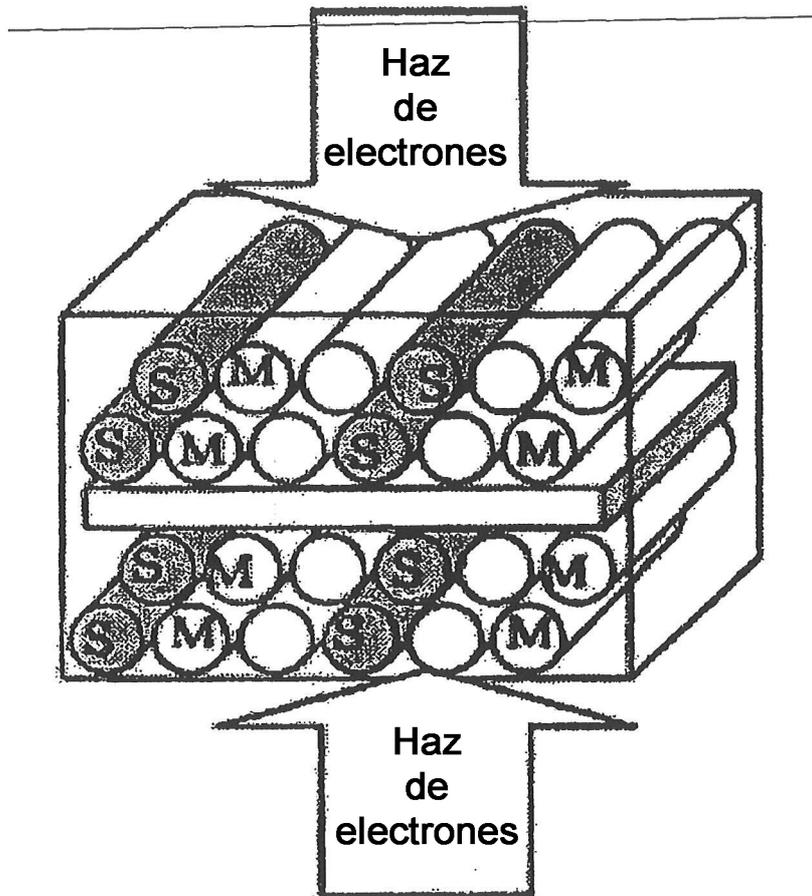


Fig. 9 (i)
Ejemplo 9

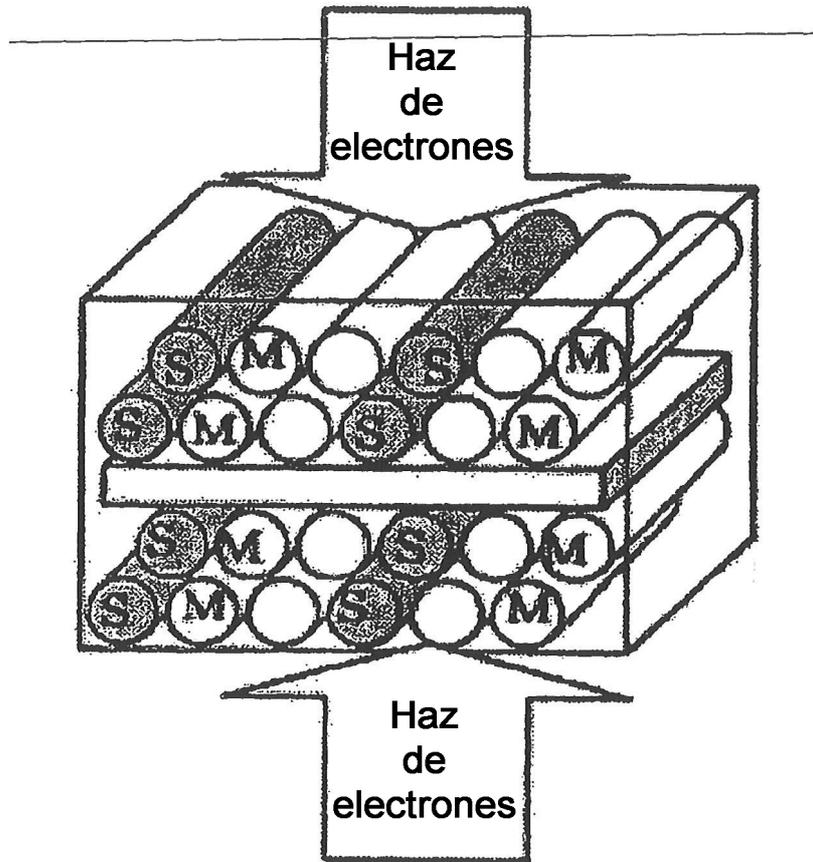


Fig. 9 (j)
Ejemplo 10

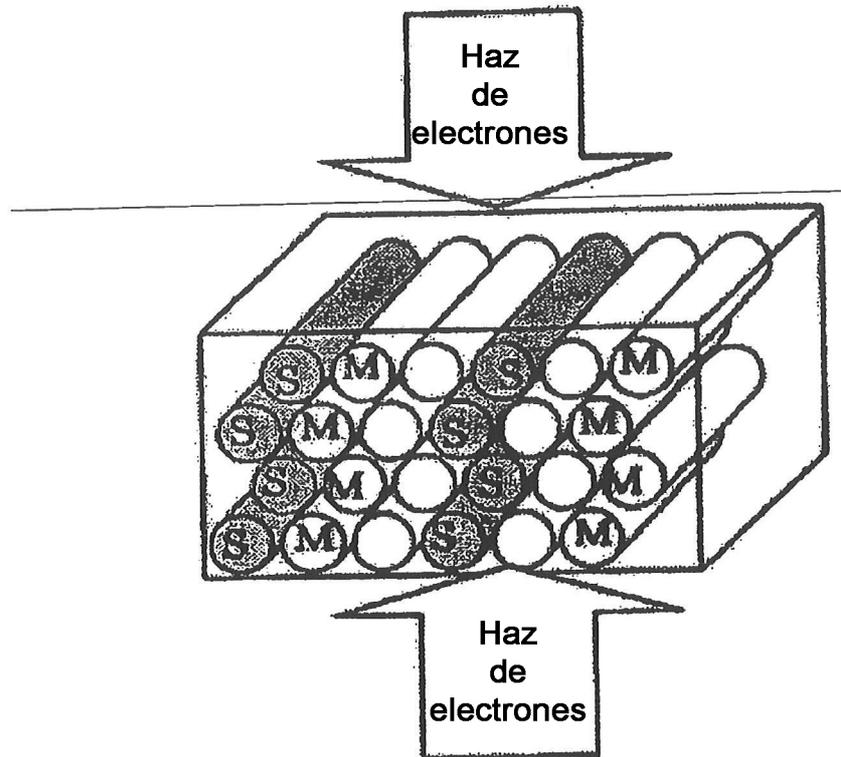


Fig. 9 (k)

Ejemplo comparativo 1

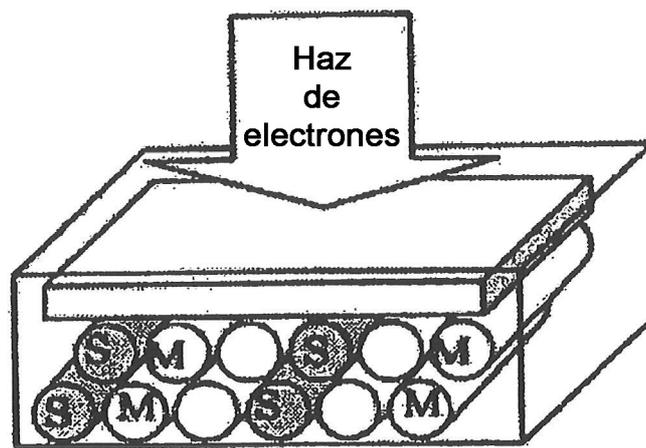


Fig. 9 (l)

Ejemplo comparativo 2

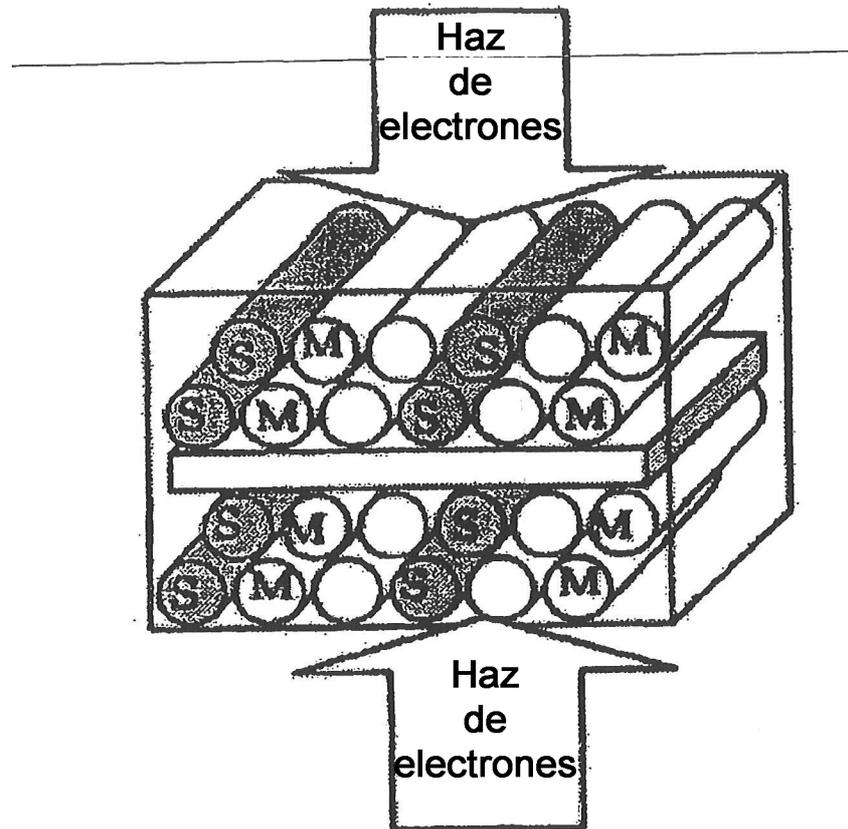


Fig. 9 (m)

Ejemplo comparativo 3

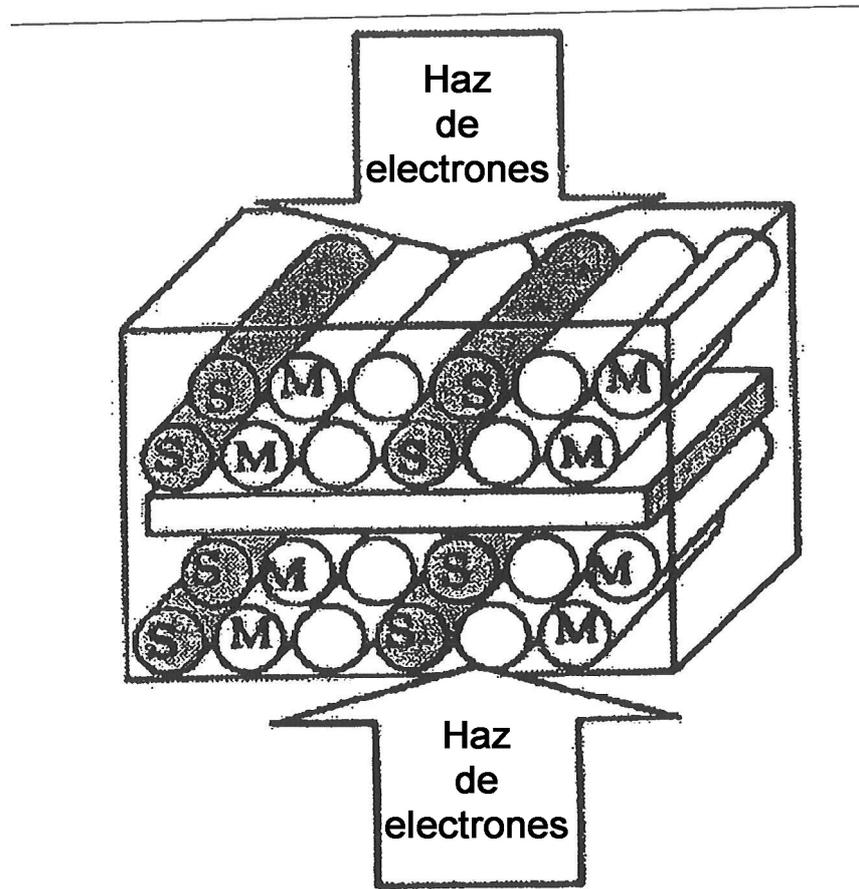


Fig. 9 (n)
Ejemplo comparativo 4

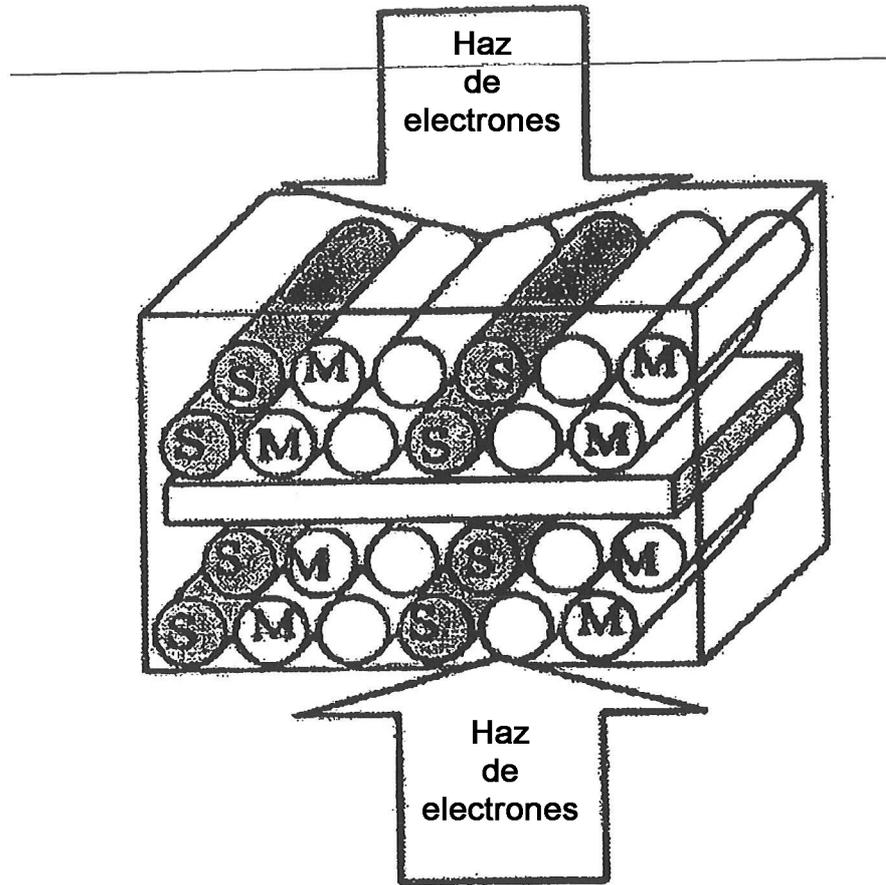


Fig. 9 (o)

Ejemplo comparativo 5

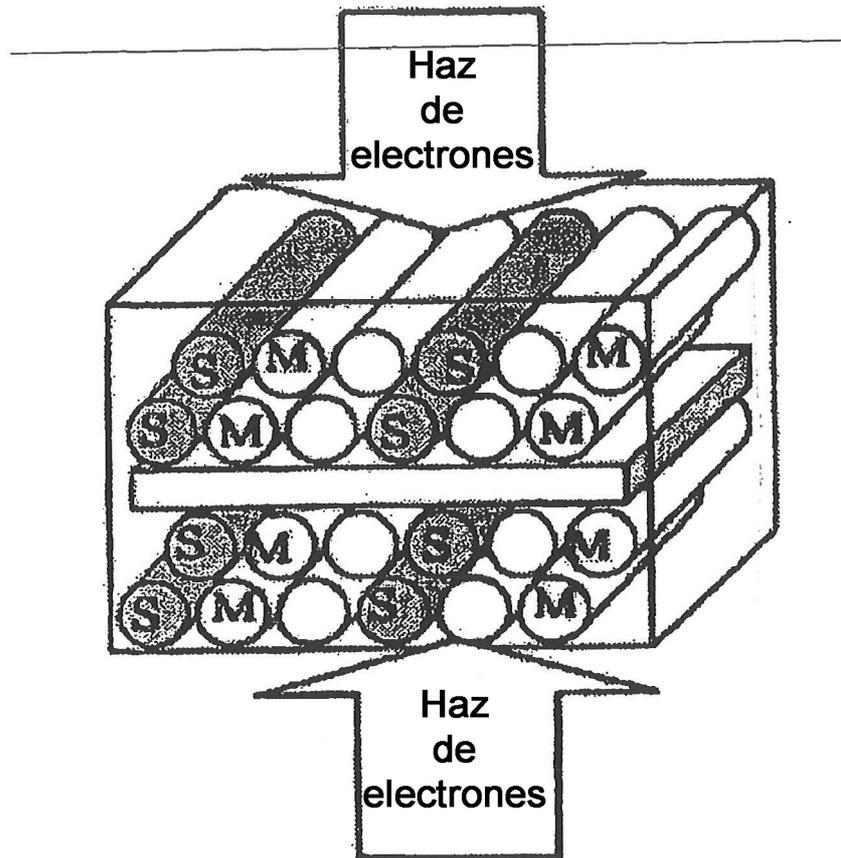


Fig. 9 (p)

Ejemplo comparativo 6

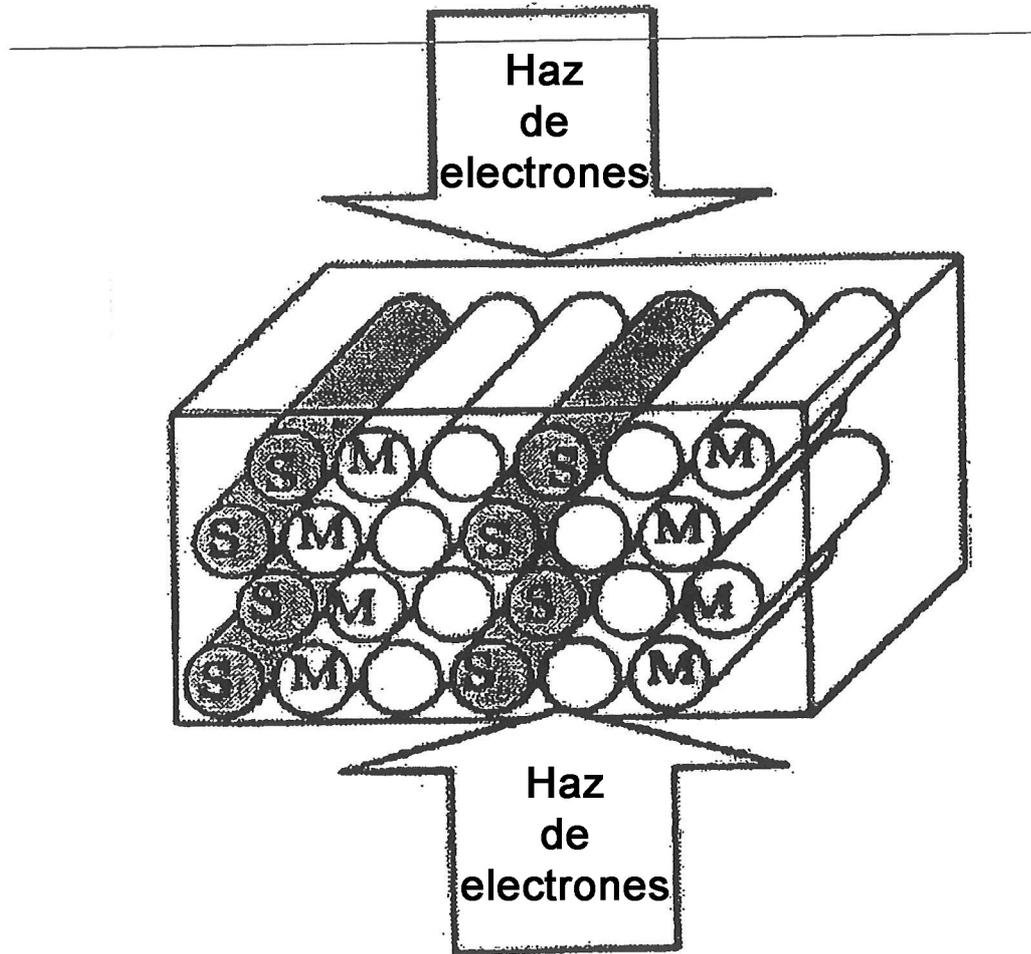


Fig. 9 (q)
Ejemplo comparativo 7

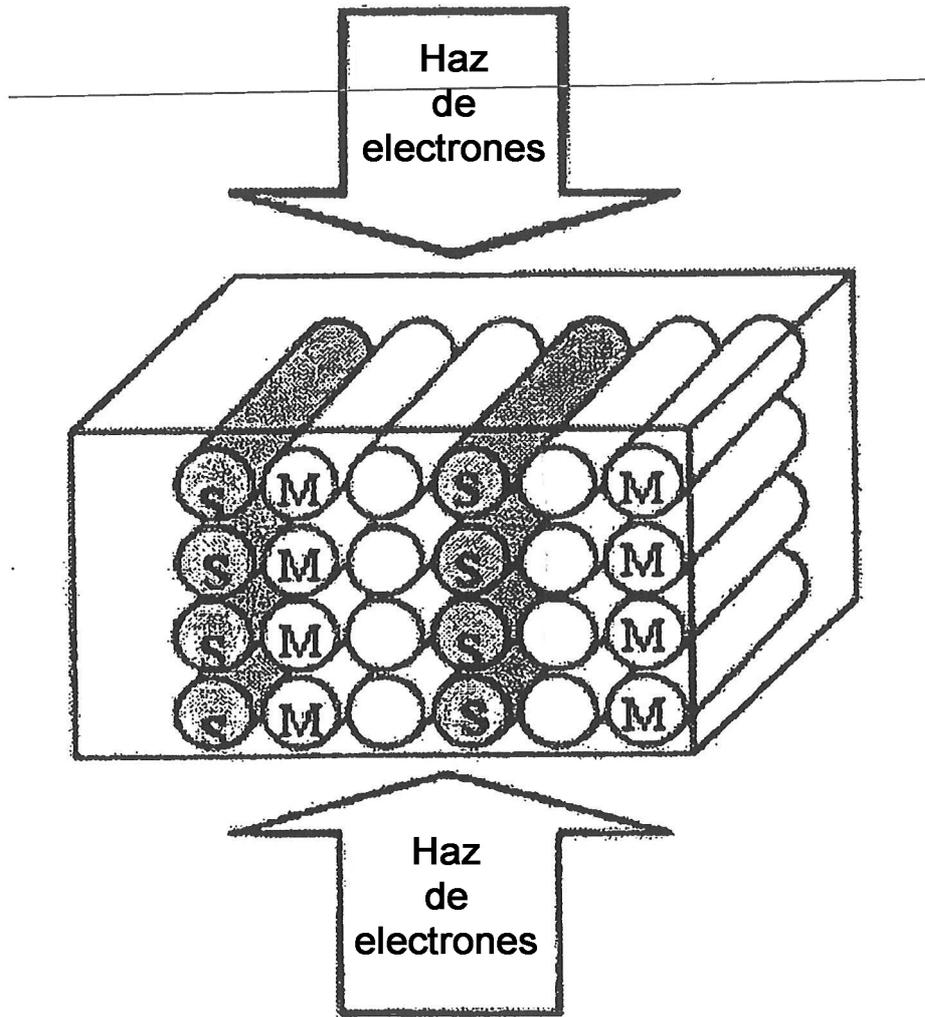


Fig. 9 (r)
Ejemplo comparativo 8