

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 717**

51 Int. Cl.:

**A61M 1/16**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2005 PCT/JP2005/018861**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.04.2006 WO06041124**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2005 E 05793644 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017 EP 1813298**

54 Título: **Dispositivo de purificación de sangre y envase con el dispositivo de purificación de sangre**

30 Prioridad:

**15.10.2004 JP 2004301771**

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

**17.07.2017**

73 Titular/es:

**NIPRO CORPORATION (100.0%)  
3-9-3, HONJO-NISHI, KITA-KU  
OSAKA-SHI, OSAKA 531-850, JP**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 624 717 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**

Dispositivo de purificación de sangre y envase con el dispositivo de purificación de sangre

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un purificador de sangre que es muy fiable en cuanto a su seguridad y a un envase con el mismo. Particularmente, la presente invención se refiere a un purificador de sangre que muestra una reducida cantidad de peróxido de hidrógeno extraída a partir de sus membranas de separación selectivamente permeables, y a un envase con el mismo.

**Antecedentes de la invención**

En la hemocatéresis para el tratamiento de la insuficiencia renal, etc., los purificadores de sangre, tales como los hemodializadores, los hemofiltros y los hemodiafiltros, que comprenden membranas de diálisis o membranas de ultrafiltración como separadores, se utilizan mucho con objeto de eliminar las sustancias tóxicas de la orina y los productos de desecho de la sangre. Las membranas de diálisis y las membranas de ultrafiltración como separadores están elaboradas con materiales naturales, tales como celulosa o derivados de la misma (por ejemplo, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, etc.) o con polímeros sintéticos tales como polisulfona, metacrilato de polimetilo, poliacrilonitrilo, etc. La importancia de los purificadores de la sangre que comprenden las membranas de separación selectivamente permeables de tipo de fibra hueca como separadores, es muy alta en el campo de los dializadores, en vista de las ventajas tales como la reducción en la cantidad de sangre extracorpórea en circulación, la elevada eficacia en la eliminación de las sustancias no deseadas de la sangre y la elevada productividad de los módulos de fabricación.

Para usar los anteriores purificadores de sangre como dializadores de riñón artificial, es necesario esterilizar completamente los purificadores de la sangre antes de su uso. Para esta esterilización se emplea formalina, óxido de etileno gaseoso, vapor a elevada presión o una exposición a rayos radioactivos tales como rayos  $\gamma$  o rayos de electrones, y cada uno de estos medios muestra su efecto individual. Entre éstos, se emplea preferentemente la esterilización mediante una exposición a rayos radioactivos o a rayos de electrones debido a que un artículo en un envase como tal puede ser sometido directamente a un tratamiento de esterilización, y debido a que el efecto de esterilización de este método es elevado.

Sin embargo, se sabe que las membranas de separación selectivamente permeables para su uso en dicho purificador de sangre y un adhesivo, etc. para su uso a la fijación de dichas membranas, tienden a deteriorarse debido a la exposición a los rayos radioactivos o a los rayos de electrones. En dichas circunstancias, se proponen métodos para la esterilización que eviten el deterioro de las membranas, de los adhesivos, etc. Por ejemplo, un método para inhibir el deterioro de las membranas de fibra hueca debido a la exposición a rayos  $\gamma$  mediante el mantenimiento de las membranas de fibra hueca en un estado húmedo (cotéjese la Bibliografía de Patente 1). Sin embargo, este método tiene los siguientes problemas: el peso del purificador de sangre aumenta inevitablemente dado que es necesario mantener las membranas de fibra hueca en un estado húmedo, lo que da lugar a inconvenientes en el transporte y la manipulación de las mismas; o las membranas de fibra hueca tienden a estallar o se ven dañadas en dichas condiciones extremadamente frías, ya que el agua usada para humedecer las membranas está congelada. Además, la preparación de una gran cantidad de agua esterilizada es uno de los factores de mayor coste. Adicionalmente, existe un posible peligro de proliferación de bacterias en un intervalo muy corto de tiempo entre la finalización del envasado y el inicio de la esterilización, dado que las membranas de fibra hueca se mantienen de forma intencionada en un estado húmedo, lo que facilita la proliferación de bacterias. Como resultado, se tarda mucho tiempo en completar la esterilización del purificador de sangre así fabricado, y de forma indeseable, dicho inconveniente induce un mayor coste y una baja seguridad.

Para evitar el estado húmedo de las membranas de fibra hueca, y para inhibir el deterioro de las mismas debido a la exposición a rayos radioactivos, en las membranas de fibra hueca hay contenido un agente protector de la esterilización tal como glicerina, polietilenglicol o similares, y dichas membranas de fibra hueca se exponen a rayos  $\gamma$  manteniéndose su contenido en humedad por debajo del 30 % (cotéjese la Bibliografía de Patente 2). Sin embargo, este método adolece de los siguientes problemas debidos al agente protector contenido en las membranas de fibra hueca: es decir, es difícil eliminar el contenido en humedad de las membranas de fibra hueca inferiores; el agente protector tiende a deteriorarse debido a la exposición a los rayos  $\gamma$ ; y es necesaria la eliminación del agente protector mediante el lavado de las membranas de fibra hueca antes de su uso.

Se divulga un método para resolver los problemas analizados anteriormente (cotéjese la Bibliografía de Patente 3). Según este método, las membranas de fibra hueca cuyo contenido en humedad no es mayor del 5 % son expuestas a un radio radioactivo en una atmósfera ambiental de no más del 40 % de HR para su esterilización. Este método es eficaz para resolver los problemas anteriores y para establecer un criterio para el ensayo regulado en los estándares de aprobación para la fabricación de dispositivos de riñón artificial de tipo dializador: es decir, la absorbancia UV (a una longitud de onda de entre 220 y 350 nm) de un extracto de las membranas de fibra hueca es menor de 0,1. Sin embargo, esta Bibliografía de Patente no describe ni sugiere los siguientes problemas: algunas influencias de la

atmósfera ambiental (oxígeno y agua) que rodea a las membranas de fibra hueca (o a los módulos de membrana de fibra hueca) durante el almacenamiento de las mismas actúan deteriorando (u oxidando y descomponiendo) los materiales de las membranas de fibra hueca; y la absorbancia UV del extracto (o de la cantidad de eluido) de las membranas de fibra hueca tiende a aumentar con el tiempo debido al deterioro de los materiales de las membranas de fibra hueca.

5 Entre tanto, se divulga un método para la supresión del componente insoluble de los materiales de las membranas de fibra hueca hasta no más del 10 % en peso mediante la exposición de las membranas de fibra hueca a rayos  $\gamma$  manteniendo su contenido en humedad por debajo del 10 % en peso (cotéjese la Bibliografía de Patente 4). Se describe en esta Bibliografía de Patente que la cantidad de polímero hidrófilo que se extrae a partir de las membranas mediante el uso de una solución acuosa de etanol al 40 % no es mayor de 2,0 mg/m<sup>2</sup> por m<sup>2</sup> del área de las membranas en sus lados en contacto con un fluido tratado.

10 Los presentes inventores han estudiado intensamente con objeto de mejorar el método de esterilización descrito anteriormente mediante la exposición a un rayo radioactivo o a un rayo de electrones. Como resultado, han averiguado que el método de esterilización mediante la exposición a un rayo radioactivo o a un rayo de electrones induce la formación de peróxido de hidrógeno, que no puede ser detectado mediante la anterior espectrometría de absorción UV. Como resultado de este hallazgo, se ha averiguado que se extrae un polímero hidrófilo mediante el método de extracción anterior. Aunque el mecanismo de formación del peróxido de hidrógeno es desconocido, puede suponerse lo siguiente: el deterioro de los materiales de base de las membranas de separación selectivamente permeables es inducido por la presencia del peróxido de hidrógeno; el óxido de hidrógeno tiene una influencia sobre el aumento en la cantidad de eluido procedente de las membranas, que es detectada por la anterior absorbancia UV y que tiende a aumentar después de la exposición al rayo radioactivo o al rayo de electrones; y la propia cantidad de peróxido de hidrógeno tiende a aumentar con el tiempo, lo que acelera adicionalmente el deterioro de los materiales, para aumentar así la cantidad del anterior extracto conocido a partir de las membranas. Consecuentemente, se sabe que es necesario un estricto control de la exposición de las membranas de fibra hueca al rayo radioactivo o al rayo de electrones y durante el posterior almacenamiento de las membranas de fibra hueca, con el fin de garantizar la seguridad como purificador de sangre.

15 20 25 30 Entre tanto, la Bibliografía de Patente 3 y la Bibliografía de Patente 4 no mencionan la formación del peróxido de hidrógeno durante el almacenamiento de las membranas de fibra hueca y de los módulos de membrana de fibra hueca, ni la absorbancia (o el eluido) que tiende a aumentar con el tiempo después de la exposición a los rayos  $\gamma$ , ni el aumento en la cantidad de polímero hidrófilo (polivinilpirrolidona) en un extracto a partir de las membranas mediante el uso de una solución acuosa de etanol al 40 %. La Bibliografía de Patente 4 no menciona la influencia de la humedad de la atmósfera ambiental que rodea a las membranas de fibra hueca sobre el deterioro de los materiales de las membranas de fibra hueca.

35 40 Para evitar el deterioro de los materiales de base de los dispositivos médicos atribuido a la presencia de oxígeno, se sabe que los dispositivos médicos son precintados en medios de envasado hechos de materiales impermeables al oxígeno, junto con capturadores de oxígeno, y después son expuestos a rayos radioactivos, y también se divulga que este método puede ser aplicado a los purificadores de sangre (cotéjese la Bibliografía de Patente 5, la Bibliografía de Patente 6 y la Bibliografía de Patente 7).

45 50 El deterioro de las membranas de fibra hueca debido a la anterior exposición a radiación en presencia del capturador de oxígeno está acompañado por olores (lo que se describe en Bibliografía de Patente 5), una disminución en la resistencia o en la eficacia de diálisis de los materiales de base (lo que se describe en Bibliografía de Patente 6) o una disminución en la resistencia de los materiales de base o la formación de aldehidos (lo que se describe en Bibliografía de Patente 7). Sin embargo, ninguna de estas Bibliografías de Patente menciona un aumento en la cantidad de los extractos anteriores. Además, cualquiera de estas Bibliografías de Patente se refiere a la concentración de oxígeno en el envase bajo la exposición a una radiación, pero no a la importancia del contenido en humedad de las membranas de separación selectivamente permeables y a la humedad de la atmósfera ambiental.

55 60 Las Bibliografías de Patente 8 y 9 divulgan módulos de membrana de fibra hueca que muestran una reducida cantidad de polímeros hidrófilos y que no usan ningún fluido de relleno, mediante el desplazamiento de 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 elevadas, y por lo tanto, es imposible inhibir completamente el deterioro y la descomposición de los materiales de las membranas de fibra hueca durante las exposiciones a la radiación. Consecuentemente, las cantidades de los eluidos procedentes de los módulos de membrana de fibra hueca no pueden reducirse, y aquí aparece un problema adicional ya que la biocompatibilidad de las membranas empeora ya que los materiales de las membranas son reticulados por las exposiciones a radiación.

65 La Bibliografía de Patente 10 desvela una técnica de precintado de un módulo de membrana de separación de fluidos en una bolsa de envasado. Según esta Bibliografía de Patente, el módulo de membrana de separación de fluidos y la bolsa de envasado se rellenan con agua desaireada antes del almacenamiento del módulo de membrana de separación de fluidos en la bolsa de envasado, y la bolsa de envasado está hecha de un material capaz de

bloquear el aire, de forma que precinta el módulo de membrana. Esta técnica pretende impedir que las membranas de separación de fluidos se sequen parcialmente debido a la gasificación del aire que es 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 al aumento en los costes de transporte atribuido al aumento de peso del envase ni a la proliferación de bacterias durante el almacenamiento de las membranas.

Bibliografía de Patente 1: documento JP-B-55-23620  
 Bibliografía de Patente 2: documento JP-A-6-285152  
 Bibliografía de Patente 3: documento JP-A-2000-288085  
 Bibliografía de Patente 4: documento JP-A-2001-205057  
 Bibliografía de Patente 5: documento JP-A-62-74364  
 Bibliografía de Patente 6: documento JP-A-62-204754  
 Bibliografía de Patente 7: documento WO98/58842  
 Bibliografía de Patente 8: documento JP-A-2001-170167  
 Bibliografía de Patente 9: documento JP-A-2003-245526  
 Bibliografía de Patente 10: documento JP-A-2004-195380

### Divulgación de la invención

#### Problemas que van a ser resueltos por la invención

Los objetos de la presente invención son proporcionar un purificador de sangre esterilizado mediante la exposición a un rayo radioactivo o a un rayo de electrones, particularmente un purificador de sangre de alta seguridad para la hemocatéresis, que muestra menos peróxido de hidrógeno extraído a partir de sus membranas de separación selectivamente permeables, y proporcionar un envase con un purificador de sangre.

#### Medio para resolver los problemas

Esto es, la presente invención se refiere a un purificador de sangre que comprende membranas de separación selectivamente permeables como componente principal, y que se caracteriza por que la cantidad de peróxido de hidrógeno extraído a partir de las membranas de separación selectivamente permeables que se retira del purificador de sangre después de que hayan pasado 3 meses o más desde la esterilización del purificador de sangre mediante la exposición a un rayo radioactivo y/o a un rayo de electrones no es mayor de 10 ppm.

La reivindicación independiente 1 define el envase con el purificador de sangre según la invención. La reivindicación independiente 8 define el método de elaboración del envase con el purificador de sangre según la invención.

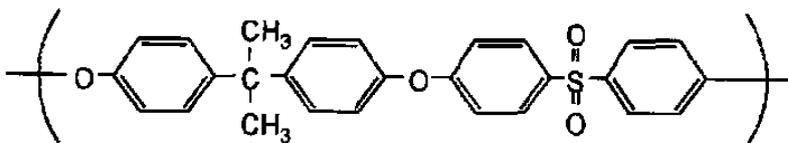
#### Efecto de la invención

El purificador de sangre de la presente invención, esterilizado mediante la exposición a un rayo radioactivo y/o a un rayo de electrones, muestra una menor cantidad de peróxido de hidrógeno extraído que se encuentra después de la exposición al rayo radioactivo y/o al rayo de electrones, o que tiende a cambiar con el tiempo después de dicha exposición. Además, puede inhibirse la formación de diversas sustancias extraídas atribuidas al deterioro de las membranas de separación selectivamente permeables debido al peróxido de hidrógeno, y por lo tanto, la fiabilidad en la seguridad del purificador de sangre para su uso en la hemocatéresis está notablemente mejorada.

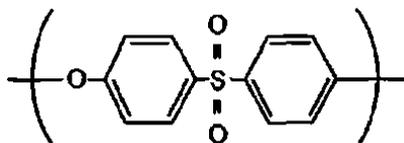
#### Mejores modos para llevar a cabo la invención

Preferiblemente, las membranas de separación selectivamente permeables que se van a usar en la presente invención comprenden un polímero hidrófobo que contiene un polímero hidrófilo. Como materiales de partida para el polímero hidrófobo que se va a usar en la presente invención, se usan preferentemente 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 etilenoalcohol vinílico, y similares. Entre ellos son preferibles los polímeros basados en celulosa y los polímeros basados en polisulfona, debido a que el uso de los mismos facilita la elaboración de las membranas de separación selectivamente permeables que tienen una permeabilidad al agua no inferior a 150 ml/m<sup>2</sup>/h/mm de Hg. Entre los polímeros basados en celulosa son preferibles en el diacetato de celulosa y el triacetato de celulosa, debido a que el uso de los mismos facilita la reducción del espesor de dichas membranas. Los polímeros basados en polisulfona representan un nombre genérico de resinas que tienen enlaces de sulfona, y algunos ejemplos preferibles de las mismas incluyen, pero no se limitan a, resinas de polisulfona y resinas de poliétersulfona que tienen unidades repetitivas con las siguientes fórmulas, que están disponibles en el mercado con facilidad:

[Fórmula química 1]



[Fórmula química 2]



5 Algunos ejemplos del polímero hidrófilo que se va a usar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, materiales tales como polietilenglicol, alcohol polivinílico, carboximetil celulosa, polivinilpirrolidona y similares, que forman estructuras de separación de microfases con los polímeros hidrófobos de las soluciones. En vista de la seguridad y el coste, se prefiere el uso de polivinilpirrolidona. La polivinilpirrolidona es un compuesto polimérico soluble en agua obtenido mediante la polimerización de la N-vinil pirrolidona, y está disponible en el mercado con el nombre comercial de "Luvitec" (BASF), "Plasdone" (ISP) o "Pitzkohl" (DAI-ICHI KOGYO SEIYAKU CO., LTD.). Estos productos comerciales tienen diversos pesos moleculares. En general, una polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular bajo se usa para impartir de forma eficaz hidrofilia a las membranas, y una polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular alto se usa para reducir la cantidad de la sustancia eluida. Sin embargo, una polivinilpirrolidona adecuada se selecciona según las propiedades necesarias para un haz de membranas de fibra hueca como producto final. Pueden usarse dos o más tipos de polivinilpirrolidonas que tengan los mismos pesos moleculares o que tengan pesos moleculares diferentes como una mezcla. De otro modo, puede purificarse un producto disponible comercialmente para preparar una polivinilpirrolidona que tenga una distribución precisa del peso molecular. En la presente invención, se usa preferentemente una polivinilpirrolidona que tenga un elevado peso molecular. El peso molecular de la polivinilpirrolidona que se va a usar en la presente invención es preferentemente de entre 10.000 y 1.200.000, más preferentemente de entre 100.000 y 1.200.000, aún más preferentemente de entre 250.000 y 1.200.000, todavía aún más preferentemente de entre 450.000 y 1.200.000, particularmente de entre 600.000 y 1.200.000.

25 No hay ninguna limitación en la selección de la forma de las membranas de separación selectivamente permeables de la presente invención. Sin embargo, las membranas de separación selectivamente permeables son preferibles en forma de membranas de fibra hueca, debido a que el área por volumen de la membrana puede aumentarse, de forma que puede conseguirse un modelo compacto que tiene una elevada eficacia de diálisis mediante el uso de dichas membranas de fibra hueca.

30 Las membranas de separación selectivamente permeables y el purificador de sangre de la presente invención pueden ser elaborados mediante procesos conocidos. Por ejemplo, las membranas de separación selectivamente permeables de tipo de fibra hueca se elaboran mediante la extrusión de una hilatura formadora de membrana a partir de la porción de una tobera de hilado de hueco doble y extrayendo una solución de inyección interna de las porciones huecas de las membranas a partir de la porción del núcleo de la tobera de hilado, seguido de la inmersión de las fibras de membrana semisólidas en un fluido de solidificación. Preferiblemente, las membranas de fibra hueca elaboradas mediante este método o similares deberían tener unos diámetros internos de entre 150 y 300  $\mu\text{m}$  y un espesor de entre 10 y 70  $\mu\text{m}$ .

40 Por ejemplo, el purificador de sangre de la presente invención se elabora mediante la inserción de un haz de las membranas de fibra hueca en una carcasa para el purificador de sangre, vertiendo un agente de encapsulado tal como poliuretano en ambos extremos del haz de membranas para precintar así ambos extremos del mismo, cortando el exceso del agente de encapsulado de ambos extremos del mismo para abrir las caras terminales de las membranas de fibra hueca, y uniendo un cabezal a la carcasa.

45 En la presente invención, el purificador de sangre que comprende las anteriores membranas de separación selectivamente permeables como componente principal se cierra herméticamente en una bolsa de envasado, junto con un capturador de oxígeno, y después se expone a un rayo radioactivo y/o a un rayo de electrones para la esterilización del mismo. El rayo radioactivo o el rayo de electrones que se van a usar en la presente invención son rayos  $\alpha$ , rayos  $\beta$ , rayos  $\gamma$ , rayos de electrones, etc. En vista de la eficacia de esterilización y de la facilidad de manipulación se emplea preferentemente un rayo  $\gamma$  o un rayo de electrones. Aunque no está limitada, la dosis del rayo radioactivo o del rayo de electrones es tal que puede asegurarse la esterilización del purificador de sangre. En general, la dosis del mismo es de entre 10 y 30 kGy.

55 En la presente invención, la cantidad de peróxido de hidrógeno extraída a partir de las anteriores membranas de separación selectivamente permeables preferentemente no es mayor de 10 ppm, más preferentemente no es mayor

de 8 ppm, aun más preferentemente no es mayor de 6 ppm, que se mide después de que hayan pasado 3 meses o más desde el tratamiento de esterilización. Cuando la cantidad de peróxido de hidrógeno extraída es demasiado grande, el deterioro de las membranas de separación selectivamente permeables es inducido por dicho peróxido de hidrógeno, y dicho deterioro aumenta las sustancias deterioradas que son determinadas cuantitativamente mediante la absorbancia UV. Si dichas sustancias deterioradas son eluidas en la sangre durante una operación de diálisis de sangre, es probable que se produzcan efectos secundarios o complicaciones debido a dicho tratamiento de diálisis durante un largo periodo de tiempo.

El periodo disponible regulado de los purificadores de sangre para su uso especial como dispositivos médicos es generalmente un periodo de 3 años a contar desde la esterilización de los purificadores de sangre. Para garantizar este periodo disponible incluso en un entorno de almacenamiento y distribución extremo, es eficaz disminuir la cantidad de peróxido de hidrógeno extraída a partir de las membranas, como se ha mencionado anteriormente. En la presente invención, se contempla que la cantidad de peróxido de hidrógeno extraída a partir de las membranas puede estar en el anterior intervalo especificado incluso después de que hayan pasado entre 3 y 4 meses desde la esterilización. Al hacerlo, el deterioro de los materiales del purificador de sangre puede prevenirse de una forma más eficaz durante el anterior periodo disponible, preferentemente durante un periodo no mayor de 5 meses, más preferentemente durante un periodo no mayor de 6 meses, aún más preferentemente durante un periodo no mayor de 3 años.

Para reducir la cantidad de peróxido de hidrógeno extraído hasta 10 ppm o menos, el anterior purificador de sangre es envasado junto con un captador de oxígeno en un material de envasado capaz de bloquear el aire externo y el vapor de agua en una atmósfera a la temperatura ambiente y con una humedad relativa mayor del 40 % de HR, con la condición de que el contenido en humedad de las anteriores membranas de separación selectivamente permeables se mantenga en un 2,5 % en masa o menos. Por lo demás, es preferible envasar el purificador de sangre junto con un captador de oxígeno capaz de liberar la humedad de un material de envasado capaz de bloquear el aire externo y el vapor de agua. El óxido de hidrógeno se forma debido al deterioro de las membranas de separación selectivamente permeables atribuido a la exposición a un rayo radioactivo o a un rayo de electrones. El entorno que rodea el purificador de sangre, particularmente las membranas de separación selectivamente permeables que se van esterilizar, aporta una importante influencia sobre la formación del peróxido de hidrógeno. Esto es, la formación del peróxido de hidrógeno está acelerada en presencia de oxígeno, y está inhibida en presencia de vapor de agua. Por lo tanto, puede inhibirse la formación del peróxido de hidrógeno cuando la esterilización de las membranas se lleva a cabo en la anterior atmósfera especificada. Además, la esterilización en la anterior atmósfera especificada es eficaz para reducir la cantidad de sustancias deterioradas que es determinada por la absorbancia UV que se encuentra en un ensayo regulado en los estándares aprobados para la fabricación de dispositivos de riñón artificial de tipo dializador. Además, el almacenamiento del purificador de sangre en la anterior atmósfera especificada es eficaz para suprimir el aumento en la cantidad de peróxido de hidrógeno y un aumento en la cantidad de las sustancias deterioradas tales como un extracto, determinado mediante la absorbancia UV, ambos de los cuales tienden a aumentar con el tiempo. Consecuentemente, la fiabilidad en la seguridad del purificador de sangre en su uso para la hemocatéresis está notablemente mejorada.

Aunque se desconoce por qué el deterioro de un polímero hidrófilo (por ejemplo, de la polivinilpirrolidona) es inhibido mediante el control de la humedad relativa de la atmósfera interna de la bolsa de envasado hasta no menos del 40 % de HR (a 25 °C), se supone que lo siguiente inhibe dicho deterioro.

El deterioro de la polivinilpirrolidona está acelerado en presencia de oxígeno. En la presente invención, la atmósfera interna de la bolsa de envasado se mantiene de forma que pueda inhibirse la oxidación de la polivinilpirrolidona: en otras palabras, la atmósfera interna de la bolsa de envasado se mantiene sustancialmente en un estado de anoxia. Sin embargo, es difícil controlar perfectamente a cero la concentración de oxígeno en la atmósfera interna de la bolsa de envasado, y hay presente una despreciablemente pequeña cantidad de oxígeno en la bolsa de envasado. Aunque no se ha conocido ninguna razón definida, la despreciablemente pequeña cantidad de oxígeno en la bolsa de envasado se deja que entre en contacto con la polivinilpirrolidona presente en las superficies del sistema de las membranas de fibra hueca, para provocar así la oxidación de la polivinilpirrolidona. Se supone que esta oxidación forma radicales en un sistema exento de agua, y se supone que los radicales formados atacan y deterioran la polivinilpirrolidona. El deterioro de la polivinilpirrolidona facilita adicionalmente la formación de radicales, con el resultado de que el deterioro de la polivinilpirrolidona se produce de forma acelerada y se disemina gradualmente entre la totalidad de las membranas de fibra hueca. Por otro lado, en un sistema que tenga agua en el mismo, tiene lugar la oxidación entre del oxígeno y la polivinilpirrolidona sin la formación de ningún radical. Se supone que el deterioro adicional de la polivinilpirrolidona no continúa después de que el oxígeno del sistema (es decir, la atmósfera interna de una bolsa de envasado) se haya consumido. Dado que la polivinilpirrolidona es un material que absorbe fuertemente el agua, es suficiente con que el sistema (la atmósfera interna de la bolsa) contenga una cantidad mínima crítica de agua para humedecer la polivinilpirrolidona. En la presente invención, es suficiente que el contenido en humedad de las membranas de fibra hueca sea del 2,5 % en masa o similar. Sin embargo, preferentemente, la humedad relativa en la bolsa de envasado es mayor del 40 % de HR con objeto de prevenir la evaporación del agua en las membranas de fibra hueca, dado que una humedad relativa demasiado baja en la bolsa de envasado permite la evaporación del agua de las membranas de fibra hueca con el tiempo.

Cuando se usa polivinilpirrolidona en la presente invención, es preferible el uso de una polivinilpirrolidona que tenga un contenido en peróxido de hidrógeno de 300 ppm o menos. Al hacerlo, se facilita la reducción de la cantidad de peróxido de hidrógeno eluida a partir del haz de membranas de fibra hueca resultante hasta 5 ppm o menos. Como resultado, la calidad del haz de membranas de fibra hueca de la presente invención puede ser estable. El contenido en peróxido de hidrógeno en la polivinilpirrolidona como material de partida es preferiblemente de 250 ppm o menos, más preferentemente de 200 ppm o menos, aún más preferentemente de 150 ppm o menos.

Se supone que el peróxido de hidrógeno contenido en la polivinilpirrolidona para su uso como material de partida se forma en el transcurso de la oxidación y el deterioro de la polivinilpirrolidona. Por lo tanto, es eficaz tomar medidas para inhibir la oxidación y el deterioro de la polivinilpirrolidona en el transcurso de la preparación de la polivinilpirrolidona, con objeto de disminuir el contenido en peróxido de hidrógeno hasta 300 ppm o menos. También es eficaz, y se recomienda, tomar medidas para inhibir el deterioro de la polivinilpirrolidona durante el transporte o el almacenamiento de la polivinilpirrolidona. Por ejemplo, la polivinilpirrolidona es empaquetada en una bolsa que está hecha de una lámina de hoja de aluminio capaz de bloquear la luz y que se carga con un gas inerte tal como nitrógeno gaseoso; o la polivinilpirrolidona es empaquetada junto con un capturador de oxígeno en dicha bolsa para el almacenamiento de la misma. El pesado y la carga de la polivinilpirrolidona que se retira de la bolsa de envasado abierta y que se divide en pequeñas porciones se llevan a cabo mientras la atmósfera interna de la bolsa está siendo desplazada con un gas inerte, y la polivinilpirrolidona es almacenada en la bolsa, que también es desplazada con un gas inerte. También, en el transcurso de la elaboración de un haz de membranas de fibra hueca, es preferible desplazar las atmósferas internas de un tanque de suministro, etc. de un sistema de suministro del material de partida, con un gas inerte. Además, puede emplearse un método de recristalización o un método de extracción para reducir la cantidad de peróxido de hidrógeno en la polivinilpirrolidona.

Cuando se tienen en consideración los acontecimientos anteriores, es preferible mantener el contenido en humedad de la membrana y la humedad relativa de la atmósfera en los intervalos anteriormente especificados, respectivamente, mientras que el purificador de sangre está siendo esterilizado mediante la exposición a un rayo radioactivo o a un rayo de electrones, y es más preferible mantener las anteriores condiciones incluso después de la exposición del purificador de sangre al rayo radioactivo o al rayo de electrones.

Cuando el contenido en humedad de la membrana de separación selectivamente permeable supera el 2,5 % en masa, es probable que aparezcan problemas similares a los que se producen en el método de esterilización convencional en condiciones húmedas: es decir, el peso del purificador de sangre aumenta, y las bacterias son capaces de proliferar. También es probable que aparezcan algunos problemas cuando el contenido en humedad de las membranas se controla antes del ensamblaje de un módulo: es decir, hay un fallo en la adhesión del haz de membranas de fibra hueca con un adhesivo de resina basada en uretano o similar para la fijación del mismo en un alojamiento; o un eluido a partir de las membranas tiende a aumentar en cantidad debido a la reacción del adhesivo con el agua. Cuanto menor sea el contenido en humedad de las membranas de separación selectivamente permeables, mejor, debido a que hay una menor probabilidad de que aparezcan los problemas descritos anteriormente. Sin embargo, es probable que un contenido en humedad demasiado bajo de las membranas aumente la cantidad del eluido procedente del purificador de sangre, aunque no se conoce bien por qué se produce dicho acontecimiento. Consecuentemente, el contenido en humedad de las membranas preferentemente no es menor del 0,5 % en masa, más preferentemente no es menor del 0,7 % en masa, aún más preferentemente no es menor del 1,0 % en masa, bastante más preferentemente no es menor del 1,3 % en masa.

En la presente invención, la humedad relativa se calcula a partir de la presión de vapor parcial (p) y de una presión de vapor saturado (P) a la temperatura ambiente, mediante la ecuación: humedad relativa (%) =  $p / P \times 100$ . Esta medición se lleva a cabo como sigue: se inserta la sonda del sensor de un instrumento de medición de la temperatura y de la humedad (ONDOTORI RH Type fabricado por T&D) en una bolsa de envasado, y después la bolsa se cierra herméticamente para medir de forma continua la humedad relativa en el interior de la bolsa.

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

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

en la que (a) representa la masa de la membrana de fibra hueca antes del secado, y (b) representa la masa de la membrana de fibra hueca completamente seca después del secado en un horno a 120 °C durante 2 horas. En el presente documento, mediante el ajuste de la masa de la membrana de fibra hueca (a) a entre 1 y 2 g, la membrana de fibra hueca puede secarse completamente (es decir, un estado seco en el que la membrana de fibra hueca no muestra ningún cambio adicional en la masa) en 2 horas.

En la presente invención, los efectos anteriores pueden ser mostrados mediante el control de la humedad relativa de la atmósfera interna de la bolsa de envasado, con el prerrequisito de que la humedad relativa que rodea las membranas de separación selectivamente permeables del purificador de sangre se mantenga en el intervalo especificado anteriormente. Consecuentemente, es preferible que en el purificador de sangre del interior de la bolsa de envasado comunique el espacio interno del módulo que contiene las membranas de separación selectivamente

permeables en el mismo con uno externo en el interior de la bolsa de envasado. Cuando se cierra la abertura del purificador de sangre, es preferible que se use un cierre permeable al aire.

5 Para controlar la humedad relativa de la atmósfera interna de la bolsa de envasado por encima del 40 % de HR a la temperatura ambiente, por ejemplo, se ajusta el contenido en humedad de las membranas de separación selectivamente permeables para controlar la anterior humedad relativa; o se carga a un gas cuya humedad está controlada en la bolsa de envasado.

10 El gas que se va a usar es preferentemente un gas inerte tal como nitrógeno, helio, neón, argón o similares, con objeto de inhibir la oxidación y el deterioro del purificador de sangre como se ha mencionado anteriormente. En vista de la rentabilidad y la seguridad de la operación, es preferible usar nitrógeno gaseoso o argón gaseoso. Más preferentemente, el purificador de sangre se cierra herméticamente en la bolsa de envasado, junto con un captador de oxígeno y un humectante que libera un contenido en humedad, para controlar así la humedad, como se describirá más tarde. En particular, es preferible el uso de un captador de oxígeno de tipo liberador de humedad que contiene un humectante.

15 En la presente invención, el captador de oxígeno se usa con objeto de reducir la concentración de oxígeno de la atmósfera ambiental que rodea las membranas de separación selectivamente permeables, como se ha descrito anteriormente. Consecuentemente, es preferible exponer el purificador de sangre de la bolsa de envasado a un rayo radioactivo o a un rayo de electrones, con la condición de que la concentración de oxígeno de la atmósfera interna de la bolsa de envasado haya disminuido lo suficiente hasta no más del 5 %, preferentemente no más del 1 %, más preferentemente no más del 0,5 %, aún más preferentemente no más del 0,1 %. Por ejemplo, cuando el gas de la atmósfera interna de la bolsa es aire, la concentración de oxígeno de la atmósfera interna de la bolsa habitualmente se reduce hasta el 0,1 % o menos después de que hayan pasado 48 horas o similar desde que el purificador de sangre se cerró herméticamente en la bolsa de envasado. Consecuentemente, preferentemente, es 2 días después del precintado de la bolsa cuando debería exponerse el purificador de sangre en la bolsa de envasado a un rayo radioactivo o a un rayo de electrones. A este respecto es probable que un intervalo de tiempo demasiado largo entre el precintado de la bolsa y la esterilización del purificador de sangre permita la proliferación de bacterias, y por lo tanto, la esterilización del purificador de sangre debería realizarse en los 10 días, preferentemente en los 7 días, más preferentemente 5 días después del precintado de la bolsa.

30 El captador de oxígeno que se va a usar en la presente invención no está limitado, siempre que pueda capturar oxígeno. Algunos ejemplos del captador de oxígeno de la presente invención son aquellos captadores de oxígeno que contienen, como principales agentes de absorción de oxígeno, sulfito, hidrogenosulfito, ditionito, hidroquinona, catecol, resorcinol, pirogalol, ácido gálico, rongalita, ácido ascórbico y/o una sal del mismo, sorbosa, glucosa, lignina, dibutilhidroxitolueno, dibutilhidroxianisol, una sal ferrosa, un metal en polvo (por ejemplo, polvo de hierro, etc.) y similares. El captador de oxígeno puede seleccionarse apropiadamente entre estos materiales para su uso. Un captador de oxígeno que comprende principalmente un metal en polvo puede contener, si se desea, como catalizador de la oxidación, uno o más compuestos seleccionados entre compuestos metálicos 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. Si fuera necesario, el captador de oxígeno puede contener humedad o un agente para impartir humedad. Según se ha descrito anteriormente, en la presente invención es preferible controlar la humedad relativa de la atmósfera interna de la bolsa de envasado por encima del 40 % de HR a la temperatura ambiente. Por lo tanto, se recomienda como método preferible impregnar el captador de oxígeno con humedad o añadir un agente para impartir humedad al captador de oxígeno. Además, puede usarse un agente para impartir humedad por separado junto con un captador de oxígeno de uso general para capturar el oxígeno de la bolsa de envasado y para controlar la humedad de la atmósfera interna de la bolsa de envasado. Adicionalmente, pueden incluirse otros rellenos funcionales, tales como un desodorante, en la bolsa de envasado. La forma del captador de oxígeno no está limitada, y puede estar en forma de un polvo, de partículas, de una masa o de una lámina; o puede ser un captador de oxígeno con forma de lámina o de película obtenida mediante la dispersión de una composición de absorción de oxígeno en una resina termoplástica.

55 Preferiblemente, la bolsa de envasado que se va a usar en la presente invención está hecha de un material impermeable al oxígeno o al vapor de agua. Esto es debido a que el uso de dicho material es eficaz para mantener la humedad y la concentración de oxígeno de la atmósfera precintada en el interior de los intervalos especificados anteriormente durante un largo periodo de tiempo, para inhibir así el deterioro envejecido de los componentes del purificador de sangre antes y después de la exposición, y para inhibir así el aumento en la cantidad del extracto procedente del purificador de sangre. Consecuentemente, la permeabilidad al oxígeno del material de la bolsa de envasado es preferentemente como mucho de  $1 \text{ cm}^3 / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$  (a 20 °C, 90 % de HR), y la permeabilidad al vapor de agua del mismo es preferentemente como mucho de  $5 \text{ g} / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$  a 40 °C, 90 % de HR).

60 La permeabilidad al oxígeno del material de la bolsa de envasado es más preferentemente como mucho de  $0,9 \text{ cm}^3 / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$  (a 20 °C, 90 % de HR), aún más preferentemente como mucho de  $0,8 \text{ cm}^3 / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$  (a 20 °C, 90 % de HR), bastante más preferentemente como mucho de  $0,7 \text{ cm}^3 / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$  (a 20 °C, 90 % de HR). La permeabilidad al vapor de agua del mismo es más preferentemente como mucho de  $4 \text{ g} / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$

(a 40 °C, 90 % de HR), aún más preferentemente como mucho de 3 g / (m<sup>2</sup> · 24 h · atm) (a 40 °C, 90 % de HR), bastante más preferentemente como mucho de 2 g / (m<sup>2</sup> · 24 h · atm) (a 40 °C, 90 % de HR).

5 El material y la estructura de la bolsa de envasado que se va a usar en la presente invención pueden seleccionarse opcionalmente siempre que se satisfagan las características anteriores. Algunos ejemplos preferibles del material para la bolsa de envasado son materiales impermeables al oxígeno y al vapor de agua tales como una lámina de aluminio, una película de aluminio depositado, una película de un óxido inorgánico depositado de sílice y/o de alúmina, una película compuesta por un material polimérico de tipo cloruro de vinilideno, y similares. El método de precintado de la bolsa de envasado también puede seleccionarse opcionalmente. Por ejemplo, la bolsa de envasado  
10 puede precintarse con cualquier método de precintado con calor, método de precintado con calor por impulsos, método de precintado por fusión, método de precintado en marco, método de precintado ultrasónico, método de precintado de alta frecuencia, y similares. Por lo tanto, como material para la bolsa de envasado es preferible un material compuesto de una película que tiene una propiedad de precintado y cualquiera de los materiales impermeables anteriores. Es particularmente preferible una lámina laminada que comprende una capa estructural de una lámina de aluminio capaz de bloquear sustancialmente el oxígeno gaseoso y el vapor de agua, una capa externa de una película de poliéster, una capa intermedia de una lámina de aluminio y una capa interna de una película de polietileno, dado que esta lámina laminada tiene ambas propiedades de impermeabilidad y precintado con calor.

20 Preferiblemente, el purificador de sangre de la presente invención debería satisfacer las siguientes cantidades de extractos procedentes del mismo cuando se usa para una hemodiálisis.

(1) La absorbancia UV de un extracto a entre 220 y 350 nm según los estándares aprobados para la fabricación de dispositivos de riñón artificial de tipo dializador es menor de 0,10.

25 (2) La cantidad de polímero hidrófilo extraída a partir del purificador de sangre mediante el uso de una solución acuosa de etanol al 40 % no es mayor de 2,0 mg/m<sup>2</sup> por 1,0 m<sup>2</sup> de una superficie de la membrana del lado en contacto con el fluido tratado.

30 (3) La cantidad de peróxido de hidrógeno en el extracto procedente del purificador de sangre según los estándares aprobados para la fabricación de dispositivos de riñón artificial de tipo dializador no es mayor de 10 ppm.

En las tecnologías conocidas se ha prestado una especial atención a las cantidades de los extractos (1) y (2) como los valores que se encuentran justo después del tratamiento de esterilización, sin embargo, apenas no se presta atención al aumento en las cantidades de los anteriores extractos con el tiempo después del tratamiento de esterilización. Las cantidades de peróxido de hidrógeno (3) que se encuentran inmediatamente después de la exposición, y así sucesivamente, han sido evidenciadas por primera vez por los presentes inventores. La presente invención, conseguida prestando una especial atención a estos nuevos acontecimientos y elucidando estos acontecimientos, contribuirá significativamente a una mejora notable en la fiabilidad de la seguridad del purificador de sangre.

#### 40 Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento se describirán los efectos de la presente invención mediante los Ejemplos de la misma, que sin embargo, no deben ser interpretados como limitantes del ámbito de la presente invención en modo alguno. Las propiedades físicas de los siguientes Ejemplos son evaluadas como sigue. En los Ejemplos, la indicación "ND" significa "no detectado".

##### 1. Cálculo del área de las membranas

50 El área de las membranas de un dializador se calculó mediante la siguiente ecuación, basada en el diámetro interno de la membrana de fibra hueca:

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

55 [en la ecuación, n representa el número de membranas de fibra hueca del dializador;  $\pi$  representa la proporción entre la circunferencia de un círculo y su diámetro; d representa el diámetro interno (m) de la membrana de fibra hueca; y L representa la longitud eficaz (m) de las membranas de fibra hueca del dializador].

##### 60 2. Absorbancia UV (a entre 220 y 350 nm) según los estándares aprobados para la fabricación de dispositivos de riñón artificial de tipo dializador

La extracción y la medición se llevaron a cabo según los métodos regulados en los estándares aprobados para la fabricación de dispositivos de riñón artificial de tipo dializador. Se mezcló una muestra de membranas de fibra hueca (1 g) con agua pura (100 mg), y la mezcla se sometió a una extracción 70 °C durante una hora para preparar una solución de ensayo. Después se midió la absorbancia UV de esta solución de ensayo a una longitud de onda de entre 220 y 350 nm. Según el estándar anterior, la absorbancia máxima está regulada a menos de 0,1.

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

Se describe un caso de polivinilpirrolidona (PVP) como ejemplo de polímeros hidrófilos.

5 Se conectó un módulo, con su paso del lado del fluido de dialización cerrado, con un circuito de tubo de silicona, y se dejó pasar agua pura a través del paso en el lado de la sangre del módulo para llenar tanto el módulo como el circuito con agua pura. Después de eso se dejó pasar una solución de etanol al 40 % en v/v a través del paso en el lado de la sangre del módulo a un caudal de 150 ml/min, y se descargaron 100 ml de la misma solución en la salida del circuito. La entrada y la salida del paso del lado de la sangre fueron cerradas con pinzas, y el paso del lado del fluido de diálisis se llenó sucesivamente con la solución de etanol al 40 % en v/v, y se cerró de nuevo. La solución de etanol al 40 v/v, el circuito y el módulo estaban controlados a 40 °C, y la solución de etanol se hizo circular a un caudal de 150 ml/min. Sesenta minutos después se descargaron todos los fluidos del circuito y del módulo, y se recogieron junto con el fluido en circulación para medir el volumen de la mezcla. El fluido del lado del fluido de diálisis se recogió por separado para medir su volumen. El contenido en PVP de los respectivos fluidos se midió según el siguiente procedimiento. Se mezcló una muestra de cada fluido (2,5 ml) con 0,2 mol/l de ácido cítrico (1,25 ml), y la mezcla se agitó. Después se añadió yodo 0,006 N (500 µl) y la mezcla resultante se agitó y se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de eso, se midió la absorbancia de la solución resultante. Cuando el contenido en PVP de la solución era elevado, la solución se diluyó 10 o 100 veces más en volumen, y después se midió el contenido en PVP. El contenido en PVP de la muestra se calculó a partir de una curva analítica preparada en las mismas condiciones, para calcular así la cantidad de PVP eluída (mg/m<sup>2</sup>) por módulo (1,0 m<sup>2</sup>).

4. Determinación del peróxido de hidrógeno

25 Se mezcló un fluido (2,6 ml), extraído a partir de la membrana mediante el método regulado en la absorciometría UV (a entre 220 y 350 nm) según los estándares aprobados para la fabricación de dispositivos de riñón artificial de tipo dializador, con una solución tampón de cloruro de amonio (a pH 8,6) (0,2 ml) y un reactivo de coloración 0,4 mM (0,2 ml) que se preparó mediante la mezcla de una solución acuosa de tetracloruro de titanio (TiCl<sub>4</sub>) y cloruro de hidrógeno con una solución acuosa de 4-(2-piridilazo) resorcinol y una sal de Na en unas cantidades equivalentes en una proporción molar. La mezcla se calentó a 50 °C durante 5 minutos, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se sometió a una absorciometría a 508 nm. La determinación se llevó a cabo mediante el uso de una curva analítica que se averiguó mediante la medición en las mismas condiciones.

5. Concentración de oxígeno en la bolsa de envasado

35 La medición se llevó a cabo mediante una cromatografía de gases, mediante el uso de una columna rellena con un tamiz molecular (13X-S malla de 60/80 elaborado por GL Science), un gas de argón como gas portador y un detector del sistema de conducción de calor. Se llevó a cabo un análisis a una temperatura de la columna de 60 °C. Se recogió el gas del interior de la bolsa de envasado pinchando directamente la bolsa de envasado cerrada con una aguja de jeringa.

6. Permeabilidad al oxígeno del material de envasado

45 Se usó un aparato de medición de la permeabilidad al oxígeno (OX-TORAN 100 fabricado por Modern Controls) para la medición de la permeabilidad al oxígeno del material de la bolsa de envasado a 20 °C y a un 90 % de HR.

7. Permeabilidad al vapor de agua del material de envasado

50 Se usó un aparato de medición de la permeabilidad al vapor de agua (PARMATRAN-W fabricado por Modern Controls) para la medición de la permeabilidad al vapor de agua del material de la bolsa de envasado a 40 °C y a un 90 % de HR.

8. Contenido en humedad de la membrana de fibra hueca

55 Para averiguar el contenido en humedad (% en masa) de una membrana de fibra hueca, se midió la masa (a) de la membrana de fibra hueca antes de secarla, y la masa (b) de la misma membrana de fibra hueca después de secarla a 120 °C en un horno durante 2 horas (secada completamente). El contenido en humedad se calculó mediante la siguiente ecuación:

60 
$$\text{Contenido en humedad (\% en masa)} = (a - b) / a \times 100$$

en la que si (a) es entre 1 y 2 g, la membrana de fibra hueca podía secarse totalmente en 2 horas (si se seca totalmente, la membrana ya no muestra ningún cambio en la masa).

65

(Ejemplo 1)

5 Se preparó una mezcla de hilatura a partir de poliétersulfona (PES) (4800P, elaborada por Sumitomo Chemical Company, Limited) (17,5 % en masa), polivinilpirrolidona (PVP) (K90 elaborada por BASF) (3,5 % en masa) como agente para impartir hidrofilia, agua (1,0 % en masa) como no solvente, trietilenglicol (TEG elaborado por Mitsubish Chemical Corporation) (31,2 % en masa) y dimetilacetamida (DMAc elaborada por MITSUI CHEMICALS, INC,) (46,8 % en masa). La mezcla de hilatura se extruyó a partir de la ranura externa de una tobera de hilatura doble mantenida a 45 °C, y se extruyó agua como solución interna a partir del orificio de inyección interno de la tobera de hilatura doble. La fibra hueca semisólida resultante se dejó pasar a través de un hueco de aire con una longitud de 10 600 mm a una velocidad de rotación de 60 m/minuto, y después se dejó caer gota a gota en un baño de solidificación a 70 °C (DMAc:TEG:agua = 6:4:90). Después de eso, la fibra hueca se lavó con agua pura a 45 °C durante un minuto, seguido de agua pura a 80 °C durante 90 segundos, y después se enrolló en una madeja. Por lo tanto, se obtuvo la membrana de fibra hueca con un diámetro interno de 198,8 µm y un grosor de 29,5 µm.

15 Se insertaron aproximadamente 10.000 membranas de fibra hueca así obtenidas en un tubo de polietileno, que después se cortó con una longitud predeterminada. Después de eso, las membranas de fibra hueca del tubo se secaron en un secador de aire caliente a 40 °C hasta que el contenido en humedad en las membranas de fibra hueca fue del 1,5 % en masa. Por lo tanto, se obtuvo un haz de las membranas de fibra hueca.

20 El haz se empaquetó en una carcasa a una proporción de empaquetamiento del 60 % en volumen, y las porciones terminales del haz se unieron con resina de uretano. Después de eso, la resina se cortó para terminar un módulo cuya área de la membrana de fibra hueca era de 1,5 m<sup>2</sup>. Este módulo se cerró herméticamente en una bolsa de envasado con un capturador de oxígeno de tipo polvo de hierro de uso general. A este respecto, la bolsa de envasado estaba hecha de una lámina de laminación de aluminio que tenía una capa externa de una película de poliéster, una capa intermedia de una lámina de aluminio y una capa interna de una película de polietileno, y que 25 tenía una permeabilidad al oxígeno de 0,5 cm<sup>3</sup> / (m · 24 h · atm) y una permeabilidad al vapor de agua de 0,5 g / (m<sup>2</sup> · 24 h · atm). La humedad relativa de la atmósfera interna de la bolsa de envasado se ajustó a un 70 % de HR con un nitrógeno de humidificación. Después de que hubieran pasado 48 horas desde el precintado, el módulo de la bolsa de envasado fue expuesto a un rayo γ a una dosis de 20 kGy para la esterilización del mismo. Por lo tanto, se 30 obtuvo un envase con un purificador de sangre. El envase con el purificador de sangre resultante se almacenó después a la temperatura ambiente.

La humedad y la concentración de oxígeno de la atmósfera interna de la bolsa de envasado, el contenido en humedad de las membranas de separación selectivamente permeables de tipo fibra hueca, la absorbancia UV del purificador de sangre en un ensayo de elución, la cantidad del extracto procedente del purificador de sangre con 35 etanol, y la cantidad de peróxido de hidrógeno procedente del purificador de sangre, se midieron inmediatamente después de la esterilización, y un mes y tres meses después de la esterilización, respectivamente. Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2.

(Ejemplo comparativo 1)

40 Se obtuvo un envase con un purificador de sangre de la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto que la atmósfera interna de la bolsa de envasado no estaba controlada. Los resultados de la evaluación del purificador de sangre obtenido, que cambiaban con el tiempo, se muestran en las Tablas 1 y 2. Dado que la humedad en el sistema era demasiado baja, se observó que las cantidades del eluido y de peróxido de hidrógeno aumentaban con el tiempo.

(Ejemplo comparativo 2)

50 Se obtuvo un envase con un purificador de sangre de la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto que no se usó capturador de oxígeno. Los resultados de la evaluación del purificador de sangre obtenido, que cambiaban con el tiempo, se muestran en las Tablas 1 y 2. Dado que la concentración de oxígeno en el sistema era elevada, se suponía que la cantidad de óxido de hidrógeno aumentaba, dado que se formaron radicales de oxígeno debido a la exposición al rayo γ. También se supuso que el deterioro y la descomposición del polímero hidrófilo estaban 55 adicionalmente acelerados.

(Ejemplo 2)

60 Se obtuvo un envase con un purificador de sangre de la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto que el contenido en humedad del haz de membranas de fibra hueca se redujo hasta un 0,7 % en masa mediante la intensificación del secado del haz de membranas de fibra hueca, ya que la humedad de la atmósfera interna de una bolsa de envasado no estaba controlada y por que se usó un liberador de humedad de tipo capturador de oxígeno. Los resultados de la evaluación del purificador de sangre obtenido, que cambiaban con el tiempo, se muestran en las Tablas 1 y 2.

(Ejemplo comparativo 3)

65 Se obtuvo un envase con un purificador de sangre de la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto que las humedades de las membranas de separación selectivamente permeables y la atmósfera interna de una bolsa de

5 envasado no estaban controladas, y porque no se usó capturador de oxígeno. Los resultados de la evaluación del purificador de sangre obtenido, que cambiaban con el tiempo, se muestran en las Tablas 1 y 2. Dado que el contenido en humedad y la humedad eran insuficientes, el deterioro y la descomposición del polímero hidrófilo estaban acelerados, y la cantidad del eluido aumentó con el tiempo.

(Ejemplo comparativo 4)

10 Se obtuvo un envase con un purificador de sangre de la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto que se envasó un purificador de sangre en una bolsa de envasado que tiene una permeabilidad al oxígeno y una permeabilidad al vapor de agua. El envase con el purificador de sangre resultante se almacenó en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1. Los resultados de la evaluación del purificador de sangre obtenido, que cambiaban con el tiempo, se muestran en las Tablas 1 y 2. Dado que la bolsa de envasado no pudo bloquear el oxígeno y el vapor de agua, el oxígeno y el vapor de agua externos se introdujeron en el sistema, y la influencia de los mismos aceleró el deterioro y la descomposición del polímero hidrófilo, y la cantidad del eluido procedente del purificador de sangre aumentó con el tiempo.

(Ejemplo 3)

20 Se obtuvo un envase con un purificador de sangre de la misma forma que en el Ejemplo 2, excepto que se usó el mismo capturador de oxígeno de uso general que el usado en el Ejemplo 1, y porque el purificador de sangre se cerró herméticamente en una bolsa de envasado junto con un humectante, que se obtuvo mediante el precintado de polvo de zeolita que tiene agua adsorbida en un material de envasado permeable a la humedad. Los resultados de la evaluación del purificador de sangre obtenido, que cambiaban con el tiempo, se muestran en las Tablas 1 y 2.

25 (Ejemplo 4)

30 Se obtuvo un envase con un purificador de sangre de la misma forma que en el Ejemplo 1, excepto que se usó una exposición a un aparato de rayo de electrones con un voltaje acelerado de 5.000 KV en lugar del rayo  $\gamma$ . Los resultados de la evaluación del purificador de sangre obtenido, que cambiaban con el tiempo, se muestran en las Tablas 1 y 2.

[Tabla 1]

	Justo después de la esterilización			1 mes después de la esterilización			3 meses después de la esterilización		
	Contenido en humedad (% en masa)	Humedad relativa (% de HR)	Concentración de oxígeno (%)	Contenido en humedad (% en masa)	Humedad relativa (% de HR)	Concentración de oxígeno (%)	Contenido en humedad (% en masa)	Humedad relativa (% de HR)	Concentración de oxígeno (%)
Ej. 1	1,9	72	ND	1,9	72	ND	1,9	72	ND
Ej. 2	1,8	71	ND	1,9	70	ND	1,9	70	ND
Ej. 3	2,0	70	ND	1,9	68	ND	2,0	68	ND
Ej. 4	1,7	69	ND	1,7	68	ND	1,8	69	ND
Ej. comp. 1	0,5	35	ND	0,4	36	ND	0,5	35	ND
Ej. comp. 2	1,9	70	24	1,9	70	24	2,0	68	25
Ej. comp. 3	0,5	64	25	0,5	42	25	0,5	33	25
Ej. comp. 4	2,0	35	25	1,8	35	24	1,7	35	25

[Tabla 2]

	Justo después de la esterilización			1 mes después de la esterilización			3 meses después de la esterilización		
	UV	Extracto a partir de EtOH (mg/m <sup>2</sup> )	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (ppm)	UV	Extracto a partir de EtOH (mg/m <sup>2</sup> )	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (ppm)	UV	Extracto a partir de EtOH (mg/m <sup>2</sup> )	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (ppm)
Ej. 1	0,04	1,5	1	0,04	1,4	0	0,05	1,5	2
Ej. 2	0,05	1,4	1	0,04	1,4	1	0,04	1,4	1
Ej. 3	0,04	1,5	0	0,05	1,5	0	0,04	1,4	1
Ej. 4	0,05	1,5	1	0,04	1,4	0	0,05	1,3	1
Ej. comp. 1	0,09	1,8	5	0,11	2,2	10	0,15	2,8	15
Ej. comp. 2	0,84	2,1	13	0,96	2,4	92	1,03	2,5	87
Ej. comp. 3	1,07	2,5	142	1,33	3,0	176	1,41	3,6	203
Ej. comp. 4	0,22	2,2	18	0,37	3,7	29	0,42	4,1	33

**Aplicación industrial**

5 El purificador de sangre, esterilizado mediante la exposición a un rayo radioactivo y/o a un rayo de electrones, según la presente invención muestra una reducida cantidad de peróxido de hidrógeno que se extrae a partir del mismo y que cambia en cantidad con el tiempo durante y después de la exposición anterior, y además, se inhibe la formación de una diversidad de sustancias extraídas atribuida al deterioro de las membranas de separación selectivamente permeables debido al peróxido de hidrógeno. Por lo tanto, la fiabilidad en la seguridad del purificador de sangre en su uso para un tratamiento de hemocatéresis esta notablemente mejorada, y por lo tanto, el purificador de sangre de la presente invención contribuirá significativamente a esta industria.

10

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un envase con un purificador de sangre que comprende un purificador de sangre y un material de envasado, en el que el purificador de sangre está envasado en el material de envasado y comprende membranas de separación selectivamente permeables como componente principal, **caracterizado por que** la cantidad de peróxido de hidrógeno que se extrae a partir de la membrana de separación selectivamente permeable extraída del purificador de sangre después de que hayan pasado 3 meses o más desde la esterilización del purificador de sangre mediante la exposición a un rayo radioactivo y/o un rayo de electrones, no es mayor de 10 ppm,
- 10 en el que el purificador de sangre, cuyas membranas de separación selectivamente permeables tienen un contenido en humedad de no más del 2,5 % en masa, está envasado en el material de envasado que es capaz de bloquear el aire externo y el vapor de agua, junto con un capturador de oxígeno, en una atmósfera con una humedad relativa mayor del 40 % de HR a la temperatura ambiente,
- 15 en el que el purificador de sangre se fabrica mediante la inserción de un haz de membranas de fibra hueca en una carcasa, vertiendo un agente de encapsulado en ambos extremos del haz de membranas para precintar así ambos extremos del mismo, cortando un exceso del agente de encapsulado de ambos extremos del mismo para abrir las caras terminales de las membranas de fibra hueca, y uniendo un cabezal a la carcasa.
- 20 2. El envase con el purificador de sangre según la reivindicación 1, en el que la membrana de separación selectivamente permeable comprende un polímero hidrófobo que contiene un polímero hidrófilo.
3. El envase con el purificador de sangre según la reivindicación 2, en el que el polímero hidrófobo es un polímero basado en polisulfona.
- 25 4. El envase con el purificador de sangre según la reivindicación 2 o 3, en el que el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona.
5. El envase con el purificador de sangre según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el capturador de oxígeno es capaz de liberar un contenido en humedad.
- 30 6. El envase con el purificador de sangre según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la permeabilidad al oxígeno del material de envasado material no es mayor de  $1 \text{ cm}^3 / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$  (a 20 °C y un 90 % de HR).
- 35 7. El envase con el purificador de sangre según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la permeabilidad al vapor de agua del material de envasado no es mayor de  $5 \text{ g} / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm})$  (a 40 °C y un 90 % de HR).
- 40 8. Un método para la fabricación del envase con el purificador de sangre según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende las etapas de: insertar un haz de membranas de fibra hueca en una carcasa, verter un agente de encapsulado en ambos extremos del haz de membranas para precintar así ambos extremos del mismo, cortar un exceso del agente de encapsulado de ambos extremos del mismo para abrir las caras terminales de las membranas de fibra hueca, y unir un cabezal a la carcasa.