

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 995**

51 Int. Cl.:

A61M 1/16 (2006.01)
A61M 5/165 (2006.01)
B01D 27/00 (2006.01)
B01D 61/18 (2006.01)
A61M 1/34 (2006.01)
B01D 61/28 (2006.01)
B01D 63/08 (2006.01)
B01D 69/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2014** **E 14179850 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017** **EP 2982398**

54 Título: **Módulo de filtro**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.12.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LOMBARDO, EUGENIO;
GANZERLI, STEFANO;
MANFREDINI, MATTEO y
MORINI, MARCO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 644 995 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

Módulo de filtro

5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere a un módulo de filtro para un sistema de suministro de fluido médico capaz de retirar las sustancias inductoras de citocina (CIS) de un fluido médico.

10 Descripción de la técnica relacionada

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

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

El documento EP 2 314 332 A1 divulga un módulo de filtro de un solo uso para un sistema de suministro de fluido médico. El módulo de filtro comprende una membrana de polietersulfona microporosa cargada positivamente capaz de retirar sustancias inductoras de citocina (CIS) de un fluido médico. La incorporación del módulo de filtro en un sistema para la producción en línea de fluido médico conduce a un fluido médico mejorado libre de sustancias inductoras de citocina (CIS). La figura 4 del documento EP 2 314 332 A1 muestra un módulo de filtro de un solo uso (véase la figura 1) con la entrada 18 y la salida 19 situadas en lados diferentes de la carcasa. El fluido entra en el módulo de filtro desde la parte superior 11 y después se filtra a través de una membrana de filtro 14 que es una membrana de lámina plana microporosa cargada positivamente. El aire atrapado pasa por la membrana de desaireación 13 y es inyectado a través de las ranuras de ventilación 12. La parte inferior de la carcasa 15 comprende una estructura de soporte 17 para soportar la membrana y guiar el fluido a la salida 19 y para proporcionar una descarga uniforme del fluido.

Los tratamientos de hemodiafiltración (HDF) requieren una amplia gama de condiciones de flujo, tanto para la circulación sanguínea extracorpórea como para la infusión de solución salina estéril. Las máquinas avanzadas de hemodiálisis están equipadas con dos bombas peristálticas para proporcionar la purificación de sangre extracorpórea y para infundir solución salina estéril durante los tratamientos de HDF. La acción combinada de las bombas produce un patrón de presión altamente irregular que puede incluir grandes picos de presión, de manera que el módulo de filtro para la solución salina se enfrenta a grandes oscilaciones de presión durante el funcionamiento.

Sumario

45 Un objetivo de la presente divulgación consiste en mejorar aún más el módulo de un solo uso del documento EP 2 314 332 A1. La presente divulgación proporciona un módulo de filtro que tiene un rendimiento mejorado y una resistencia aumentada considerablemente a las fluctuaciones de presión.

Breve descripción de los dibujos

50 La figura 1 muestra una vista en despiece ordenado, vista superior y dos vistas laterales de un módulo de filtro de un solo uso de la técnica anterior (figura 4 del documento EP 2 314 332 A1);

55 la figura 2 muestra vistas superiores, inferiores, laterales y dos vistas en sección de la parte inferior de una realización del módulo de filtro de la presente divulgación;

la figura 3 muestra vistas superiores, inferiores, laterales y dos vistas en sección de la parte superior de una realización del módulo de filtro de la presente divulgación;

60 la figura 4 muestra una vista superior y una vista en sección de una realización del módulo de filtro de la presente divulgación;

la figura 5 muestra esquemáticamente una secuencia de montaje de una realización del módulo de filtro de la presente divulgación;

65 la figura 6 muestra esquemáticamente una configuración de hemodiafiltración que comprende un módulo de filtro

en la línea de fluido de sustitución en a) el modo de predilución; y b) el modo posdilución;

la figura 7 muestra un diagrama de cajas de las presiones transmembranas (TMP) a un caudal de 450 ml/min de un módulo de filtro de la técnica anterior y una realización del módulo de filtro de la presente divulgación, respectivamente.

Descripción detallada

La carcasa del módulo de filtro de la presente divulgación está hecha de un material polimérico que es biocompatible y adecuado para uso humano. Los ejemplos de materiales poliméricos adecuados incluyen poliésteres; policarbonatos; poliuretanos; copolímeros de acrilonitrilo butadieno estireno (ABS); y cloruro de polivinilo (PVC) rígido. Para el control óptico y para el control visual, por ejemplo, para el sifón obturador, durante el tratamiento, la carcasa es, preferentemente, transparente. Los ejemplos de materiales poliméricos adecuados incluyen policarbonatos (PC); copoliésteres de poli(tereftalato de etileno) como poli(tereftalato de etileno) modificado con glicol (PETG); y poliuretanos (PUR).

La carcasa del módulo de filtro se monta a partir de dos componentes; una parte inferior 1 y una parte superior 2. Se muestra una realización de una parte inferior 1 del módulo de filtro de la presente divulgación en la figura 2; se muestra una realización de una parte superior 2 del módulo de filtro de la presente divulgación en la figura 3.

La parte inferior 1 del módulo de filtro comprende un compartimento de fluido 102. Una salida de fluido 101 está situada en la línea central de la parte inferior 1 en un extremo del compartimento de fluido 102.

El compartimento de fluido 102 contiene una estructura de soporte 103 que consiste en una pluralidad de nervios longitudinales 104 y nervios transversales 105. Los nervios transversales 105 se extienden desde una pared del compartimento de fluido 102 a la otra pared, reforzando el compartimento de fluido 102 y proporcionando estabilidad mecánica adicional al módulo de filtro. Como consecuencia, se minimiza la deformación del módulo de filtro debido a las variaciones de presión. Se conecta un extremo de los nervios longitudinales 104 a la pared del compartimento de fluido 102 de manera opuesta al extremo donde se sitúa la salida de fluido 101. Los nervios longitudinales 104 no se extienden hasta el otro extremo del compartimento de fluido 102, dejando espacio entre la parte de extremo del compartimento de fluido 102 y los extremos de los nervios longitudinales 104. Los nervios longitudinales 104 guían el flujo de líquido a través del compartimento de fluido 102 y aseguran una distribución uniforme del flujo y una descarga suave del líquido desde el módulo de filtro. El espacio es importante para combinar el flujo de los canales individuales formados por los nervios longitudinales 104. Los nervios longitudinales 104 también soportan una red de protección 301, una membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente y una red de retención 303. La altura de los nervios longitudinales 104 es igual a la profundidad del compartimento de fluido 102. La altura de los nervios transversales 105 es menor que la altura de los nervios longitudinales 104. En una realización, la altura de los nervios transversales 105 se encuentra dentro del intervalo de 40 % a 60 % de la altura de los nervios longitudinales 104, por ejemplo, de 50 % a 60 %. El número de nervios longitudinales 104 presentes en la parte inferior 1 del módulo de filtro se encuentra, generalmente, dentro del intervalo de 5 a 11, por ejemplo, 7 a 9. El número de nervios transversales 105 presentes en la parte inferior 1 del módulo de filtro se encuentra, generalmente, dentro del intervalo de 5 a 11, por ejemplo, 7 a 9.

La parte superior 2 del módulo de filtro comprende un compartimento de fluido 202. Una entrada de fluido 201 está situada en la línea central de la parte superior 2 en una pared de extremo del compartimento de fluido 202.

El compartimento de fluido 202 contiene una estructura de soporte 203 que consiste en una pluralidad de nervios longitudinales 204 y nervios transversales 205. Los nervios transversales 205 se extienden desde una pared del compartimento de fluido 202 a la otra pared, reforzando el compartimento de fluido 202 y proporcionando estabilidad mecánica adicional al módulo de filtro. Como consecuencia, se minimiza la deformación del módulo de filtro debido a las variaciones de presión. Se conecta un extremo de los nervios longitudinales 204 a la pared del compartimento de fluido 202 de manera opuesta al extremo donde está situada la entrada de fluido 201. Los nervios longitudinales 204 no se extienden hasta el otro extremo del compartimento de fluido 202, dejando espacio entre la pared de extremo del compartimento de fluido 202 con la entrada de fluido 201 y los extremos de los nervios longitudinales 204. Los nervios longitudinales 204 guían el flujo de líquido a través del compartimento de fluido 202 y aseguran una distribución de flujo uniforme dentro de la parte superior 2 del módulo de filtro. El espacio es importante para distribuir el líquido entrante entre los canales individuales formados por los nervios longitudinales 204. Los nervios longitudinales 204 también soportan una red de retención 303, una membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente y una red de protección 301. La altura de los nervios longitudinales 204 es igual a la profundidad del compartimento de fluido 202. La altura de los nervios transversales 205 es menor que la altura de los nervios longitudinales 204. En una realización, la altura de los nervios transversales 205 se encuentra dentro del intervalo de 40 % a 60 % de la altura de los nervios longitudinales 204, por ejemplo, de 45 % a 55 %. El número de nervios longitudinales 204 presentes en la parte superior 2 del módulo de filtro se encuentra, generalmente, dentro del intervalo de 2 a 6, por ejemplo, de 3 a 5. El número de nervios transversales 205 presentes en la parte superior 2 del módulo de filtro se encuentra, generalmente, dentro del intervalo de 4 a 10, por ejemplo, de 7 a 9. Una red de protección 301 está situada encima de los nervios longitudinales 104 de la parte inferior 1. La red de

protección 301 es una red compuesta por un material polimérico que es biocompatible y adecuado para uso humano. Los ejemplos de materiales poliméricos adecuados incluyen poliolefinas como copolímeros de polietileno, polipropileno o cicloolefina; policarbonatos; o poliésteres como poli(tereftalato de etileno). En una realización, la red de protección 301 es una red tejida a partir de monofilamento de PET. La abertura de malla de la red de protección 301 se encuentra, generalmente, dentro del intervalo de 100 a 600 μm , por ejemplo, de 200 a 300 μm . En una realización, la red de protección 301 tiene una abertura de malla de 250 a 280 μm . El espesor de la red de protección 301 se encuentra, generalmente, dentro del intervalo de 100 a 500 μm , por ejemplo, de 150 a 300 μm . En una realización, la red de protección 301 tiene un espesor de 180 a 220 μm . En una realización, el tejido no es paralelo a los bordes de la red de protección 301, sino inclinado en un ángulo en el intervalo de 3 a 30°, por ejemplo, de 5 a 10°, por ejemplo, de 6° a 9°.

El módulo de filtro de la presente divulgación comprende una membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente. A efectos de la presente divulgación, el término "microporoso" incluye membranas que tienen un tamaño de poro de al menos 0,1 μm . En una realización, las membranas microporosas utilizadas en la presente invención tienen tamaños de poro en el intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 nm.

Una ventaja de la membrana 302 microporosa cargada positivamente consiste en que tiene una retención excelente de sustancias inductoras de citocina (CIS) incluso si el área de superficie de la membrana es pequeña y permite los altos caudales de fluido necesarios para la producción en línea de fluido médico, por ejemplo, fluido de sustitución para la hemo(dia)filtración. Este hecho permite miniaturizar el módulo de filtro y dispensar la necesidad de un tanque de retención o depósito para el fluido médico dentro del sistema.

En una realización, la membrana de lámina 302 plana microporosa comprende polietersulfona. Otras opciones incluyen nylon de superficie de carga o acetato de celulosa.

Las cargas positivas pueden proporcionarse modificando la membrana añadiendo grupos de amonio cuaternario a su superficie. La modificación de la membrana puede conseguirse mediante la incorporación de un copolímero que comprende grupos de amonio cuaternario en el sustrato de membrana como se muestra en el documento US 5 531 893 A, incorporado en el presente documento como referencia. La modificación de la membrana también puede conseguirse haciendo reaccionar el sustrato de membrana con un agente modificador de carga tal como la polietiliminina epíclorhidrina, como se muestra en el documento US 5 269 931 A, incorporado en el presente documento como referencia.

La membrana 302 microporosa cargada positivamente está situada encima de la red de protección 301. En una realización, la membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente tiene un espesor de 100 a 180 μm , por ejemplo 120-160 μm , un tamaño de poro de aproximadamente 0,2 μm (por ejemplo de 0,18 a 0,22 μm), un área de superficie efectiva de 8 a 30 cm^2 , por ejemplo de 20 a 30 cm^2 .

Si el área de superficie es inferior a 8 cm^2 , la retención de sustancias inductoras de citocina (CIS) puede ser insuficiente. Si el área de superficie es mayor que 30 cm^2 , el riesgo de una distribución de flujo irregular se hace grande y el diseño de una estructura de soporte, que es crítica para la membrana, es difícil para caudales elevados. La superficie de membrana efectiva debe seleccionarse para garantizar un nivel de garantía de esterilidad (SAL) de 6 para el fluido médico.

Un ejemplo de una membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente adecuada para el módulo de filtro de la presente divulgación está disponible comercialmente bajo el nombre comercial de Supor® HP-200 de Pall Corporation.

Una red de retención 303 está situada encima de la membrana 302 microporosa cargada positivamente. La red de retención 303 actúa como un amortiguador entre la membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente y los nervios longitudinales 204 de la parte superior 2 del módulo de filtro de la presente divulgación. La red de retención 303 está compuesta por un material polimérico que es biocompatible y adecuado para uso humano. Los ejemplos de materiales poliméricos adecuados incluyen poliolefinas como copolímeros de polietileno, polipropileno o cicloolefina; policarbonatos; o poliésteres como poli(tereftalato de etileno). En una realización, la red de retención 303 está compuesta por PET. El espesor de la red de retención 303 se encuentra, generalmente, dentro del intervalo de 0,9 a 1,7 mm, por ejemplo, de 1,2 a 1,4 mm.

En una realización, el tejido de la red de retención 303 no es paralelo a los bordes de la red de retención 303, sino inclinado en un ángulo en el intervalo de 5 a 10°, por ejemplo, de 6° a 9°.

En una realización particular, la red de retención 303 está compuesta por tres capas individuales soldadas entre sí por sus perímetros. La capa superior y la capa inferior son redes que tienen una abertura de malla en el intervalo de 400 a 600 μm ; por ejemplo, 450 a 550 μm ; y un espesor en el intervalo de 250 a 500 μm , por ejemplo, 350 a 450 μm . La capa intermedia es una red que tiene una abertura de malla que es mayor que la de la capa superior y la capa inferior. La abertura de malla de la capa intermedia se encuentra, generalmente, dentro del intervalo de 600 a 1000 μm ; por ejemplo, de 700 a 900 μm . La capa intermedia tiene un espesor en el intervalo de 400 a 700 μm , por

ejemplo, de 450 a 550 μm .

La estructura de soporte 103, la red de protección 301, la red de retención 303 y la estructura de soporte 203 trabajan juntas para minimizar la deformación de la membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente durante la filtración debido a diferencias de presión y otras causas y para prevenir eficazmente la rotura de la membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente. Un beneficio adicional de la red de protección 301 consiste en una disminución de la presión transmembrana (TMP) durante el funcionamiento del módulo de filtro, en comparación con un módulo de filtro idéntico que no comprende una red de protección 301.

En una realización particular, el módulo de filtro de la presente divulgación comprende dos membranas de lámina 302 planas microporosas cargadas positivamente separadas por una red de protección 301 adicional en lugar de una única membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente. Por lo tanto, en esta realización la secuencia de capas en el interior del módulo de filtro es de la parte inferior hacia la parte superior: red de protección 301, membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente, red de protección 301, membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente, red de retención 303.

Se pueden emplear varias tecnologías para unir y sellar las partes del módulo de filtro. Los ejemplos de tecnologías de sellado utilizables son termosellado, soldadura por contacto térmico, soldadura por láser, soldadura ultrasónica, soldadura RF o soldadura por fricción.

En una realización, la parte inferior 1 y la parte superior 2 del módulo de filtro están unidas por soldadura ultrasónica.

En una realización, la membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente se sella en la carcasa del módulo de filtro por termosellado o soldadura por contacto térmico. Durante el proceso de sellado, el material polimérico de la carcasa se funde y penetra en la membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente para proporcionar un sellado adicional. Debido a su tamaño de poro, una membrana de filtro microporosa permite la penetración del polímero fundido, mientras que los poros de una membrana de ultrafiltro serían demasiado pequeños.

En una realización, la red de protección 301 y la red de retención 303 se sellan en la carcasa del módulo de filtro por termosellado o soldadura por contacto térmico. En otra realización, la red de protección 301 y la red de retención 303 se sellan en la carcasa mediante soldadura por ultrasonidos. En otra realización más, la red de protección 301, la membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente y la red de retención 303 son soldadas entre sí por ultrasonidos o soldadura por calor; y después el conjunto se sujeta en la carcasa. En otra realización más, se emplean técnicas de unión que utilizan materiales tales como materiales de unión UV para fijar la membrana 302 y/o la red de protección 301 y la red de retención 303 a la carcasa.

En la figura 5 se muestra una secuencia de montaje ejemplar de una realización del módulo de filtro de la presente divulgación. En la etapa 1, se posiciona una red de protección 301 en la parte inferior 1 del módulo de filtro encima de la estructura de soporte 103 y se fija a la parte inferior 1. En la etapa 2, se posiciona una membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente en la parte inferior 1 del módulo de filtro encima de la red de protección 301 y se fija a la parte inferior 1. En la etapa 3, se posiciona una red de retención 303 en la parte inferior 1 del módulo de filtro encima de la membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente y se fija a la parte inferior 1. En la etapa 4, la parte superior 2 del módulo de filtro está montada en la parte inferior 1; y la parte superior 2 y la parte inferior 1 están unidas entre sí para producir un módulo de filtro acabado de la presente descripción.

Una secuencia de montaje ejemplar de otra realización del módulo de filtro de la presente divulgación que comprende dos membranas de lámina 302 plana microporosa cargadas positivamente comprende 6 etapas. En la etapa 1, se posiciona una red de protección 301 en la parte inferior 1 del módulo de filtro encima de la estructura de soporte 103 y se fija a la parte inferior 1. En la etapa 2, se posiciona una membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente en la parte inferior 1 del módulo de filtro encima de la red de protección 301 y se fija a la parte inferior 1. En la etapa 3, se posiciona una segunda red de protección 301 en la parte inferior 1 del módulo de filtro encima de la membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente y se fija a la parte inferior 1. En la etapa 4, se posiciona una segunda membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente en la parte inferior 1 del módulo de filtro encima de la segunda red de protección 301 y se fija a la parte inferior 1. En la etapa 5, se posiciona una red de retención 303 en la parte inferior 1 del módulo de filtro encima de la segunda membrana de lámina 302 plana microporosa cargada positivamente y se fija a la parte inferior 1. En la etapa 6, la parte superior 2 del módulo de filtro está montada en la parte inferior 1; y la parte superior 2 y la parte inferior 1 están unidas entre sí para producir un módulo de filtro acabado de la presente descripción.

Los ejemplos de fluidos médicos que pueden prepararse con un módulo de filtro según la presente divulgación son el fluido de diálisis ultrapuro y el fluido de sustitución no pirogénico para la hemo(dia)filtración. Otros ejemplos son los fluidos de diálisis peritoneal, fluidos para laparoscopia, aplicaciones biotecnológicas, tales como la separación de cultivos de bacterias de los productos de síntesis de soluto, y usos similares.

Además, dichos fluidos se pueden utilizar en la fabricación de chips o para la exclusión de partículas del agua de

proceso utilizada para la fabricación de chips.

La presente divulgación también se refiere a un método para producir un fluido médico estéril libre de bacterias, endotoxinas y sustancias inductoras de citocina, que comprende filtrar el fluido médico a través de un módulo de filtración de un solo uso según la presente divulgación.

La presente invención se describirá ahora con más detalle en los ejemplos que siguen. Debe entenderse que los ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención y son simplemente una ilustración de una realización preferente de la invención. La invención está definida por las reivindicaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1

Para el experimento se utilizó una configuración de hemodiafiltración en el modo de predilución como se muestra en la figura 6a. La configuración comprendió un dializador 9 (Polyflux® P210H, Gambro Dialysatoren GmbH) montado en una máquina de diálisis (AK 200 ULTRA S, Gambro AB) que presenta una bomba de sangre 6, una bomba de fluido de diálisis 7 y una bomba de fluido de sustitución 8. Se proporcionó un módulo de filtro 5 como se muestra en la figura 4 que tenía una superficie de membrana activa de 25 cm² en la línea de fluido de sustitución corriente abajo de la bomba de fluido de sustitución 8.

Se bombeó solución salina fisiológica con una temperatura de (37 ± 1) °C a través del lado sanguíneo del dializador 9 por la bomba 6 a un caudal establecido de Q_b=700 ml/min, y se bombeó una solución salina fisiológica que tenía una temperatura de (37 ± 1) °C a través del módulo de filtro 5 mediante la bomba de fluido de sustitución 8 y se infundió en el circuito de sangre en una posición entre la bomba de sangre 6 y el dializador 9 a un caudal de Q_i=495 ml/min. El dializador de presión posterior fue de 700 mmHg. Después de 5 horas de tiempo de ejecución se detuvo el experimento. La membrana en el módulo de filtro 5 todavía estaba intacta. El experimento se repitió 4 veces, cada vez utilizando un módulo de filtro 5 diferente de construcción idéntica. En cada caso, la membrana del módulo de filtro 5 estaba intacta después del experimento.

Ejemplo comparativo 1

Se repitió el ejemplo 1 utilizando un módulo de filtro 5 según el documento EP 2 314 332 A1 (como se muestra en la figura 1) que tiene una superficie de membrana activa de 25 cm² en lugar del módulo de filtro según la presente divulgación. La ruptura de la membrana en el módulo de filtro 5 se observó durante el experimento. El experimento se repitió 4 veces, cada vez utilizando un módulo de filtro 5 diferente de construcción idéntica. En cada caso, la membrana del módulo de filtro 5 se rompió durante el tiempo de ejecución del experimento. El tiempo hasta la ruptura para las ejecuciones individuales se enumera a continuación.

N.º de muestra	1	2	3	4	5
Tiempo hasta la ruptura [min]	110	90	95	105	120

Ejemplo 2

Para el experimento se utilizó una configuración de hemodiafiltración en el modo de posdilución como se muestra en la figura 6b. La configuración comprendió un dializador 9 (Polyflux® P210H, Gambro Dialysatoren GmbH) montado en una máquina de diálisis (AK 200 ULTRA S, Gambro AB) que presenta una bomba de sangre 6, una bomba de fluido de diálisis 7 y una bomba de fluido de sustitución 8. Se proporcionó un módulo de filtro 5 como se muestra en la figura 4 que tenía una superficie de membrana activa de 25 cm² en la línea de fluido de sustitución corriente abajo de la bomba de fluido de sustitución 8.

Se bombeó solución salina fisiológica con una temperatura de (37 ± 1) °C a través del lado sanguíneo del dializador 9 por la bomba 6 a un caudal de Q_b=600 ml/min, y se bombeó una solución salina fisiológica que tenía una temperatura de (37 ± 1) °C a través del módulo de filtro 5 por la bomba de fluido de sustitución 8 y se infundió en el circuito de sangre en una posición corriente abajo del dializador 9 a un caudal de Q_i=50 ml/min. El dializador de presión posterior fue de 600 mmHg. Después de 5 horas de tiempo de ejecución se detuvo el experimento. La membrana en el módulo de filtro 5 todavía estaba intacta. El experimento se repitió 4 veces, cada vez utilizando un módulo de filtro 5 diferente de construcción idéntica. En cada caso, la membrana del módulo de filtro 5 estaba intacta después del experimento.

Ejemplo comparativo 2

El ejemplo 2 se repitió utilizando un módulo de filtro 5 según el documento EP 2 314 332 A1 (como se muestra en la figura 1) que tiene una superficie de membrana activa de 25 cm² en lugar del módulo de filtro según la presente divulgación. La ruptura de la membrana en el módulo de filtro 5 se observó durante el experimento. El experimento se repitió 4 veces, cada vez utilizando un módulo de filtro 5 diferente de construcción idéntica. En cada caso, la

membrana del módulo de filtro 5 se rompió durante el tiempo de ejecución del experimento. El tiempo hasta la ruptura para las ejecuciones individuales se enumera a continuación.

Muestra #	1	2	3	4	5
Tiempo hasta la ruptura [min]	210	195	170	180	225

5 Ejemplo 3

Se conectó un módulo de filtro 5 como se muestra en la figura 4 que tenía una superficie de membrana activa de 25 cm² a la bomba de fluido de sustitución 8 de una máquina de diálisis (AK 200 ULTRA S, Gambro AB). Se insertó una medición del punto de presión entre la bomba de fluido de sustitución 8 y la entrada del módulo de filtro 5. Se determinó una presión transmembra (TMP) como la diferencia de presión (expresada en mmHg) entre la entrada de filtro y la salida de filtro, medida a un caudal de 450 ml/min. La línea de salida del filtro se abrió al aire (presión atmosférica) para obtener una TMP limpia leída en el punto de presión corriente arriba del módulo de filtro 5.

Se bombeó solución salina fisiológica que tenía una temperatura de 40 °C a través del módulo de filtro 5 a un caudal de 450 ml/min. La medición de TMP se tomó después de 10 minutos de flujo continuo de solución salina fisiológica a través del módulo de filtro 5. La TMP se midió en 40 módulos de filtro 5 de construcción idéntica. En la figura 7 se muestra un diagrama de cajas de los resultados.

20 Ejemplo comparativo 3

El ejemplo 3 se repitió utilizando un módulo de filtro 5 según el documento EP 2 314 332 A1 (como se muestra en la figura 1) que tenía una superficie de membrana activa de 25 cm² en lugar del módulo de filtro según la presente divulgación. La TMP se midió en 40 módulos de filtro 5 de construcción idéntica. En la figura 7 se muestra un diagrama de cajas de los resultados.

25 Ejemplo 4

Para el experimento se utilizó una configuración de hemodiafiltración en el modo de predilución como se muestra en la figura 6a. La configuración comprendió un dializador 9 (Polyflux® P140H, Gambro Dialysatoren GmbH) montado en una máquina de diálisis (AK 200 ULTRA S, Gambro AB) que presenta una bomba de sangre 6, una bomba de fluido de diálisis 7 y una bomba de fluido de sustitución 8. Se proporcionó un módulo de filtro 5 como se muestra en la figura 4 que tenía una superficie de membrana activa de 25 cm² en la línea de fluido de sustitución corriente abajo de la bomba de fluido de sustitución 8.

Se bombeó sangre bovina (hematocrito al 35 %) que tenía una temperatura de (37 ± 1) °C a través del lado sanguíneo del dializador 9 por la bomba de sangre 6 a un caudal de $Q_b=500$ ml/min; el fluido de diálisis se bombeó a través del lado de dializado del dializador 9 por la bomba de fluido de diálisis 7 a un caudal de $Q_d=700$ ml/min; y la solución salina fisiológica que tenía una temperatura de (37 ± 1) °C se bombeó a través del módulo de filtro 5 mediante la bomba de fluido de sustitución 8 y se infundió en el circuito de sangre en una posición entre la bomba de sangre 6 y el dializador 9 a un caudal de $Q_i=195$ ml/min. Durante el tratamiento, la presión en la línea arterial de la máquina de diálisis fue 196 ± 17 mmHg, la presión en la línea venosa fue -102 ± 14 mmHg. Después de 6 horas de tiempo de ejecución se detuvo el experimento. El volumen de ultrafiltración acumulada era 3 l. La membrana en el módulo de filtro 5 todavía estaba intacta.

45 Ejemplo 5

Para el experimento se utilizó una configuración de hemodiafiltración en el modo de predilución como se muestra en la figura 6a. La configuración comprendió un dializador 9 (Polyflux® P140H, Gambro Dialysatoren GmbH) montado en una máquina de diálisis (AK 200 ULTRA S, Gambro AB) que presenta una bomba de sangre 6, una bomba de fluido de diálisis 7 y una bomba de fluido de sustitución 8. Se proporcionó un módulo de filtro 5 como se muestra en la figura 4 que tenía una superficie de membrana activa de 25 cm² en la línea de fluido de sustitución corriente abajo de la bomba de fluido de sustitución 8.

Se bombeó sangre bovina (hematocrito al 36 %) que tenía una temperatura de $(37 + 1)$ °C a través del lado sanguíneo del dializador 9 por la bomba de sangre 6 a un caudal de $Q_b=700$ ml/min; el fluido de diálisis se bombeó a través del lado de dializado del dializador 9 por la bomba de fluido de diálisis 7 a un caudal de $Q_d=700$ ml/min; y la solución salina fisiológica que tenía una temperatura de $(37 + 1)$ °C se bombeó a través del módulo de filtro 5 mediante la bomba de fluido de sustitución 8 y se infundió en el circuito de sangre en una posición corriente abajo del dializador 9 a un caudal de $Q_i=100$ ml/min. Durante el tratamiento, la presión en la línea arterial de la máquina de diálisis fue 176 ± 3 mmHg, la presión en la línea venosa fue -108 ± 3 mmHg. Después de 6 horas de tiempo de ejecución se detuvo el experimento. El volumen de ultrafiltración acumulada era 3 l. La membrana en el módulo de filtro 5 todavía estaba intacta.

REIVINDICACIONES

1. Un módulo de filtro de un solo uso capaz de producir en línea un fluido médico que es estéril, no pirogénico, y libre de sustancias inductoras de citocina, que comprende
- 5 a) una carcasa compuesta por
- a1) una parte inferior (1) que comprende un compartimento de fluido (102) y una salida de fluido (101) situada en la línea central de la parte inferior (1) en un extremo del compartimento de fluido (102);
- 10 a2) una parte superior (2) que comprende un compartimento de fluido (202) y una entrada de fluido (201) situada en la línea central de la parte superior 2 en una pared de extremo del compartimento de fluido (202); y
- b) una membrana de lámina (302) plana microporosa cargada positivamente dispuesta dentro de la carcasa, caracterizado por que
- 15 i) la parte inferior (1) contiene, en el compartimento de fluido (102), una estructura de soporte (103) que consiste en una pluralidad de nervios longitudinales (104) y nervios transversales (105);
- ii) la parte superior (2) contiene, en el compartimento de fluido (202), una estructura de soporte (203) que consiste en una pluralidad de nervios longitudinales (204) y nervios transversales (205);
- 20 iii) se dispone una red de protección (301) dentro de la carcasa y se sitúa encima de los nervios longitudinales (104) de la parte inferior (1);
- iv) la membrana de lámina (302) plana microporosa cargada positivamente se sitúa encima de la red de protección (301); y
- 25 v) se dispone una red de retención (303) dentro de la carcasa y se sitúa entre la membrana de lámina (302) plana microporosa cargada positivamente y los nervios longitudinales (204) de la parte superior (2).
2. El módulo de la reivindicación 1, en el que la altura de los nervios longitudinales (104, 204) es igual a la profundidad del compartimento de fluido (102, 202); y la altura de los nervios transversales (105, 205) es inferior a la altura de los nervios longitudinales (104, 204).
- 30 3. El módulo de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la red de protección (301) es una red tejida a partir de monofilamento de PET.
4. El módulo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la red de protección (301) tiene una abertura de malla en el intervalo de 100 a 600 μm .
- 35 5. El módulo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la membrana (302) microporosa cargada positivamente comprende polietersulfona; nylon 6,6; o acetato de celulosa.
- 40 6. El módulo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la membrana (302) microporosa cargada positivamente tiene un tamaño de poro en el intervalo de 200 a 400 nm.
7. El módulo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la red de retención (303) está compuesta por PET.
- 45 8. El módulo de la reivindicación 7, en el que el espesor de la red de retención (303) está en el intervalo de 0,9 a 1,7 mm.
9. El módulo de las reivindicaciones 7 u 8, en el que la red de retención (303) está compuesta por tres capas individuales soldadas entre sí por sus perímetros.
- 50 10. El módulo de la reivindicación 9, en el que la capa intermedia de la red de retención (303) es una red que tiene una abertura de malla que es mayor que la de la capa superior y la capa inferior.
- 55 11. El módulo de la reivindicación 10, en el que la capa intermedia de la red de retención (303) tiene una abertura de malla en el intervalo de 600 a 1000 μm ; y teniendo la capa superior y la capa inferior una abertura de malla en el intervalo de 400 a 600 μm .
- 60 12. El módulo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende dos membranas de lámina (302) planas microporosas cargadas positivamente separadas por una red de protección (301) adicional.
13. Un método para producir un fluido médico estéril libre de bacterias, endotoxinas y sustancias inductoras de citocina, que comprende filtrar el fluido médico a través de un módulo de filtro de un solo uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 65

14. El método de la reivindicación 13, en el que el fluido médico estéril es un fluido de sustitución no pirogénico para la hemo(dia)filtración.

5 15. Uso de un módulo de filtro de un solo uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la retirada de bacterias, endotoxinas y sustancias inductoras de citocina de fluidos.

Técnica anterior

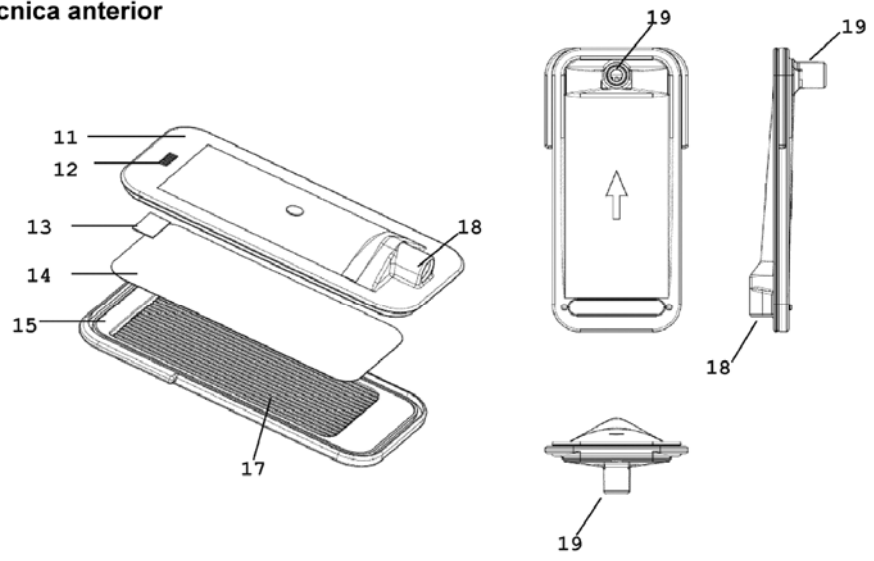


Fig. 1

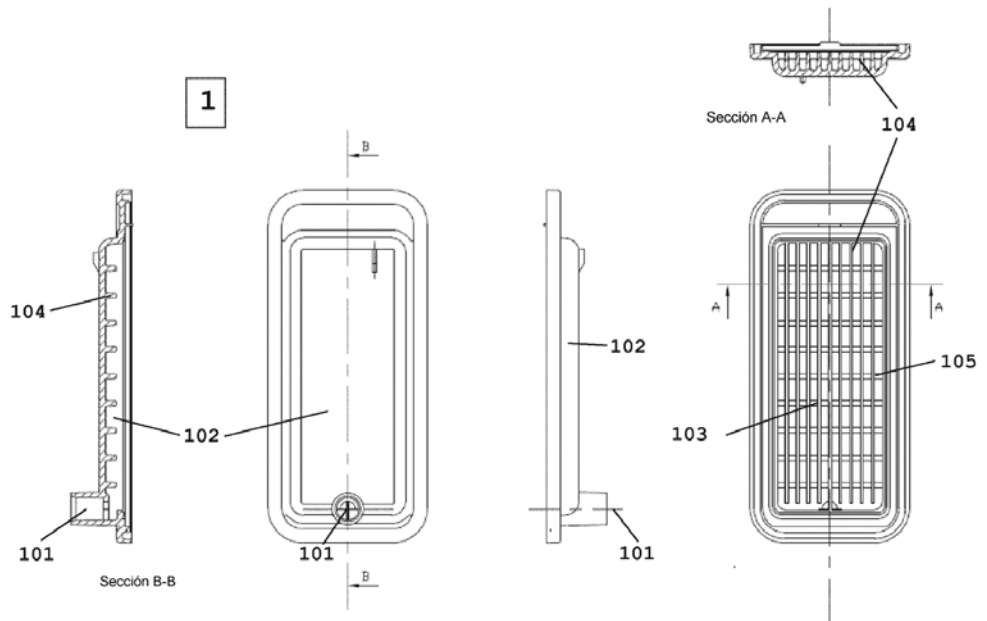


Fig. 2

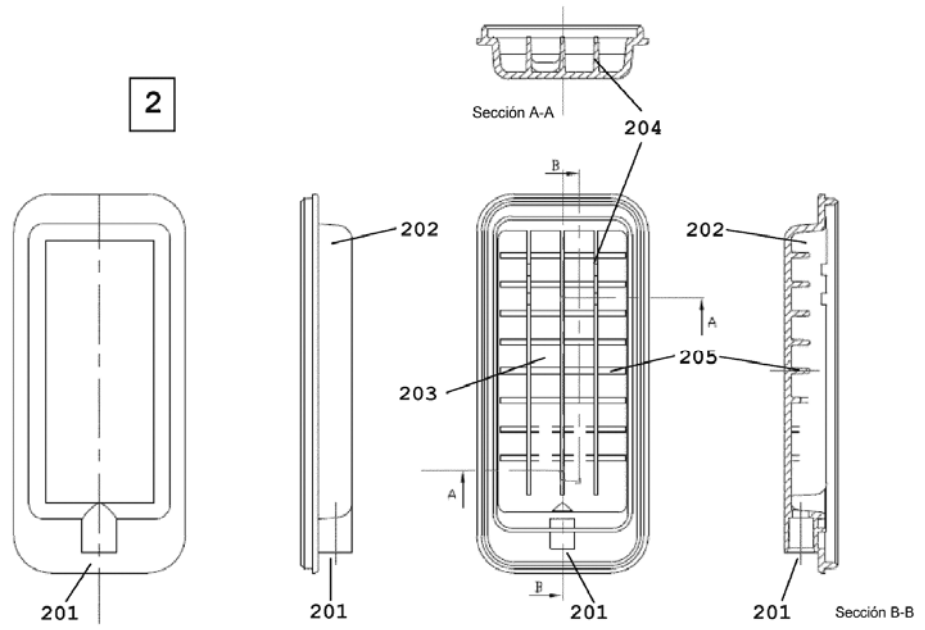


Fig. 3

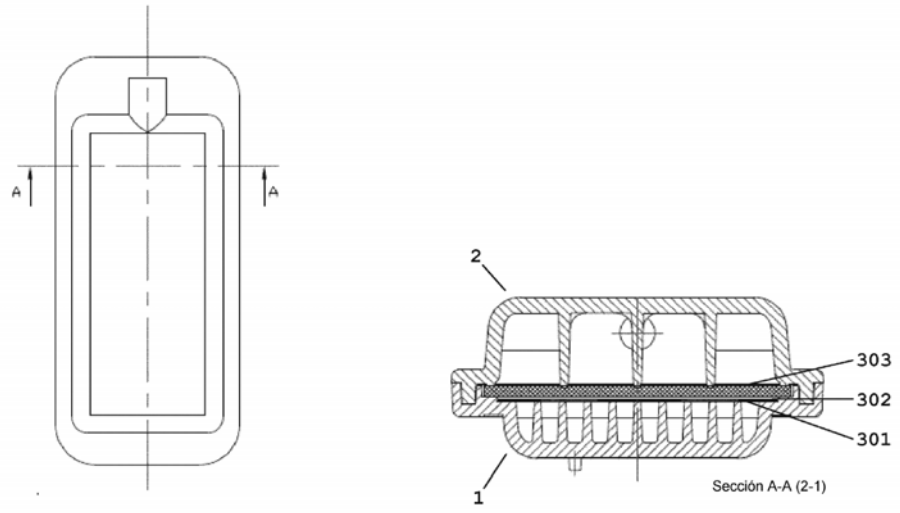


Fig. 4

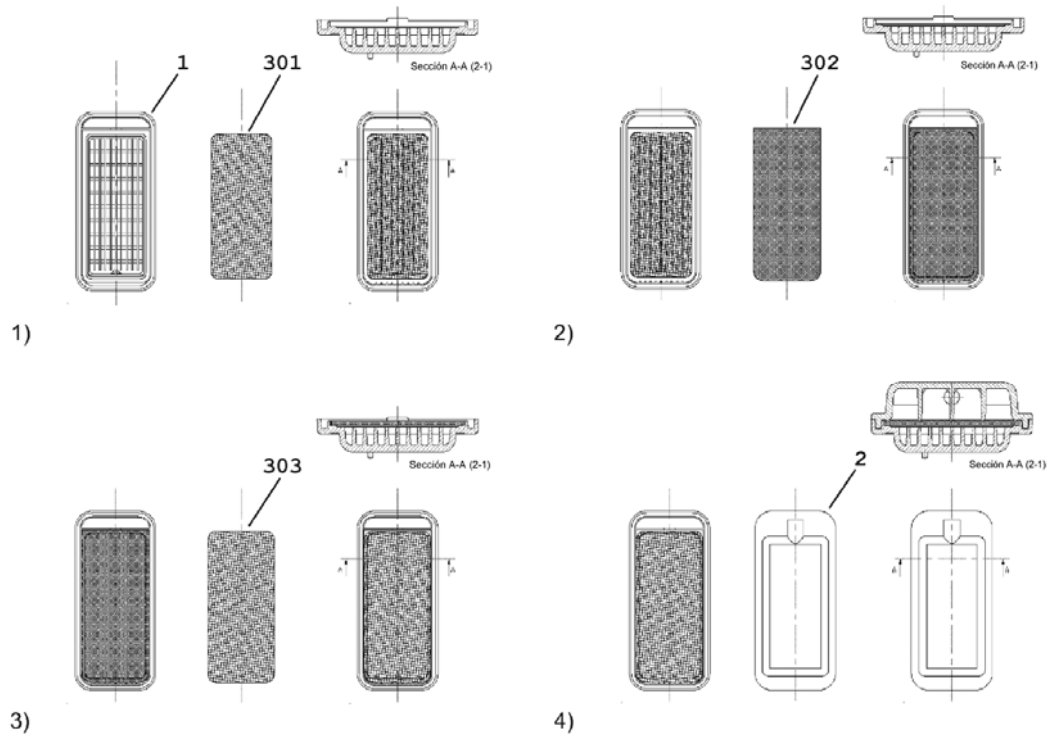


Fig. 5

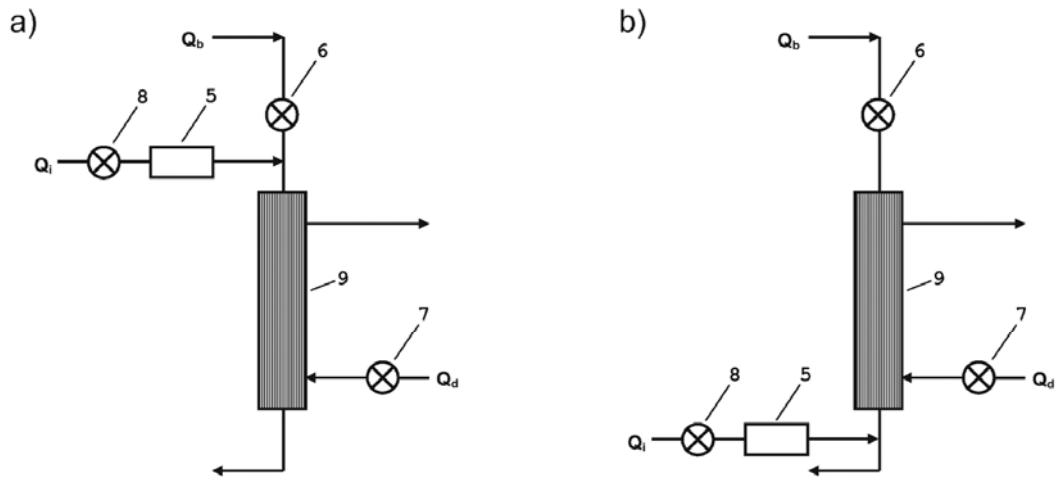


Fig. 6

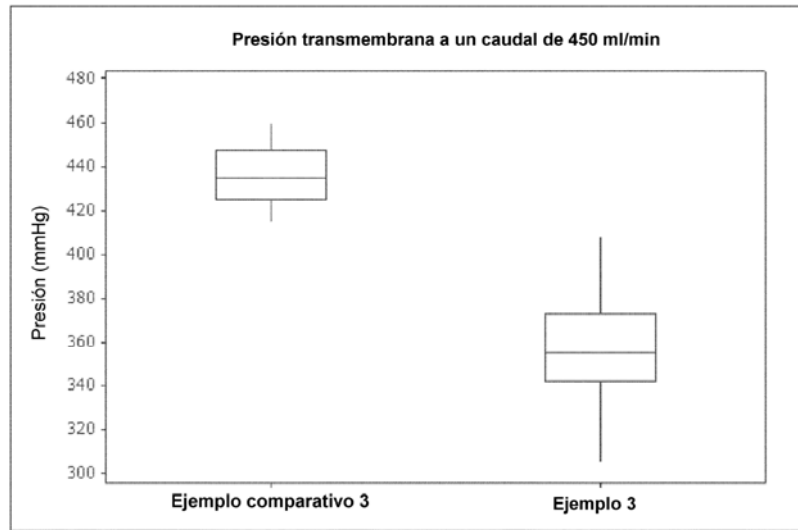


Fig. 7