

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 258**

51 Int. Cl.:

A61M 1/16 (2006.01)

B65B 55/02 (2006.01)

A61L 2/08 (2006.01)

B01D 67/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2005** **E 05820333 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016** **EP 1834655**

54 Título: **Paquete hemopurificador y proceso para producir el mismo**

30 Prioridad:

22.12.2004 JP 2004371542

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

22.07.2016

73 Titular/es:

**NIPRO CORPORATION (100.0%)
9-3, HONJO-NISHI 3-CHOME, KITA-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 531-8510, JP**

72 Inventor/es:

**MABUCHI, KIMIHIRO;
MONDEN, NORIKO;
KATO, NORIAKI;
HATAKEYAMA, YUUKI;
SUNOHARA, TAKASHI y
MASUDA, TOSHIAKI**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 578 258 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

Paquete hemopurificador y proceso para producir el mismo

La presente solicitud reivindica la prioridad con base en la Solicitud de Patente Japonesa N. 2004-371542. El contenido de esa solicitud se incorpora aquí como referencia a la misma en su totalidad.

5 La presente invención se relaciona con un paquete purificador de sangre y un proceso para manufacturar el mismo. En particular, la presente invención es pertinente a un paquete purificador de sangre altamente confiable en seguridad en uso para hemocatarsis, puesto que las cantidades de eluidos de su purificador de sangre, atribuidas al deterioro de los materiales de membranas de separación selectivamente permeables que constituyen el purificador de sangre, son más pequeñas. La presente invención también se relaciona con un proceso para manufacturar el mismo.

10 En hemocatarsis para terapia de fallo renal, etc., los purificadores de sangre tales como hemodializadores, hemofiltros y hemodialfiltros, los cuales comprenden membranas de diálisis o membranas de ultrafiltración como separadores, se utilizan ampliamente con el fin de eliminar sustancias tóxicas de la orina y productos residuales en la sangre. Las membranas de diálisis y las membranas de ultrafiltración como separadores son hechos de materiales naturales tales como células o derivados de la misma (por ejemplo, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, etc.) o polímeros sintéticos tales como polisulfona, polimetilmetacrilato, poliacrilonitrilo, etc. La importancia de los purificadores de sangre que comprenden membranas de separación permeables selectivamente del tipo de fibra hueca como separadores es muy alta en el campo de los dializadores, a la vista de las ventajas de las mismas tales como la reducción de la cantidad de sangre extracorpórea circulada, alta eficiencia para la eliminación de sustancias indeseadas en la sangre, y alta productividad de los módulos de manufactura.

15 Cuando se utiliza el purificador de sangre anterior como hemodializador, es necesario esterilizar perfectamente el purificador de sangre antes del uso. Para esta esterilización, se emplea formalina, gas de óxido de etileno, vapor a alta presión o exposición a un rayo radiactivo tal como rayos γ o un rayo de electrones, cada uno de los cuales exhibe su efecto individual. Entre estos, se emplea preferiblemente la esterilización por exposición a un rayo radioactivo o a un rayo de electrones porque un objeto en un paquete tal puede ser sometido directamente a un tratamiento de esterilización, y porque el efecto de esterilización de este método es excelente.

20 Sin embargo, es sabido que las membranas de separación selectivamente permeables para uso en tal purificador de sangre y un adhesivo, etc., para uso en la fijación de tales membranas tiende a deteriorarse debido a la exposición a un rayo radiactivo o a un rayo de electrones. Bajo tales circunstancias, hay métodos propuestos para esterilizar purificadores de sangre a las que previenen el deterioro de las membranas, adhesivos, etc. Por ejemplo, se usa un método para inhibir el deterioro de membranas de fibra hueca debido a la exposición a rayos γ manteniendo las membranas de fibra hueca en estado húmedo (cf. Literatura de Patente 1). Sin embargo, este método tiene los siguientes problemas: el peso del purificador de sangre se incrementa inevitablemente puesto que es necesario mantener las membranas de fibra hueca en un estado húmedo, lo cual lleva a desventajas en transporte y manipulación de la misma; o las membranas de fibra hueca tienden a explotar o se deterioran bajo tales condiciones severamente frías de tal manera que el agua que se utiliza para humectar las membranas se congela. Adicionalmente, la preparación de una gran cantidad de agua esterilizada es uno de los factores de costes más altos. Adicionalmente, hay un posible riesgo de proliferación de bacterias en un intervalo de tiempo muy corto entre la terminación del empaque y el inicio de la esterilización, puesto que las membranas de fibra hueca se mantienen intencionalmente en un estado húmedo lo que facilita la proliferación de bacterias. Como resultado, toma un tiempo largo esterilizar completamente el purificador de sangre manufacturado de esta manera, e indeseablemente, tal desventaja induce un coste más alto y seguridad pobre.

25 Para evitar el estado húmedo en las membranas de fibra huecas y para inhibir el deterioro en las mismas debido a la exposición a un rayo radioactivo, un agente protector para la esterilización tal como glicerina, polietilenglicol, etc., está contenido dentro de las membranas de fibra hueca, y tales membranas de fibra hueca en un estado seco son expuestas a rayos γ (cf. Literatura de Patente 2). Sin embargo, este método sufre de los siguientes problemas debido al agente protector contenido en las membranas de fibra hueca: esto es, es difícil suprimir el contenido de humedad de las membranas de fibra hueca inferior; el agente protector tiende a deteriorarse debido a la exposición a rayos γ ; y es necesario retirar el agente protector lavando las membranas de fibra hueca justo antes del uso.

30 Se divulga un método para resolver los problemas antes discutidos (cf. Literatura de Patente 3). De acuerdo con este método, las membranas de fibra hueca de las cuales el contenido de humedad no es más alto que 5% son expuestas a un rayo radiactivo bajo una atmósfera ambiente de no más de 40% de humedad relativa para su esterilización. Este método es efectivo para resolver los problemas anteriores y para clarificar un criterio para la prueba regulada en los estándares aprobados para la manufactura de dispositivos de riñones artificiales tipo dializador: esto es, la absorbancia UV (a una longitud de 220 a 350 nm) de un extracto de las membranas de fibra hueca es inferior a 0.1. Sin embargo, esta Literatura de Patente no describe o sugiere nada acerca de los siguientes problemas: cierta influencia de la atmósfera ambiente (oxígeno y agua) alrededor de las membranas de fibra hueca

(o módulos de membrana de fibra hueca) durante el almacenamiento de las mismas actúan para deteriorar (u oxidar y descomponer) los materiales de las membranas de fibra hueca; y la absorbancia UV del extracto (o la cantidad de un eluido) de las membranas de fibra hueca tiende a incrementarse con el tiempo debido al deterioro de los materiales de las membranas de fibra hueca.

5 Entre tanto, se divulga un método para suprimir el componente insoluble de los materiales de las membranas de fibra hueca a no más de 10% en peso exponiendo las membranas de fibra hueca a rayos γ y con su contenido de humedad mantenido a no más de 10% en peso (cf. Literatura de Patente 4). Se describe en esta Literatura de Patente que la cantidad de un polímero hidrofílico que es extraído de las membranas utilizando una solución de etano, acuosa al 40% no es mayor de 2.0 mg/m² por 1 m² del área de una superficie de la membrana en su lado que
10 está en contacto con un fluido tratado.

Los presentes inventores han estudiado de manera intensa con el fin de mejorar los métodos de esterilización descritos más arriba mediante la exposición a un rayo activo o a un rayo de electrones. Como resultado, han encontrado que el método de esterilización por exposición a un rayo radiactivo o a un rayo de electrones induce la formación de peróxido de hidrógeno el cual no puede ser detectado por la espectrometría de absorción UV
15 convencional anterior. Como resultado de este hallazgo, se encuentra que un polímero hidrofílico es extraído por el método de extracción anterior. Mientras que el mecanismo para formar peróxido es de origen desconocido, puede suponerse lo siguiente: el deterioro de los materiales base de membranas de separación selectivamente permeables es inducida en la presencia de peróxido de hidrógeno; el peróxido de hidrógeno tiene una influencia en el incremento de la cantidad de un eluido de las membranas, lo cual es detectado por la absorbancia UV anterior; y la cantidad de peróxido de hidrógeno misma tiende a incrementarse con el tiempo, lo cual acelera adicionalmente el deterioro de los materiales para incrementar por lo tanto las cantidades de extractos conocidos de las membranas. De acuerdo
20 con lo anterior, se sabe que se requiere de un control estricto para la exposición de las membranas de fibra hueca al rayo radiactivo o al rayo de electrones para el almacenamiento subsecuente de las membranas de fibra hueca con el fin de asegurar seguridad como purificador de sangre.

25 Entre tanto, la Literatura de Patente 3 y la Literatura de Patente 4 no refieren la formación de peróxido de hidrógeno durante el almacenamiento de membranas de fibra hueca y módulos de membrana de fibra hueca, o a una absorbancia (o un eluido) que tiende a incrementarse con el tiempo después de la exposición a rayos γ , o a un incremento en la cantidad de polímero hidrofílico (polivinil pirrolidona) en un extracto de las membranas utilizando una solución de etanol acuosa al 40%. La Literatura de Patente 4 no hace referencia a la influencia de una humedad de una atmósfera ambiental alrededor de las membranas de fibra hueca, la cual se da sobre el deterioro de los
30 materiales de las membranas de fibra hueca.

Para evitar el deterioro de los materiales de base de los dispositivos médicos atribuible a la presencia de oxígeno, se sabe que los dispositivos médicos son sellados en medios de empaque hechos de materiales impermeables al oxígeno, junto con consumidores de oxígeno, y luego son expuestos a rayos radiactivos, y también se divulga que este método puede ser aplicado a purificadores de sangre (cf. Literatura de Patente 5, Literatura de Patente 6 y
35 Literatura de Patente 7).

El deterioro de las membranas de fibra hueca debido a la exposición a la radiación anterior en la presencia de consumidores de oxígeno es acompañado por olores (descritos en la Literatura de Patente 5), un descenso en la resistencia o rendimiento en la diálisis de los materiales de base (descritos en la Literatura de Patente 6) o un
40 descenso en la resistencia a los materiales de base o la formación de aldehídos (descritos en la Literatura de Patente 7). Sin embargo, ninguna de estas Literaturas de Patentes hace referencia a un incremento en la cantidad del extracto anterior. Adicionalmente, ninguna de estas Literaturas de Patente se refiere a la concentración de oxígeno en el paquete bajo la exposición a radiación, y tampoco a la importancia del contenido de humedad de las membranas de separación selectivamente permeables y a la humedad de la atmosfera ambiente.

45 Adicionalmente, se describe que un material para la bolsa de empaque para uso en el método de esterilización del purificador de sangre por medio de exposición a la radiación en un sistema que utiliza los consumidores de oxígeno anteriores es importante para tener una impermeabilidad a gases, particularmente oxígeno. Sin embargo, no se hace referencia a la permeabilidad a la humedad de tal material.

Las Literaturas de Patente 8 y 9 divulgan módulos de membrana de fibra hueca que pueden mostrar cantidades disminuidas de polímeros hidrofílicos y los cuales no utilizan fluido de llenado, desplazando las atmósferas internas de los módulos de membrana de fibra hueca con gases inertes. Sin embargo, las concentraciones de oxígeno en las atmósferas para la esterilización de los módulos de membrana de fibra hueca son altas, y por lo tanto, es imposible
50 inhibir completamente el deterioro y descomposición de los materiales de las membranas de fibra hueca bajo las exposiciones a radiación. Consecuentemente, las cantidades de eluidos de los módulos de membrana de fibra hueca no pueden ser reducidas, y surge un problema adicional de que la biocompatibilidad de las membranas se hace pobre puesto que los materiales de las membranas son entrecruzados por las exposiciones a la radiación.

La Literatura de Patente 10 divulga una técnica para sellar un módulo de membrana de separación de fluidos en una

bolsa de empaque. De acuerdo con esa Literatura de Patente, el módulo de membrana de separación de fluidos y la bolsa de empaques son llenados con agua desaireada antes del almacenamiento del módulo de membrana de separación de fluidos empacado en la bolsa de empaque, y la bolsa de empaque está hecha de un material capaz de expulsar aire de tal manera que selle el módulo de membrana. Está técnica está prevista para evitar que las membranas de separación de fluidos se sequen parcialmente debido a la gasificación del aire causada por un cambio en la temperatura de la atmósfera durante el almacenamiento de las membranas de separación de fluidos. Sin embargo, en esta técnica, no se presta atención a un incremento en el coste de transporte atribuido al peso incrementado del paquete o a la proliferación de bacterias durante el almacenamiento de las membranas.

Literatura de Patente 1: JP-B-55-23620

10 Literatura de Patente 2: JP-A-8-168524

Literatura de Patente 3: JP-A-2000-288085

Literatura de Patente 4: JP-A-2001-205057

Literatura de Patente 5: JP-A-62-74364

Literatura de Patente 6: JP-A-62-204754

15 Literatura de Patente 7: WO98/58842

Literatura de Patente 8: JP-A-2001-170167

Literatura de Patente 9: JP-A-2003-245526

Literatura de Patente 10: JP-A-2004-195380

20 Son objetivos de la presente invención proveer un paquete purificador de sangre que muestre menores cantidades de eluidos a partir de su purificador de sangre, particularmente de los materiales de membranas de separación selectivamente permeables, siendo atribuidos los eluidos al deterioro de los mismos materiales e incrementos en cantidades con el tiempo después de la exposición a un rayo radioactivo y/o un rayo de electrones, y el cual es por lo tanto altamente confiable en seguridad en el uso para hemocatarsis, y proveer un proceso para la manufactura de los mismos.

25 La invención está definida por las reivindicaciones anexas.

La presente invención se relaciona con un paquete purificador de sangre que se obtiene empacando un purificador de sangre que comprende membranas de separación selectivamente permeables como componente principal, y que está caracterizado porque el purificador de sangre esta empacado y sellado junto con un consumidor de oxígeno en un material de empaque capaz de excluir aire y vapor de agua externos, bajo una condición de humedad relativa de por encima de 40% de humedad relativa a 25°C.

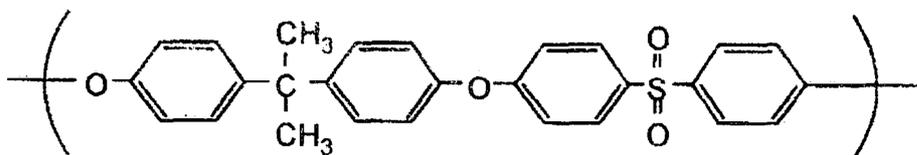
La presente invención también se relaciona con un proceso para manufactura de un paquete purificador de sangre obtenible empacando un purificador de sangre que comprende membranas de separación selectivamente permeables como componente principal, y este proceso incluyó una etapa de esterilizar el purificador de sangre que es sellado junto con un consumidor de oxígeno de un material de empaque bajo una atmósfera interna de una humedad relativa de por encima de 40% de humedad relativa a 25°C dentro del material de empaque.

La confiabilidad del purificador de sangre de la presente invención en seguridad para uso en hemocatarsis se mejora marcadamente, puesto que hace posible inhibir la formación de diversos extractos del purificador de sangre que son atribuidos al deterioro de los materiales del purificador de sangre, particularmente el deterioro de membranas de separación selectivamente permeables y que tienden a incrementarse en cantidad con el tiempo después de la esterilización del purificador de sangre.

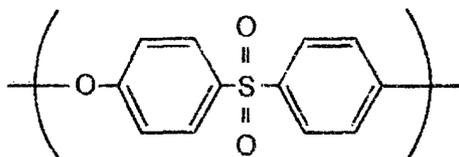
Preferiblemente, las membranas de separación selectivamente permeables que van a ser usadas en la presente invención comprenden un polímero hidrófobo que contiene un polímero hidrofílico. Como materias primas para el polímero hidrófobo que se va a utilizar en la presente invención, hay preferiblemente polímeros basados en celulosa tales como celulosa regenerada, acetato de celulosa y triacetato de celulosa, polímeros basados en polisulfona tales como polisulfona y poliétersulfona, poliacrilonitrilo, metacrilato de polimetilo, copolímeros de etileno-alcohol vinílico, etc. Entre ellos los polímeros basados en celulosa y los polímeros basados en polisulfonas son preferibles, puesto que su uso facilita la manufactura de membranas de separación selectivamente permeables que tienen una

5 permeabilidad al agua de 150 mL/m²/mm de Hg o más. El diacetato de celulosa y el triacetato de celulosa son preferibles entre los polímeros basados en celulosa, puesto que su uso hace fácil reducir el espesor de las membranas. El polímero basado en polisulfona representa el nombre genérico de resinas que tienen enlaces sulfona, y ejemplos de los mismos incluyen preferiblemente, pero no se limitan a, resinas de polisulfona y resinas de poliétersulfona que tienen unidades repetitivas de las siguientes fórmulas, las cuales son disponibles comercialmente con facilidad:

[Fórmula química 1]



[Fórmula química 2]



10 Ejemplos del polímero hidrofílico para ser usado en la presente invención incluye materiales tales como polietilen glicol, alcohol polivinílico, carboximetil celulosa, polivinil pirrolidona, etc., los cuales forman estructuras de separación en microfases con los polímeros hidrófobos en soluciones. En cuanto a seguridad y costes, se prefiere el uso de polivinil pirrolidona. Es preferible utilizar polivinil pirrolidona que tenga un peso molecular más alto de, preferiblemente de 10000 (por ejemplo K-15 de BASF) a 1200000 (por ejemplo K-90 de BASF), más preferiblemente de 100000 a 1200000, todavía más preferiblemente de 250000 a 1200000, todavía aún más preferiblemente de 450000 a 1200000, particularmente de 600000 a 1200000.

20 Como membranas de separación selectivamente permeables de la presente invención, pueden utilizarse bien sea membranas planas o membranas de fibra hueca. Sin embargo, son preferibles las membranas de fibra hueca, puesto que el área de membrana por volumen de un purificador de sangre puede ser incrementado, de tal manera que un purificador de sangre compacto que tenga una eficiencia de diálisis más alta puede ser obtenido utilizando membranas de fibra hueca.

25 Las membranas de separación selectivamente permeables y el purificador de sangre de la presente invención pueden ser manufacturados por proceso conocidos. Por ejemplo las membranas de separación selectivamente permeables de tipo de fibra hueca se manufacturan extrudiendo una solución formadora de membrana desde la porción de funda de un hilador hueco doble y extrudiendo una solución de inyección interna la cual debe mantener las porciones huecas de las membranas, desde la porción nuclear del hilador, seguido por inmersión de las membranas de fibra hueca semisólidas extrudidas en un fluido de solidificación. Preferiblemente, las membranas de fibra hueca manufacturadas por este método deberían tener diámetros internos de 130 a 280 μm y espesores de 10 a 70 μm.

35 Por ejemplo, el purificador de sangre de la presente invención es manufacturado insertando un haz de las membranas de fibra hueca anteriores en una carcasa para el purificador de sangre, vertiendo un agente de encapsulamiento tal como poliuretano en ambos extremos del haz de membrana de tal manera que selle ambos extremos de la misma, cortando un exceso del agente de encapsulamiento de ambos extremos de la misma para abrir las caras terminales de las membranas de fibra huecas, y uniendo un cabezal al alojamiento.

40 En la presente invención, el purificador de sangre obtenido por el método anterior es empacado y sellado junto con un consumidor de oxígeno en un material de empaque capaz de excluir aire y vapor de agua externos bajo una condición de humedad relativa de por encima de 40% de humedad relativa a 25°C. Esto se debe a que una humedad relativamente alta tiende a inhibir los incrementos en las cantidades de eluidos del purificador de sangre, aunque la razón para ello no es bien conocida. Por lo tanto, la unidad relativa es más preferiblemente 45% de humedad relativa o más, todavía más preferiblemente 50% de humedad relativa o más. Cuando la humedad relativa no es más alta de 40% de humedad relativa, la sustancia deteriorada determinada por la medición de la absorbancia UV, esto es el componente polimérico hidrofílico probablemente se incrementará con el tiempo después de la esterilización del purificador de sangre. Entre tanto, particularmente cuando el contenido de humedad del polímero hidrofílico disminuye, la humectabilidad de las membranas de fibra hueca tiende a ser más baja cuando las membranas de fibra hueca son humedecidas de nuevo, o el polímero hidrofílico tiende a eluir desde las membranas

de fibra hueca. De acuerdo con lo anterior, el alcance de la presente invención también incluye un medio para compensar una humedad insuficiente en la atmósfera interna de la bolsa de empaque cargando un gas controlado en humedad dentro de la atmósfera interna de la bolsa de empaque de tal manera que la humedad allí dentro pueda satisfacer el rango especificado anteriormente. Una humedad relativa más alta y más alta en la atmósfera interna de la bolsa de empaque es preferida puesto que el interior y descomposición del polímero hidrofílico puede ser inhibido mejorando por lo tanto la estabilidad en almacenamiento del purificador de sangre. Sin embargo, una humedad relativa demasiado alta probablemente permita la condensación dentro de la bolsa de empaque y degradación de la calidad del purificador de sangre. De acuerdo con lo anterior, la humedad relativa es más preferiblemente no superior a 95% de humedad relativa, todavía más preferiblemente no superior a 90% de humedad relativa.

5
10 Mientras que es desconocido porqué el deterioro del polímero hidrofílico (por ejemplo polivinil pirrolidona) es inhibido por el control de la humedad relativa de la atmosfera interna de la bolsa de empaque por encima de 40% de humedad relativa (a 25°C), se supone que lo siguiente inhibe tal deterioro.

15 El deterioro de la polivinil pirrolidona se acelera en la presencia de oxígeno. En la presente invención, la atmósfera interna de la bolsa de empaque se mantiene de tal manera que la oxidación de la polivinil pirrolidona puede ser inhibida: en otras palabras, la atmósfera interna de la bolsa de empaque se mantiene sustancialmente en un estado de anoxia. Sin embargo, es difícil controlar perfectamente la concentración de oxígeno en la atmósfera interna de la bolsa de empaque a cero, y una cantidad pequeña despreciable de oxígeno está presente en la bolsa de empaque. A la vez que no se conoce una razón definida, la oxidación de la polivinil pirrolidona tiene lugar cuando la cantidad pequeña despreciable de oxígeno en la bolsa de empaque entra en contacto con la polivinil pirrolidona presente en las superficies de las membranas de fibra hueca. Se supone que esta oxidación forma radicales en un sistema libre de agua, y se supone que los radicales formados atacan y deterioran la polivinil pirrolidona. El deterioro de la polivinil pirrolidona facilita adicionalmente la formación de radicales, con el resultado de que el deterioro de la polivinil pirrolidona procede aceleradamente y se esparce gradualmente a la totalidad de las membranas de fibra hueca. Por otro lado, en un sistema que contiene agua dentro, la oxidación entre el oxígeno y la polivinil pirrolidona tiene lugar sin formación de ningún radical. Se supone que el deterioro posterior de la polivinil pirrolidona no procede después de que el oxígeno en el sistema (esto es, en la bolsa de empaque) haya sido consumido. Puesto que la polivinil pirrolidona es un material altamente absorbible por el agua, es suficiente para el sistema (esto es la bolsa de empaque) contener una cantidad crítica mínima de agua para humectar la polivinil pirrolidona. En la presente invención, es suficiente que el contenido de humedad de las membranas de fibra hueca sea 2.5% en masa o así. Sin embargo, se necesita controlar la humedad relativa de la bolsa de empaque por encima de 40% de humedad relativa con el fin de evitar la evaporación del agua en las membranas de fibra hueca, puesto que una humedad relativa demasiado baja en la bolsa de empaque permite la evaporación del agua en las membranas de fibra hueca con el tiempo.

35 En la presente invención, preferiblemente, el purificador de sangre es sellado junto con un consumidor de oxígeno en una bolsa de empaque y luego es expuesto a rayos radioactivos y/o un rayo de electrones para esterilización del mismo. Ejemplos del rayo radiactivo o rayos de electrones que pueden ser utilizados en la presente invención son rayos α , rayos β , rayos γ , rayos de electrones, etc. En relación con la eficiencia de la esterilización y la facilidad de uso, se emplea preferiblemente rayos γ o un rayo de electrones. A la vez que no está limitada, la dosis de un rayo radioactivo o de un rayo de electrones es tal que la esterilización del purificador de sangre pueda ser asegurada. En general, la dosis de los mismos es preferiblemente de 10 a 50 kGy. Cuando la dosis de un rayo radioactivo o un rayo de electrones es demasiado pequeña, el purificador de sangre probablemente no se esterilizará perfectamente. Por el contrario, cuando es demasiado grande, una dosis tal intensificada probablemente deteriore y descomponga los materiales de las membranas y la carcasa y la resina adhesiva. De acuerdo con lo anterior, la dosis de un rayo radioactivo o de un rayo de electrones más preferiblemente va de 10 a 30 kGy.

45 El efecto antes descrito también puede ser exhibido cuando la condición precedente se mantiene no solamente después del tratamiento de esterilización sino también antes del mismo. Cuando esta condición se mantiene durante el tratamiento de esterilización, pueden inhibirse incrementos en las cantidades de los extractos anteriores atribuidos a la exposición a un rayo radioactivo o a un rayo de electrones. De acuerdo con lo anterior, es preferible mantener la condición antes especificada al menos cuando se lleva a cabo el tratamiento de esterilización.

50 En la presente invención, el contenido de humedad de la membrana de separación selectivamente permeable es preferiblemente 2.5% en masa, o inferior, más preferiblemente 2.3% en masa o inferior, todavía más preferiblemente 2.0% en masa o inferior, aún todavía más preferiblemente 1.8% en masa o inferior. Cuando el contenido de humedad de la membrana de separación selectivamente permeable excede de 2.5% en masa, probablemente surgen problemas similares a los que ocurren en el método de esterilización convencional bajo condiciones de humedad: esto es, el peso del purificador de sangre se incrementa, y las bacterias son aptas para proliferar. También surgirán problemas cuando el haz de tales membranas de fibra hueca se fije a la carcasa con un adhesivo uretano etc.: esto es, hay un fallo en la adhesión del haz de las membranas de fibra hueca por la espumación de la resina; o un eluido de la membrana tiende a incrementarse en cantidad debido a la reacción del adhesivo con el agua. Por estas razones, cuanto menor sea el contenido de humedad de las membranas de separación selectivamente permeables, mejor. Sin embargo, un contenido de humedad demasiado bajo de las membranas, por

el contario, probablemente incrementará la cantidad del eluido del purificador de sangre, aunque no se sabe muy bien porque ocurre tal evento. De acuerdo con lo anterior, el contenido de humedad de las membranas es preferiblemente no inferior a 1.0% en masa, más preferiblemente no inferior a 1.2% en masa.

5 En la presente invención, un método para ajustar el contenido de humedad de la membrana de separación selectivamente permeable dentro del rango anteriormente especificado puede ser seleccionado opcionalmente. Un purificador de sangre que comprende membranas de separación selectivamente permeables con el contenido de humedad anterior como componentes principales que son ensamblados en un módulo puede ser empacado y sellado en una bolsa de empaque. Sin embargo, un purificador de sangre que comprende membranas de separación selectivamente permeables que son secadas a un contenido de humedad de 0.5% en masa o inferior y que son
10 ensambladas en un módulo pueden ser ajustados en humedad y por lo tanto controlar el contenido de humedad de las membranas. En un ajuste de humedad posterior, el purificador de sangre puede ser sellado en una bolsa de empaque después de que el contenido de humedad de las membranas haya sido ajustado, o puede ser ajustado en humedad dentro de la bolsa de empaque de tal manera que se ajuste al contenido de humedad de las membranas.

15 En la presente invención, la humedad relativa es calculada a partir de una presión de vapor parcial (p) y una presión de vapor saturada (P) a temperaturas ambiente, mediante la ecuación: Humedad Relativa (%) = $p/P \times 100$. Esta medición se lleva a cabo como sigue: la sonda detectora de un instrumento de medición de temperatura y humedad (Tipo ONDOTORI RH manufacturado por T&D) es insertado en una bolsa de empaque, y luego, la bolsa es sellada para medir de manera continua la humedad relativa dentro de la bolsa.

20 En la presente invención, el contenido de humedad (% en masa) de la membrana de fibra hueca puede ser calculado fácilmente mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Contenido de humedad (\% en masa)} = (a - b) / a \times 100$$

25 en donde (a) representa la masa de la membrana de fibra hueca antes del secado, y (b) representa la masa de la membrana de fibra hueca secada después de secar en un horno a 120°C durante 2 horas. Aquí, ajustando la masa (a) de la membrana de fibra hueca de 1 a 2 g, la membrana de fibra hueca puede ser llevada a sequedad (esto es, un estado de seco en el cual la membrana de fibra hueca no muestra más cambio en masa) en 2 horas.

30 En la presente invención, puede seleccionarse opcionalmente un método para ajustar la humedad relativa por encima de 40% de humedad relativa a 25°C en la atmósfera interna de la bolsa de empaque. Por ejemplo, la humedad relativa puede ser ajustada mediante el contenido de humedad de las membranas de separación selectivamente permeables; o un gas ajustado en humedad puede ser cargado en la bolsa de empaque. Mientras que el gas que se va a usar no está limitado, el uso de un gas inerte (por ejemplo nitrógeno, argón, etc.) es preferible puesto que el uso de tal gas inerte es efectivo para inhibir la oxidación y deterioro del purificador de sangre como se describirá más adelante.

35 El consumidor de oxígeno que se va a utilizar en la presente invención no está limitado, en tanto tenga una acción desoxigenante. Ejemplos de consumidores de oxígeno de la presente invención son consumidores de oxígeno que contienen, como agentes absorbentes de oxígeno principales, sulfito, hidrogenosulfito, ditionita, hidroquinona, catecol, resorcinol, pirogalol, ácido gálico, rongalita, ácido ascórbico y/o una sal del mismo, sorbosa, glucosa, lignina, dibutilhidroxitolueno, dibutilhidroxianisol, sal ferrosa, polvo metálico (por ejemplo polvo de hierro, etc.) etc. El consumidor de oxígeno puede ser seleccionado apropiadamente a partir de estos materiales para su uso. A un consumidor de oxígeno que comprende principalmente polvo metálico, puede agregarse, si se necesita, un
40 catalizador de oxidación. Como catalizador de oxidación, pueden utilizarse uno o más compuestos seleccionados de compuestos de metal halogenados tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de aluminio, cloruro ferroso, cloruro férrico, bromuro de sodio, bromuro de potasio, bromuro de magnesio, bromuro de calcio, bromuro de hierro, bromuro de níquel, yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro de magnesio, yoduro de calcio, yoduro de hierro, etc. El consumidor de oxígeno puede contener opcionalmente un
45 desodorante u otro agente de relleno funcional. La forma del consumidor de oxígeno no está limitada, y puede estar en la forma de polvo, partículas, masa o láminas; o puede ser un consumidor de oxígeno en forma de lámina o película obtenido por dispersión de una composición absorbente de oxígeno en una resina termoplástica.

50 Preferiblemente, la bolsa de empaque que se va a utilizar en la presente invención se hace de un material impermeable al oxígeno o al vapor de agua. Esto se debe a que el uso de tal material es efectivo para mantener la humedad y la concentración de oxígeno de la atmósfera sellada dentro de los rangos arriba especificados durante un período de tiempo largo, para inhibir de esa manera el deterioro por envejecimiento de los materiales del purificador de sangre antes y después de la exposición, y para inhibir de esa forma un incremento en la cantidad del extracto del purificador de sangre. De acuerdo con lo anterior, la permeabilidad al oxígeno del material para la bolsa de empaque es preferiblemente como máximo $1 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$ (20°C, 90%RH), y la permeabilidad al vapor de
55 agua del mismo es preferiblemente como máximo $5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$ (40°C, 90%RH).

La permeabilidad al oxígeno del material para la bolsa de empaque es más preferiblemente como máximo $0.9 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$ (20°C , 90%RH), todavía más preferiblemente como máximo $0.8 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$ (20°C , 90%RH), particularmente como máximo $0.7 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$ (20°C , 90%RH). La permeabilidad al vapor de agua del mismo es más preferiblemente como máximo $4 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$ (40°C , 90%RH), todavía más preferiblemente como máximo $3 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$ (40°C , 90%RH), particularmente como máximo $2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$ (40°C , 90%RH).

El material de estructura de la bolsa de empaque que se va a utilizar en la presente invención puede seleccionarse opcionalmente, en tanto las características anteriores sean satisfechas. Ejemplos preferibles del material para la bolsa de empaques son materiales impermeables al oxígeno y al vapor de agua tales como lámina de aluminio, película con depósito de aluminio, película con depósito de óxidos inorgánicos de sílica y/o albúmina, película compuesta de polímero de cloruro de vinilideno, etc. El método de sellamiento para la bolsa de empaque puede ser seleccionado también opcionalmente. Por ejemplo, la bolsa de empaque puede ser sellada por cualquiera de los métodos de sellamiento por calor, método de sellamiento por calor por impulsos, método de sellamiento por fusión, método de sellamiento por marco, método de sellamiento ultrasónico, método de sellamiento por alta frecuencia, etc. Así, preferible como material para la bolsa de empaque es un material compuesto de una película que tiene una propiedad de sellamiento y cualquiera de los materiales impermeables anteriores. Particularmente preferible es una hoja laminada que tiene ambas propiedades de impermeabilidad y sellamiento por calor, que comprende una capa estructural de una hoja de aluminio capaz de excluir sustancialmente un gas de oxígeno y un vapor de agua, y una capa externa de una película de poliéster, una capa intermedia de una hoja de aluminio y una capa interna de una película de polietileno.

En la presente invención, el oxígeno presente en la bolsa de empaque es absorbido por el consumidor de oxígeno para de esta manera disminuir la concentración de oxígeno de la atmósfera interna de la bolsa de empaque, de tal manera que pueda ser inhibida la oxidación por envejecimiento y deterioro de las membranas de separación selectivamente permeables, el adhesivo de los materiales de la carcasa, etc., las cuales constituyen el purificador de sangre, durante, antes y después de la exposición del purificador de sangre a un rayo radioactivo o a un rayo de electrones. Así, los extractos anteriores del purificador de sangre, que se incrementan en cantidad durante la exposición o con el tiempo, pueden ser inhibidos. De acuerdo con lo anterior, es preferible exponer el purificador de sangre a un rayo radioactivo o a un rayo de electrones, con la condición de que la concentración de oxígeno dentro de la bolsa de empaque haya disminuido suficientemente. La concentración de oxígeno dentro de la bolsa de empaque durante la exposición a un rayo radioactivo o a un rayo de electrones es preferiblemente no mayor de 5%, más preferiblemente no mayor de 3%, todavía más preferiblemente no mayor de 1%, mucho más todavía preferiblemente no mayor a 0.5%, particularmente inferior a 0.1%. Por ejemplo, cuando el gas en la atmósfera interna de la bolsa es un aire, la concentración de oxígeno de la atmósfera interna de la bolsa disminuye usualmente a 0.1% o menos después de que hayan pasado 48 horas o algo aproximado desde el momento en que el purificador de sangre fue sellado en la bolsa de empaque, aunque este tiempo difiera dependiendo del tipo o rendimiento del consumidor de oxígeno usado. De acuerdo con lo anterior, preferiblemente, es al menos 2 días después del sellamiento de la bolsa que el purificador de sangre en la bolsa de empaque debería ser expuesto a un rayo radioactivo o a un rayo de electrones. En este aspecto, un intervalo de tiempo demasiado largo entre el sellamiento de la bolsa y la esterilización del purificador de sangre probablemente permite la proliferación de bacterias, y así, la esterilización del purificador de sangre debería hacerse preferiblemente al cabo de 10 días, mas preferiblemente al cabo de 7 días, todavía más preferiblemente 5 días, después del sellamiento de la bolsa.

Preferiblemente, el purificador de sangre de la presente invención satisfaría las siguientes cantidades de extractos del mismo cuando se utilizan para hemodiálisis.

(1) La absorbancia UV de un extracto a 220 hasta 350 nm de acuerdo con los estándares aprobados para manufacturar dispositivos de riñón artificial tipo dializador es inferior a 0.10.

(2) La cantidad de un polímero hidrofílico extraído del purificador de sangre, utilizando una solución de etanol acuoso al 40% no es mayor de $2.0 \text{ mg}/\text{m}^2$ por 1.0 m^2 de una superficie de la membrana en el lado en contacto con el fluido tratado.

En las tecnologías conocidas, se ha prestado atención particular a las cantidades de los extractos (1) y (2) como valores que se encuentran justo después del tratamiento de esterilización. Sin embargo, estas tecnologías conocidas no prestan atención a las cantidades de los extractos anteriores que tienden a incrementarse con el tiempo después del tratamiento de esterilización. Puede decirse que, mediante la presente invención lograda prestando atención particular a estos eventos novedosos y elucidando estos eventos, la confiabilidad del purificador de sangre en cuanto a seguridad puede ser mejorada marcadamente.

En lo sucesivo, se describirán las realizaciones principales y preferidas de la presente invención.

[1] Un paquete purificador de sangre obtenido por empaque de un purificador de sangre que comprende membranas de separación selectivamente permeables como componente principal, caracterizado porque el purificador de sangre está empacado y sellado junto con un consumidor de oxígeno en un material de empaque capaz de excluir un aire

externo y un vapor de agua, bajo una condición de una humedad relativa superior a 40% de humedad relativa a 25°C.

[2] Un paquete purificador de sangre que está definido en el ítem [1] anterior y que está caracterizado porque el contenido de humedad de la membrana de separación selectivamente permeable no es mayor de 2.5% en masa.

5 [3] Un paquete purificador de sangre que está definido en los ítems [1] o [2] anteriores y que está caracterizado porque la membrana de separación selectivamente permeable comprende un polímero hidrófobo que contiene un polímero hidrofílico.

[4] Un paquete purificador de sangre que está definido en el ítem [3] anterior y que está caracterizado porque el polímero hidrófobo es un polímero basado en polisulfona.

10 [5] Un paquete purificador de sangre que está definido en los ítems [3] o [4] anteriores y que está caracterizado porque el polímero hidrofílico es polivinil pirrolidona.

[6] Un paquete purificador de sangre que está definido en cualquiera de los ítems [1] a [5] anteriores y que está caracterizado porque la permeabilidad al oxígeno del material de empaque no es mayor de $1 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$ (20°C y 90% humedad relativa).

15 [7] Un paquete purificador de sangre que está definido en cualquiera de los ítems [1] a [6] anteriores el cual está caracterizado porque la permeabilidad al vapor de agua del material de empaque no es mayor a $5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$ (40°C y 90% humedad relativa).

[8] Un proceso para la manufactura de un paquete purificador de sangre obtenible empacando un purificador de sangre que comprende membranas de separación selectivamente permeables como componente principal, caracterizado por que el proceso incluye una etapa de esterilización del purificador de sangre que está empacado y sellado junto con un consumidor de oxígeno en un material de empaque, bajo una atmósfera de una humedad relativa por encima de 40% de humedad relativa a 25°C.

20

[9] Un proceso que está definido en el ítem [8] anterior y que está caracterizado porque el contenido de humedad de la membrana de separación selectivamente permeable no es mayor a 2.5% en masa.

25 [10] Un proceso que está definido en el ítem [8] o [9] anterior y que está caracterizado porque la membrana de separación selectivamente permeable comprende un polímero hidrófobo que contiene un polímero hidrofílico.

[11] Un proceso que está definido en el ítem [10] anterior y que está caracterizado porque el polímero hidrófobo es un polímero con base en polisulfona.

30 [12] Un proceso que está definido en el ítem [10] u [11] anterior y que está caracterizado porque el polímero hidrofílico es polivinil pirrolidona.

[13] Un proceso que está definido en cualquiera de los ítems [8] a [12] anteriores y que está caracterizado porque la permeabilidad al oxígeno del material de empaque no es mayor a $1 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$ (20°C y 90% humedad relativa).

35 [14]. Un proceso que está definido en cualquiera de los ítems [8] a [13] anteriores y que está caracterizado porque la permeabilidad al vapor de agua del material de empaque no es superior a $5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$ (40°C y 90% humedad relativa).

Ejemplo

En lo sucesivo, los efectos de la presente invención se describirán mediante Ejemplos de la misma, los cuales, sin embargo no deben considerarse como limitantes del alcance de la presente invención de manera alguna. Las propiedades físicas de los siguientes Ejemplos fueron evaluadas como sigue.

40

1. Cálculo del área de las membranas

El área de las membranas en un dializador fue calculada mediante la siguiente ecuación, con base en el diámetro interno de la membrana de fibra hueca:

$$A \text{ (m}^2\text{)} = n \times \pi \times d \times L$$

[en la ecuación, n representa el número de membranas de figura hueca en el dializador; π representa la relación de la circunferencia de un círculo a su diámetro; d representa el diámetro interno (m) de la membrana de fibra hueca; y L representa la longitud efectiva (m) de las membranas de fibra hueca en el dializador].

5 2. Absorbancia UV (a 220 hasta 350 nm) de acuerdo con estándares aprobados para la manufactura de dispositivos dializadores tipo riñón artificial

La extracción y la medición se llevaron a cabo de acuerdo con el método regulado en los estándares aprobados para la manufactura de dispositivos dializadores tipo riñón artificial. Una mezcla de membranas de fibra hueca (1 g) fue mezclada con agua pura (100 mg), y la mezcla fue sometida a extracción a 70°C durante una hora para preparar una solución de prueba. Luego, se midió la absorbancia UV de esta solución de prueba a una longitud de onda desde 220 hasta 350 nm. De acuerdo con el estándar anterior, la absorbancia máxima es regulada para ser inferior a 0.1.

3. Cantidad de polímero hidrofílico extraído con solución de etanol acuosa al 40%

Se describe un caso de polivinil pirrolidona (PVP) como un ejemplo de polímeros hidrofílicos.

Un módulo con su pasaje sobre el lado de fluido dializador cerrado fue conectado a un circuito de tubos de silicona, y se permitió el paso de agua pura a través del pasaje sobre el lado de la sangre del módulo para llenar tanto el módulo como el circuito con agua pura. Después de esto, se permitió que pasara una solución de etanol al 40% v/v a través del pasaje sobre el lado de la sangre del módulo a una rata de flujo de 150 ml/minuto, y se descargaron 100 ml de la misma solución desde la salida del circuito. La entrada y la salida del pasaje sobre el lado de la sangre fueron cerradas con fórceps, y el pasaje sobre el lado del fluido dializante fue llenado sucesivamente con la solución de etanol al 40% v/v, y cerrado de nuevo. La solución de etanol al 40% v/v, el circuito y el módulo fueron todos controlados a 40°C, y la solución de etanol se hizo circular a una rata de flujo de 150 ml/minuto. Sesenta minutos después, todos los fluidos del circuito y el módulo fueron descargados y recolectados junto con el fluido circulante para medir el volumen de la mezcla. El fluido sobre el lado del fluido dializante fue recolectado separadamente para medir su volumen. El contenido en PVP de los fluidos respectivos fue medido de acuerdo con el siguiente procedimiento. Una mezcla de cada fluido (2.5 ml) fue mezclada con ácido cítrico 0.2 mol/L (1.25 ml), y la mezcla fue sometida a agitación. Luego se agregó yodo 0.006 N (500 µL), y la mezcla resultante fue agitada y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de esto, se midió la absorbancia de la solución resultante a 470 nm. Cuando el contenido de PVP de la solución fue alto, la solución fue diluida para dejarla en 10 a 100 veces más grande en volumen, y luego, se midió el contenido de PVP. El contenido de PVP en la muestra fue calculado a partir de una curva analítica preparada bajo las mismas condiciones, para de esta manera calcular la cantidad de PVP eluido (mg/m²) por módulo (1.0 m²).

4. Concentración de oxígeno en una bolsa de empaque

La medición se llevó a cabo mediante cromatografía de gases, utilizando una columna rellena con un tamiz molecular (malla 13X-S 60/80 manufacturado por GL Science), un gas argón como gas transportador, y un detector de sistema de conducción de calor. Se hizo un análisis a una temperatura de columna de 60°C. Se recolectó un gas dentro de una bolsa de empaque pinchando directamente la bolsa de empaque cerrada con una aguja de jeringa.

5. Permeabilidad al oxígeno del material de empaque

Se utilizó un aparato para la medición de permeabilidad de oxígeno (OX-TORAN 100 manufacturado por Modern Controls) para medir la permeabilidad al oxígeno del material de la bolsa de empaque a 20°C y 90% de humedad relativa.

40 6. Permeabilidad al vapor de agua del material de empaque

Se utilizó un aparato para la medición de la permeabilidad al vapor de agua (PARMATRAN-W manufacturado por Modern Controls) para medir la permeabilidad al vapor de agua del material de la bolsa de empaque a 40°C y 90% de humedad relativa.

7. Contenido de humedad de la membrana de fibra hueca

45 Para encontrar un contenido de humedad (% en masa) de una membrana de fibra hueca, se midieron la masa (a) de la membrana de fibra hueca antes del secado y la masa (b) de la misma membrana de fibra hueca después del secado a 120°C en un horno durante 2 horas (hasta sequedad). El contenido de humedad fue calculado mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Contenido de humedad (\% en masa)} = (a - b) / a \times 100$$

en donde, si (a) va de 1 a 2 g, la membrana de fibra hueca podría ser llevada a sequedad en 2 horas (si se lleva a sequedad, la membrana no muestra cambio adicional en masa).

(Ejemplo 1)

5 Se preparó una solución de hilatura a partir de poliétersulfona (5200P, manufacturada por Sumika Chemtex Company, Limited) (18.0% en masa), polivinil pirrolidona (K90 manufacturada por BASF) (4.2% en masa) como agente impartidor de hidrofiliidad, agua (1.8% en masa) como un no solvente, trietilen glicol (TEG manufacturado por MITSUI CHEMICALS, INC.) (30.4% en masa) y dimetilacetamida (DMAc manufacturado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.) (45.6% en masa). La solución de hilatura fue extrudida desde la ranura externa de un hilador doble mantenido a 45°C, y se extruyó agua con una solución interna desde el orificio de inyección interno del hilador doble. La fibra hueca semisólida extrudida se dejó pasar a través de una brecha de aire con una longitud de 600 mm a una tasa de hilatura de 60 m/minuto, y luego se sumergió en un baño solidificador de 70°C (DMAc: TEG: agua = 12:8:80). Después de esto, la fibra hueca fue lavada con agua RO a 45°C durante 60 segundos seguida por agua RO a 80°C durante 90 segundos, y luego fue enrollada en una madeja. Así, se obtuvo la membrana de fibra hueca con un diámetro interno de 200.3 µm y un espesor de 28.0 µm.

15 Un haz de aproximadamente 10000 membranas de fibra hueca obtenido así fue insertado en una tubería de polietileno, la cual fue cortada entonces con una longitud predeterminada. Después de esto, las membranas de fibra hueca de la tubería fueron aumentadas. El haz humectado resultante fue secado en un secador de aire caliente de 40°C hasta que el contenido de humedad de las membranas de separación selectivamente permeables llegó a 2.1% en masa. Así, se obtuvo el haz seco de las membranas.

20 El haz fue insertado en una carcasa de alojamiento, y las porciones finales del haz fueron unidas y fijadas con una resina de uretano. Luego, las porciones finales del haz fueron cortadas para obtener de esta manera un purificador de sangre que comprendía las membranas de separación selectivamente permeables abiertas en ambos extremos de la misma. Este purificador de sangre fue empacado y sellado junto con dos consumidores de oxígeno de propósito general (TAMOTSU manufacturado por OJITACK Co., Ltd.) en una bolsa de empaque hecha de una hoja laminada de aluminio. En este aspecto, la hoja laminada de aluminio tenía una capa externa de una película de poliéster, una capa intermedia de una hoja de aluminio y una capa interna de una película de polietileno, y tenía una permeabilidad al oxígeno de 0.5 cm³/(m².24hr.atm) y una permeabilidad al vapor de agua de 0.5 g/(m².24hr.atm). La bolsa de empaque fue sellada después de que la atmósfera interna de la bolsa de empaque fue desplazada con un aire ajustado y una humedad a 70% de humedad relativa. Después del sellamiento, la bolsa de empaque fue almacenada a temperatura ambiente durante 48 horas para de esta manera consumir el oxígeno dentro del sistema, y luego fue expuesta a rayos γ a una dosis de 20 kGy para la esterilización del purificador de sangre en la bolsa de empaque. Después de la esterilización, la bolsa de empaque fue almacenada en un depósito bajo una atmósfera de temperatura ambiente (25°C) y 30% de humedad relativa. Un día, un mes y tres meses después del almacenamiento de la bolsa empacada, la humedad y la concentración de oxígeno de la atmósfera interna de la bolsa de empaque, el contenido de humedad de la membrana de separación selectivamente permeable, la absorbancia UV de un eluido del purificador de sangre en una prueba de elución y la cantidad de extractos del purificador de sangre fueron medidos, respectivamente. Los resultados se muestran en las Tablas 1 a 3.

(Ejemplo comparativo 1)

40 Las membranas de fibra hueca y un haz seco de las mismas membranas de fibra hueca se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Se ensambló un purificador de sangre de la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando el haz seco resultante de las membranas de fibra hueca. Se obtuvo un paquete purificador de sangre de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que el control de humedad no se hizo cuando se selló el purificador de sangre en una bolsa de empaque, y el paquete purificador resultante fue almacenado bajo las mismas condiciones del Ejemplo 1. Los resultados de la evaluación de las membranas de separación selectivamente permeables, que habían cambiado con el tiempo, se muestran en las Tablas 1 a 3. Las cantidades de eluidos del purificador de sangre se incrementaron. Se supone que el secado de las membranas de fibra hueca procedió durante el almacenamiento puesto que no se hizo control de humedad, y por lo tanto que el entrelazamiento del polímero hidrofílico y el polímero hidrófobo se hizo débil para permitir los eluidos desde el purificador de sangre.

(Ejemplo comparativo 2)

En el proceso del Ejemplo 1, el secado de un haz húmedo de las membranas de separación selectivamente permeables fue intensificado para obtener el haz de membranas del cual el contenido de humedad disminuyó a 0.6% en masa inmediatamente después de la terminación del secado.

Se ensambló un purificador de sangre utilizando las membranas de separación selectivamente permeables

5 resultantes de la misma forma que en el Ejemplo 1. Se obtuvo un paquete purificador de sangre de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que el purificador de sangre fue sellado en una bolsa de empaque sin ningún consumidor de oxígeno, y el paquete purificador de sangre resultante fue almacenado bajo las mismas condiciones del Ejemplo 1. Los resultados de la evaluación del purificador de sangre, que habían cambiado con el tiempo, se muestran en las Tablas 1 y 2. Los eluidos del purificador de sangre se incrementaron en cantidad con el tiempo, puesto que la oxidación y la descomposición del polímero hidrofílico avanzó debido a la influencia del oxígeno en el sistema y debido al efecto sinérgico de la exposición al oxígeno y a los rayos γ .

(Ejemplo comparativo 3)

10 Se obtuvo un paquete purificador de sangre de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que no se hizo control de la humedad y no se utilizó ningún consumidor de oxígeno. El paquete purificador de sangre resultante fue almacenado bajo las mismas condiciones del Ejemplo 1. Los resultados de la evaluación del purificador de sangre, que habían cambiado con el tiempo, se muestran en las Tablas 1 a 3. Como en el Ejemplo Comparativo 2, los eluidos del purificador de sangre se incrementaron en cantidad con el tiempo, debido a que la oxidación y la descomposición del polímero hidrofílico avanzaron debido a la influencia del oxígeno en el sistema.

15 **(Ejemplo 2)**

Se obtuvo un paquete purificador de sangre de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó una máquina de exposición a electrones cuyo voltaje de aceleración fue 5000 KV en lugar de la exposición a rayos γ . Los resultados de la evaluación del purificador de sangre, que habían cambiado con el tiempo, se muestran en las Tablas 1 a 3.

20 **(Ejemplo comparativo 4)**

25 Se obtuvo un paquete purificador de sangre de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que el purificador de sangre fue sellado en una bolsa de empaque que tenía una permeabilidad al oxígeno y una permeabilidad al vapor. El paquete purificador de sangre resultante fue almacenado bajo las mismas condiciones del Ejemplo 1. Los resultados de la evaluación del purificador de sangre, que habían cambiado con el tiempo, se muestran en las Tablas 1 a 3. Un oxígeno en una atmósfera interna infiltró la bolsa de empaque puesto que debido a la permeabilidad alta al oxígeno de la bolsa de empaque, y el secado de las membranas de fibra hueca avanzó debido a la alta permeabilidad al vapor de la bolsa de empaque. Como resultado, avanzaron la oxidación y descomposición del polímero hidrofílico, y los eluidos del purificador de sangre se incrementaron en cantidad con el tiempo.

[Tabla 1]

	Contenido de humedad (% en masa)	Humedad relativa en bolsa (%RH)	Consumidor de oxígeno	Permeabilidad al oxígeno de la bolsa ($\text{cm}^2/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot \text{atm})$)	Permeabilidad al vapor de agua de la bolsa ($\text{g}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot \text{atm})$)
Ej. 1	2.1	70	Presente	0.5	0.5
Ej. 2	2.1	70	Presente	0.5	0.5
Ej. C.1	2.1	30	Presente	0.5	0.5
Ej. C. 2	0.6	70	Ausente	0.5	0.5
Ej. C. 3	2.1	30	Ausente	0.5	0.5
Ej. C. 4	2.1	70	Presente	600	10

30

[Tabla 2]

	Justo después de esterilización				1 mes después de esterilización				3 meses después de esterilización			
	Contenido de humedad (% en masa)	Humedad relativa (%RH)	Concentración de oxígeno (%)	Contenido de humedad (% en masa)	Humedad relativa (%RH)	Concentración de oxígeno (%)	Contenido de humedad (% en masa)	Humedad relativa (%RH)	Concentración de oxígeno (%)	Contenido de humedad (% en masa)	Humedad relativa (%RH)	Concentración de oxígeno (%)
Ej. 1	2.1	70	ND	2.0	68	ND	2.1	72	ND	2.1	72	ND
Ej. 2	1.8	69	ND	2.0	70	ND	1.9	68	ND	1.9	68	ND
Ej. C.1	2.1	35	ND	1.7	36	ND	1.1	35	ND	1.1	35	ND
Ej. C.2	0.6	71	20	0.7	70	21	0.7	69	21	0.7	69	21
Ej. C.3	2.1	37	21	2.1	37	21	2.1	24	21	2.1	24	20
Ej. C.4	2.3	70	21	1.1	31	21	0.8	30	21	0.8	30	21

[Tabla 3]

	Justo después de esterilización		1 mes después de esterilización		3 meses después de esterilización	
	Absorbancia UV	Extracto desde etanol (mg/m ²)	Absorbancia UV	Extracto desde etanol (mg/m ²)	Absorbancia UV	Extracto desde etanol (mg/m ²)
Ej. 1	0.03	1.3	0.04	1.3	0.04	1.4
Ej. 2	0.05	1.4	0.04	1.4	0.04	1.4
Ej. C. 1	0.07	1.8	0.15	2.5	0.15	2.8
Ej. C. 2	0.05	1.5	0.16	2.8	0.27	3.3
Ej. C. 3	0.04	1.3	0.22	3.0	0.36	4.2
Ej. C. 4	0.04	1.3	0.09	2.1	0.33	4.1

5 Puede haber formación inhibida de diversos extractos a partir de los purificadores de sangre de la presente invención, la cual se atribuye al deterioro de los materiales, particularmente a las membranas de separación selectivamente permeable de los purificadores de sangre y que avanzan con el tiempo después de la esterilización de los purificadores de sangre. Por lo tanto, la confiabilidad de tales purificadores de sangre en seguridad en uso para hemocatarsis se mejora notablemente, y así, la presente invención contribuirá significativamente a esta industria.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un paquete purificador de sangre obtenido por empaque de un purificador de sangre que comprende membranas de separación selectivamente permeables como componente principal, caracterizado porque dicho purificador de sangre está empacado y sellado junto con un consumidor de oxígeno en un material de empaque capaz de excluir un aire externo y un vapor de agua, bajo una condición de una humedad relativa superior a 40% de humedad relativa a 25°C,
- en donde la membrana de separación selectivamente permeable comprende un polímero hidrófobo que contiene un polímero hidrofílico.
- 10 2. El paquete purificador de sangre de acuerdo con la reivindicación 1, donde el contenido de humedad de la membrana de separación selectivamente permeable no es mayor de 2.5% en masa.
3. El paquete purificador de sangre de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en donde el polímero hidrófobo es un polímero basado en polisulfona.
4. El paquete purificador de sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el polímero hidrofílico es polivinil pirrolidona.
- 15 5. El paquete purificador de sangre de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la permeabilidad al oxígeno del material de empaque no es mayor de $1 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$ (20°C y 90% de humedad relativa).
6. El paquete purificador de sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la permeabilidad al vapor de agua del material de empaque no es mayor a $5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$ (40°C y 90% de humedad relativa).
- 20 7. Un proceso para la manufactura de un paquete purificador de sangre obtenible empacando un purificador de sangre que comprende membranas de separación selectivamente permeables como componente principal, caracterizado porque dicho proceso incluye una etapa de esterilización del purificador de sangre que es empacado y sellado junto con un consumidor de oxígeno en un material de empaque, bajo una atmósfera de una humedad relativa por encima de 40% de humedad relativa a 25°C, en donde la membrana de separación selectivamente permeable comprende un polímero hidrófobo que contiene un polímero hidrofílico.
- 25 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el contenido de humedad de la membrana de separación selectivamente permeable no es mayor a 2.5% en masa.
9. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, donde el polímero hidrófobo es un polímero con base en polisulfona.
- 30 10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el polímero hidrofílico es polivinil pirrolidona.
11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde la permeabilidad al oxígeno del material de empaque no es mayor a $1 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$ (20°C y 90% de humedad relativa).
- 35 12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde la permeabilidad al vapor de agua del material de empaque no es superior a $5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm})$ (40°C y 90% de humedad relativa).