(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 537 253**

(51) Int. Cl.:

A61M 1/16 (2006.01)
B01D 61/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2010** **E 10773014 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 2490730**

(54) Título: **Sistema de suministro de fluido médico**

(30) Prioridad:

21.10.2009 EP 09013282

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2015

(73) Titular/es:

GAMBRO LUNDIA AB (100.0%)
Magistratsvägen 16
220 10 Lund, SE

(72) Inventor/es:

KRAUSE, BERND;
KIEFERLE, VERENA y
DRIESCHMANNS, HANS-RAINER

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 537 253 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

Sistema de suministro de fluido médico

Campo técnico

La presente divulgación se refiere a un sistema de suministro de fluido médico para la producción en línea de fluido médico estéril que está libre de sustancias inductoras de citocinas (CIS, por sus siglas en inglés) y un módulo para un sistema de suministro de fluido médico capaz de eliminar sustancias inductoras de citocinas (CIS) de un fluido médico, así como un proceso para la producción de fluido médico estéril que está libre de sustancias inductoras de citocinas (CIS).

Descripción de la técnica relacionada

Los tratamientos médicos como hemodiálisis, hemodiafiltración y hemofiltración requieren grandes cantidades de fluido médico estéril. Durante la hemo(dia)filtración, los pacientes son expuestos a hasta 150 l de fluido de sustitución, 3 veces a la semana, 52 semanas al año, lo que conduce a un elevado volumen de fluido inyectado directamente en la sangre del paciente. Es crucial, por lo tanto, que el fluido esté libre de sustancias inflamatorias perjudiciales como bacterias y endotoxinas.

Recientemente se ha reconocido que no solamente bacterias y endotoxinas, sino también sustancias inductoras de citocinas (CIS), cuando están presentes en la sangre humana, pueden causar consecuencias clínicas tales como estado de inflamación y daño endotelial (por ejemplo, Blood Purif 27 (2009) 81-85; Nephrol Dial Transplant 23 (2008) 3635-3642).

Los sistemas de suministro de fluido médico del estado de la técnica son capaces de producir fluido de diálisis para tratamientos de hemofiltración o fluido de sustitución para tratamientos de hemo(dia)filtración en línea, produciendo un fluido con 0 UFC/ml y concentraciones de endotoxinas de 0,03 UE/ml y menos, pero no son capaces de eliminar sustancias inductoras de citocinas (CIS) del fluido médico.

El documento WO 2008/053259 A1 desvela un aparato para hemo(dia)filtración que comprende un circuito de fluido desechable asociable a una máquina para preparación en línea de un fluido de diálisis y utilizable para realizar un tratamiento de hemodiafiltración con predilución y posdilución. La línea de suministro de fluido de sustitución del aparato comprende un ultrafiltro destinado a reducir la cantidad de endotoxinas en el fluido. El fluido de diálisis producido en línea es alimentado directamente al lado de dializado de un dispositivo de hemo(dia)filtración o alimentado a la línea de suministro de fluido de sustitución del aparato e infundido en el paciente posteriormente a la ultrafiltración.

El documento US 2005/0131331 A1 desvela sistemas de suministro de fluido médico capaces de realizar modos de aclaramiento pre- y/o posdilución. Se desvela un sistema de fluido médico que comprende tres filtros en serie sin una bomba intermedia colocada entre los filtros para eliminar bacterias y endotoxinas. Los dos primeros filtros son ultrafiltros reutilizables y el tercer filtro puede ser un microfiltro de un solo uso o un ultrafiltro reutilizable o de un solo uso.

El documento US 5 269 931 A desvela una membrana de polietersulfona semihidrófoba cargada catiónicamente microporosa que puede usarse para la filtración de fluidos, transferencias macromoleculares, electroforesis, métodos de transferencia (*blotting*), y similares.

El documento US 5 531 893 A desvela una membrana microporosa modificada por carga hidrófila que tiene una estructura reticulada de una red polimérica interpenetrante. La membrana se usa para aplicaciones de filtración, particularmente la filtración de agua ultrapura usada en la fabricación de chips informáticos.

El documento EP 1 710 011 A1 desvela una membrana de ultrafiltración capaz de retener ADN bacteriano y/o fragmentos de ADN bacteriano. Sin embargo, para conseguir tasas de filtración suficientes para los elevados volúmenes de fluido médico mencionados anteriormente, se requiere una elevada área superficial. Por lo tanto, la forma de la membrana tiene que modificarse mediante complejas tecnologías de producción tales como la formación de membranas de fibra hueca o plegado de las membranas.

El documento US 2003/0146156 desvela un sistema para eliminar agregados de proteínas de una solución de proteínas, en el que se hace pasar a la solución en primer lugar a través de una membrana microporosa cargada y posteriormente a través de una membrana de ultrafiltración.

Sumario

Es un objeto de la presente invención proporcionar un sistema de suministro de fluido médico capaz de producción en línea de un fluido médico, que es estéril y no pirógeno y también está libre de sustancias inductoras de citocinas (CIS).

Es también un objeto de la presente invención proporcionar un módulo de un solo uso para un sistema de suministro de fluido médico que es capar de eliminar sustancias inductoras de citocinas (CIS) de un fluido médico.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un proceso para la producción de un fluido médico estéril libre de bacterias, endotoxinas y sustancias inductoras de citocinas (CIS).

Se ha descubierto que la incorporación de una membrana microporosa cargada positivamente en un sistema para la producción en línea de fluido médico conduce a un fluido médico mejorado, dado que las sustancias inductoras de citocinas (CIS) son eliminadas del fluido.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una vista esquemática de un sistema de suministro de fluido médico de acuerdo con la invención que comprende tres filtros;

La figura 2 muestra una vista esquemática de otro sistema de suministro de fluido médico de acuerdo con la invención que comprende dos filtros;

La figura 3 muestra una versión de un módulo para eliminar sustancias inductoras de citocinas (CIS) de un fluido médico de acuerdo con la invención;

La figura 4 muestra otra versión de un módulo para eliminar sustancias inductoras de citocinas (CIS) de un fluido médico de acuerdo con la invención.

La figura 5 muestra una vista en despiece ordenado de un módulo de un solo uso de acuerdo con la invención que comprende una unidad de filtro para eliminar sustancias inductoras de citocinas (CIS) de un fluido médico, cámaras de expansión arterial y venosa, transductores de presión, un conducto tubular de bomba y una válvula.

La figura 6 muestra una vista en perspectiva de la placa de base del módulo mostrado en la figura 5.

La figura 7 muestra una vista en perspectiva de la cubierta de la carcasa del módulo mostrado en la figura 5.

Descripción detallada

La presente invención proporciona un sistema de suministro de fluido médico de acuerdo con la reivindicación 1 y un método para producir un fluido médico estéril de acuerdo con la reivindicación 13.

El sistema de suministro de fluido médico de la invención comprende al menos dos módulos de filtro (2, 3, 4) conectados en serie. El sistema comprende al menos un ultrafiltro y al menos un filtro microporoso, en el que el módulo de filtro final en la serie es un filtro microporoso que comprende una membrana laminar plana cargada positivamente que tiene un área superficial en el intervalo de 8 a 30 cm^2.

El sistema de la presente invención comprende una combinación de ultrafiltros y filtros microporosos. En general, los filtros microporosos difieren de los ultrafiltros en la capacidad de los diferentes filtros de eliminar objetos pequeños. En general, los ultrafiltros pueden eliminar objetos más pequeños que los filtros microporosos.

El término “ultrafiltro” tal como se usa en el presente documento incluye filtros que tienen un poro de membrana o diámetro o longitud de abertura de membrana de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 nm, que filtran eficazmente objetos tales como endotoxinas, virus y proteínas. En una realización preferida, los ultrafiltros usados en la presente invención tienen tamaños de poro en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 nm.

Estos ultrafiltros habitualmente tienen un área superficial de al menos 2,1 m^2. Son ejemplos disponibles en el mercado de dichos ultrafiltros los filtros Gambro U8000 y U9000. Las membranas usadas para dichos filtros se basan a menudo en polisulfona y polietersulfona. Estos ultrafiltros son productos multiusos para filtración de fluido médico que pueden usarse durante un periodo de hasta varias semanas y, por lo tanto, tienen que soportar ciertos ciclos de desinfección y elevadas temperaturas durante procedimientos de limpieza.

Para fines de la presente invención, la expresión “filtro microporoso” incluye filtros que tienen un poro de membrana o tamaño de poro de membrana de al menos 0,2 μm, que filtra eficazmente objetos, tales como levaduras, hongos,

bacterias y algunas proteínas. En una realización, los filtros microporosos usados en la presente invención tienen tamaños de poro en el intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 nm.

De acuerdo con la invención, la membrana microporosa cargada positivamente es una membrana laminar plana (14). Como alternativa, la membrana puede ser una membrana de fibra hueca y el módulo de filtro microporoso puede comprender una multitud de membranas de fibra hueca cargadas positivamente microporosas.

Una ventaja de la membrana microporosa cargada positivamente es que presenta una excelente retención de sustancias inductoras de citocinas (CIS) incluso aunque el área superficial de la membrana sea pequeña, y permite los elevados caudales de fluido requeridos para la producción en línea de fluido médico, por ejemplo, fluido de sustitución para hemo(dia)filtración. Esto permite que el módulo de filtro se miniaturice y prescinda de la necesidad de un tanque o depósito de contención para el fluido médico dentro del sistema.

En una realización, la membrana comprende polietersulfona. Otras opciones son Nylon o acetato de celulosa cargado en superficie.

Las cargas positivas pueden proporcionarse modificando la membrana añadiendo grupos de amonio cuaternario a su superficie. La modificación de la membrana puede conseguirse haciendo reaccionar al sustrato de la membrana con un agente de modificación de carga como polietilenimina-epiclorhidrina, tal como se muestra en el documento US 5269931 A. La modificación de la membrana también puede conseguirse mediante incorporación de un copolímero que comprende grupos de amonio cuaternario en el sustrato de la membrana, tal como se muestra en el documento US 5531893 A

Un ejemplo de una membrana laminar plana adecuada está disponible en el mercado con el nombre comercial PALL™ HP200.

Ejemplos de fluidos médicos que pueden prepararse con un sistema de acuerdo con la invención son fluido de diálisis ultrapuro y fluido de sustitución no pirógeno para hemo(dia)filtración. Otros ejemplos son fluidos de diálisis peritoneal, fluidos para laparoscopia, aplicaciones biotecnológicas, tales como separación de cultivos bacterianos de productos de síntesis de soluto, y usos similares.

Además, dichos fluidos pueden usarse en la fabricación de chips o para la exclusión de partículas de agua del proceso usada para la fabricación de chips.

La figura 1 muestra un ejemplo de un sistema de acuerdo con la invención que comprende tres módulos de filtro (2, 3, 4) conectados en serie, comprendiendo el primer módulo de filtro (2) un ultrafiltro, comprendiendo el segundo módulo de filtro (3) un ultrafiltro y comprendiendo el tercer módulo de filtro (4) un filtro microporoso, en el que el filtro microporoso comprende una membrana microporosa cargada positivamente. El tercer módulo de filtro es un dispositivo de un solo uso estéril y también sirve como barrera estéril antes de la infusión de fluido médico en el paciente. Pueden añadirse constituyentes (1) al fluido, por ejemplo concentrado de fluido de diálisis o electrolitos carbohidratos, fármacos, y similares. El fluido médico se prepara filtrando agua a partir de una unidad de OI (osmosis inversa) a través de un primer módulo de ultrafiltro (2), añadiendo constituyentes (1), y filtrando la solución resultante a través de un segundo módulo de ultrafiltro (3), seguido por filtración a través de un tercer módulo de ultrafiltro (4) que comprende una membrana microporosa cargada positivamente. El fluido médico resultante está listo entonces para ser administrado al paciente, por ejemplo mediante un circuito sanguíneo extracorporal (5).

La figura 2 muestra una vista esquemática de un sistema de suministro de fluido médico de acuerdo con la invención: el fluido médico se prepara filtrando agua a partir de una unidad de OI (osmosis inversa) a través de un primer módulo de ultrafiltro (2), añadiendo constituyentes (1), y filtrando la solución resultante a través de un segundo módulo de filtro (3) que comprende una membrana microporosa cargada positivamente. El fluido resultante se usa como fluido de diálisis en un circuito sanguíneo extracorporal (5).

En una realización de la invención, el módulo de filtro que comprende la membrana microporosa cargada positivamente es parte de un módulo de un solo uso. Una realización de dicho módulo de un solo uso se muestra en la figura 3. En esta realización, tanto la entrada (18) como la salida (19) están en el mismo lado de la carcasa. El fluido entre en el módulo desde la parte inferior (15) del filtro a través de un deflector (16), entra en la parte superior (11) del módulo, pasa la membrana de filtración (14) hasta la parte inferior (15) y sale a través de la salida (19). El módulo de filtro comprende un agujero de ventilación (12) equipado con una membrana de desaireación (13) en el extremo triangular de la parte superior (11) de la carcasa. Cuando el fluido pasa el agujero de ventilación (12), cualquier aire atrapado pasa por la membrana de desaireación (13) y es purgado a través del agujero de ventilación (12). La estructura de soporte de la membrana (17) proporciona soporte a la membrana de filtración (14). Ésta comprende canales para guiar el flujo de fluido a lo largo del módulo y un conducto colector de fluido lateral.

Otra realización de un módulo de filtro de un solo uso se muestra en la figura 4. En esta realización, la entrada (18) y la salida (19) están en lados diferentes de la carcasa. El fluido entra en el módulo de filtro desde la parte superior (11) y a continuación se filtra a través de una membrana de filtro (14). Cualquier are atrapado pasa por la membrana

de desaireación (13) y es purgado a través de las ranuras de ventilación (12). La parte inferior de la carcasa (15) comprende una estructura de soporte (17) para soportar la membrana y guiar al fluido hasta la salida (19) y para proporcionar una descarga uniforme del fluido.

En una realización, el módulo de filtro es parte de un sistema de casete similar al sistema de casete desvelado en el documento WO 2008/053259.

En una realización, el sistema de casete también comprende piezas funcionales adicionales tales como transductores de presión (21,22), segmentos de bomba (25, 27, 28), y válvulas (23, 24). Dicho sistema de casete es un módulo de un solo uso que incluye piezas de desgaste. Es fácil de manejar y reduce enormemente la necesidad de mantenimiento del sistema, dado que las piezas de desgaste del sistema son cambiadas de forma rutinaria con el módulo de un solo uso. También proporciona seguridad mejorada para el paciente, dado que proporciona un sistema estéril cerrado. Adicionalmente, el riesgo de contaminación o la formación de placa microbiana en piezas con geometrías complejas y trayectorias de flujo se elimina, cuando éstas están integradas en el sistema de casete de un solo uso.

El sistema de casete puede expandirse mediante un módulo que comprende una membrana de filtro microporosa cargada positivamente, estando dicho módulo incorporado directamente en la casete. Incorporando la membrana de filtro en la casete, el sistema de filtración se simplifica y la preparación en línea de fluido médico puede llevarse a cabo automáticamente después de montar la casete en la máquina e inicializar el proceso.

Una realización ejemplar de un módulo de un solo uso de acuerdo con la invención que incorpora las funciones de un sistema de casete se muestra en las figuras 5 a 7. El módulo comprende una unidad de filtro (A), compartimentos de expansión venoso (B) y arterial (C), transductores de presión (21, 22) que comprenden un primer (21) y un segundo (22) diafragma impermeable, un conducto tubular de bomba (25), y una válvula (23, 24). La placa de base (15) comprende aberturas de ensamblaje (20) para transductores de presión (21, 22), una estructura de soporte de la membrana (17) que también guía el flujo hacia la válvula (23, 24) que separa el compartimento del filtro (A) de la cámara de expansión venosa (B). La cubierta de la carcasa (11) comprende entradas (18, 26, 28, 30, 32) y salidas (27, 29, 31) para fluidos. Adicionalmente comprende ranuras de ventilación (12) equipadas con una membrana de desaireación (13) y una estructura de soporte de la membrana (17). El fluido médico entra en el compartimento del filtro (A) a través de la entrada (18) y es filtrado a través de la membrana de filtración (14). Cualquier aire atrapado en el fluido pasa por la membrana de desaireación (13) y es purgado a través de las ranuras de ventilación (12). Cuando la válvula (23, 24) formada por la cámara de válvula (23) y la clavija entallada (24) está abierta, el fluido entra en el compartimento de expansión venoso (B). La sangre que sale del dializador es alimentada al compartimento de expansión venoso (B) mediante la entrada (32), se entremezcla con el fluido médico, sale a través de la salida (31) y es bombeada de vuelta al paciente. La sangre arterial que sale del acceso vascular del paciente es alimentada al compartimento de expansión arterial (C) mediante la entrada (26), entra en el conducto tubular de bomba (25) a través de la salida (31), es bombeado al interior de la cámara superior del compartimento de expansión arterial (C) a través de la entrada (28) y es descargado a través de la salida (29) y a continuación al interior del dializador. Una línea de servicio (30) está provista para permitir la adición de fluidos, por ejemplo anticoagulantes, a la sangre arterial.

Una ventaja de los módulos de un solo uso es una mejora adicional de la seguridad del paciente, dado que sirve como barrera estéril antes de que el fluido que sale del filtro entre en la sangre del paciente.

En una realización, el módulo de filtración de un solo uso de la invención comprende una membrana microporosa laminar plana cargada positivamente hidrófila (14). En una realización, la membrana tiene un grosor de 100 a 180 μm, por ejemplo 100-140 μm, un tamaño de poro de aproximadamente 0,2 μm (por ejemplo de 0,18 a 0,22 μm), un área superficial de 8 a 30 cm^2, por ejemplo de 15 a 25 cm^2, de acuerdo con el flujo requerido junto con la caída de presión.

Si el área superficial es menor de 8 cm^2, la retención de sustancias inductoras de citocinas (CIS) podría ser insuficiente. Si el área superficial es mayor de 30 cm^2, el riesgo de una distribución de flujo no uniforme se vuelve grande y el diseño de una estructura de soporte, que es crítico para la membrana, es difícil para caudales elevados. El área superficial de la membrana tiene que seleccionarse para garantizar un nivel de garantía de esterilidad (SAL, por sus siglas en inglés) de 6 para el fluido médico.

En una realización, el sistema de suministro de fluido médico de acuerdo con la invención proporciona fluido médico a un caudal de 0 a 450 ml/min. En comparación, sistemas disponibles en el mercado solamente alcanzan caudales de aproximadamente 30 ml/min. El sistema puede proporcionar un volumen total de 150 l de fluido médico, que es el volumen máximo de fluido notificado para pre-/pos-hemodiafiltración y hemofiltración. Este volumen de fluido puede alcanzarse en 5-6 h.

La carcasa del módulo está hecha de un material polimérico que es biocompatible y adecuado para uso humano y cumple las especificaciones del producto del fabricante. Para control óptico y para control visual, por ejemplo para

bolsas de aire, durante el tratamiento, la carcasa preferentemente es transparente. Son ejemplos de materiales poliméricos adecuados policarbonato (PC), polietilentereftalato (PETG) y poliuretano (PUR).

La carcasa tiene una abertura de ventilación (12) equipada con una membrana de desaireación hidrófoba (13) para eliminar automáticamente aire del sistema durante el funcionamiento y evitar la oscilación de presión dentro del sistema. Un material adecuado para la membrana de desaireación (13) es politetrafluoroetileno (PTFE). La posición de la abertura de ventilación (12) y la membrana de desaireación (13) se selecciona para facilitar la eliminación de aire durante el tratamiento, es decir está preferentemente situada en una parte de la carcasa que está ubicada cerca de la parte superior del módulo durante el funcionamiento. El tamaño de la membrana de desaireación (13) tiene que seleccionarse de acuerdo con el volumen de aire que tiene que ser eliminado del sistema de suministro de fluido médico.

Pueden emplearse varias tecnologías para unir y sellar las dos partes (11, 15) de la carcasa. Los ejemplos de tecnologías de sellado utilizables son termosellado, soldadura térmica por contacto, soldadura por láser, soldadura ultrasónica, soldadura por RF o soldadura por fricción.

El diseño y la ubicación de la entrada (18) y la salida (19) dependen tanto de la distribución de flujo deseada como de la tecnología de producción a usar. Por ejemplo, usar un proceso de soldadura láser para unir y sellar las dos partes (11, 15) de la carcasa requeriría superficies planas para soldadura y adsorción de la luz láser.

La estructura de soporte de la membrana (17) sirve para dos fines: soporta la membrana de filtración (14) durante la filtración para evitar el estiramiento de la membrana debido a diferenciales de presión y otras causas, y garantiza una distribución de flujo uniforme y una descarga suave del líquido desde el filtro.

En una realización, la membrana de filtro (14) se sella en la carcasa del módulo de filtro mediante termosellado o soldadura térmica por contacto. Durante el proceso de sellado, el material polimérico de la carcasa se funde y penetra en la membrana de filtro (14) para proporcionar una junta adicional. Debido a su tamaño de poro, una membrana de filtro microporosa permite la penetración del fundido polimérico, mientras que los poros de una membrana de ultrafiltro serían demasiado pequeños. En una realización, la membrana de desaireación (13) se sella en la carcasa mediante soldadura por ultrasonidos. En otra realización, las membranas (13, 14) se grapan a la carcasa. En otra realización más, se emplean técnicas de unión usando materiales tales como materiales de unión por UV para fijar las membranas (13, 14) a la carcasa.

En otro aspecto de la presente divulgación que no es parte de la invención reivindicada, el sistema de suministro de fluido médico puede realizar funciones de suministro de fluido especial, tal como un cebador, una infusión en embolada y un retrolavado sanguíneo usando componentes de fluido en una disposición eficiente.

Esas funciones pueden comenzarse de forma manual o automática, por ejemplo, en el momento de la recepción de una señal procedente de un biosensor adecuado. En un ejemplo que implica HF/HDF, una válvula de dos vías está colocada en el circuito de fluido de terapia o dializado posdializador.

En una implementación, la válvula se usa para realizar una infusión en embolada, por ejemplo, para estabilizar al paciente que tiene una baja tensión arterial o es hipotenso. La cantidad de embolada puede predeterminarse o introducirse en el momento en que se necesita. En el momento de una entrada por un operador o una señal adecuada procedente de un sensor, una válvula de derivación en la línea de dializado aguas arriba está cerrada, de modo que el flujo normal al dializador se detiene. Una válvula ubicada aguas abajo del dializador también está cerrada, de modo que el dializador se separa del torrente sanguíneo que está fluyendo a través de la derivación. El fluido se infunde en la derivación y entra en el torrente sanguíneo del paciente. Después de que la cantidad de embolada se ha suministrado, la válvula se cierra y se permite que la tensión arterial del paciente se estabilice y a continuación se reanuda la terapia normal. La cantidad del volumen de embolada es predeterminada o establecida por el operador en el momento de iniciar la función de embolada.

El sistema anterior también es adecuado para realizar un retrolavado con fluido de sustitución al final de la terapia para lavar la sangre que queda en el circuito extracorporal de vuelta al paciente. La característica de retrolavado, como el volumen de embolada, puede iniciarse automáticamente. Una cantidad de solución de retrolavado puede estar preestablecida o establecerse en el momento del procedimiento. La bomba de fluido de sustitución suministra la cantidad de retrolavado programada para retrolavar el circuito extracorporal al paciente. La máquina está configurada para alertar al operador cuando el retrolavado esté completo.

Obviamente, los procedimientos se realizan en diferentes momentos durante la terapia, dado que los diferentes procedimientos son para fines diferentes. La función de embolada, tal como se ha descrito anteriormente, se inicia de forma manual o automática cuando el paciente parece haberse vuelto o se está volviendo hipotenso. El retrolavado sanguíneo se realiza al final del tratamiento para empujar a cualquier sangre que quede en el sistema de vuelta al paciente.

La característica de cebado funciona usando el aparato descrito anteriormente para las características de embolada y retrolavado para cebar el circuito extracorporal antes de la terapia. El cebado incluye un volumen de fluido, tal como dializado, que es suministrado al comienzo de la terapia para eliminar aire del circuito extracorporal. La cantidad o el volumen puede predeterminarse antes del comienzo de la terapia. Como alternativa, la cantidad o el volumen se suministra hasta ya no hay aire presente en el circuito extracorporal.

Se entenderá que las características mencionadas anteriormente y las descritas en lo sucesivo pueden usarse no solamente en la combinación especificada sino también en otras combinaciones o por sí mismas, sin alejarse del alcance de la presente invención.

La presente invención se describirá a continuación en más detalle en los ejemplos a continuación. Debe entenderse que los ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención y son simplemente una ilustración de una realización preferida de la invención.

Ejemplos

La aptitud de diferentes configuraciones de filtro para la producción de fluido médico estéril que está libre de sustancias inductoras de citocinas se puso a prueba. Se usaron soluciones de ADNmc (ADN monocatenario) como sistema modelo para fluidos médicos y se determinó la retención de ADNmc dentro del sistema. El ADNmc usado era 5' TCg ACT CTC gAg CgT TCT T; 19-méro, PM: 5750 Da (TIB MOLBIOL GmbH, 12103 Berlín, Alemania).

Para preparar la solución de prueba, se añadieron concentrado para diálisis (D242 10 L, Gambro) y concentrado de bicarbonato para hemodiálisis (D200 10 L, Gambro) a agua de OI. La solución se calentó a 37℃ y se filtró con un ultrafiltro U8000S (Gambro). Se añadió una solución madre que contenía ADNmc y la concentración de ADNmc en la solución de prueba se ajustó a 1.000 ng/ml.

El dispositivo de filtro respectivo se perfundió con la solución de prueba a 37℃ usando el caudal indicado en el ejemplo de funcionamiento individual. Se recogieron periódicamente muestras del filtrado y la concentración de ADNmc en el filtrado se determinó usando un kit de cuantificación de ADNmc OliGreen® (Molecular Probes, Inc., Eugene, Oregón, EE. UU.).

Ejemplo 1

La retención de ADNmc por una membrana laminar plana cargada positivamente (Supor® HP-200, Pall Corporation, Port Washington, NY, EE. UU.) que tenía un tamaño de poro de 0,2 μm se puso a prueba mediante filtración frontal de la solución de prueba.

a) 1.000 ml de la solución de prueba se filtraron a un caudal de 20 ml/min a través de una membrana que tenía un área superficial de 9,8 cm^2. Se tomaron muestras de filtrado después de la filtración de 100 ml, 250 ml, 500 ml, 750 ml, 1.000 ml, y de la mezcla de filtrado. La concentración de ADNmc en todas las muestras estaba por debajo del límite de detección de 1.250 pg/ml.

b) 1.100 ml de la solución de prueba se filtraron a un caudal de 450 ml/min a través de una membrana que tenía un área superficial de 25 cm^2. Se tomaron muestras de filtrado después de la filtración de 500 ml, 1.000 ml, y de la mezcla de filtrado. La concentración de ADNmc en todas las muestras estaba por debajo del límite de detección de 1,250 pg/ml.

Ejemplo 2 (comparativo)

La retención de ADNmc por una membrana laminar plana microporosa no cargada (Supor® 200, Pall Corporation, Port Washington, NY, EE. UU.) que tenía un tamaño de poro de 0,2 μm y un área superficial de 9,8 cm^2 se puso a prueba mediante filtración frontal de 1.000 ml de la solución de prueba a un flujo de 20 ml/min. Se tomaron muestras de filtrado después de la filtración de 100 ml, 250 ml, 500 ml, 750 ml, 1,000 ml, y de la mezcla de filtrado. La concentración de ADNmc en todas las muestras era igual a la concentración de ADNmc en la solución de prueba.

Ejemplo 3 (comparativo)

La retención de ADNmc en un mini-módulo que contenía membranas de ultrafiltración de fibra hueca cargadas positivamente que tenían un área superficial total de 360 cm^2 se puso a prueba mediante filtración frontal de la solución de prueba.

3.000 ml de la solución de prueba se filtraron a un caudal de 14 ml/min. Se tomaron muestras de filtrado después de la filtración de 500 ml, 1.000 ml, 1.500 ml, 2.000 ml, 2.500 ml, 3.000 ml, y de la mezcla de filtrado. Se determinó que la concentración de ADNmc en las muestras era de 3,1 ng/ml, 3,5 ng/ml, 2,4 ng/ml, 2,8 ng/ml, 2,1 ng/ml, 2,6 ng/ml, y 2,1 ng/ml, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de suministro de fluido médico que es capaz de producción en línea de un fluido médico que es estéril, no pirógeno y está libre de sustancias inductoras de citocinas, y capaz de proporcionar fluido médico a un caudal de 0 a 450 ml/min, que comprende al menos dos módulos de filtro (2, 3, 4) conectados en serie, al menos un módulo de filtro que comprende un ultrafiltro y al menos un módulo de filtro que comprende un filtro microporoso, caracterizado por que el módulo de filtro final en la serie comprende un filtro microporoso, en el que el filtro microporoso comprende una membrana laminar plana cargada positivamente (14) que tiene un área superficial en el intervalo de 8 a 30 cm^2.

2. El sistema de la reivindicación 1, en el que la membrana microporosa cargada positivamente tiene un grosor de 100 a 180 μm.

3. El sistema de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la membrana microporosa cargada positivamente tiene un tamaño de poro de 0,18 a 0,22 μm.

4. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la membrana microporosa cargada positivamente comprende polietersulfona.

5. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el módulo de filtro que comprende un filtro microporoso es un módulo de filtración de un solo uso.

6. El sistema de la reivindicación 5, en el que el módulo de filtración de un solo uso comprende una carcasa (11, 15), una membrana laminar plana cargada positivamente (14) dispuesta dentro de la carcasa, y una abertura de ventilación (12) equipada con una membrana de desaireación (13).

7. El sistema de la reivindicación 6, en el que la entrada (18) y la salida (19) del módulo de filtración de un solo uso están ubicadas en el mismo lado de la carcasa (11, 15).

8. El sistema de la reivindicación 6, en el que la entrada (18) y la salida (19) del módulo de filtración de un solo uso están ubicadas en lados opuestos de la carcasa (11, 15).

9. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que el módulo de filtración de un solo uso comprende además válvulas (23, 24).

10. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que el módulo de filtración de un solo uso comprende además transductores de presión (21, 22).

11. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en el que el módulo de filtración de un solo uso comprende además segmentos de bomba (25, 27, 28).

12. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en el que el módulo de filtración de un solo uso comprende además compartimentos de expansión venoso (B) y arterial (C).

13. Un método de uso del sistema de la reivindicación 1 para producir un fluido médico estéril libre de bacterias, endotoxinas y sustancias inductoras de citocinas, que comprende las etapas de filtrar el fluido médico a través de una membrana de ultrafiltración y posteriormente a través de una membrana microporosa cargada positivamente.

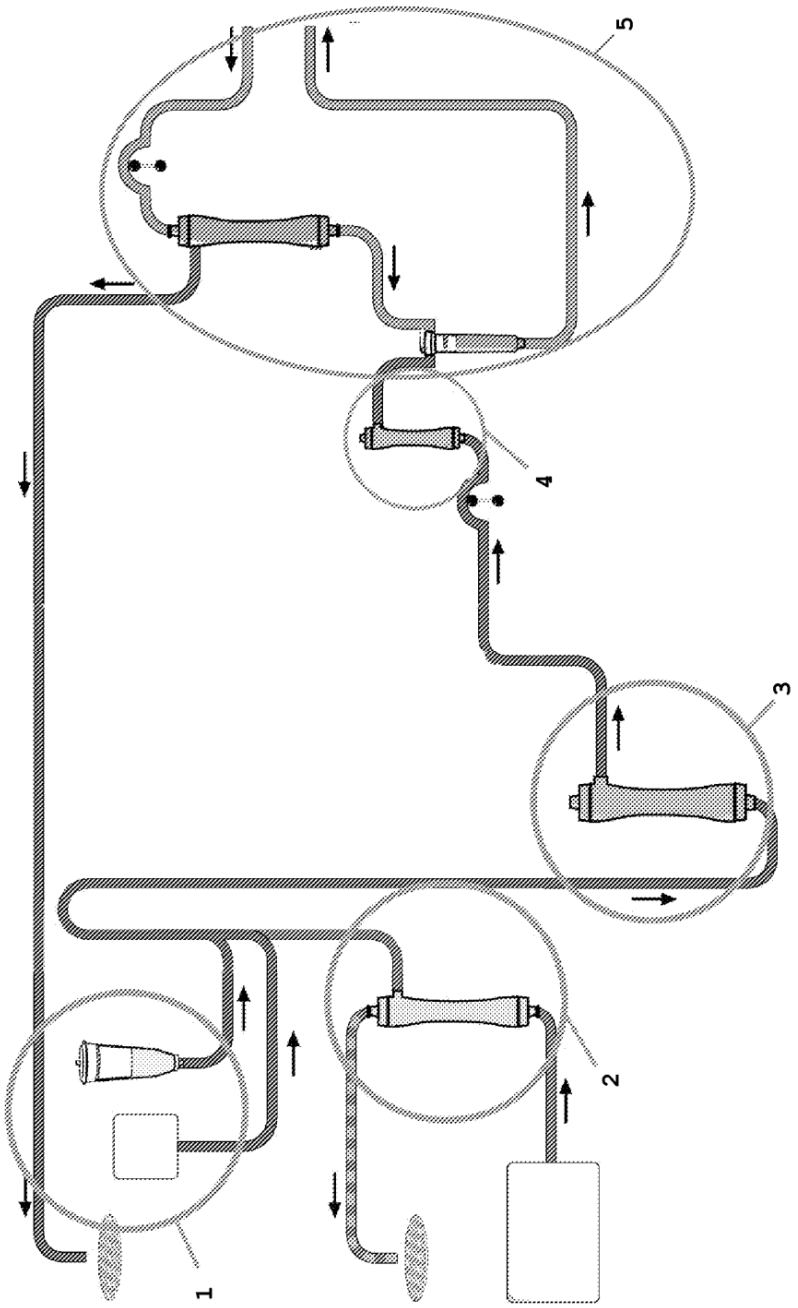

Fig. 1

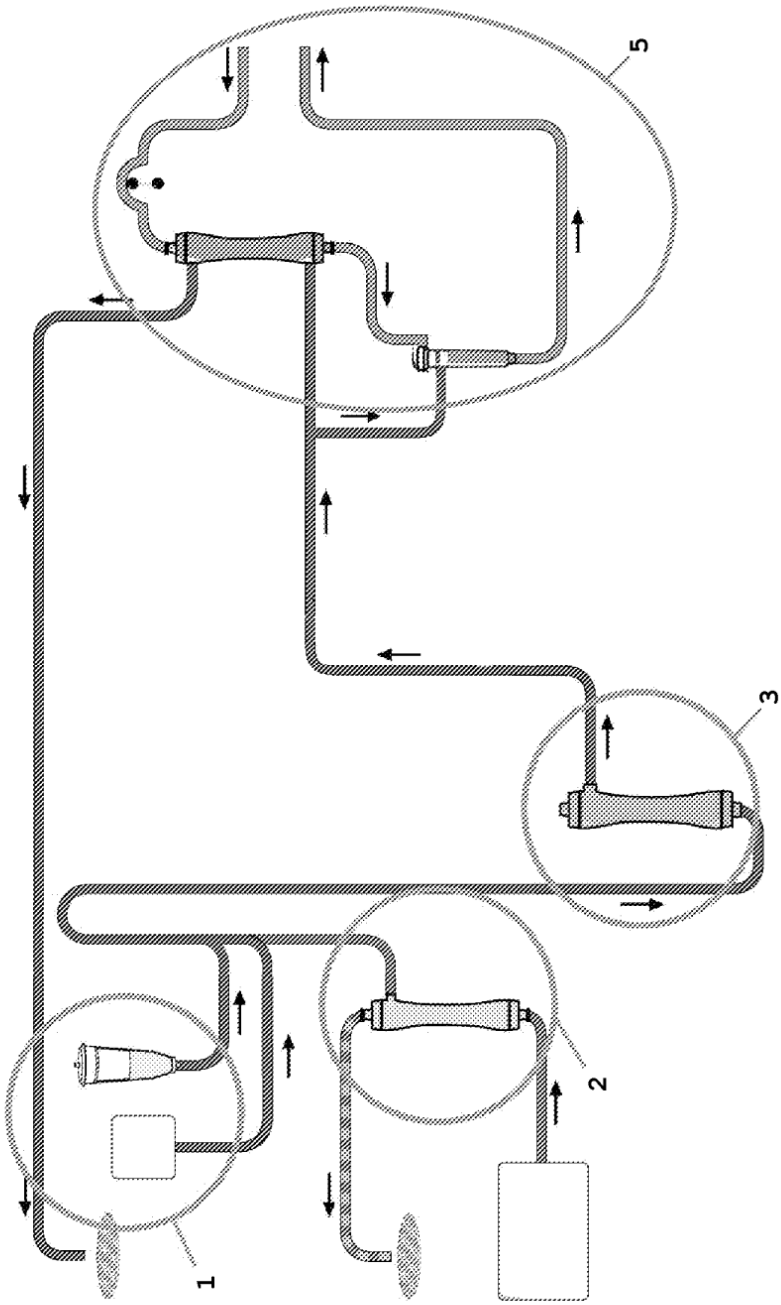

Fig. 2

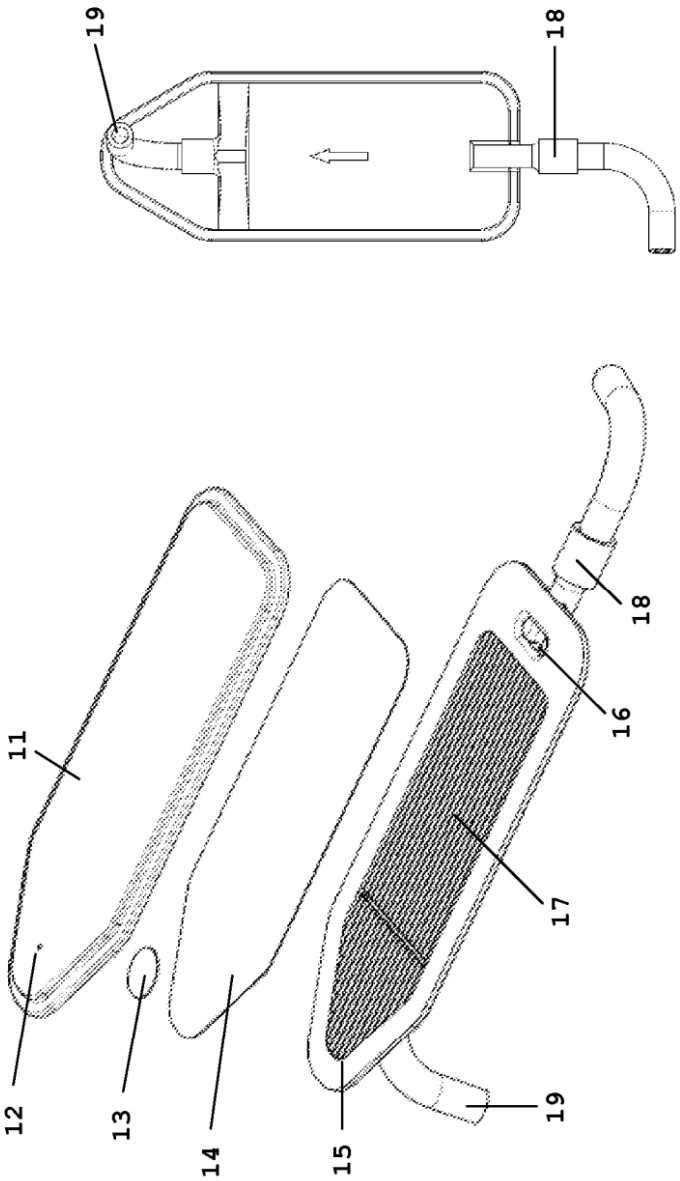

Fig. 3

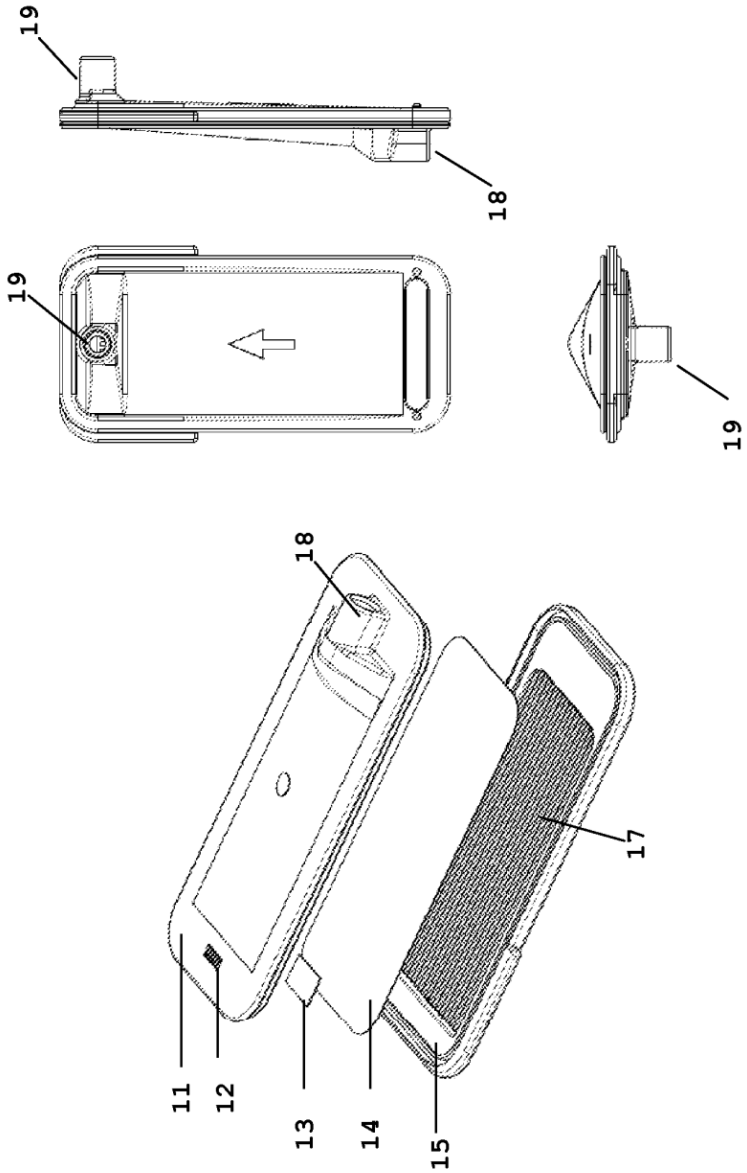

Fig. 4

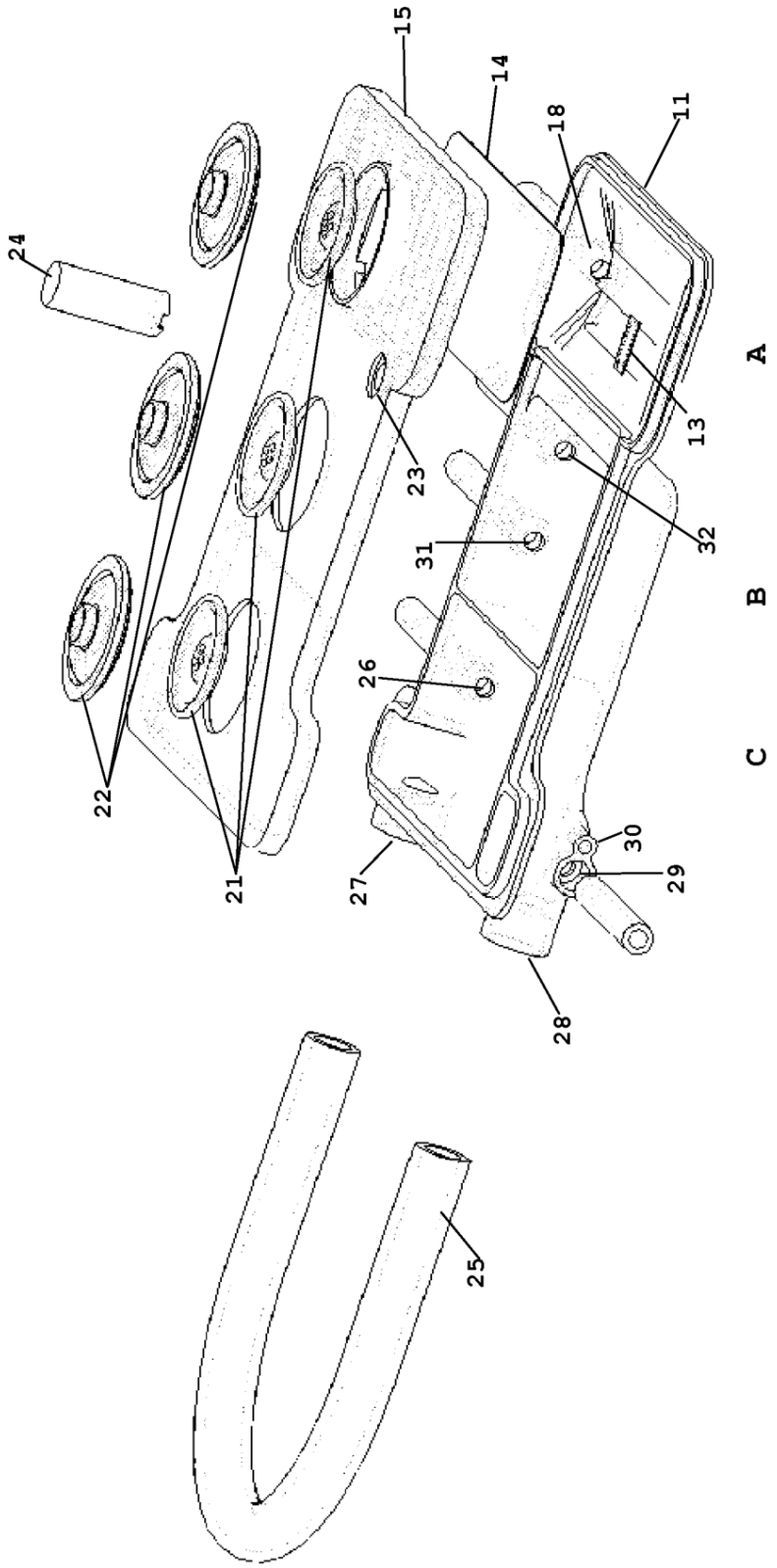

Fig. 5

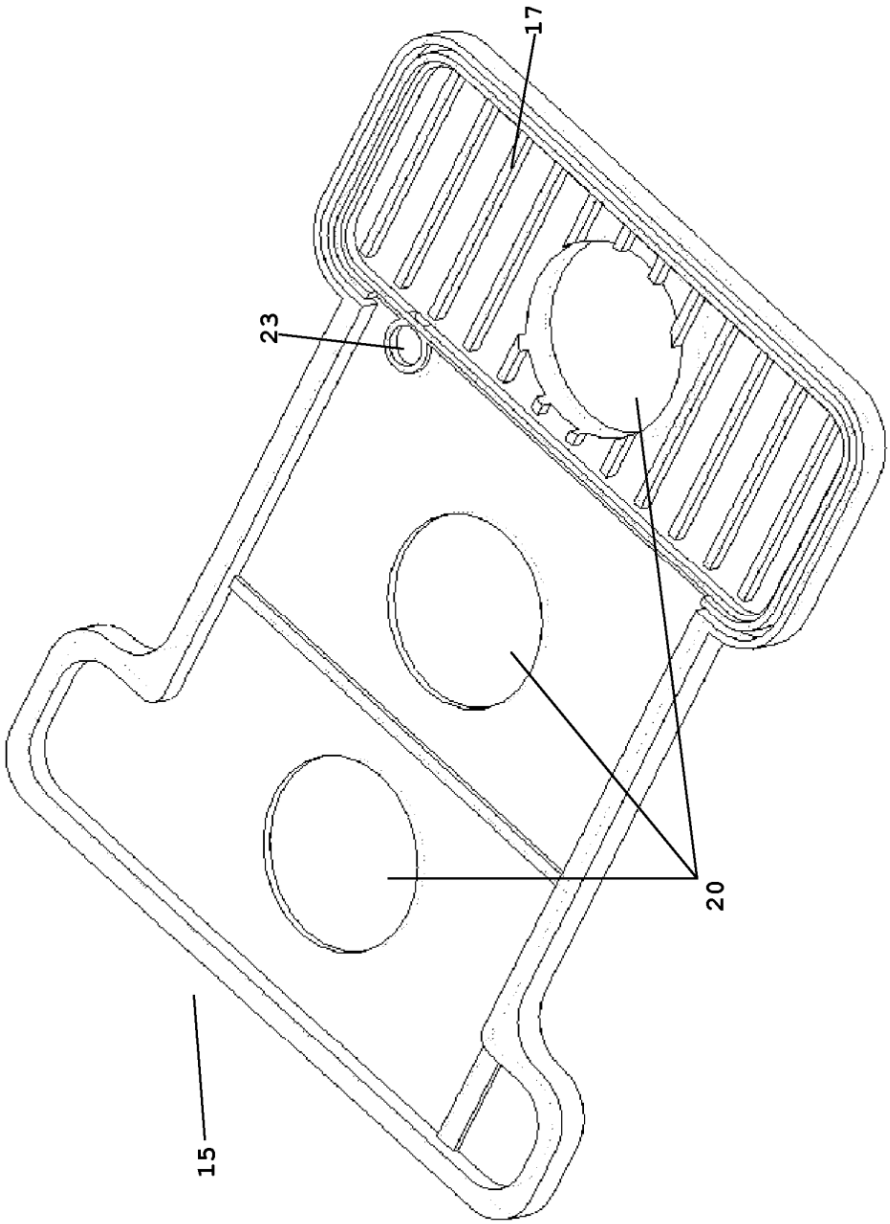

Fig. 6

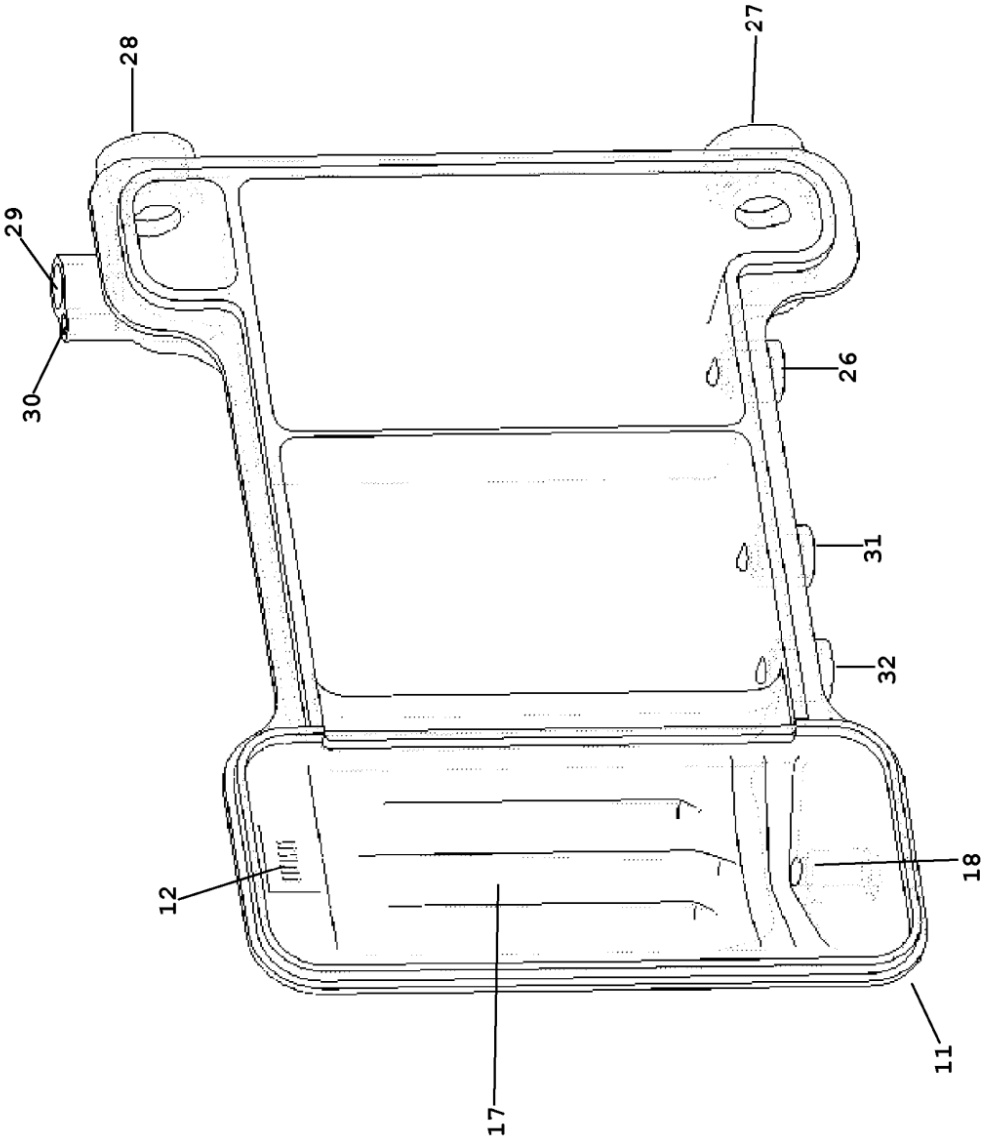

Fig. 7