

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 847**

51 Int. Cl.:

B01D 61/24 (2006.01)

B01D 63/02 (2006.01)

B01D 69/08 (2006.01)

B01D 71/44 (2006.01)

B01D 71/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2015 PCT/EP2015/052365**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015 WO15118046**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2015 E 15702769 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3102312**

54 Título: **Hemodializador para purificar la sangre**

30 Prioridad:

06.02.2014 EP 14154172

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

26.02.2019

73 Titular/es:

GAMBRO LUNDIA AB (100.0%)

P.O. Box 10101

220 10 Lund, SE

72 Inventor/es:

HORNUNG, MARKUS;

KRAUSE, BERND;

STORR, MARKUS;

HERBST, PHILIPP;

WOCHNER, ARND;

BOSCHETTI-DE-FIERRO, ADRIANA;

VOIGT, MANUEL;

ZWEIGART, CARINA;

LOERCHER, JOACHIM;

BUCK, REINHOLD;

BEHR, HEINRICH y

BECK, WERNER

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 701 847 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

Hemodializador para purificar la sangre

Campo de la invención

5 La presente divulgación se refiere a un dializador que comprende un haz de membranas de fibra hueca semipermeables que es adecuado para purificar la sangre, donde el dializador tiene una capacidad aumentada para eliminar moléculas más grandes mientras que, al mismo tiempo, es capaz de eliminar eficazmente pequeñas toxinas urémicas y de retener eficazmente albúmina y proteínas más grandes. La invención se refiere también a utilizar dicho dializador en hemodiálisis.

Descripción de la técnica relacionada

10 Los dializadores capilares se utilizan ampliamente para purificar la sangre en pacientes que padecen insuficiencia renal, es decir, para tratar a los pacientes por medio de hemodiálisis, hemodiafiltración y hemofiltración.

15 En términos generales, los dispositivos consisten en una carcasa que comprende una sección tubular con tapones de extremo que tapan las embocaduras de la sección tubular. Un haz de membranas de fibra hueca se dispone en la carcasa de manera que se proporciona un sello entre la primera cámara de flujo formada por las cavidades de la fibra y una segunda cámara de flujo que rodea las membranas en el exterior. Ejemplos de dispositivos de este tipo se describen en los documentos EP 0 844 015 A2, EP 0 305 687 A1 y WO 01/60477 A2.

El rendimiento del módulo está controlado por las propiedades de membrana y las capas límite de transferencia de masa que se desarrollan en el fluido adyacente a la superficie de la membrana en el lumen y el recubrimiento. Las resistencias de la capa límite son significativas en muchos procesos incluida la diálisis.

20 Por consiguiente, el factor más importante que influye en el rendimiento del dispositivo es la membrana de fibra hueca que se utiliza para llevar a cabo el dispositivo. Hoy en día, las membranas de diálisis están diseñadas para permitir retirar las toxinas urémicas y el exceso de agua de la sangre del paciente con insuficiencia renal aguda mientras equilibran el contenido de electrolitos en la sangre con el líquido de diálisis. Las toxinas urémicas se pueden clasificar según su tamaño tal como se muestra en la Figura 1 o se describe en Vanholder *et al.*: "Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability" *Kidney Int.* (2003) 63, 1934-1943, y/o según sus características fisicoquímicas en pequeños compuestos solubles en agua (p. ej., urea y creatinina), solutos unidos a proteínas (p. ej. p-cresil sulfato) y moléculas medianas (p. ej., b2-microglobulina e interleucina-6). Mientras que la eliminación de moléculas pequeñas tiene lugar principalmente por medio de difusión debido a diferencias de concentración entre el flujo de la corriente sanguínea y el líquido de diálisis, la eliminación de moléculas medianas se consigue principalmente por medio de convección a través de ultrafiltración. El grado de difusión y convección depende del modo de tratamiento (hemodiálisis, hemofiltración o hemodiafiltración) al igual que del tipo de membrana disponible actualmente (membranas de bajo flujo y alto flujo, permeables a las proteínas y de alto cut-off).

35 Otro factor importante que influye en el rendimiento del dispositivo depende considerablemente de la geometría del alojamiento y del haz de fibras ubicado en él, incluida la geometría de las fibras huecas individuales. Los parámetros relevantes en lo que se refiere a las fibras son, aparte de su estructura específica de membrana, composición y rendimiento relacionado, la longitud efectiva (accesible) de las fibras, el diámetro interior y el espesor de pared de las fibras y su geometría tridimensional general. La concentración y las capas límite térmicas mencionadas anteriormente adyacentes a la superficie de la fibra al igual que la uniformidad del flujo a través del dializador se verán influenciadas por la densidad de empaquetamiento y/o rizado de las fibras huecas individuales. Generalmente, el rizado u ondulación transforma una fibra recta en una fibra ondulada. Las fibras rizadas superan los problemas de uniformidad del flujo alrededor y entre las fibras, y del contacto longitudinal de las fibras que puede reducir el área superficial de fibra disponible para la transferencia de masa al reducir dicho contacto longitudinal entre las fibras adyacentes, mejorando así la uniformidad del flujo y el acceso al área de la membrana. El rendimiento de los dializadores está relacionado también con la densidad de empaquetado de la membrana que, a su vez, está relacionada estrechamente con las características del flujo. Una densidad de empaquetado de membrana alta aumenta el rendimiento del dispositivo mientras que la uniformidad del flujo no se ve afectada. Esto se puede conseguir al introducir, dentro del alojamiento, haces de fibra con fibras que están al menos parcialmente rizadas. Por ejemplo, el documento EP 1 257 333 A1 describe un dispositivo de filtro, preferiblemente para hemodiálisis, que consiste en un alojamiento de filtro cilíndrico y un haz de fibras huecas dispuestas en el alojamiento de filtro, donde todas las fibras huecas están rizadas, lo que da como resultado una longitud de onda y una amplitud que siguen un cierto principio geométrico donde también la longitud de las fibras, el diámetro exterior de las fibras y el diámetro del haz de fibras desempeñan algún papel. La densidad de empaquetado de las fibras dentro del alojamiento está en el intervalo de un 60,5 a un 70% en relación al área de sección transversal utilizable del alojamiento que se calcula al multiplicar el área de sección transversal por 0,907. El documento EP 2 815 807 A1 se refiere a dializadores que comprenden fibras rizadas, donde solo una porción específica de las fibras se riza, lo que conlleva algunas mejoras adicionales en el rendimiento del filtro.

La propiedad de cribado de una membrana, es decir, su permeabilidad a los solutos, se determina por el tamaño de poro y establece el tamaño máximo de los solutos que pueden atravesar la membrana con el flujo de fluido. El coeficiente de cribado para una sustancia dada podría describirse simplemente como la relación entre la concentración de la sustancia en el filtrado y su concentración en la alimentación (es decir, la sangre o plasma) y es, por lo tanto, un valor entre 0 y 1. Asumiendo que el tamaño de un soluto es proporcional a su peso molecular, una manera común de ilustrar las propiedades de las membranas es construyendo una curva de cribado, que representa el coeficiente de cribado como una función del peso molecular. Las expresiones "corte de peso molecular" o "MWCO" o "corte de peso molecular nominal", tal como se utilizan en este documento de manera intercambiable, son un valor que describe las capacidades de retención de una membrana y se refiere a la masa molecular de un soluto donde las membranas tienen un rechazo de un 90%, lo que corresponde a un coeficiente de cribado de 0,1. El MWCO se puede describir de manera alternativa como la masa molecular de un soluto, tal como, por ejemplo, dextranos o proteínas donde las membranas permiten el paso de un 10% de las moléculas. La forma de la curva depende, en gran medida, de la distribución del tamaño de poro y de la forma física de la apariencia de la membrana y su estructura de poro, que de otro modo solo se puede describir inadecuadamente. Por lo tanto, los coeficientes de cribado son una buena descripción no solo del rendimiento de una membrana, sino que también son descriptivos de la estructura submacroscópica de la membrana.

La caracterización *in vitro* de las membranas de purificación de sangre incluye la determinación de la tasa de eliminación para moléculas pequeñas y medianas al igual que para albúmina. Con este fin, se llevaron a cabo experimentos de filtración con diferentes solutos marcadores, entre los cuales se ha utilizado ampliamente el dextrano ya que es no tóxico, es estable, inerte y está disponible en un amplio intervalo de pesos moleculares (Michaels AS. Analysis and Prediction of Sieving Curves for Ultrafiltration Membranes: A Universal Correlation? Sep Sci Technol. 1980;15(6) :1305-1322. Leypoldt JK, Cheung AK. Characterization of molecular transport in artificial kidneys. Artif Organs. 1996;20(5) :381-389). Ya que los dextranos son aproximadamente cadenas lineales, su tamaño no corresponde al de una proteína con peso molecular similar. Sin embargo, las comparaciones son posibles una vez que se calcula el radio de la cadena enrollada de dextrano. La curva de cribado determinada por una mezcla de dextrano polidisperso se puede considerar así una técnica de caracterización estándar para una membrana, y un número de publicaciones recientes ha analizado esta metodología (Bakhshayeshi M, Kanani DM, Mehta A, *et al.* Dextran sieving test for characterization of virus filtration membranes. J Membr Sci. 2011;379 (1-2) :239-248. Bakhshayeshi M, Zhou H, Olsen C, Yuan W, Zydney AL. Understanding dextran retention data for hollow fiber ultrafiltration membranes. J Membr Sci. 2011;385-386(1):243-250. Hwang KJ, Sz PY. Effect of membrane pore size on the performance of cross-flow microfiltration of BSA/dextran mixtures. J Membr Sci. 2011;378(1-2) :272-279. 11. Peeva PD, Million N, Ulbricht M. Factors affecting the sieving behavior of antifouling thin-layer cross-linked hydrogel polyethersulfone composite ultrafiltration membranes. J Membr Sci. 2012;390-391:99-112. Boschetti-de-Fierro A *et al.* Extended characterization of a new class of membranes for blood purification: The high cut-off membranes. Int J Artif Organs 2013;36(7), 455-463).

Las membranas de diálisis convencionales se clasifican como de bajo flujo o de alto flujo, dependiendo de su permeabilidad. Un tercer grupo, denominado membranas permeables a las proteínas, está disponible también en algunos marcadores. Estos tres tipos de membranas se describen en una revisión por Ward en 2005 (Ward RA. Protein-leaking membranes for hemodialysis: a new class of membranes in search of an application? J Am Soc Nephrol. 2005;16(8):2421-2430). Membranas de alto flujo utilizadas en dispositivos, tales como, por ejemplo, Polyflux® 170H (Gambro), Revaclear® (Gambro), Ultraflux® EMIC2 (Fresenius Medical Care), Optiflux® F180NR (Fresenius Medical Care) han estado en el mercado desde hace varios años. Las membranas de alto flujo utilizadas en este documento son principalmente membranas basadas en polisulfona y polietersulfona y métodos para su producción se han descrito, por ejemplo, en los documentos US 5,891,338 y EP 2 113 298 A1. Otra membrana conocida se utiliza en el filtro Phylther® HF 17G de Bellco Societa unipersonale a r.l. Generalmente, se le conoce como membrana de alto flujo y está basada en polifenileno. En membranas basadas en polisulfona o polietersulfona, la disolución polimérica comprende con frecuencia entre un 10 y un 20% en peso de polietersulfona y polisulfona como polímero hidrofóbico y de un 2 a un 11% en peso de un polímero hidrofílico, en la mayoría de los casos PVP, donde dicha PVP consiste generalmente en un componente de PVP molecular bajo y uno alto. Las membranas de tipo alto flujo resultantes generalmente consisten en un 80-99% en peso de dicho polímero hidrofóbico y de un 1-20% en peso de dicho polímero hidrofílico. Durante la producción de la membrana, la temperatura de la hilera está generalmente en el intervalo de 25-55°C. Las combinaciones de polímeros, los parámetros de los procesos y los datos de rendimiento se pueden recuperar de otra manera a partir de las referencias mencionadas o se pueden tomar de hojas de datos disponibles públicamente. La expresión "membrana(s) de alto flujo", tal como se utiliza en este documento, se refiere a membranas que tienen un MWRO entre 5 kDa y 10 kDa y un MWCO entre 25 kDa y 65 kDa, tal como se determina por mediciones de cribado para el dextrano según Boschetti-de-Fierro *et al.* (2013). El radio de poro medio está en el intervalo de 3,5 a 5,5 nm, donde el tamaño de poro se determina a partir del MWCO basado en los coeficientes de cribado para el dextrano según Boschetti-de-Fierro *et al.* (2013) and Granath *et al.* (1967). Molecular weight distribution analysis by gel chromatography on sephadex. J Chromatogr A. 1967;28(C):69-81. La diferencia principal entre membranas de alto flujo y membranas de bajo flujo es una mayor permeabilidad al agua y la capacidad de eliminar moléculas de pequeñas a medianas como β 2-microglobulina.

Las membranas de alto flujo se encuentran también en dispositivos de filtro actuales que se pueden utilizar o se han diseñado explícitamente para su uso en hemodiafiltración, por ejemplo, los productos comercialmente disponibles

Nephros OLpūr® MD 190 o MD 220 (Nephros Inc., EE. UU.) o los filtros FXCorDiax600, FXCorDiax800 o FXCorDiax1000 (Fresenius Medical Care Deutschland GmbH). Mientras la hemodiálisis (HD) se basa principalmente en difusión, dependiendo así de diferencias en concentración como la fuerza impulsora para eliminar sustancias indeseadas de la sangre, la hemodiafiltración (HDF) utiliza también fuerzas convectivas además de la fuerza impulsora difusiva utilizada en HD. Dicha convección se logra al crear un gradiente de presión positivo a través de la membrana del dializador. Por lo tanto, la sangre se bombea a través de un compartimento de sangre del dializador a una tasa de ultrafiltración alta, de manera que hay una tasa alta de movimiento del agua del plasma de la sangre al dialisato que debe ser reemplazado por el líquido de sustitución que se infunde directamente en la línea de sangre. La solución de diálisis se desplaza también a través del compartimento de dialisato del dializador. La hemodiafiltración se utiliza porque puede dar como resultado una buena eliminación de solutos de peso molecular tanto grande como pequeño. El líquido de sustitución se puede preparar en línea a partir de la solución de diálisis donde la solución de diálisis se purifica al pasar a través de un conjunto de membranas antes de ser infundida directamente en la línea de sangre. Existe aún preocupación con respecto a la creación en línea de líquido de sustitución debido a potenciales impurezas en el líquido. Otra preocupación está relacionada con el hecho de que la terapia de HDF necesita un flujo sanguíneo y un acceso correspondiente y pacientes que toleren flujos altos de este tipo. Sin embargo, un número considerable de pacientes son mayores, diabéticos y/o con un acceso vascular deficiente; en esta situación, los flujos sanguíneos altos son más difíciles de conseguir a expensas de unos volúmenes de intercambio post-dilución menores, limitando así la usabilidad y/o beneficio del tratamiento de HDF. Especialmente para estos pacientes, sería extremadamente deseable conseguir al menos una eliminación igualmente buena de solutos de peso molecular tanto grande como pequeño también con hemodiálisis, lo que hasta ahora no es factible.

Las membranas permeables a las proteínas, otra clase de membranas que debería mencionarse en este documento, tienen una permeabilidad al agua similar a la de las membranas de bajo flujo, la capacidad de eliminar moléculas de pequeñas a medianas similar a las membranas de alto flujo, y muestran una pérdida de albúmina que es generalmente mayor a la de las membranas de alto flujo. Por lo tanto, su uso en la aplicación de HDF no es aconsejable porque, especialmente en procedimientos convectivos, tales como hemodiafiltración, su fuga de albúmina es muy alta.

Recientemente, ha aparecido un cuarto tipo, denominado membranas de alto cut-off, que forman un nuevo grupo además de los mencionados anteriormente. Este tipo de membrana se ha descrito por primera vez en el documento WO 2004/056460 A1 donde ciertas membranas de alto cut-off iniciales se describen, las cuales estuvieron destinadas principalmente al tratamiento de la sepsis al eliminar los mediadores inflamatorios asociados a la sepsis. Los dializadores avanzados que hacen uso de membranas de tipo alto cut-off que están actualmente en el mercado son, por ejemplo, HCO1100®, septeX® y Theralite®, todos disponibles de Gambro Lundia AB. Los usos conocidos de dichas membranas de alto cut-off avanzadas incluyen el tratamiento de la sepsis (EP 2 281 625 A1), inflamación crónica (EP 2 161 072 A1), amiloidosis y rabdomiólisis y tratamiento de la anemia (US 2012/0305487 A1), la terapia más estudiada hasta la fecha es el tratamiento de pacientes con mieloma de riñón (US 7,875,183 B2). Debido a la pérdida de hasta 40 g de albúmina por tratamiento estándar, las membranas de alto cut-off se han utilizado hasta ahora solo para aplicaciones agudas, aunque algunos médicos han considerado los beneficios de utilizarlas en aplicaciones crónicas, posiblemente en combinación con sustitución de albúmina y/o en adición a o en orden alternado con dializadores de alto flujo estándar. Las expresiones "membrana de alto cut-off" o "membranas de alto cut-off", tal como se utilizan en este documento, se refieren a membranas que tienen un MWRO de entre 15 y 20 kDa y un MWCO de entre 170-230 kDa. Las membranas se caracterizan también por un radio de poro, en una capa superficial selectiva de la membrana, de entre 8-12 nm. Para evitar dudas, la determinación de MWRO y MWCO para una membrana dada y, tal como se utiliza en este documento, es según los métodos de Boschetti-de-Fierro *et al.* (2013); véanse la sección "Materials and Methods" de la referencia y el Ejemplo 3 de esta descripción. Por lo tanto, las expresiones "tal como se determina por cribado para el dextrano" o "basado en cribado para el dextrano" se refieren también al método de cribado para el dextrano tal como se describe en Boschetti-de-Fierro *et al.* (2013) y tal como se describe posteriormente en este documento. Los procesos para producir membranas de alto cut-off se han descrito, por ejemplo, en las referencias mencionadas anteriormente. Tal como se ha descrito ya en el documento WO 2004/056460 A1, un elemento clave para su generación es un aumento en la temperatura del proceso de hilado, es decir, la temperatura de la hilera, temperatura del eje de hilado y temperatura del baño de coagulación, en relación a las condiciones de hilado para producir una membrana de alto flujo con aproximadamente la misma composición de polímeros. Además, para producir las membranas de alto cut-off más recientes tales como la membrana Theralite®, la relación de agua y disolvente (H₂O/disolvente) en la disolución polimérica se cambia ligeramente también a valores inferiores mientras que el contenido polimérico en dicha disolución puede ser de otra manera similar o el mismo que el utilizado para producir membranas de alto flujo tales como, por ejemplo, la membrana Revaclear®.

Los valores de NWCO y MWRO utilizados para describir las membranas de la técnica anterior y las membranas según la invención se han medido antes de contacto con la sangre o el plasma, porque las propiedades de cribado de membranas sintéticas pueden cambiar después de un contacto de este tipo. Este hecho se puede atribuir a la adhesión de proteínas a la superficie de la membrana y, por lo tanto, está relacionado con el material de la membrana y las características del medio. Cuando las proteínas se adhieren a la superficie de la membrana, una capa proteica se crea en la parte superior de la membrana. Esta capa secundaria actúa también como barrera para

el transporte de sustancias a la membrana, y el fenómeno se refiere comúnmente como incrustación. La clasificación general y rendimiento típico de las membranas de purificación de sangre según dicha referencia se resume en la Tabla I.

Tabla I: Clasificación general y rendimiento típico de las membranas de hemodiálisis

Tipo de dializador	Permeabilidad al agua ^a ml/(m ² hmm Hg)	Coeficiente de cribado ^b		Aclaramiento de CLL ^c		Pérdida de albúmina (g) ^d
		β2-microglobulina	Albúmina	Kappa	Lambda	
Bajo flujo	10-20	-	<0,01	-	-	0
Alto flujo	200-400	0,7-0,8	<0,01	<10	<2	<0,5
Permeable a las proteínas	50-500	0,9-1,0	0,02-0,03	-	-	2-6
Alto cut-off	862-1436	1,0	0,1-0,2	14-38	12-33	22-28 ^(*)

^a con un 0,9% en peso de cloruro de sodio a 37±1 °C y Q_B 100-500 ml/min

^b según la norma EN1283 con Q_B máx y UF 20%

^c cadenas ligeras libres séricas, aclaramiento *in vitro*, Q_B 250 ml/min y Q_D 500 ml/min, UF 0 ml/min, plasma bovino, 60 g/l, 37°C, nivel plasmático: humano κ 500 mg/l, humano λ 250 mg/l. Todos los aclaramientos en ml/min, medidos para las áreas de membrana entre 1,1 y 2,1m².

^d medida en hemodiálisis convencional, después de una sesión de 4 horas, con Q_B 250 ml/min y Q_D 500 ml/min, para áreas de membrana entre 1,1 y 2,1 m².

5

Como ya se ha mencionado anteriormente, las curvas de cribado ofrecen información relevante en dos dimensiones: la forma de la curva describe la distribución de tamaño de poro, mientras que su posición en el eje de peso molecular indica el tamaño de los poros. El corte del peso molecular (MWCO) limita el análisis de la curva de cribado a una única dimensión, concretamente al tamaño de los poros donde el coeficiente de cribado es 0,1. Para mejorar la caracterización de membrana, el inicio de retención del peso molecular (MWRO) se utiliza en este documento para caracterizar las membranas según la invención. Al utilizar tanto MWRO y MWCO resulta evidente cómo las membranas de la invención se distinguen de las membranas de la técnica anterior, para cuyos representantes típicos MWCO y MWRO se han determinado en las mismas condiciones que las membranas de la invención.

El MWRO se define como el peso molecular en el cual el coeficiente de cribado es 0,9 (véase la Figura 4 de Boschetti-de-Fierro *et al.* (2013)). Es de otra manera análogo al MWCO, pero describe cuando el coeficiente de cribado comienza a disminuir. Definir dos puntos de las curvas de cribado permite una caracterización mejor y más concisa de la curva sigmoidea, lo que da una indicación del tamaño de poro y también de la distribución de tamaño de poro y, por consiguiente, de los parámetros físicos más relevantes que determinan una membrana. Las expresiones "inicio de retención del peso molecular", "MWRO" o "inicio de retención del peso molecular nominal", tal como se utilizan en este documento de manera intercambiable, se refieren por lo tanto a la masa molecular de un soluto donde las membranas tienen un rechazo de un 10% o, en otras palabras, permiten el paso de un 90% del soluto, lo que corresponde a un coeficiente de cribado de 0,9. Los datos para el dextrano a partir de las fracciones de peso molecular están también relacionados directamente con el tamaño de las moléculas y es una medición indirecta de los tamaños de poro en las membranas. Por consiguiente, el MWRO está también relacionado directamente con una propiedad física de la membrana. Se puede interpretar este valor como alguna referencia de dónde empieza la distribución de tamaño de poro, mientras que el MWCO indica dónde termina.

El uso de curvas de cribado para el dextrano junto con los valores de MWCO y MWRO respectivos basados en estos permite diferenciar los tipos de dializadores existentes de alto flujo, de bajo flujo, permeables a las proteínas, o de alto cut-off (véase la Figura 5 de Boschetti-de-Fierro *et al.* (2013)) y las membranas nuevas y mejoradas que se describen en este documento. Comparados, por ejemplo, con los dializadores de alto flujo, que son el estándar en el tratamiento de diálisis actual, los dializadores de bajo flujo se representan en un grupo con MWRO y MWCO bajos (Fig. 2). Las otras dos familias conocidas —dializadores permeables a las proteínas y de alto cut-off— tienen características diferentes. Mientras que los dializadores permeables a las proteínas se caracterizan principalmente

5

por un MWCO alto y un MWRO bajo, la familia de alto cut-off puede diferenciarse considerablemente debido a los altos valores *in vitro* de ambos MWRO y MWCO (Tabla II).

Tabla II: Clasificación general de membranas de hemodiálisis actuales basadas en cribado para el dextrano

Tipo de dializador	Características estructurales		
	MWRO [kDa]	MWCO [kDa]	Radio de poro [nm]
Bajo flujo	2-4	10-20	2-3
Alto flujo	5-10	25-65	3,5-5,5
Permeable a las proteínas	2-4	60-70	5-6
Alto cut-off	15-20	170-320	8-12

- 5 Es obvio a partir de la Figura 5 de Boschetti *et al.* (2013) que existe un vacío entre las membranas de alto cut-off y de alto flujo conocidas actualmente, que hasta ahora no podría abordarse por las membranas disponibles actualmente y los dializadores que las contienen.

Los dializadores que comprenden membranas de alto flujo mejoradas que se ubicarían en este vacío son altamente deseables, ya que formarían el nexo entre una eliminación cada vez más importante de solutos urémicos más grandes como se realizó en las presentes membranas de alto cut-off, y una retención suficiente de albúmina y otras proteínas esenciales que establecen actualmente un límite a incluso una usabilidad más amplia de las características beneficiosas de membranas de alto cut-off, por ejemplo, en aplicaciones crónicas. Los hemodializadores de este tipo son también deseables ya que serían capaces de conseguir rendimientos de dializadores de la técnica anterior utilizados en el modo de hemodiafiltración, evitando así los inconvenientes que están conectados con la hemodiafiltración. Sin embargo, hasta la fecha, ninguna membrana o hemodializador de este tipo se ha descrito o preparado, a pesar de que se han realizado intentos continuos para producir membranas de este tipo (véase, por ejemplo, el documento EP 2 253 367 A1). Hasta ahora, ninguna membrana disponible ha sido capaz de cumplir las expectativas descritas anteriormente en lo referente a MWRO y MWCO. Las membranas que se han acercado a dicho vacío (EP 2 253 367 A1) se podrían preparar solo por medio de procesos que no son factibles para la producción industrial.

Compendio de la invención

Es un objeto de la presente invención desarrollar un filtro de hemodiálisis mejorado que es capaz de combinar una eliminación eficaz de pequeñas moléculas urémicas de la sangre con una eliminación mejorada de solutos urémicos medianos y grandes, y una retención mejorada de albúmina en proteínas más grandes, lo cual se puede conseguir actualmente, hasta cierto punto, solo por hemodiafiltración pero no por hemodiálisis. En la presente invención, se describen hemodializadores mejorados que se caracterizan, por un lado, por una nueva membrana de fibra hueca que tiene un inicio de retención molecular (MWRO) de entre 9,0 kDa y 14,0 kDa y un corte de peso molecular (MWCO) de entre 55 kDa y 130 kDa, tal como se determina por curvas de cribado para el dextrano antes de que la membrana haya estado en contacto con sangre o un producto de sangre. Por un lado, los hemodializadores de la invención se caracterizan por un diseño general mejorado, que comprende unas fibras huecas individuales, que se caracterizan por diámetros interiores preferiblemente por debajo de 200 μm y un espesor de pared preferiblemente por debajo de 40 μm . Las fibras en el haz se pueden rizar o el haz de fibras puede consistir en un 80% a un 95% de fibras rizadas y un 5% a un 15% de fibras no rizadas, en relación al número total de fibras en el haz. La densidad de empaquetado de los hemodializadores está en el intervalo de un 50% a un 65%. Como resultado del diseño general de los dispositivos, los hemodializadores de la invención mejoran significativamente el intervalo extraíble de solutos urémicos mientras retienen suficiente albúmina para un uso seguro en aplicaciones crónicas con pacientes que padecen insuficiencia renal. En otras palabras, la selectividad del hemodializador se mejora significativamente en comparación con dializadores de la técnica anterior, que resultan evidentes de la combinación de valores de MWRO y MWCO para las membranas según la invención. Las membranas en el contexto de la presente invención son membranas sintéticas basadas en polisulfona, basadas en polietersulfona o basadas en poli(aril éter sulfona), que comprenden, además, un componente hidrofílico tal como, por ejemplo, PVP y opcionalmente cantidades bajas de otros polímeros, tales como, por ejemplo, poliamida o poliuretano, y se producen preferiblemente sin tratarlas con una disolución salina antes de secarlas, tal como se describe en el documento EP 2 243 367 A1. La presente invención se dirige también a métodos para utilizar los dispositivos de filtro en aplicaciones de purificación de sangre, en particular en métodos de hemodiálisis utilizados para tratar insuficiencia renal avanzada o permanente.

Breve descripción de los dibujos

- La Figura 1 es una representación general esquemática de solutos moleculares pequeños, medianos y grandes que se eliminan por varias membranas de purificación de sangre y modos de operación en comparación. HD representa hemodiálisis. HDF representa hemodiafiltración. Las moléculas más grandes se eliminarán por membranas de alto cut-off (modo de hemodiálisis). Las membranas de alto flujo, en modo de hemodiálisis, son capaces de eliminar pequeñas moléculas y ciertas moléculas medianas en hemodiálisis, mientras que las mismas membranas eliminarán moléculas medianas más grandes en modo de hemodiafiltración. Las membranas según la invención son capaces de eliminar también moléculas grandes tales como IL-6 y λ -CLL, comparable o superior a HDF, pero en modo de hemodiálisis. Las proteínas esenciales como, por ejemplo, albúmina se retienen esencialmente.
- La Figura 2 muestra los resultados de mediciones de cribado para el dextrano donde el MWRO (inicio de retención del peso molecular) se enfrenta al MWCO (corte de peso molecular). Cada punto de medición representa tres mediciones de cribado para el dextrano de una membrana dada. Las mediciones de cribado para el dextrano se realizaron según el Ejemplo 3. Los respectivos valores de MWCO y MWRO se midieron y el valor medio para una membrana dada se introdujo en el gráfico mostrado. Las membranas marcadas con un triángulo (\blacktriangle) y contenidas en dos cuadrados de varios tamaños son membranas según la invención y se han preparado según el Ejemplo 1. Los puntos de datos fuera del cuadrado(s) son membranas de la técnica anterior que son membranas de bajo flujo (\bullet ; a-c), membranas de alto flujo (\circ ; 1-13), membranas de alto cut-off (Δ ; α , β , γ , ϕ) o las llamadas membranas permeables a las proteínas (\blacktriangledown). Es evidente, a partir del gráfico, que las membranas según la invención (\blacktriangle ; A-G) forman un nuevo tipo de membranas que en la representación de MWRO frente a MWCO se ubican entre las membranas de alto flujo y alto cut-off de la técnica anterior. Las respectivas membranas, los procesos para prepararlas y/o su identidad se proporcionan con más detalle en el Ejemplo 1.
- La Figura 3 es una representación esquemática de la configuración experimental para experimentos de filtración según el Ejemplo 3, que muestran: (1) conjunto con disolución de dextrano, (2) bomba de alimentación, (3) manómetro, lado de alimentación Pen, (4) manómetro, lado de retenido Psal, (5) manómetro, lado de filtrado PUF, (6) bomba de filtrado (con menos de 10 ml/min), (7) placa de calentamiento/agitación.
- La Figura 4 muestra ejemplarmente curvas de aclaramiento para urea (Figura 4A) y para mioglobina (Figura 4B). Véase también la Tabla V. Los aclaramientos mostrados a UF = 0 ml/min para un hemodializador según la presente invención basado en la Membrana A (1,7 m², $-\blacktriangle-$), un dializador de alto flujo basado en la Membrana 6 (1,8 m², $-\bullet-$) y un hemodializador basado en la Membrana β (2,1 m², $\cdots\square\cdots$).
- La Figura 5 muestra ejemplarmente curvas de aclaramiento para fosfato (Figura 5A) y para citocromo C (Figura 5B). Véase también la Tabla VI. Los aclaramientos se muestran a UF = 0 ml/min para un hemodializador según la presente invención basado en la Membrana A (1,7 m², $-\blacktriangle-$), FX_{CorDiax}80 (1,8 m², $-\blacklozenge-$) y FX_{CorDiax}100 (2,2 m², $-\blacksquare-$) en modo de hemodiálisis.
- La Figura 6 muestra ejemplarmente curvas de aclaramiento para fosfato (Figura 6A) y para citocromo C (Figura 6B). Véase también la Tabla VII. Los aclaramientos se muestran a UF = 0 ml/min para un hemodializador según la presente invención basado en la Membrana A (1,7 m², $-\blacktriangle-$), y para FX_{CorDiax}800 (2,0 m², $-\blacklozenge-$) y FX_{CorDiax}1000 (2,3 m², $-\blacksquare-$) a UF = 75 ml/min y UF = 100 ml/min, respectivamente.
- La Figura 7 muestra ejemplarmente curvas de aclaramiento para fosfato (Figura 7A) y para citocromo C (Figura 7B). Véase también la Tabla VIII. Los aclaramientos se muestran a UF = 0 ml/min para un hemodializador según la presente invención basado en la Membrana A (1,7 m², $-\blacktriangle-$), y hemodiafiltros (Nephros OLpür® MD 220 (2,2 m², $\cdots\bullet\cdots$) y Nephros OLpür® MD 190 (1,9 m², $-\circ-$), con Q_s = 200 ml/min, que corresponden a un UF de 200 ml/min.
- Las Figuras 8A a F muestran ejemplarmente micrografías electrónicas de barrido de la Membrana A según la invención. Las magnificaciones utilizadas se indican en cada figura. La Figura 8A muestra un perfil de la membrana de fibra hueca, donde la Figura 8B es una vista detallada de sección transversal a través de la membrana, donde la estructura general de la membrana es visible. Las Figuras 8C y 8D representan otras magnificaciones de la pared de la membrana, donde la capa selectiva interior es visible. La Figura 8E muestra la capa selectiva interior de la membrana, la Figura 8F muestra la superficie exterior de la membrana de fibra hueca.
- Las Figuras 9A a F muestran ejemplarmente micrografías electrónicas de barrido de la Membrana F según la invención. Las magnificaciones utilizadas se indican en cada figura. La Figura 9A muestra un perfil de la membrana de fibra hueca, donde la Figura 9B es una vista detallada de sección transversal a través de la membrana, donde la estructura general de la membrana es visible. Las Figuras 9C y 9D representan otras magnificaciones de la pared de la membrana, donde la capa selectiva interior es visible. La Figura 9E muestra la capa selectiva interior de la membrana, la Figura 9F muestra la superficie exterior de membrana de fibra hueca.

Descripción detallada de la invención

Las moléculas medianas, que consisten en su mayoría en péptidos y pequeñas proteínas con pesos moleculares que están en el intervalo de 500-60.000 Da, se acumulan en la insuficiencia renal y contribuyen al estado urémico tóxico. Estos solutos no se aclaran bien por diálisis de bajo flujo. La diálisis de alto flujo aclarará moléculas medianas, parcialmente por filtración interna. Muchos estudios observacionales durante los últimos años han apoyado en efecto la hipótesis de que las toxinas con peso molecular más alto (Figura 1) son las responsables de un número de comorbilidades de diálisis, incluidos, por ejemplo, inflamación crónica y enfermedades cardiovasculares relacionadas, disfunciones inmunitarias, anemia, etc., que influyen también en el riesgo de mortalidad de pacientes de hemodiálisis crónica. Es posible aumentar el componente convectivo de la diálisis de alto flujo por hemodiafiltración (HDF). Sin embargo, en el caso de HDF en postdilución, el aumento del flujo sanguíneo por encima de valores rutinarios comunes puede crear problemas de adecuación de acceso vascular en muchos pacientes rutinarios y, por lo tanto, no es accesible a todos los pacientes que la necesitan. La HDF en predilución permite unas tasas de infusión y ultrafiltración más altas. Sin embargo, esta ventaja en términos de aclaramientos convectivos se frustra por la dilución de la concentración de solutos disponible para difusión y convección, lo que da como resultado la reducción de transferencia acumulada. Por lo tanto, existe un creciente interés en lograr dispositivos de filtro que en modo de hemodiálisis permitan un transporte mejorado de moléculas medianas e incluso grandes y una eliminación fiable y eficaz de pequeños solutos tales como urea, comparable o superior a membranas de alto flujo cuando se utilizan en modo de HDF, mientras que, al mismo tiempo, retengan eficazmente alúmina y proteínas esenciales mayores tales como factores de coagulación, factores de crecimiento y hormonas. En resumen, los hemodializadores deseables de este tipo son capaces de proporcionar el mejor aclaramiento posible para toxinas urémicas de peso molecular bajo y alto por hemodiálisis, que es al menos comparable y preferiblemente superior al aclaramiento de dichas toxinas en tratamientos de hemodiafiltración. En otras palabras, los hemodializadores de la invención a un flujo sanguíneo medio de entre 200 y 600 ml/min 350-450 ml/min, un flujo de dialisato de entre 300-1000 ml/min y una tasa de ultrafiltración de 0-30 ml/min se diseñan para proporcionar tasas de aclaramiento determinado *in vitro* según la norma ISO8637:2014(E) para una sustancia dada utilizada generalmente para definir el rendimiento de aclaramiento de un dializador, tal como, por ejemplo, citocromo C o mioglobina, que son aproximadamente equivalentes o más altos que aquellos conseguidos con dializadores que comprenden membranas de alto flujo a la misma tasa Q_B y una tasa de filtración por encima de 50ml/min. El término "equivalente", tal como se utiliza en este documento, se refiere a valores de aclaramiento que se desvían el uno del otro en no más de ± 10 %, preferiblemente no más de ± 5 %. Según una realización de la invención, la tasa de ultrafiltración utilizada con un hemodializador de la invención es de entre 0 y 20 ml/min. Según otra realización de la invención, la tasa de ultrafiltración utilizada con un hemodializador de la invención es de entre 0 y 15 ml/min. Según incluso otra realización de la invención, la tasa de ultrafiltración es de 0 ml/min. El intervalo de flujo sanguíneo utilizado con un hemodializador de la invención según otra realización de la invención estará en el intervalo de entre 350-450 ml/min, y el flujo de dialisato estará en el intervalo de entre 500 y 800 ml/min.

Si se utiliza, por ejemplo, un flujo sanguíneo de entre 200-500 ml/min, una tasa de dialisato de entre 500-800 ml/min y una tasa de ultrafiltración de entre 0 y 30 ml/min, la pérdida de albúmina por tratamiento (240 min \pm 20%) con un filtro de hemodiálisis según la invención se limita a un máximo de 7g. Según otro aspecto de la presente invención, la pérdida de albúmina en las mismas condiciones se limita a 4g, véase también el Ejemplo 5.

En el contexto de la presente invención, las expresiones "hemodializador(es)", "dispositivo de hemodiálisis", "filtro de hemodiálisis", "filtro para hemodiálisis" o "dispositivo de filtro para hemodiálisis" se utilizan como sinónimos y se refieren a dispositivos según la invención descrita en este documento. El término "hemodiafiltro(s)", tal como se utiliza en este documento, se refiere a dispositivos de filtro que se pueden utilizar o se utilizan preferiblemente en tratamientos sanguíneos realizados en métodos de hemodiafiltración para purificación de la sangre. Las expresiones "dializador", "filtro de diálisis", "filtro" o "dispositivo de filtro", si no se indica lo contrario, se refieren generalmente a dispositivos que se pueden utilizar para purificación de la sangre.

El término "hemodiálisis", tal como se utiliza en este documento, se refiere a un método de purificación de sangre de tipo difusivo principalmente, donde las diferencias en concentración impulsan la eliminación de toxinas urémicas y su paso a través de la membrana del dializador que separa la sangre del dialisato. El término "hemodiafiltración", tal como se utiliza en este documento, se refiere a un método de purificación de la sangre que combina difusión y convección, donde la convección se consigue al aplicar un gradiente de presión positivo a través de la membrana del dializador.

Los hemodializadores logrados ahora se caracterizan además por tasas de aclaramiento, determinadas según la norma ISO8637:2014(E), que en modo de hemodiálisis consiguen valores que se pueden conseguir con dializadores de la técnica anterior solo en modo de hemodiafiltración, es decir, al aplicar un gradiente de presión positivo a través de la membrana del dializador.

Los dializadores comprenden generalmente un alojamiento cilíndrico o carcasa. En el interior de la carcasa, se ubica un haz de fibra. Típicamente, el haz de fibra comprende un número de membranas de fibra hueca que están orientadas en paralelo entre sí. El haz de fibras está encapsulado en cada extremo del dializador en un material de encapsulado para prevenir el flujo sanguíneo alrededor de las fibras y para proporcionar una primera cámara de flujo que rodea las membranas en el exterior y una segunda cámara de flujo sobre y por debajo de dicho material de

encapsulado que está en comunicación fluida con dichas cavidades de las fibras. Los dializadores comprenden generalmente además tapones de extremo que tapan las embocaduras de la sección tubular del dispositivo que contiene también el haz de fibras.

5 El cuerpo del dializador incluye también una entrada de dialisato y una salida de dialisato. Según una realización de la invención, la entrada de dialisato y la salida de dialisato definen los canales de flujo de fluido que están en una dirección radial, es decir, perpendicular a la ruta de flujo de fluido de la sangre. La entrada de dialisato y la salida de dialisato están diseñadas para permitir que el dialisato fluya al interior del dializador, bañe las superficies exteriores de las fibras y del haz de fibras, y entonces deje del dializador a través de la salida. Las membranas están diseñadas para permitir que la sangre fluya a través de estas en una dirección con el dialisato fluyendo hacia el exterior de las membranas en la dirección contraria. Los productos de desecho se eliminan de la sangre a través de las membranas en el dialisato. Por lo tanto, los dializadores incluyen típicamente una entrada de sangre y una salida de sangre, la entrada de sangre está diseñada para provocar que la sangre entre en las membranas de fibra y fluya a través de ellas. El dialisato está diseñado para fluir a través de una entrada del dializador y salir del dializador a través de una salida, pasando así al exterior o a las paredes exteriores de las membranas de fibra hueca. 10 Una variedad de diseños de dializadores se puede utilizar para lograr la presente invención. Según una realización, los hemodializadores de la invención tienen diseños como aquellos establecidos en el documento WO 2013/190022 A1. Sin embargo, se pueden utilizar también otros diseños.

La densidad de empaquetado de las membranas de fibra hueca en los hemodializadores de la presente invención es de un 50% a un 65%, es decir, la suma del área de la sección transversal de las membranas de fibra hueca presentes en el dializador suma de un 50% a un 65% del área de la sección transversal de la parte del alojamiento del dializador que comprende el haz de membranas de fibra hueca semipermeables. Según una realización de la presente invención, la densidad de empaquetado de las membranas de fibra hueca en los hemodializadores de la presente invención es de un 53% a un 60%. Las membranas de fibra hueca están presentes en el haz de membranas de fibra hueca semipermeables, D_F es el diámetro exterior de una única membrana de fibra hueca, y D_H es el diámetro interior de la parte del alojamiento del dializador que comprende el haz, la densidad de empaquetado se puede calcular según $n \cdot (D_F/D_H)^2$. Un haz de fibras típico con fibras según la invención, donde las fibras tienen un espesor de pared de 35 μm y un diámetro interior de 180 μm , y que se ubican dentro de un alojamiento que tiene un diámetro interior de, por ejemplo, 38 mm, donde las fibras tienen una longitud de fibra efectiva de 236 mm y donde las densidades de empaquetado de entre un 53% y un 60% se realizan, contendrá aproximadamente de 12.500 a 13.500 fibras, proporcionadas para un área superficial efectiva de aproximadamente 1,7 m^2 . En general, el área superficial efectiva se puede elegir para que esté en los intervalos conocidos en la técnica. Las áreas superficiales útiles se encontrarán, por ejemplo, en el intervalo de 1,1 m^2 a 2,5 m^2 . Se entenderá fácilmente por un experto en la técnica que las dimensiones del alojamiento (diámetro interior, longitud efectiva) se tendrán que adaptar para conseguir áreas superficiales de membrana inferiores o superiores de un dispositivo, si las dimensiones de las fibras y las densidades de empaquetado permanecen igual. 20 25 30 35

Según un aspecto de la presente invención, un haz de membranas de fibra hueca está presente en el alojamiento o carcasa, donde el haz comprende fibras rizadas. El haz puede contener solo fibras rizadas, tales como las descritas, por ejemplo, en el documento EP 1 257 333 A1. Según otro aspecto de la invención, el haz de fibras puede consistir de un 80% a un 95% de fibras rizadas y de un 5% a un 15% de fibras no rizadas, en relación al número total de fibras en el haz, por ejemplo, de un 86 a un 94% de fibras rizadas y de un 6 a un 14% de fibras no rizadas. En una realización, la proporción de fibras rizadas es de un 86 a un 92%. Las fibras tienen una textura sinusoidal con una longitud de onda en el intervalo de 6 a 9 mm, por ejemplo, 7 a 8 mm; y una amplitud en el intervalo de 0,1 a 0,5 mm, por ejemplo, 0,2 a 0,4 mm. La incorporación de un 5 a un 15% de fibras no rizadas en un haz de membranas de fibra hueca rizada semipermeables puede aumentar el rendimiento del hemodializador de la invención. Por ejemplo, con una densidad de empaquetado no cambiada de las fibras dentro del dializador, el aclaramiento de las moléculas como urea, vitamina B12 o citocromo C de un fluido que pasa a través del lumen de las fibras aumenta. Se cree que este efecto se debe al flujo mejorado del líquido de diálisis en la segunda cámara de flujo del dializador y alrededor de las fibras individuales del haz. Otra ventaja de la incorporación de un 5 a un 15% de fibras no rizadas a membranas semipermeables de fibra hueca rizada es que se puede conseguir que las densidades de empaquetado sean superiores a aquellas de los haces que contienen exclusivamente fibras rizadas. Como consecuencia, un área de membrana efectiva más grande se puede ajustar a un volumen dado de la cámara interna del hemodializador. Además, un área de membrana efectiva más grande se puede ajustar a un volumen más pequeño, lo que permite una miniaturización posterior del hemodializador. Otra alternativa ofrecida por la incorporación de un 5 a un 15% de fibras no rizadas a un haz de membranas semipermeables de fibra hueca rizada es que la amplitud del rizo de las fibras rizadas dentro del haz se puede aumentar a una densidad de empaquetado constante y a un volumen constante de la cámara interna, mientras la resistencia del haz se mantiene en un valor que no necesita una fuerza excesiva para la transferencia del haz al alojamiento. Esto ayuda a evitar tasas de desecho aumentadas en la producción del dializador. Cuando menos de aproximadamente un 5% de fibras no rizadas está presente en el haz de membranas semipermeables de fibra hueca, no se observa una diferencia sustancial en el rendimiento del dializador en comparación con un dializador que comprende solo fibras rizadas. Por otro lado, cuando más de un 15% de fibras no rizadas está presente en el haz, se aprecia una disminución del rendimiento del dializador. Una posible explicación a este efecto podría ser que, con un aumento en la proporción de fibras no rizadas en el haz, las 40 45 50 55 60

fibras no rizadas pueden entrar en contacto y adherirse entre sí, reduciendo así el área superficial de la membrana disponible para transferencia de la masa a través de las paredes de fibra hueca.

Las membranas de fibra hueca utilizadas para lograr el hemodializador de la presente invención, debido a su diseño específico, se caracterizan por una capacidad aumentada para eliminar moléculas más grandes mientras que, al mismo tiempo, retienen eficazmente albúmina. Las membranas se caracterizan por un inicio de retención molecular (MWRO) de entre 9,0 kDa y 14,0 kDa y un corte de peso molecular (MWCO) de entre 55 kDa y 130 kDa como se determina por cribado para el dextrano (Figura 2). Por consiguiente, según un aspecto de la presente invención, las membranas se caracterizan por un MWRO de entre 9000 y 14000 Daltons tal como se determina por mediciones de cribado para el dextrano, lo que indica que las membranas según la invención tienen la capacidad de dejar pasar un 90% de moléculas que tienen un peso molecular de 9,0 a 14,5 kDa. Especialmente, dicho MWRO se consigue en modo de hemodiálisis (HD). Las moléculas de dicho intervalo de peso molecular pertenecen al grupo de moléculas referido generalmente como moléculas medianas que de otra manera se pueden eliminar eficazmente por ciertas membranas de alto cut-off a expensas de alguna pérdida de albúmina o por ciertas membranas de alto flujo que se utilizan en modo de HDF. Según otro aspecto de la invención, las membranas se caracterizan además por un MWCO de entre 55 kDa y 130 kDa tal como se determina por cribado para el dextrano, lo que indica que las membranas son capaces de retener eficazmente componentes de la sangre más grandes tales como albúmina (67 kDa) y moléculas más grandes que dicha albúmina. Por el contrario, el intervalo de MWRO medio de membranas de alto flujo está en el intervalo de aproximadamente 4 kDa a 10 kDa tal como se determina por cribado para el dextrano, en combinación con un MWCO de aproximadamente 19 kDa a aproximadamente 65 kDa tal como se determina por cribado para el dextrano. Las membranas de alto cut-off se caracterizan por un MWCO significativamente más alto, tal como se determina por cribado para el dextrano, de aproximadamente 150-230 kDa, y un MWRO, tal como se determina por cribado para el dextrano, de entre 15-20 kDa.

Según otro aspecto de la presente invención, las membranas de la invención tienen un MWRO, tal como se determina por cribado para el dextrano, en el intervalo de 9,0 a 12,5 kDa y un MWCO, tal como se determina por cribado para el dextrano, en el intervalo de 55 kDa a 110 kDa. Según otro aspecto de la presente invención, las membranas que forman parte de la invención tienen un MWRO, tal como se determina por cribado para el dextrano, en el intervalo de 9,0 a 12,5 kDa y un MWCO, tal como se determina por cribado para el dextrano, en el intervalo de 68 kDa a 110 kDa. Según incluso otro aspecto de la presente invención, las membranas tienen un MWRO, tal como se determina por cribado para el dextrano, en el intervalo de 10,0 kDa a 12,5 kDa y un MWCO, tal como se determina por cribado para el dextrano, en el intervalo de 68 kDa a 90 kDa. Según incluso otro aspecto de la presente invención, las membranas tienen un MWRO, tal como se determina por cribado para el dextrano, de más de 10,0 kDa a menos de 12,5 kDa y un MWCO, tal como se determina por cribado para el dextrano, de más de 65,0 kDa a menos de 90,0 kDa.

Tal como se mencionó anteriormente, las membranas según la invención son capaces de controlar selectivamente la pérdida de albúmina y la pérdida de otros componentes de la sangre esenciales de mayor peso molecular. En general, un hemodializador según la invención con un área de membrana efectiva de 1,7 m² a 1,8 m² limita la pérdida de proteína *in vitro* (Q_B=300 ml/min, PTM=300 mmHg, plasma bovino con concentración total de proteínas 60±5g/l) después de 25 minutos a un máximo de 1,0 a 2,0 g/l. Según una realización de la invención, los dializadores con un área de membrana efectiva de 1,7 m² a 1,8 m² tienen una pérdida de proteína *in vitro* (Q_B=300 ml/min, PTM=300 mmHg, plasma bovino con concentración total de proteínas 60±5g/l) después de 25 minutos como máximo a 1,2 o, según otro aspecto de la invención, como máximo a 1,4 g/l. Según otro aspecto de la presente invención, el hemodializador según la invención con un área de membrana efectiva de entre 1,1 y 2,5 m² limita la pérdida de albúmina por tratamiento (240 min ± 20%) a un flujo sanguíneo de entre 200-600 ml/min, un flujo de dialisato de entre 300-1000 ml/min y una tasa de ultrafiltración de 0 a 30 ml/min, a un máximo de 7 g (Ejemplo 5). Según otro aspecto de la invención, dicha área superficial efectiva está entre 1,4 y 2,2 m² y un caudal aspirado está entre 200 y 500 ml/min, el flujo de dialisato entre 500 y 800 ml/min y la tasa de ultrafiltración entre 0 y 20 ml/min. Según un aspecto de la presente invención, la pérdida de albúmina en las condiciones mencionadas anteriormente está por debajo de 4 g. Según incluso otro aspecto de la presente invención, los valores máximos anteriores para pérdida de albúmina se alcanzaron a tasas de ultrafiltración de entre 0 ml/min y 10 ml/min.

El paso a través de la membrana de un soluto tal como una proteína que necesita ser eliminada de la sangre o que necesita ser retenida, como puede ser el caso, se describe por medio del coeficiente de cribado S. El coeficiente de cribado S se calcula según $S = (2C_F) / (C_{Ben} + C_{Bsal})$, donde C_F es la concentración del soluto en el filtrado y C_{Ben} es la concentración de un soluto en el lado de entrada de la sangre del dispositivo bajo prueba, y C_{Bsal} es la concentración de un soluto en el lado de salida de la sangre del dispositivo bajo prueba. Un coeficiente de cribado de S=1 indica transporte no restringido mientras que no existe ningún transporte en S=0. Para una membrana dada cada soluto tiene su coeficiente de cribado específico. Las membranas del hemodializador según la invención tienen un coeficiente de cribado medio para albúmina, medido en plasma bovino según la norma DIN EN ISO8637:2014 a Q_B=400 ml/min y UF=25 ml/min de entre 0,01 y 0,2. Según otro aspecto de la invención, las membranas según la invención tienen un coeficiente de cribado medio para albúmina, medido en plasma bovino según la norma DIN EN ISO8637:2014 a Q_B=400 ml/min y UF=25 ml/min de entre 0,02 y 0,1. Según incluso otro aspecto de la invención, las membranas según la invención tienen un coeficiente de cribado medio para albúmina, medido en plasma bovino según la normal DIN EN ISO8637:2014 a Q_B=400 ml/min y UF=25 ml/min de entre 0,02 y 0,08. Según otro aspecto de la invención, las membranas según la invención tienen un coeficiente de cribado medio para albúmina, medido en

plasma bovino según la norma EN1283 ($Q_{B\text{máx}}$, UF=20%) a $Q_B=600$ ml/min y UF=120 ml/min de entre 0,01 y 0,1. Según incluso otro aspecto de la invención, las membranas según la invención tienen un coeficiente de cribado medio para albúmina, medido en plasma bovino según la norma EN1283 ($Q_{B\text{máx}}$, UF=20%) a $Q_B=600$ ml/min y UF=120 ml/min de entre 0,01 y 0,06.

- 5 La membrana de hemodiálisis semipermeable del hemodializador según la invención comprende al menos un polímero hidrofílico y al menos un polímero hidrofóbico. En una realización, dicho al menos un polímero hidrofílico y al menos un polímero hidrofóbico están presentes como dominios coexistentes en la superficie de la membrana de diálisis. El polímero hidrofóbico se puede elegir del grupo que consiste en poli(aril éter sulfona) (PAES), polisulfona (PSU) y polietersulfona (PES) o sus combinaciones. En una realización específica de la invención, el polímero hidrofóbico se elige del grupo que consiste en poli(aril éter sulfona) (PAES) y polisulfona (PSU). El polímero hidrofílico se elegirá del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), y un copolímero de óxido de polipropileno y óxido de polietileno (PPOX-PEO). En otra realización de la invención, el polímero hidrofílico se elige del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG) y alcohol polivinílico (PVA). En una realización específica de la invención, el polímero hidrofílico es polivinilpirrolidona (PVP).

La membrana utilizada para lograr el hemodializador de la invención es una fibra hueca que tiene una estructura tipo dedo, espuma o esponja asimétrica con una capa de separación presente en la capa más interna de la fibra hueca. Según una realización de la invención, la membrana de fibra hueca utilizada tiene una estructura "tipo esponja" o espuma (Figura 9). Según otra realización de la invención, la membrana de la invención tiene una estructura asimétrica, donde la capa de separación tiene un espesor de menos de aproximadamente 0,5 μm . En una realización, la capa de separación contiene canales de poro que tienen un tamaño (radio) de poro medio de entre aproximadamente 5,0 y 7,0 nm tal como se determina del MWCO basado en coeficientes de cribado para el dextrano según Boschetti-de-Fierro *et al.* (2013) y Granath *et al.* (1967). El tamaño (radio) de poro medio antes de contacto con la sangre está generalmente por encima de 5,0 y por debajo de 7,0 para este tipo de membrana (Figura 8) y específicamente por encima de 5,0 nm y por debajo de 6,7. La siguiente capa en la membrana de fibra hueca es la segunda capa, que tiene la forma de una estructura de esponja y sirve como soporte para dicha primera capa. En una realización preferida, la segunda capa tiene un espesor de aproximadamente 1 a 15 μm . La tercera capa tiene la forma de una estructura de dedo. Como armazón, proporciona estabilidad mecánica por un lado, por otro lado, se consigue una resistencia muy baja al transporte de moléculas a través de la membrana, debido al alto volumen de huecos. La tercera capa tiene un espesor de aproximadamente 20 a 30 μm . En una realización de la invención, las membranas se pueden describir para incluir una cuarta capa, que es la superficie exterior de la membrana de fibra hueca. La cuarta capa tiene un espesor de aproximadamente 1 a 10 μm . Tal como se puede entender fácilmente, una combinación de los intervalos anteriores sumará siempre un espesor a la pared dentro de los intervalos mencionados anteriormente para el espesor de pared de las membranas de fibra hueca según la presente invención.

La producción de una membrana tal como se utiliza para lograr la presente invención sigue un proceso de inversión de fase, donde un polímero o una mezcla de polímeros se disuelve en un disolvente o una mezcla de disolvente para formar una disolución polimérica. La disolución se desgasifica y se filtra antes del hilado. La temperatura de la disolución polimérica se ajusta durante el paso de la boquilla de hilado (boquilla de rendija) cuya temperatura se puede regular y controlar de cerca. La disolución polimérica se extruye a través de dicha boquilla de hilado (para fibras huecas) o una boquilla de rendija (para una lámina plana) y después de pasar a través del llamado eje de hilado entra en dicho baño de precipitación que contiene un no disolvente para el polímero y opcionalmente también un disolvente en una concentración de hasta un 20% en peso. Para preparar una membrana de fibra hueca, la disolución polimérica preferiblemente se extruye a través de una rendija anular de una boquilla que tiene dos aberturas concéntricas. Simultáneamente, un fluido central se extruye a través de una abertura interior de la boquilla de hilado. En la salida de la boquilla de hilado, el fluido central entra en contacto con la disolución polimérica y, en ese momento, se inicia la precipitación. El proceso de precipitación es un intercambio del disolvente de la disolución polimérica con un no disolvente del fluido central. Por medio de este intercambio, la disolución polimérica invierte su fase fluida a una fase sólida. En la base sólida, la estructura de poro y la distribución del tamaño de poro se generan por la cinética del intercambio disolvente/no disolvente. El proceso funciona a una cierta temperatura que influye en la viscosidad de la disolución polimérica. Para preparar membranas según la invención, la temperatura de la boquilla de hilado y, en consecuencia, de la disolución polimérica y el fluido central al igual que la temperatura del eje de hilado deberían controlarse cuidadosamente. En principio, las membranas de la invención se pueden preparar en un intervalo de temperatura comparativamente amplio. Por consiguiente, la temperatura puede estar en el intervalo de entre 30 y 70°C. Sin embargo, para producir una membrana de la invención, la temperatura máxima se debe elegir teniendo en cuenta la composición polimérica y la temperatura que se usaría de otra manera para producir una membrana de alto flujo estándar con aproximadamente la misma composición polimérica y que se puede usar como punto de partida para la producción de una membrana según la invención. En general, existen dos parámetros que pueden influir eficazmente para llegar a las membranas de la presente invención. Primero, la temperatura de la boquilla de hilado se podría elevar ligeramente aproximadamente de 0,5°C a 4°C en relación a las temperaturas utilizadas para producir membranas de tipo alto flujo que tienen aproximadamente la misma composición polimérica, lo que da como resultado un aumento correspondiente de la temperatura de la disolución polimérica. Segundo, el

5 contenido de agua en la disolución central se debería reducir ligeramente en un intervalo de un 0,5% en peso a un 4% en peso, preferiblemente de un 0,5% en peso a un 3% en peso. Debería ser obvio que la composición polimérica para preparar una membrana según la invención no tiene que ser completamente idéntica a la de una composición polimérica típica para preparar una membrana de alto flujo, tal como, por ejemplo, la Membrana 6 (Ejemplo 1). Por lo tanto, la expresión tal como "aproximadamente la misma composición polimérica", tal como se utiliza en el presente contexto, se refiere a composiciones de polímero que tienen la misma composición básica, por ejemplo, una combinación de PS, PES o PAES, por un lado, y PVP, por otro lado, en concentraciones utilizadas típicamente para la producción de membranas de tipo alto flujo y/o membranas según la presente invención.

10 Tal como se mencionó anteriormente, la temperatura influye en la viscosidad de la disolución de hilado, determinando así la cinética del proceso de formación del poro a través del intercambio de disolvente con no disolvente. La viscosidad de una disolución de hilado para preparar membranas según la invención debería estar generalmente en el intervalo de 3000 a 7400 mPa a 22°C. Según una realización de la invención, la viscosidad está en el intervalo de 4900 a 7400 mPa (22°C). Según incluso otra realización de la invención, la viscosidad está en el intervalo de 4400 a 6900 mPa (22°C). Para llevar a cabo las estructuras tipo espuma o esponja, la viscosidad se puede, por ejemplo, aumentar a valores de hasta 15000 mPa, incluso aunque las estructuras de este tipo se pueden obtener también con valores más bajos en los intervalos expresados anteriormente.

15 Otro aspecto para preparar una membrana comprendida por el hemodializador según la invención tiene que ver con la temperatura del fluido central. El fluido central comprende generalmente un 45 a un 60% en peso de un medio de precipitación, elegido entre agua, glicerol y otros alcoholes, y un 40 a un 55% en peso de disolvente. En otras palabras, el fluido central no comprende ningún polímero hidrofílico. La temperatura del fluido central es, en principio, la misma que la temperatura elegida para la boquilla de hilado, ya que la temperatura del fluido central se determinará cuando pase a través de dicha boquilla. Según una realización de la invención, el fluido central se compone de agua y NMP, donde el agua está presente en una concentración de un 50 a un 58% en peso.

20 Según otra realización de la invención, la disolución polimérica que sale a través de las aberturas de la rendija exterior está, en el exterior de la fibra de precipitación, expuesta a una mezcla húmeda de vapor/aire. Preferiblemente, la mezcla húmeda de vapor/aire en el eje de hilado tiene una temperatura de entre 50°C a 60°C. Según una realización de la invención, la temperatura en el eje de hilado está en el intervalo de 53°C a 58°C. La distancia entre las aberturas de la rendija y el baño de precipitación puede variar, pero generalmente debería estar en un intervalo de 500 mm a 1200 mm, en la mayoría de los casos entre 900 mm y 1200 mm. Según una realización de la invención, la humedad relativa es >99%.

25 Según otro aspecto de la presente invención, después del paso a través del eje de hilado, las fibras huecas entran en un baño de precipitación que consiste generalmente en agua que tiene una temperatura de 12°C a 30°C. Para preparar las membranas según la invención, la temperatura del baño de precipitación se puede elevar ligeramente de 1 a 10°C en comparación con la temperatura que se elegiría de otra manera para preparar una membrana de alto cut-off o de alto flujo. Según una realización de la invención, un aumento de 2°C a 10°C y, más específicamente, un aumento de hasta 6°C puede ser recomendable para llevar a cabo las membranas de la presente invención.

30 Según una realización específica de la invención, la temperatura del baño de precipitación se encuentra entre 23°C y 28°C. La membrana según la presente invención se lavará entonces en baños de agua consecutivos para eliminar los componentes de desecho y se puede someter directamente a, por ejemplo, secado en línea a temperaturas de entre 150°C a 280°C sin ningún tratamiento posterior tal como el baño salino mencionado a continuación.

35 Para ilustrar lo que se ha dicho anteriormente, una membrana según la invención se puede producir como sigue. Para una composición basada en poli(aril éter sulfona), polietersulfona o polisulfona y PVP, la temperatura de la boquilla de hilado, por ejemplo, se puede elegir para que esté en el intervalo de 56°C a 59°C, y la temperatura del eje de hilado se encuentra entonces en el intervalo de 53°C a 56°C para llevar a cabo de manera fiable una membrana según la invención. Preferiblemente, la temperatura de la boquilla de hilado está en el intervalo de 57°C a 59°C, más preferiblemente en un intervalo de 57°C a 58°C, y la temperatura del eje de hilado está en el intervalo de 54°C a 56°C. En cada caso, la viscosidad de la disolución de hilado después de la preparación debe estar en el intervalo de 3000 a 7400 mPa a 22°C. Una composición de este tipo puede, por ejemplo, comprender un 14% en peso de poli(aril éter sulfona), polietersulfona o polisulfona, un 7% en peso de PVP, un 77% en peso de un disolvente, tal como NMP, y un 2% en peso de agua. Al mismo tiempo, la disolución central debería comprender, por ejemplo, un 54,0 a un 55% en peso de agua y un 46,0 a un 45,0% en peso de disolvente, por ejemplo, NMP, respectivamente. Por ejemplo, la disolución central puede contener un 54,5% de agua y un 45,5 de disolvente, tal como NMP.

40 La velocidad de hilado puede influir con frecuencia en las propiedades de las membranas resultantes. En el presente caso, la velocidad se puede elegir para que esté en un intervalo relativamente amplio de aproximadamente 10 a 60 m/min sin alejarse de la invención, aunque velocidades de hilado mayores que proporcionan todavía un proceso de producción estable son deseables por cuestiones económicas. Según una realización de la invención, la velocidad de hilado para llegar a membranas tal como se utilizan para lograr hemodializadores según la invención estará, por lo tanto, en el intervalo de 30 a 50 m/min. Según otra realización de la invención, la velocidad de hilado para llevar a

cabo membranas tal como se utilizan para lograr hemodializadores según la invención estarán en el intervalo de 40 a 55 m/min.

Según una realización de la invención, la disolución polimérica utilizada para preparar la membrana comprende preferiblemente un 10 a un 20% en peso del polímero hidrofóbico, un 2 a un 11% en peso del polímero hidrofílico, al igual que agua y un disolvente, tal como, por ejemplo, NMP. Opcionalmente, cantidades bajas de un segundo polímero hidrofóbico se pueden añadir a la disolución polimérica. La disolución de hilado para preparar una membrana según la presente invención comprende preferiblemente entre un 12 y un 15% en peso de polietersulfona o polisulfona como polímero hidrofóbico y un 5 a un 10% en peso de PVP, donde dicho PVP puede consistir en un componente de PVP de bajo o alto peso molecular. El PVP total contenido en la disolución de hilado puede consistir en, por lo tanto, entre un 22 y un 34% en peso y preferiblemente de entre un 25 y un 30% en peso de un componente de peso molecular alto y de entre un 66 y un 78% en peso, preferiblemente de entre un 70 y un 75% en peso de un componente de peso molecular bajo. Los ejemplos para PVP de peso molecular alto y bajo son, por ejemplo, PVP K85/K90 y PVP K30, respectivamente. El disolvente se puede elegir del grupo que comprende N-metilpirrolidona (NMP), dimetilacetamida (DMAC), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), butirrolactona y mezclas de dichos disolventes. Según una realización de la invención, el disolvente es NMP.

Tal como se mencionó anteriormente, el tipo, cantidad y relación de polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos utilizados para producir membranas según la invención pueden ser similares o los mismos que aquellos que se utilizarían de otro modo para la producción de membranas de alto flujo que son conocidas en la técnica. Sin embargo, puede ser recomendable, para lograr membranas según la invención, ajustar la relación de agua y disolvente (H_2O /disolvente) en la disolución polimérica en comparación con las formulaciones de alto flujo estándar a valores ligeramente más bajos, es decir, disminuir ligeramente la concentración total de agua en la disolución polimérica en aproximadamente un 0,5% en peso a 4% en peso y ajustar la cantidad de disolvente en consecuencia para aumentar ligeramente la concentración total del disolvente respectivo. En otras palabras, para una disolución polimérica dada, la cantidad de agua se reducirá ligeramente y la cantidad de disolvente al mismo tiempo y la tasa aumentarán ligeramente en comparación con composiciones poliméricas utilizadas para membranas de alto flujo estándar. Como manera alternativa para lograr membranas para hemodializadores según la invención, es posible también elegir, como punto de partida, formulaciones y procesos conocidos para preparar membranas de alto cut-off. En este caso, la composición polimérica, incluidos agua y disolvente, permanecerá generalmente igual que una composición utilizada típicamente para preparar membranas de alto cut-off, tal como se muestra para las Membranas α y β . Sin embargo, la relación de H_2O y disolvente en la disolución central se podría aumentar en comparación con la disolución central típica utilizada para preparar membranas de alto cut-off, tales como, por ejemplo, para las Membranas α y β , es decir, el contenido de agua se aumenta ligeramente en aproximadamente un 0,5% en peso a un 4,0% en peso.

El ligero aumento en el contenido de agua en la disolución central se debería acompañar con una adaptación de la boquilla de hilado y de la temperatura del eje de hilado. Un aumento en el contenido de agua se acompañará generalmente con una adaptación apropiada de la temperatura de la hilera y del eje de hilado de hasta 4°C, preferiblemente de aproximadamente entre 0,5°C a 3°C en relación a las temperaturas respectivas utilizadas para producir una membrana de tipo alto cut-off. Dependiendo de las características aspiradas de las membranas según la invención desde el punto de vista de los valores de MWRO y MWCO, el cambio en el contenido de agua de la disolución central se puede acompañar con, por ejemplo, un aumento de temperatura de hasta 4°C, preferiblemente 0,5°C a 3°C, lo que da como resultado especies de membranas con poros bastante abiertos que se ubicarían en la esquina superior derecha del cuadrado mostrado en la Figura 2. También se puede acompañar con un aumento muy ligero o no significativo de la temperatura o incluso con una disminución de la temperatura de la hilera y del eje de hilado de aproximadamente 0,5°C a 2°C, respectivamente, lo que da como resultado una especie de membrana más de tipo alto flujo con poros menos abiertos que se ubicarían en la esquina inferior izquierda del cuadrado mostrado en la Figura 2.

Por lo tanto, es un aspecto de la presente invención que las membranas según la invención se puedan obtener disolviendo al menos un componente polimérico hidrofóbico y al menos un polímero hidrofílico en al menos un disolvente para formar una disolución polimérica que tiene una viscosidad de 3000 a 7400 mPa a una temperatura de 22°C, extruyendo dicha disolución polimérica a través de una rendija anular de una boquilla de hilado con dos aberturas concéntricas y extruyendo un fluido central que comprende al menos un disolvente y agua a través de la abertura de la boquilla, pasando la disolución polimérica a través del eje de hilado a un baño de precipitación, donde la distancia entre las aberturas de la rendija y el baño de precipitación está entre 500 mm a 1200 mm, preferiblemente entre 900 mm y 1200 mm, y donde la humedad relativa de la mezcla vapor/aire en el eje de hilado está entre un 60% y un 100%, lavando la membrana obtenida, secando dicha membrana y, opcionalmente, esterilizando dicha membrana con tratamiento por vapor, donde el contenido de agua en la disolución central se aumenta entre un 0,5% en peso y un 4% en peso en relación al contenido de agua que se utiliza para preparar una membrana de alto cut-off que tiene la misma composición polimérica, y donde la temperatura de la boquilla de hilado y del eje de hilado se disminuye en hasta 2,0°C, preferiblemente en 0,5°C a 2°C, en relación a la temperatura que se utilizaría para preparar una membrana de alto cut-off que tiene la misma composición polimérica, o se aumentaría en 0,5°C a 4°C, preferiblemente en 0,5°C a 3°C, en relación a la temperatura que se utilizaría para preparar una membrana de alto cut-off que tiene la misma composición polimérica, o permanecería igual.

La membrana después del lavado y sin ser sumergida en ningún baño salino se puede someter directamente a una etapa de secado, tal como secado en línea, y preferiblemente se esterilizaría al vapor entonces a temperaturas por encima de 121°C durante al menos 21 minutos. Sin embargo, es posible también utilizar otros métodos conocidos en la técnica para esterilizar la membrana y/o el dispositivo de filtro que la comprende.

- 5 Una membrana según la invención que se basa en, por ejemplo, poli(aril éter sulfona) y PVP, después de preparación comprende entre un 2,0% en peso a un 4,0% en peso de PVP y poli(aril éter sulfona) que suma hasta el 100%, respectivamente.

10 Las membranas de fibra hueca tal como se utilizan en hemodializadores según la invención se pueden producir con diferentes diámetros interiores y exteriores y el espesor de pared de las membranas de fibra hueca de este tipo puede variar por encima de un cierto intervalo. Las membranas de alto cut-off conocidas en la técnica, tales como, por ejemplo, Theralite® y HCO1100®, tienen un diámetro interior grande en comparación de la fibra de 215 µm y un espesor de pared de 50µm. Las membranas de alto flujo conocidas tal como se utilizan, por ejemplo, en el filtro Revaclear®400, tienen unos diámetros interiores de 190 µm y un espesor de pared de 35 µm, o, en el caso de los hemodiafiltros FX CorDiax, un diámetro interior de 210 µm. Las membranas según la invención se preparan preferiblemente con un espesor de pared por debajo de 55 µm, generalmente con un espesor de pared de 30 a 49 µm. Sin embargo, las membranas se pueden producir con un espesor de pared por debajo de 40 µm, generalmente en el intervalo de aproximadamente 30 a 40 µm, tal como, por ejemplo, con un espesor de pared de 35 µm. El diámetro interior de las membranas de fibra hueca de la presente invención puede estar en el intervalo de 170 µm a 200 µm, pero se puede reducir generalmente por debajo de 200 µm o incluso por debajo de 190 µm, por ejemplo, a aproximadamente 175 µm a 185 µm para una eficacia total en el contexto de la presente invención.

15 Las membranas utilizadas en hemodializadores según la invención se pueden caracterizar además por un coeficiente de cribado medio para β2-M, medido en plasma bovino (proteína total 60±5 g/l proteína total) según la norma EN1283 ($Q_{B\text{máx}}$, UF=20%) con caudales de sangre de entre 400 ml/min y 600 ml/min de entre 0,7 y 1. Según otra realización de la invención, los coeficientes de cribado para β2-M en las mismas condiciones están entre 0,8 y 1. Según incluso otra realización de la invención, los coeficientes de cribado para β2-M en las mismas condiciones están entre 0,9 y 1. Según otra realización de la invención, los coeficientes de cribado para β2-M medidos según la norma DIN EN ISO8637:2014 a $Q_B=400$ ml/min y UF=25 ml/min están entre 0,8 y 1. Según incluso otra realización de la invención, los coeficientes de cribado para β2-M en las mismas condiciones están entre 0,9 y 1.

20 Las membranas se pueden caracterizar también por un coeficiente de cribado para mioglobina medio, medido en plasma bovino según la norma EN1283 ($Q_{B\text{máx}}$, UF=20%) con caudales de sangre de entre 400 ml/min y 600 ml/min de entre 0,7 y 1. Según otra realización de la invención, los coeficientes de cribado para mioglobina en las mismas condiciones están entre 0,8 y 1, más específicamente entre 0,9 y 1. Según otra realización de la invención, los coeficientes de cribado para mioglobina, medidos según la norma DIN EN ISO8637:2014 a $Q_B=400$ ml/min y UF=25 ml/min están entre 0,8 y 1. Según incluso otra realización de la invención, los coeficientes de cribado para mioglobina en las mismas condiciones están entre 0,9 y 1. Los caudales de sangre que se pueden utilizar con dispositivos que comprenden las membranas según la invención están en el intervalo de 200 ml/min a 600 ml/min.

25 Los caudales de dialisato para su uso con las membranas según la invención están en el intervalo de 300 ml/min a 1000 ml/min. Normalmente, se utilizarán caudales de sangre de 300 ml/min a 500 ml/min, caudales de diálisis de 500 ml/min a 800 ml/min y tasas de UF de 0 a 15 ml/min. Por ejemplo, un caudal estándar utilizado es $Q_B=300$ ml/min, $Q_D=500$ ml/min y UF=0ml/min.

30 Debido a la combinación del diseño del alojamiento, las propiedades físicas de las fibras individuales y del haz de fibras con el nuevo tipo de membranas según la invención, los hemodializadores de la invención son especialmente beneficiosos para el tratamiento de insuficiencia renal crónica y aguda por hemodiálisis, consiguiendo así e incluso excediendo un rendimiento que se puede conseguir actualmente solo con terapia de hemodiafiltración. Las nuevas características combinadas permiten la eliminación altamente eficaz de moléculas urémicas que oscilan de peso molecular de pequeño a grande (Fig. 1) mientras retienen eficazmente albúmina y proteínas esenciales más grandes. Las membranas del estado de la técnica consiguen como mucho un rendimiento similar en modos de tratamiento de HDF.

35 Esto resultará especialmente evidente cuando se considera el rendimiento de aclaramiento de los hemodializadores de la invención. El aclaramiento C (ml/min) se refiere al volumen de una disolución a partir del cual un soluto se elimina por completo por unidad de tiempo. En contraste con el coeficiente de cribado que es la mejor manera de describir la estructura y rendimiento de una membrana como el componente esencial de un hemodializador, el aclaramiento es una medida del diseño y función del dializador en general y, por tanto, de la efectividad de la diálisis. El rendimiento de aclaramiento de un dializador se puede determinar según la norma DIN EN ISO8637:2014. Por lo tanto, el aclaramiento se utiliza en este documento para describir el rendimiento excelente que se puede conseguir al utilizar las membranas de alta eficacia mencionadas anteriormente en un hemodializador tal como se describió anteriormente.

40 Con un hemodializador según la invención, se determinan tasas de aclaramiento excelentes *in vitro* según el Ejemplo 4 con, por ejemplo, un Q_B entre 200 ml/min y 500 ml/min, un Q_D de 500 ml/min y una UF de 0 ml/min y un

área superficial efectiva de 1,6 m² a 1,8 m² para moléculas que cubren un amplio intervalo de toxinas urémicas de varios pesos moleculares (véase la Tabla IV) se pueden conseguir. Las tasas de ultrafiltración se pueden aumentar a aproximadamente 20 ml/min o a 30 ml/min sin alejarse de la invención. Generalmente, las tasas de ultrafiltración se encontrarán en el intervalo de 0 a 20 ml/min o 0 a 15 ml/min, pero se pueden elegir también para ser de 0 a 10 ml/min o simplemente 0 ml/min. En general, las tasas de aclaramiento determinadas in vitro según la norma DIN EN ISO8637:2014 a un Q_B entre 200 ml/min y 500 ml/min, un Q_D de 500 ml/min y una UF de 0 ml/min y un área superficial efectiva de 1,7 m² a 1,8 m² para sustancias de peso molecular pequeño tales como, por ejemplo, urea, están en el intervalo de entre 190 y 400 ml/min se pueden conseguir; las tasas de este tipo son superiores, pero al menos equivalentes a los filtros de hemodiálisis del estado actual de la técnica. Lo mismo es cierto para las tasas de aclaramiento de otras moléculas pequeñas tales como creatinina y fosfato, que están en el intervalo de entre 190 y 380 ml/min. Por consiguiente, los hemodializadores según la invención pueden conseguir mejores tasas de aclaramiento para componentes de la sangre de mayor peso molecular sin un descenso en el rendimiento de aclaramiento para moléculas pequeñas, que es con frecuencia el caso de los hemodializadores que se han descrito anteriormente. Las tasas de aclaramiento determinadas según la norma DIN EN ISO8637:2014 a un Q_B entre 200 ml/min y 500 ml/min, un Q_D de 500 ml/min y una UF de 0 ml/min para vitamina B₁₂, por ejemplo, están en el intervalo de 170 a 280 ml/min, para tasas de aclaramiento de inulina de entre 140 y 240 ml/min se pueden conseguir, respectivamente. Las tasas de aclaramiento para mioglobina están en el intervalo de entre 110 y 200 ml/min. Las tasas de aclaramiento para citocromo C determinadas según la norma DIN EN ISO8637:2014 a un Q_B entre 200 ml/min y 500 ml/min, un Q_D de 500 ml/min y una UF de 0 ml/min (Tablas de la VI a la VIII) están en el intervalo de entre 130 y 200 ml/min. Por ejemplo, valores de aclaramiento de citocromo C del hemodializador de la invención determinados según la norma DIN EN ISO8637:2014 a un Q_B entre 200 ml/min y 500 ml/min, un Q_D de 500 ml/min y una UF de 0 ml/min fueron significativamente más altos que los valores correspondientes de los dializadores del estado de la técnica utilizados en terapia de hemodiálisis (véase la Tabla VI) y son incluso superiores, en condiciones de hemodiálisis, al rendimiento de aclaramiento de los hemodiafiltros del estado actual de la técnica determinado en condiciones de HDF con tasas de ultrafiltración aumentadas (Tabla VII). Los hemodializadores según la invención en condiciones de hemodiálisis (por ejemplo, UF = 0 ml/min) consiguieron valores que son comparables a los que se pueden conseguir con hemodiafiltros del estado de la técnica medidos a tasas de ultrafiltración altas (Tabla VIII).

Será fácilmente evidente para un experto en la técnica que varias sustituciones y modificaciones se pueden hacer a la invención descrita en este documento sin apartarse del alcance de la invención.

La presente invención se ilustrará ahora por medio de ejemplos no limitativos para facilitar aún más la comprensión de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de membranas

1.1 Membrana A

Se utilizaron dos disoluciones para la formación de la membrana, la disolución polimérica consiste en componentes poliméricos hidrofóbicos e hidrofílicos disueltos en N-metil-pirrolidona, y la disolución central es una mezcla de N-metil-pirrolidona (NMP) y agua. La disolución polimérica contuvo poli(aril éter sulfona) (PAES 14,0% en peso) y polivinilpirrolidona (2% en peso de PVP K85 y 5% en peso de PVP K30, una concentración total de PVP en la disolución polimérica del 7% en peso). La disolución contuvo además NMP (77,0% en peso) y agua (2,0% en peso). La viscosidad de la disolución polimérica, medida a una temperatura de 22°C, estuvo entre 5500 y 5700 mPa. La hilera se calentó a una temperatura de 59°C. La disolución central contuvo agua (54,5% en peso) y NMP (45,5% en peso). Un régimen de temperatura definido y constante se aplicó para apoyar el proceso. La disolución central se precalentó a 59°C y se bombeó hacia la hilera de fibra hueca de dos componentes. La disolución polimérica abandonó la hilera a través de una rendija anular con un diámetro exterior de 500 mm y un diámetro interior de 350 mm / la rendija de disolución central 180 mm. El fluido central abandonó la hilera en el centro del tubo anular de la disolución polimérica para comenzar la precipitación de la disolución polimérica desde dentro y determinar el diámetro interior de la fibra hueca. Los dos componentes (disolución polimérica y fluido central) entraron en un espacio separado de la atmósfera interior al mismo tiempo. Se refiere a este espacio como eje de hilado. Una mezcla de vapor (~100°C) y aire (22°C) se inyectó en el eje de hilado. La temperatura en el eje de hilado se ajustó por la relación de vapor y aire a 56°C. La longitud del eje de hilado fue de 1050 mm. Con la ayuda de la gravedad y un rodillo impulsado por motor, la fibra hueca se llevó de la parte superior a la inferior, de la hilera a través del eje de hilado a un baño de agua. El baño de agua tuvo una temperatura de 25°C. La velocidad de hilado fue aproximadamente 45m/min. La fibra hueca se guio posteriormente a través de una cascada de baños de agua con temperaturas en aumento de 25°C a 76°C. La membrana de fibra hueca mojada que abandonó el baño de enjuague con agua se secó en una etapa de secado en línea consecutiva. La fibra hueca se recogió en una rueda de hilado en forma de haz. En algunas tandas, una etapa de texturización adicional se añadió antes de que el haz se preparara. Alternativamente, se formaron haces manuales según el Ejemplo 2 para experimentos posteriores (véanse también los Ejemplos 3 y 4) Se muestran micrografías de barrido de la superficie exterior y de la fibra hueca según el

Ejemplo 1.1 en la Figura 8. La membrana tiene una estructura tipo dedo. El diámetro interior de la Membrana A se ajustó para que fuera 180 μm y el espesor de pared se eligió para que fuera 35 μm .

1.2 Membrana B

5 La membrana B se basa en la misma disolución polimérica y disolución central que la Membrana A del Ejemplo 1.1 y se produjo en analogía a la que se describe allí. Se introdujeron diferencias solo con respecto a la temperatura de la hilera, que se ajustó a 58°C, la temperatura del eje de hilado, que se ajustó a 55°C. La temperatura de la disolución central se ajustó a 58°C por medio de la boquilla de hilado.

1.3 Membrana C

10 La membrana C se basa en la misma disolución polimérica y disolución central que la Membrana A del Ejemplo 1.1 y se produjo en analogía a la que se describe allí. Se introdujeron diferencias solo con respecto a la temperatura de la hilera, que se ajustó a 57°C, y la temperatura del eje de hilado, que se ajustó a 54°C. La temperatura de la disolución central se ajustó a 57°C por medio de la boquilla de hilado.

1.4 Membrana D

15 La membrana D se basa en la misma disolución polimérica y disolución central que en el Ejemplo 1.1 y se produjo en analogía a la que se describe allí. Solo se introdujeron diferencias con respecto a la viscosidad de los polímeros que en este caso fue de 5071 mPa. La temperatura del fluido central fue de acuerdo a la boquilla de hilado.

1.7 Membrana E

20 La membrana E se basa en la misma disolución polimérica y disolución central tal como se describe en el Ejemplo 1.1 y se produjo en analogía a la que se describe allí. En este caso, los datos de cribado obtenidos variaron ligeramente de los datos obtenidos con membranas preparadas según el Ejemplo 1.1.

1.6 Membrana F

25 Para obtener estructuras de membrana tipo esponja, la disolución polimérica en contraste a los Ejemplos 1.1 a 1.5 contuvo una composición ligeramente diferente, pero se produjo de otra manera en analogía a la que se describe en el Ejemplo 1.1. La disolución contuvo poli(aril éter sulfona) (PAES 14,0% en peso) y polivinilpirrolidona (2% en peso de PVP K85 y 5% en peso de PVP K30). La disolución contuvo además NMP (73,0% en peso) y agua (6,0% en peso). La hilera se calentó a una temperatura de 57°C. La disolución central contuvo agua (49,0% en peso) y NMP (51,0% en peso). La disolución central se mantuvo a 57°C. La temperatura en el eje de hilera se ajustó a 55°C. La longitud del eje de hilado fue 10000 mm. La velocidad de hilado fue 45m/min. Se muestran micrografías de barrido de la superficie exterior y de la fibra hueca según el Ejemplo 1.6 en la Figura 9. El diámetro interior de la Membrana F se ajustó otra vez para que fuera 180 μm y el espesor de pared se eligió para que fuera 35 μm .

1.7 Membrana G

35 La membrana G se basa en la misma disolución polimérica y disolución central descrita en el Ejemplo 1.6 (Membrana F) y se produjo en analogía a la que se describe allí. Se introdujeron diferencias con respecto a la temperatura de la hilera, que se ajustó a 58°C, y la temperatura del eje de hilado, que se ajustó a 56°C. La temperatura de la disolución central se ajustó a 58°C por medio de la boquilla de hilado. El diámetro interior de la Membrana G se ajustó otra vez para que fuera 180 μm y el espesor de pared se eligió para que fuera 35 μm .

1.8 Ejemplo comparativo: Membrana β de alto cut-off

40 La disolución polimérica utilizada para preparar una Membrana β de alto cut-off (véase la Figura 2) según la técnica anterior fue idéntica a la disolución polimérica utilizada para preparar la Membrana A (Ejemplo 1.1). Sin embargo, la disolución central utilizada contuvo un 53,0% en peso de agua y un 47,0% en peso de NMP. Durante el proceso de formación de la membrana, se pusieron en contacto la disolución central y la polimérica con una hilera y la membrana precipitada. La velocidad de hilado fue 45m/min. Un régimen de temperatura definido y constante se aplicó para apoyar el proceso, donde la hilera se mantuvo a una temperatura de 58°C. La fibra hueca precipitada entró en el eje de hilado que tiene una altura de 1050 mm el cual se llenó con vapor (>99% de humedad relativa). La temperatura dentro del eje se estabilizó a 54°C. Finalmente, la fibra entró en un baño de lavado que contenía aproximadamente un 4% en peso de NMP en agua, donde el baño se mantuvo a una temperatura de 20°C. La membrana se lavó además en dos baños de agua adicionales (75°C y 65°C) con contraflujo (205 l/h). El secado de la membrana se realizó en línea, donde el agua restante se eliminó. Las fibras tuvieron un diámetro interior de 215 μm y un espesor de pared de 50 μm .

50 1.9 Ejemplo comparativo: Membrana α de alto cut-off

La disolución polimérica y la disolución central al igual que el proceso utilizados para preparar la Membrana α de alto cut-off según la técnica anterior fueron idénticos a la disolución polimérica utilizada para preparar la Membrana β (Ejemplo 1.8). Existieron diferencias con respecto a la velocidad de hilado, que fue inferior a la del Ejemplo 1.8 (29 m/min) y la etapa de secado en línea que, en este caso, se omitió.

5 1.10 Ejemplo comparativo: Membrana γ de alto cut-off

La disolución polimérica y la disolución central al igual que el proceso utilizados para preparar la Membrana γ de alto cut-off según la técnica anterior fueron idénticos a la disolución polimérica utilizada para preparar la Membrana β (Ejemplo 1.8). Se introdujeron diferencias con respecto a la velocidad de hilado (34 m/min) y con respecto a la temperatura del eje de hilado (56°C).

10 1.11 Ejemplo comparativo: Membrana ϕ de alto cut-off

La Membrana ϕ (Figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron del hemodializador Phylther® (Phylther® HF 22 SD (2,2 m², Bellco, Italia)). Las membranas de fibra hueca se basaron en polifenileno. Las fibras huecas se utilizaron para preparar mini módulos estandarizados según el Ejemplo 2 para pruebas posteriores.

1.12 Ejemplo comparativo: Membrana 1 de alto flujo

15 La Membrana 1 (Figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un hemodializador PES-21Da^{eco} (Nipro, Japón). Las membranas de fibra hueca son membranas basadas en polietersulfona (Polynephron®). Las fibras huecas se utilizaron para preparar mini módulos estandarizados según el Ejemplo 2 para pruebas posteriores.

1.13 Ejemplo comparativo: Membrana 2 de alto flujo

20 La Membrana 2 (Figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un hemodializador APS 21EA (2,1 m², Asahi Kasei Medical Co., Ltd.). Las membranas de fibra hueca son membranas basadas en polisulfona con un espesor de pared de 45 μ m y un diámetro interior de 180 μ m. Las fibras huecas se utilizaron para preparar mini módulos estandarizados según el Ejemplo 2 para pruebas posteriores.

1.14 Ejemplo comparativo: Membrana 3 de alto flujo

25 La Membrana 3 (Figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un Phylther® HF 17 G (1,7 m², Bellco, Italia)). Las membranas de fibra hueca se basaron en polifenileno. Las fibras huecas se utilizaron para preparar mini módulos estandarizados según el Ejemplo 2 para pruebas posteriores.

1.15 Ejemplo comparativo: Membrana 4 de alto flujo

30 La Membrana 4 (Figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un filtro FX-S 220 (2,2 m², Fresenius Medical Care Japan KK) que se basan en polisulfona y tiene un espesor de pared de 35 μ m y un diámetro interior de 185 μ m. Las fibras huecas se utilizaron para preparar mini módulos estandarizados según el Ejemplo 2 para pruebas posteriores.

1.16 Ejemplo comparativo: Membrana 5 de alto flujo

35 La Membrana 5 (Figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un filtro Optiflux® F180NR (1,8 m², Fresenius Medical Care North America) que se basan en polisulfona y tiene un espesor de pared de 40 μ m y un diámetro interior de 200 μ m. Las fibras huecas se utilizaron para preparar mini módulos estandarizados según el Ejemplo 3 para pruebas posteriores.

1.17 Ejemplo comparativo: Membrana 6 de alto flujo

40 La Membrana 6 (Figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se prepararon según el Ejemplo 1 del documento EP 2 113 298 A1. Las temperaturas de la hilera y del eje de hilado se eligieron para que fueran 56°C y 53°C, respectivamente, y la altura del eje de hilado se ajustó a las mismas alturas elegidas en el Ejemplo 1.1. La temperatura del baño de agua se ajustó a 20°C. Las fibras huecas se ensamblaron en mini módulos estandarizados según el Ejemplo 2 para pruebas posteriores.

1.18 Ejemplo comparativo: Membrana 7 de alto flujo

45 La Membrana 7 (Figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un filtro FDY-210GW (2,1 m² de Nikkiso Co., LTD.) que comprende la membrana llamada PEPA® (aleación de poliéster-polímero, con PVP) que tiene un espesor de pared de 30 μ m y un diámetro interior de 210 μ m. El dializador se desarrolló para aplicaciones

que necesitan un perfil de coeficiente de cribado extendido. Las fibras huecas se utilizaron para preparar mini módulos estandarizados según el Ejemplo 2 para pruebas posteriores.

1.19 Ejemplo comparativo: Membrana 8 de alto flujo

5 La Membrana 8 (Figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un filtro FDY-21GW (2,1 m² de Nikkiso Co., LTD.) que comprende la membrana llamada PEPA® (aleación de poliéster-polímero) que tiene un espesor de pared de 30 µm y un diámetro interior de 210 µm. Las fibras huecas se utilizaron para preparar mini módulos estandarizados según el Ejemplo 2 para pruebas posteriores.

1.20 Ejemplo comparativo: Membrana 9 de alto flujo

10 La Membrana 9 (Figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un filtro FLX-21 GW (2,1 m² de Nikkiso Co., LTD. libre de PVP) que comprende la membrana llamada PEPA® (aleación de poliéster-polímero) que tiene un espesor de pared de 30 µm y un diámetro interior de 210 µm. Las fibras huecas se utilizaron para preparar mini módulos estandarizados según el Ejemplo 2 para pruebas posteriores.

1.21 Ejemplo comparativo: Membrana 10 de alto flujo

15 La Membrana 10 (Figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un hemodializador PES-21SEd^{eco} (Nipro, Japón). Las membranas de fibra hueca son membranas basadas en polietersulfona. Las fibras huecas se utilizaron para preparar mini módulos estandarizados según el Ejemplo 2 para pruebas posteriores.

1.22 Ejemplo comparativo: Membrana 11 de alto flujo

20 La membrana 11 (Figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca tales como las utilizadas en filtros Polyflux® 170H (1,7 m², Gambro Lundia AB) que se basan en una mezcla de poliariletersulfona (PAES), polivinilpirrolidona (PVP) y poliamida y que tienen un espesor de pared de 50 µm y un diámetro interior de 215 µm. Las fibras huecas se ensamblaron en mini módulos estandarizados según el Ejemplo 2 para pruebas posteriores.

1.23 Ejemplo comparativo: Membrana 12 de alto flujo

25 La Membrana 12 (Figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un filtro EMiC®2 (1,8 m² de Fresenius Medical Care Deutschland GmbH). Las membranas de fibra hueca respectivas son membranas basadas en polisulfona que tienen un espesor de pared de 35 µm y un diámetro interior de 220 µm. Las fibras huecas se utilizaron para preparar mini módulos estandarizados según el Ejemplo 2 para pruebas posteriores.

1.24 Ejemplo comparativo: Membrana 13 de alto flujo

30 La Membrana 13 (Figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un hemodializador PES-21Sa^{eco} (Nipro, Japón). Las membranas de fibra hueca son membranas basadas en polietersulfona. Las fibras huecas se utilizaron para preparar mini módulos estandarizados según el Ejemplo 2 para pruebas posteriores.

1.25 Ejemplo comparativo: Membrana a de bajo flujo

35 La membrana a (Figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca tales como las utilizadas en filtros Polyflux® 21L (2,1 m², Gambro Lundia AB) que se basan en una mezcla de poliariletersulfona (PAES), polivinilpirrolidona (PVP) y poliamida y que tienen un espesor de pared de 50 µm y un diámetro interior de 215 µm. Las fibras huecas se ensamblaron en mini módulos estandarizados según el Ejemplo 2 para pruebas posteriores.

1.26 Ejemplo comparativo: Membrana b de bajo flujo

40 La Membrana b (Figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un hemodializador APS 21E (2,1 m², Asahi Kasei Medical Co., Ltd.). Las membranas de fibra hueca son membranas basadas en polisulfona con un espesor de pared de 45 µm y un diámetro interior de 200 µm. Las fibras huecas se utilizaron para preparar mini módulos estandarizados según el Ejemplo 2 para pruebas posteriores.

1.27 Ejemplo comparativo: Membrana c de bajo flujo

45 La Membrana c (Figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un hemodializador APS 21EL (2,1 m², Asahi Kasei Medical Co., Ltd.). Las membranas de fibra hueca son membranas basadas en polisulfona con un espesor de pared de 45 µm y un diámetro interior de 200 µm. Las fibras huecas se utilizaron para preparar mini módulos estandarizados según el Ejemplo 2 para pruebas posteriores.

1.28 Ejemplo comparativo: Membrana permeable a las proteínas

La membrana permeable a las proteínas (Figura 2(▼)) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un filtro Biltryzer BK-1.6F (1,6 m² de Toray Industries, Inc.) que comprende la membrana llamada PMMA (polimetilmetacrilato) que tiene un espesor de pared de 30 μm y un diámetro interior de 210 μm. Las fibras huecas se utilizaron para preparar mini módulos estandarizados según el Ejemplo 2 para pruebas posteriores.

Ejemplo 2

Preparación de filtros, haces manuales y mini módulos; medición de coeficientes de cribado

2.1 Preparación del filtro, haces manuales y mini módulos

Los filtros se pueden preparar al introducir un haz de fibras en un alojamiento de dializador. El haz se encapsula con poliuretano, se cortan los extremos, en ambos lados del dializador, se fija un cabezal al alojamiento, el dializador se enjuaga con agua caliente y se seca al aire. Durante esta última etapa de secado, una cierta cantidad entre 10 g y 30 g de agua residual por m² de área de membrana efectiva se deja en el dializador. Después del etiquetado y empaquetado, el dializador se puede esterilizar al vapor dentro del empaquetado en una autoclave a 121°C durante al menos 21 min.

La preparación del haz manual después del proceso de hilado es necesaria para preparar el haz de fibras para las siguientes pruebas de rendimiento con mini módulos. La primera etapa del proceso es cortar los haces de fibras a una longitud definida de 23 cm. La siguiente etapa del proceso consiste en fundir los extremos de las fibras. Un control óptico garantiza que las fibras se han fundido bien. Entonces, los extremos del haz de fibras se transfieren a un tapón de encapsulado. El tapón de encapsulado se fija mecánicamente y se coloca un tubo de encapsulado sobre los tapones de encapsulado. Entonces, las fibras se encapsulan con poliuretano. Después de que el poliuretano se haya endurecido, el haz de membranas encapsulado se corta a una longitud definida y se almacena en seco.

Se preparan mini módulos (haces de fibras en un alojamiento) de manera similar. Los mini módulos garantizan la protección de las fibras y se pueden utilizar para esterilización al vapor. La fabricación de los mini módulos comprende las siguientes etapas específicas:

a) El número de fibras necesario se calcula para una superficie nominal A de 360 cm² según la siguiente ecuación:

$$A = \pi \times d_i \times l \times n,$$

donde d_i es el diámetro interior de la fibra [cm], n representa la cantidad de fibras, y l representa la longitud de las fibras en el alojamiento (17 cm).

b) El haz de fibras se corta a una longitud determinada.

c) El haz de fibras se transfiere a un alojamiento antes del proceso de fundición.

2.2 Coeficientes de cribado para albúmina, β2-M y mioglobina

Las moléculas medianas, que consisten en su mayoría en péptidos y pequeñas proteínas con pesos moleculares en el intervalo de 500-60.000 Da, se acumulan en insuficiencia renal y contribuyen al estado urémico tóxico. La beta2-microglobulina (beta2-MG o β2-M) con un peso molecular de 11.000 se considera representativa de estas moléculas medianas. La mioglobina tiene un peso molecular (PM) de aproximadamente 17 kDa es ya más grande y no se retirará de la sangre en la misma medida por dializadores de alto flujo conocidos, mientras que se elimina fácilmente por dializadores de alto cut-off. Finalmente, la albúmina con un PM de aproximadamente 67 kDa es un elemento clave para describir las características de cribado de las membranas, ya que no se debería permitir a la albúmina pasar a una membrana para hemodiálisis crónica en un alcance significativo. Los coeficientes de cribado para dichas proteínas se determinaron para la Membrana A según la invención, la Membrana 6, y para la Membrana β según la norma EN1283 ($Q_{Bm\acute{a}x}$, UF=20%) en plasma bovino a un $Q_B = 600$ ml/min y UF = 120 ml/min. Se llevaron a cabo mediciones posteriores a $Q_B = 400$ ml/min y UF = 25 ml/min según la norma DIN EN ISO8637:2014. El plasma bovino utilizado tuvo una concentración total de proteínas de 60±2 g/l. Mioglobina de corazón de caballo (M1882) se adquirió de Sigma-Aldrich Co. LLC. β2-M (PHP135) purificada se obtuvo de Bio-Rad AbD Serotec GmbH o Lee Bio Solutions (San Luis, Misuri, EE. UU.) y se diluyó en plasma bovino. Las disoluciones de prueba resultantes tuvieron las siguientes concentraciones finales: albúmina contenida en el plasma bovino, mioglobina (100 mg/l), β2-M (3 mg/l). Las disoluciones de prueba se agitaron cuidadosamente a 37±1°C. Los mini módulos tal como se describieron en el Ejemplo 2.1 se imprimaron con una disolución de NaCl al 0,9%. La configuración para la prueba fue según la norma ISO 8637:2014. La concentración final de proteínas de la disolución de prueba fue 60±5 g/l.

Ejemplo 3

Mediciones de cribado para el dextrano

3.1 Disoluciones de dextrano

Las fracciones de dextrano suministradas por Fluka (PM 6, 15-20, 40, 70, 100, 200, 500 kDa) y Sigma-Aldrich (PM 9-11 kDa) (ambas de Sigma-Aldrich Co. LLC, San Luis, EE. UU.) se utilizaron sin purificación posterior. Las disoluciones de dextrano con las fracciones de diferentes pesos moleculares se combinaron en agua Millipore (es decir, agua de Tipo 1 ultrapura, como se define por la norma ISO 3696) a una concentración de 1 g/l para cada fracción, lo que da como resultado una concentración general de 8 g/l.

3.2 Preparación de dispositivos y muestras

Para caracterizar las membranas según la invención y compararlas con membranas conocidas en la técnica anterior, fue necesario eliminar las diferencias entre dispositivos causadas al tener áreas superficiales de membrana o números de fibras diferentes. Por lo tanto, mini módulos estandarizados con un área superficial de 280 cm² a 300 cm² se fabricaron a partir de las membranas según la invención o a partir de membranas según la técnica anterior. En los casos en los que membranas de la técnica anterior fueron parte de dispositivos de filtro completos, la membrana se extrajo de dichos dispositivos y se prepararon mini módulos a partir de estos. Cada mini módulo tuvo una longitud nominal de 170 mm, una longitud efectiva de aproximadamente 120 mm a 150 mm (sin encapsulado de PU) y un diámetro interior de 10 mm. El diámetro interior de las fibras osciló entre 170 μm y 220 μm, y el espesor de pared entre 30 μm y 50 μm (dependiendo de las membranas específicas utilizadas, véanse los Ejemplos 1.1-1.28 para más detalles). Por consiguiente, la densidad de empaquetado varió también entre un 23% y un 31%. Todos los mini módulos se sumergieron en agua durante 30 min antes de los experimentos de filtración. Los mini módulos se caracterizan después del contacto con la sangre, primero tienen que perfundirse con sangre (bovino, 32% de hematocritos, 60 g/l de contenido de proteína y 1600 uds/l de heparina) durante 40 min y se enjuagaron después con agua durante 30 a 60 min, tal como se propone en otra parte (Kunas GA, Burke RA, Brierton MA, Ofsthun NJ. The effect of blood contact and reuse on the transport properties of high-flux dialysis membranes. ASAIO J. 1996;42(4):288-294).

3.3 Pruebas de coeficiente de cribado para el dextrano

Los experimentos de filtración se llevaron a cabo a una velocidad de cizallamiento constante ($\gamma=750s^{-1}$) y con la tasa de ultrafiltración establecida a un 20% del flujo de entrada del lado de la sangre Q_{Ben} , que se calcula de la siguiente manera:

$$Q_{Ben} = \frac{\gamma \cdot n \cdot \pi \cdot d_i^3 \cdot 60}{32}$$

donde Q_{Ben} es el flujo de entrada del lado de la sangre en ml/min; n es el número de fibras en el mini módulo; d_i es el diámetro interior de las fibras en cm y γ es la constante de la velocidad de cizallamiento mencionada anteriormente. Un esquema de la configuración experimental se muestra en la Figura 3. Como se puede ver, las condiciones de filtración son sin retrofiltración, al contrario que las condiciones típicas de hemodiálisis. Adicionalmente, las condiciones elegidas aseguran un régimen de filtración ya que el número de Peclet para todas las membranas investigadas es muy superior a 3 incluso para moléculas en el intervalo de 0,1 kDa a 1kDa. La disolución de dextrano se recirculó a 37°C ± 1°C. Muestras de alimentación (entrada del lado de la sangre), retenido (salida del lado de la sangre), y filtrado (salida de dialisato) se tomaron tras 15 min. La concentración relativa y el peso molecular de las muestras se analizaron por medio de cromatografía de permeación en gel. El análisis se llevó a cabo en un dispositivo (HP 1090A o Agilent 1200; Agilent, Santa Clara, California, EE. UU.) de cromatografía líquida de alta eficacia (HPCL) equipado con un detector IR (G1362 de Agilent) y columnas de TSKgel (PWXL-Guard Column, G 3000 PWXL, G 4000 PWXL; Tosoh, Tensenderlo, Bélgica). Las muestras se filtraron a través de un filtro de 0,45 μm tipo OE67 de Schleicher and Schnell, Einbeck, Alemania. La calibración se hizo contra estándares de dextrano (Fluka). El coeficiente de cribado SC se calcula según la siguiente ecuación:

$$SC = \frac{2 \cdot c_F}{c_P + c_R}$$

donde c_F es la concentración del soluto en el filtrado, c_P es la concentración en el permeado y c_R es la concentración en el retenido.

3.4 Resultados de las pruebas de coeficiente de cribado para el dextrano

Tabla III: Valores de MWCO y MWRO

Membrana	Clasificación de la membrana	Media	
		MWRO (90%)	MWCO (10%)
		PM [D]	PM [D]
Membrana A ¹⁾ (Ej. 1.1)	Inversión	11,700	75,000
Membrana B ²⁾ (Ej. 1.2)	Inversión	10,700	80,000
Membrana C ³⁾ (Ej. 1.3)	Inversión	9,500	70,000
Membrana D (Ej. 1.4)	Inversión	11,600	88,000
Membrana E (Ej. 1.5)	Inversión	11,700	90,000
Membrana F (Ej. 1.6)	Inversión	11,921	105,000
Membrana G (Ej. 1.7)	Inversión	10,223	71,000
Ejemplo comparativo de Membrana β (Ej. 1.8)	Alto cut-off	15,000	300,000
Ejemplo comparativo de Membrana α (Ej. 1.9)	Alto cut-off	19,300	200,000
Ejemplo comparativo de Membrana γ (Ej. 1.10)	Alto cut-off	17,000	300,000
Ejemplo comparativo de Membrana ϕ (Ej. 1.11)	Alto cut-off	12,020	150,000
Ejemplo comparativo de Membrana 1 (Ej. 1.12)	Alto flujo	9,700	50,500
Ejemplo comparativo de Membrana 2 (Ej. 1.13)	Alto flujo	6,600	33,000
Ejemplo comparativo de Membrana 3 (Ej. 1.14)	Alto flujo	7,300	67,000
Ejemplo comparativo de Membrana 4 (Ej. 1.15)	Alto flujo	5,800	28,000
Ejemplo comparativo de Membrana 5 (Ej. 1.16)	Alto flujo	4,400	18,900
Ejemplo comparativo de Membrana 6 (Ej. 1.17)	Alto flujo	5,300	43,000
Ejemplo comparativo de Membrana 7 (Ej. 1.18)	Alto flujo	8,300	30,000
Ejemplo comparativo de Membrana 8 (Ej. 1.19)	Alto flujo	7,000	32,600
Ejemplo comparativo de Membrana 9 (Ej. 1.20)	Alto flujo	5,800	58,000
Ejemplo comparativo de Membrana 10 (Ej. 1.21)	Alto flujo	8,300	45,000
Ejemplo comparativo de Membrana 11 (Ej. 1.22)	Alto flujo	5,900	50,000

Membrana	Clasificación de la membrana	Media	
		MWRO (90%)	MWCO (10%)
		PM [D]	PM [D]
Ejemplo comparativo de Membrana 12 (Ej. 1.23)	Alto flujo	7,300	40,000
Ejemplo comparativo de Membrana 13 (Ej. 1.24)	Alto flujo	8,700	58,000
Ejemplo comparativo de Membrana a (Ej. 1.25)	Bajo flujo	2,200	19,000
Ejemplo comparativo de Membrana b (Ej. 1.26)	Bajo flujo	3,060	13,000
Ejemplo comparativo de Membrana c (Ej. 1.27)	Bajo flujo	2,790	10,000
Ejemplo comparativo de membrana de fuga de proteínas (Ej. 1.28)	Permeable a las proteínas	3,000	67,000

¹⁾ Radio del poro de Stokes-Einstein, basado en experimentos de cribado para el dextrano antes de contacto con la sangre; 6,5±0,2 nm
²⁾ Radio del poro de Stokes-Einstein, basado en experimentos de cribado para el dextrano antes de contacto con la sangre; 6,0±0,3 nm
³⁾ Radio del poro de Stokes-Einstein, basado en experimentos de cribado para el dextrano antes de contacto con la sangre; 5,4±0,1 nm.

Ejemplo 4

Rendimiento de aclaramiento

- El aclaramiento C (ml/min) se refiere al volumen de una disolución a partir del cual un soluto se elimina por completo por unidad de tiempo. En contraste con el coeficiente de cribado que es la mejor manera de describir una membrana como el componente esencial de un hemodializador, el aclaramiento es una medida de la función del dializador en general y, por tanto, de la efectividad de la diálisis. Si no se indica lo contrario, el rendimiento de aclaramiento de un dializador se determina según la norma ISO 8637:2004(E). La configuración del circuito de prueba es la que se muestra en la Figura 4 de la norma ISO 8637:2004(E). Los flujos se operan en una única ruta.
- Los filtros se prepararon a partir de la Membrana A con una área superficial efectiva de 1,7 m² (12996 fibras, todas onduladas) y se compararon con un filtro preparado a partir de una membrana de alto cut-off, la Membrana β (2,1 m², toda ondulada), con un filtro preparado a partir de una membrana de alto flujo estándar, la Membrana 6 (1,8 m², toda ondulada) (Tabla V), y con dializadores de alto flujo FX_{CorDiax}80 (1,8 m²) y FX_{CorDiax}100 (2,2 m²) (Tabla VI), ambos de Fresenius Medical Care Deutschland GmbH. La comparación de dichos filtros se hizo en modo de hemodiálisis.
- La Membrana A se comparó también con Nephros OLpūr® MD 190, Nephros OLpūr® MD 220 (1,9 m² y 2,2 m², respectivamente, ambos de Nephros Inc. EE. UU.) y los hemodiafiltros FX CorDiax FX_{CorDiax}800 y FX_{CorDiax}1000, donde los valores de aclaramiento para los filtros Nephros y FX se determinaron en modo de hemodiafiltración (véanse las Tablas VII y VIII) para comparar los resultados para la membrana según la invención en modo de hemodiálisis con el resultado de los filtros diseñados para HDF en modo de hemodiafiltración.
- En cada caso, el compartimento de sangre del dispositivo probado se perfundió con líquido de diálisis que contenía una o más sustancias de prueba tal como se indica en la Tabla IV. El compartimento de dialisato se perfundió con dialisato.

Tabla IV: Concentración de sustancias de prueba en las disoluciones de prueba utilizadas para determinar las tasas de aclaramiento

Sustancia de prueba (PM [Da])	Concentración
-------------------------------	---------------

Sustancia de prueba (PM [Da])	Concentración
Urea (60)	17 mmol/l
Creatinina (113)	884 µmol/l
Fosfato (132)	3,16 mmol/l
Vitamina B12/1355.	37 µmol/l
Inulina (5200)	0,10 g/l
Citocromo C (12230)	0,03 g/l
Mioglobina (17000)	6 µmol/l

5 Los caudales de sangre y dialisato estables se establecieron tal como se indica en los respectivos ejemplos mostrados en las Tablas V, VI, VII y VIII. La temperatura (37°C ±1), presiones y tasas de ultrafiltración se mantuvieron también estables tal como se indica. Las muestras de prueba se recogieron no antes de 10 minutos después de que alcanzaron un estado estacionario. Las muestras se analizaron y el aclaramiento se calculó según la fórmula (I).

$$C = \frac{C_{Ben} - C_{Bsal}}{C_{Ben}} Q_{Ben} + \frac{C_{Bsal}}{C_{Bsal}} Q_F$$

donde

C_{Ben} es la concentración de soluto en el lado de entrada de sangre del hemodializador;

10 C_{Bsal} es la concentración de soluto en el lado de salida de sangre del hemodializador;

Q_{Ben} es el caudal de sangre en la entrada del dispositivo; u

Q_F es el caudal de filtrado (tasa de ultrafiltración).

Tabla V: Rendimiento de aclaramiento de hemodializadores según la invención (basado en la Membrana A) en comparación con hemodializadores de la técnica anterior (modo de hemodiálisis)

Aclaramiento (ml/min) in vitro	$Q_D = 500$ ml/min		$Q_D = 500$ ml/min
	Dispositivo de filtro de Membrana 6 (1,8m ² UF=0 ml/min)	Dispositivo de filtro de Membrana β (2,2m ² UF=0 ml/min)	Dispositivo de filtro de Membrana A (1,7m ² UF=0 ml/min)
QB [ml/min]	Urea		
200	198	199	199
300	281	286	286
400	338	349	351
500	375	390	396
QB [ml/min]	Creatinina		
200	195	196	196

ES 2 701 847 T3

Aclaramiento (ml/min) in vitro	Q _D = 500 ml/min		Q _D = 500 ml/min
	Dispositivo de filtro de Membrana 6 (1,8m ² UF=0 ml/min)	Dispositivo de filtro de Membrana β (2,2m ² UF=0 ml/min)	Dispositivo de filtro de Membrana A (1,7m ² UF=0 ml/min)
QB [ml/min]	Urea		
300	267	273	273
400	315	326	329
500	348	361	369
QB [ml/min]	Fosfato		
200	191	195	194
300	255	269	269
400	297	320	322
500	326	354	360
QB [ml/min]	Vitamina B ₁₂		
200	158	175	170
300	191	221	216
400	213	252	249
500	228	274	276
QB [ml/min]	Inulina		
200	-	157	141
300	-	191	171
400	-	214	194
500	-	230	213
QB [ml/min]	Mioglobina		
200	-	126	118
300	-	146	140
400	-	160	157
500	-	170	172

ES 2 701 847 T3

Tabla VI: Rendimiento de aclaramiento de hemodializadores según la invención (basado en la Membrana A) en comparación con hemodializadores de la técnica anterior (modo de hemodiálisis)

Aclaramiento (ml/min) in vitro	Q _D = 500 ml/min		Q _D = 500 ml/min
	FX _{CorDiax} 80 (1,8 m ² UF=0 ml/min)	FX _{CorDiax} 100 (2,2 m ² UF=0 ml/min)	Dispositivo de filtro de Membrana A (1,7m ² UF=0 ml/min)
QB [ml/min]	Urea		
200	-	-	199
300	280	283	286
400	336	341	351
500	-	-	396
QB [ml/min]	Creatinina		
200	-	-	196
300	261	272	273
400	303	321	329
500	-	-	369
QB [ml/min]	Fosfato		
200	-	-	194
300	248	258	269
400	285	299	322
500	-	-	360
QB [ml/min]	Vitamina B ₁₂		
200	-	-	170
300	190	207	216
400	209	229	249
500	-	-	276
QB [ml/min]	Citocromo C		
200	-	-	133
300	111	125	160
400	117	133	180

ES 2 701 847 T3

Aclaramiento (ml/min) in vitro	Q _D = 500 ml/min		Q _D = 500 ml/min
	FX _{CorDiax} 80 (1,8 m ² UF=0 ml/min)	FX _{CorDiax} 100 (2,2 m ² UF=0 ml/min)	Dispositivo de filtro de Membrana A (1,7m ² UF=0 ml/min)
QB [ml/min]	Urea		
500	-	-	197

Tabla VII: Rendimiento de aclaramiento de hemodializadores según la invención (basado en la Membrana A) en modo de hemodiálisis en comparación con hemodiafiltros de la técnica anterior (modo de hemodiafiltración)

Aclaramiento (ml/min) in vitro	Q _D = 500 ml/min		Q _D = 500 ml/min, UF = 0 ml/min
	FX _{CorDiax} 800 (2,0 m ² UF=75 ml/min* UF=100 ml/min [#])	FX _{CorDiax} 1000 (2,3 m ² UF=75 ml/min* UF=100 ml/min [#])	Dispositivo de filtro de Membrana A (1,7 m ² UF=0 ml/min)
QB [ml/min]	Urea		
200	-	-	199
300	291*	292*	286
400	365*	367*	351
500	-	-	396
QB [ml/min]	Creatinina		
200	-	-	196
300	277	280	273
400	339	343	329
500	-	-	369
QB [ml/min]	Fosfato		
200	-	-	194
300	267	271	269
400	321	328	322
500	-	-	360
QB [ml/min]	Vitamina B ₁₂		
200	-	-	170

ES 2 701 847 T3

Aclaramiento (ml/min) in vitro	Q _D = 500 ml/min		Q _D = 500 ml/min, UF = 0 ml/min
	FX _{CorDiax} 800 (2,0 m ² UF=75 ml/min* UF=100 ml/min#)	FX _{CorDiax} 1000 (2,3 m ² UF=75 ml/min* UF=100 ml/min#)	Dispositivo de filtro de Membrana A (1,7 m ² UF=0 ml/min)
QB [ml/min]	Urea		
300	217*	225*	216
400	251*	262*	249
500		-	276
QB [ml/min]	Citocromo C		
200	-	-	133
300	141	151	160
400	160	172	180
500	-	-	197

Tabla VIII: Rendimiento de aclaramiento de hemodializadores según la invención (basado en Membranas A y B) en modo de hemodiálisis en comparación con hemodiafiltros de la técnica anterior (modo de hemodiafiltración)

Aclaramiento (ml/min) in vitro	Q _D = 500 ml/min		Q _D = 500 ml/min	Q _D = 500 ml/min
	Nephros OLpür TM MD 190 (1,9 m ² UF=200 ml/min)	Nephros OLpür TM MD 220 (2,2 m ² UF=200 ml/min)	Dispositivo de filtro de Membrana A (1,7 m ² UF=0 ml/min)	Dispositivo de filtro de Membrana B (2,0 m ² UF=0 ml/min)
QB [ml/min]	Urea			
200	198	199	199	-
300	276	291	286	-
400	332	364	351	360**
500	353	424	396	-
QB [ml/min]	Creatinina			
200	196	198	196	-
300	264	279	273	-
400	311	348	329	-
500	331	403	369	-

ES 2 701 847 T3

QB [ml/min]	Fosfato			
200	194	196	194	-
300	257	272	269	-
400	300	336	322	-
500	318	383	360	-
QB [ml/min]	Vitamina B ₁₂			
200	191	192	170	-
300	221	247	216	-
400	242	292	249	260**
500	251	323	276	-
QB [ml/min]	Citocromo C			
200	158	161	133	-
300	179	203	160	-
400	193	237	180	-
500	200	256	197	-
** valor calculado				

Ejemplo 5

Determinación de la pérdida de albúmina en un tratamiento simulado

5 El tratamiento simulado se realizó, por ejemplo, con una máquina de diálisis AK 200® S. Durante el tratamiento, se aseguraron muestras de 1 ml del lado de dialisato del sistema después de 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210 y 240 minutos y se determinó la concentración de albúmina en las muestras en mg/l (ASB, albúmina de suero bovino). La pérdida de albúmina se calculó con la ayuda del *software* SigmaPlot al establecer una curva de regresión del tipo $f(x)=y_0+ae^{-bx}$. La pérdida de albúmina se calculó por integración de la curva de regresión, $F(x)$ de 0 a 240 minutos, es decir, $F(x)=bxy_0-ae^{-bx}$.

10 El tratamiento simulado se llevó a cabo de la siguiente manera: una bolsa con NaCl al 0,9% (500 ml) se conectó al monitor de diálisis. La bomba de sangre y el filtro de prueba se enjuagaron a $Q_B=100\text{ml/min}$, $Q_D=700\text{ml/min}$, $UF=0,1\text{ml/min}$ con dicha disolución de cloruro de sodio. Después, el dializador se llenó al utilizar un flujo de dialisato prescrito. La sangre bovina ($5000\pm 50\text{ ml}$) se proporcionó en un recipiente y se colocó en un baño de agua $38\pm 1^\circ\text{C}$. Se añadieron 5 ml de heparina al principio y luego cada hora. La sangre se agitó cuidadosamente durante todo el tratamiento. La prueba se ejecutó en modo de HD o HDF.

15 Los parámetros estándar son $Q_B=400\text{ml/min}$, $Q_D=500\text{ml/min}$, $UF=10$. En el caso de que UF sea $>0\text{ml/min}$, se tiene que utilizar líquido de sustitución. El flujo sanguíneo, el flujo de dialisato y la tasa de UF se comenzaron y se tomaron muestras del lado de dialisato en los momentos respectivos. La concentración de albúmina en las muestras se puede determinar según métodos conocidos.

REIVINDICACIONES

1. Un hemodializador para purificar la sangre que comprende un haz de membranas de fibra hueca preparado a partir de una disolución que comprende un 10 a un 20% en peso de al menos un componente polimérico hidrofóbico elegido del grupo que consiste en polisulfona (PS), polietersulfona (PES) y poli(aril éter sulfona) (PAES), un 2 a un 11% en peso de al menos un componente polimérico hidrofílico elegido del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), y un copolímero de óxido de polipropileno y óxido de polietileno (PPOX-PEO), y al menos un disolvente, que se caracteriza por que las membranas tienen un inicio de retención molecular (MWRO) de entre 9,0 kDa y 14,0 kDa y un corte del peso molecular (MWCO) de entre 55 kDa y 130 kDa tal como se determina por cribado para el dextrano antes de contacto con la sangre de la membrana, donde los parámetros de MWRO y MWCO se determinan tal como se definieron en la descripción.
2. Un hemodializador según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la densidad de empaquetado de las membranas de fibra hueca es de un 53% a un 60%.
3. Un hemodializador según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el haz de fibras consiste en un 80% a un 95% de fibras rizadas y un 5% a un 15% de fibras no rizadas, en relación al número total de fibras en el haz.
4. Un hemodializador según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la pérdida total de albúmina por tratamiento de 240 min \pm 20% está por debajo de 7 g, donde la pérdida de albúmina se determina tal como se definió en la descripción.
5. Un hemodializador según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde las tasas de aclaramiento para citocromo C determinadas *in vitro* según la norma DIN EN ISO8637:2014 a un flujo sanguíneo de entre 200 ml/min y 500 ml/min y un flujo de dialisato de entre 500 ml/min a una tasa de ultrafiltración de entre 0 ml/min and 20 ml/min y con un área superficial efectiva de 1,6 m² y 1,8 m² son de entre 130 ml/min y 200 ml/min.
6. Un hemodializador según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la membrana tiene un inicio de retención molecular (MWRO) de entre 9,0 kDa y 12,5 kDa y un corte del peso molecular (MWCO) de entre 68 kDa y 110 kDa.
7. Un hemodializador según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la membrana tiene un tamaño (radio) de poro efectivo medio en la capa selectiva de la membrana derivada de MWCO basado en cribado para el dextrano por encima de 5,0 nm y por debajo de 7,0 nm.
8. Un hemodializador según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el diámetro interior de la membrana está por debajo de 200 μ m y el espesor de pared está por debajo de 40 μ m.

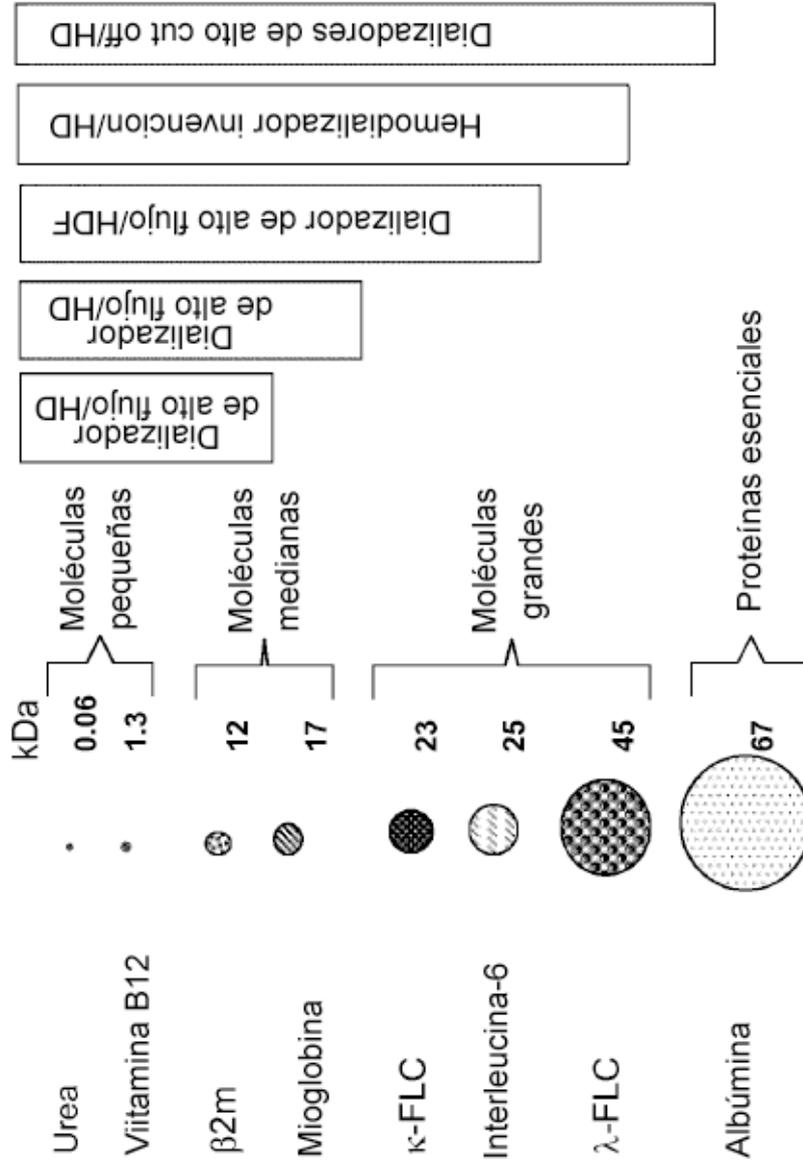


Figura 1

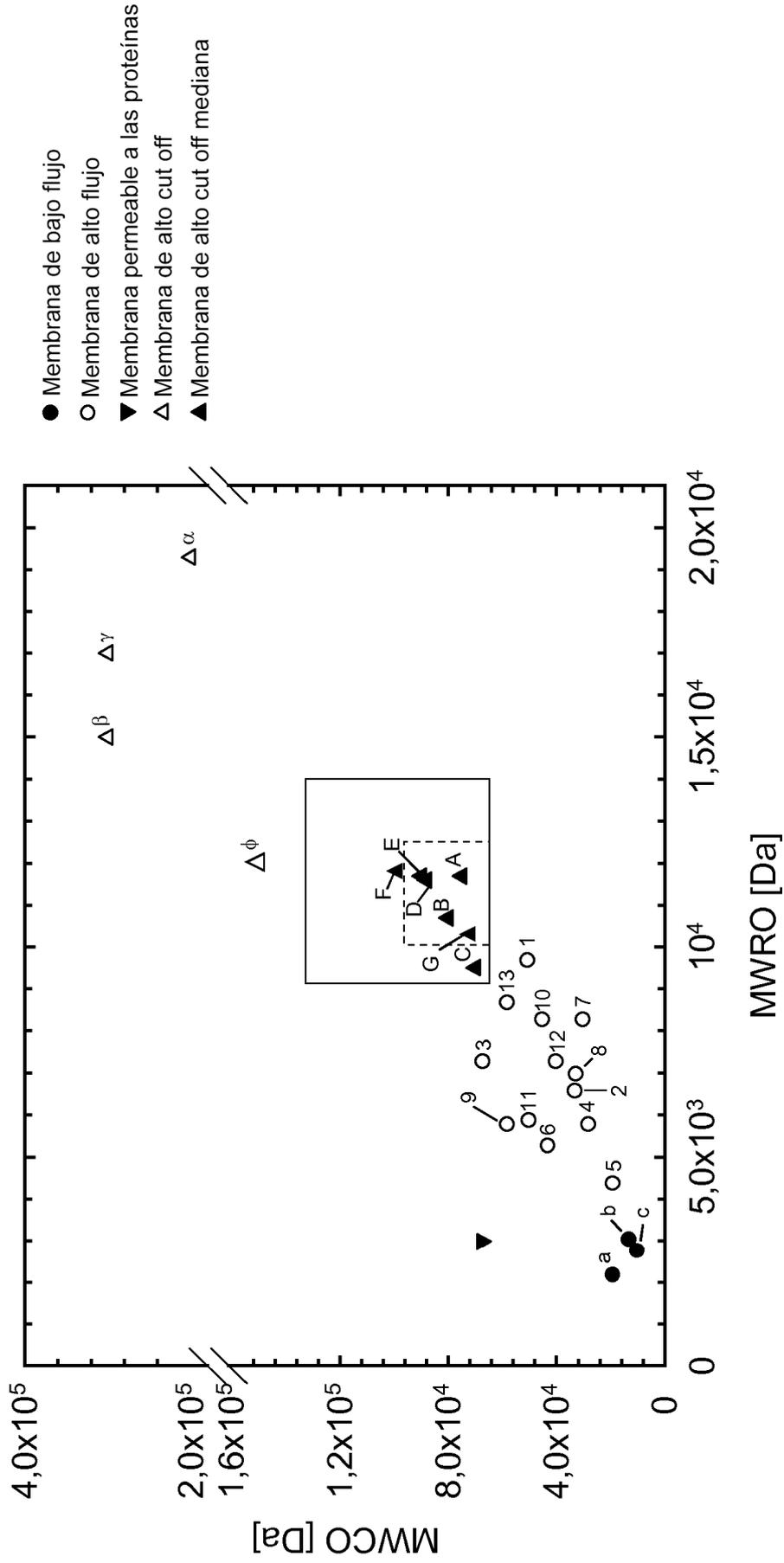


Figura 2

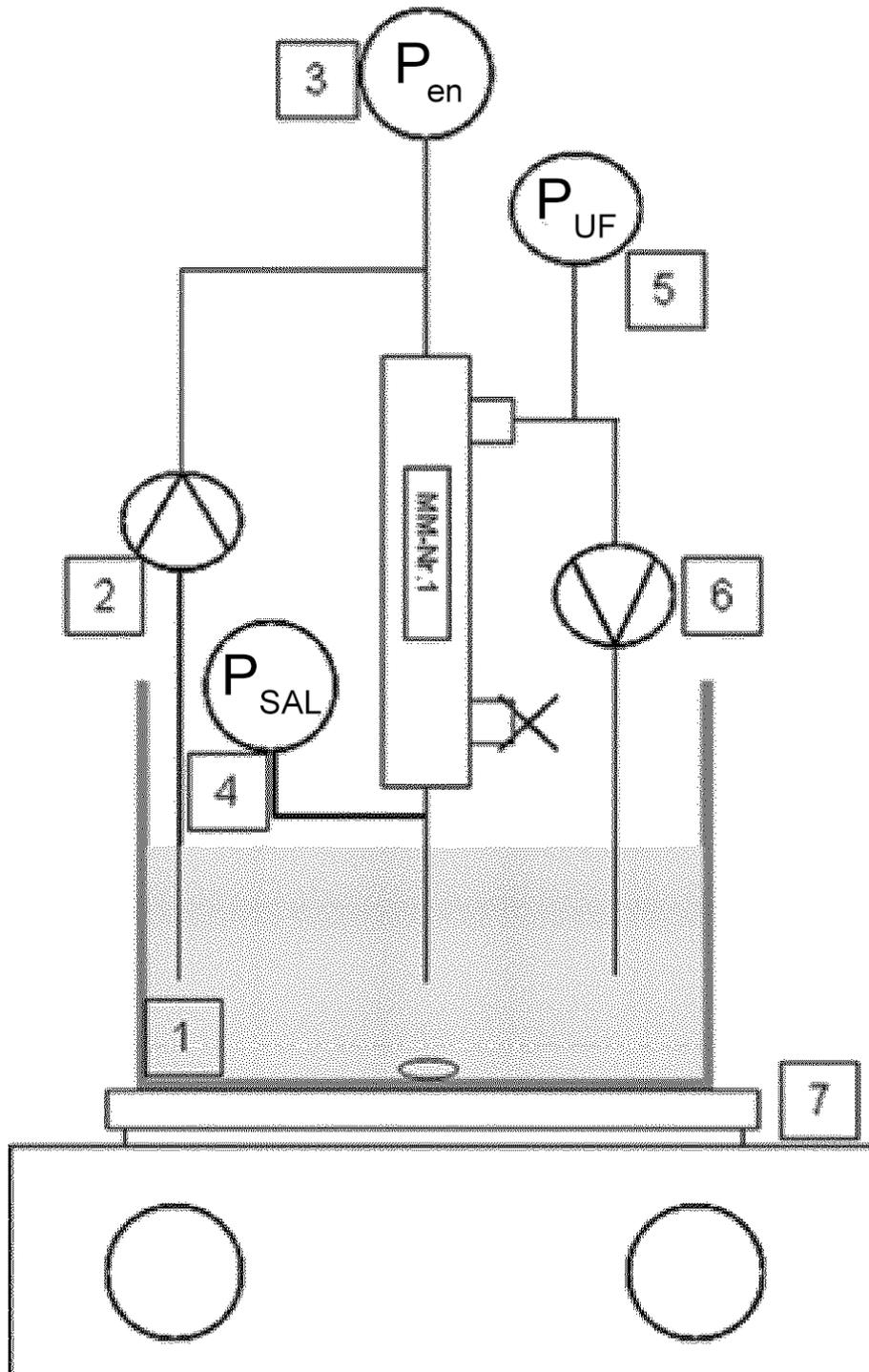
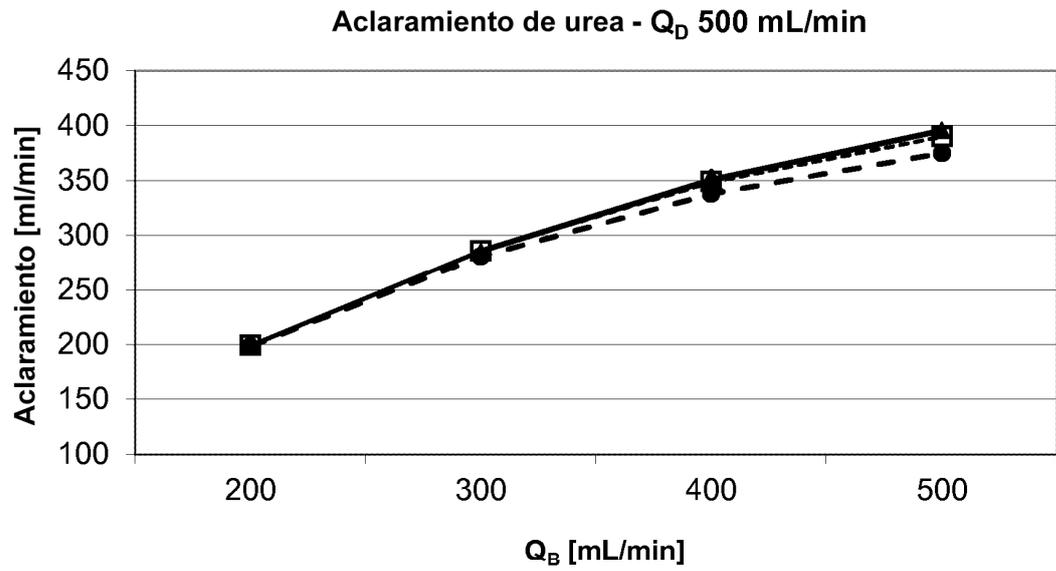
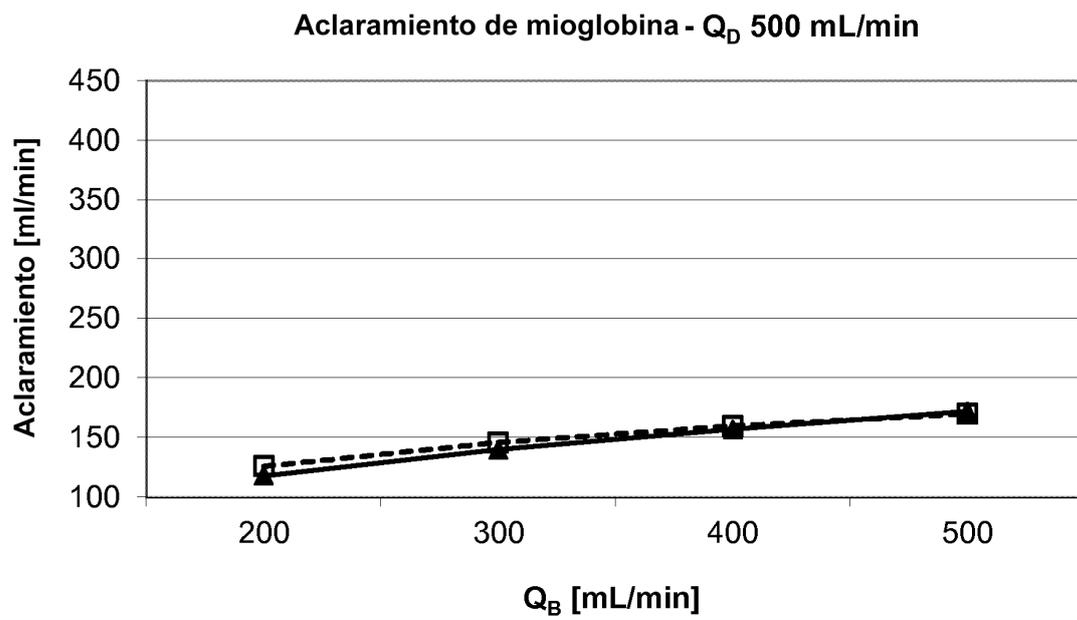


Figura 3



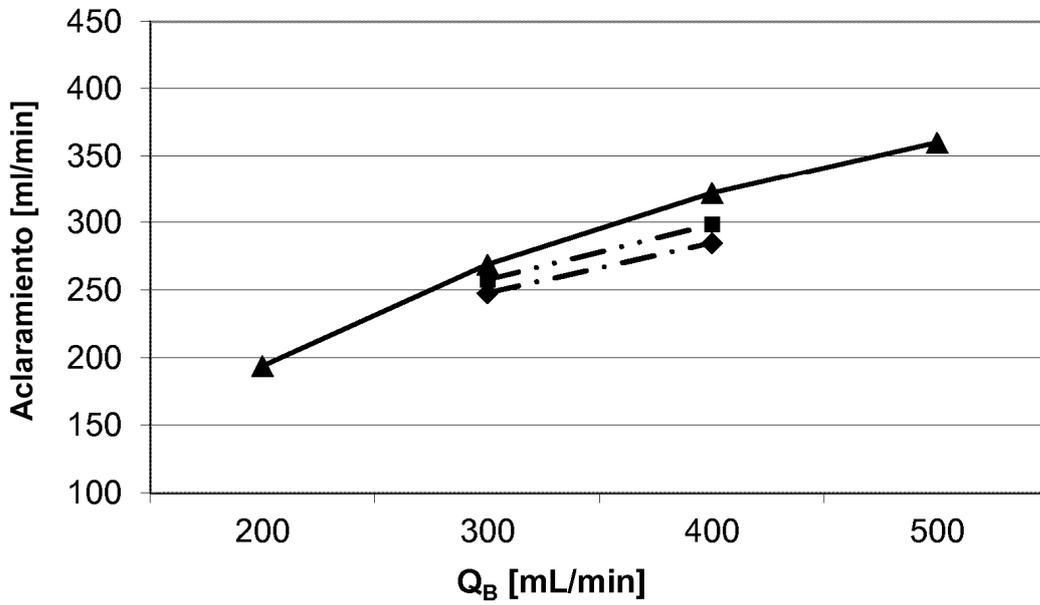
A



B

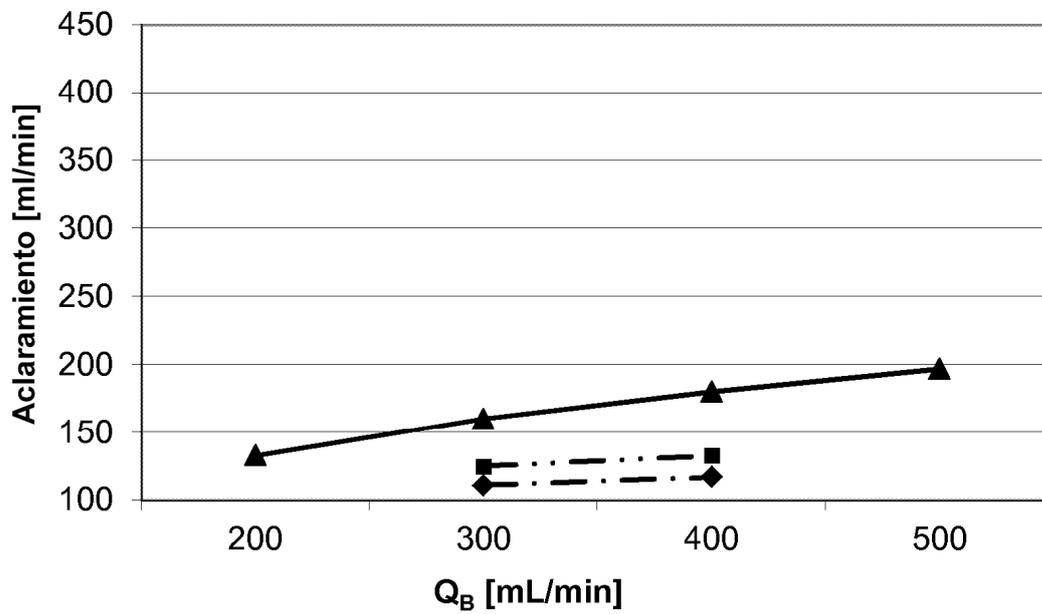
Figura 4

Aclaramiento de fosfato - Q_D 500 mL/min



A

Aclaramiento de citocromo C - Q_D 500 mL/min



B

Figura 5

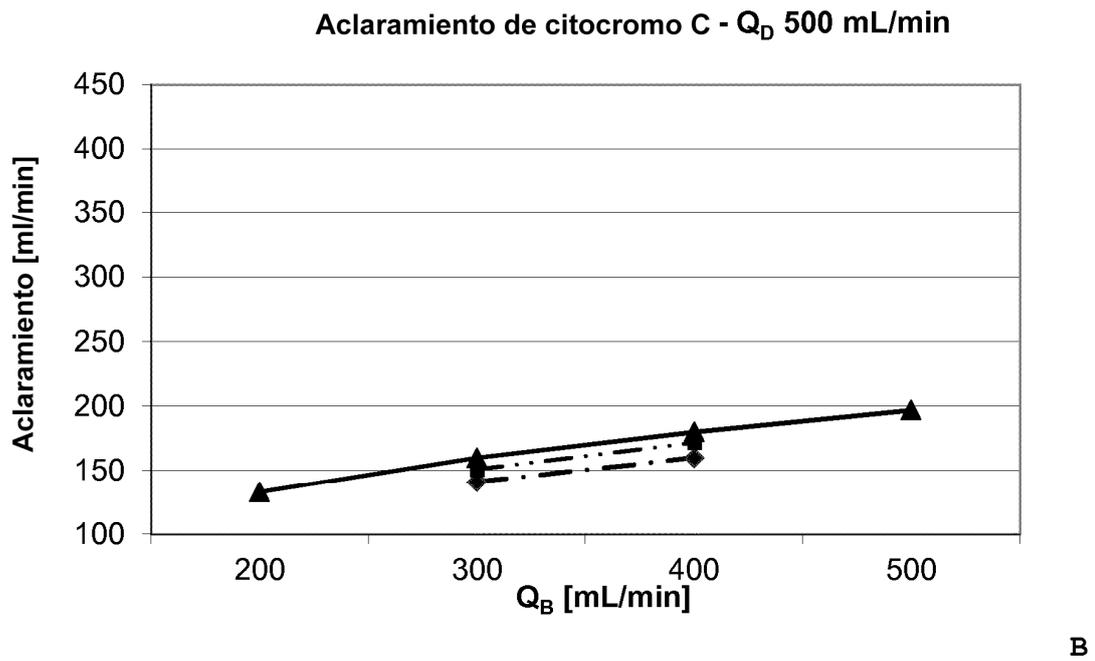
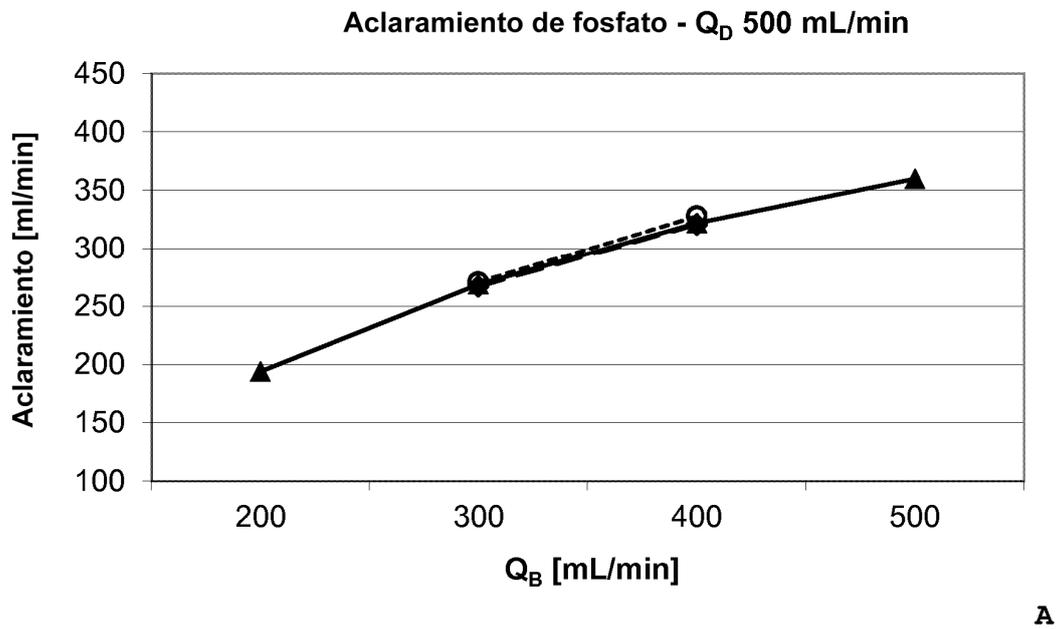


Figura 6

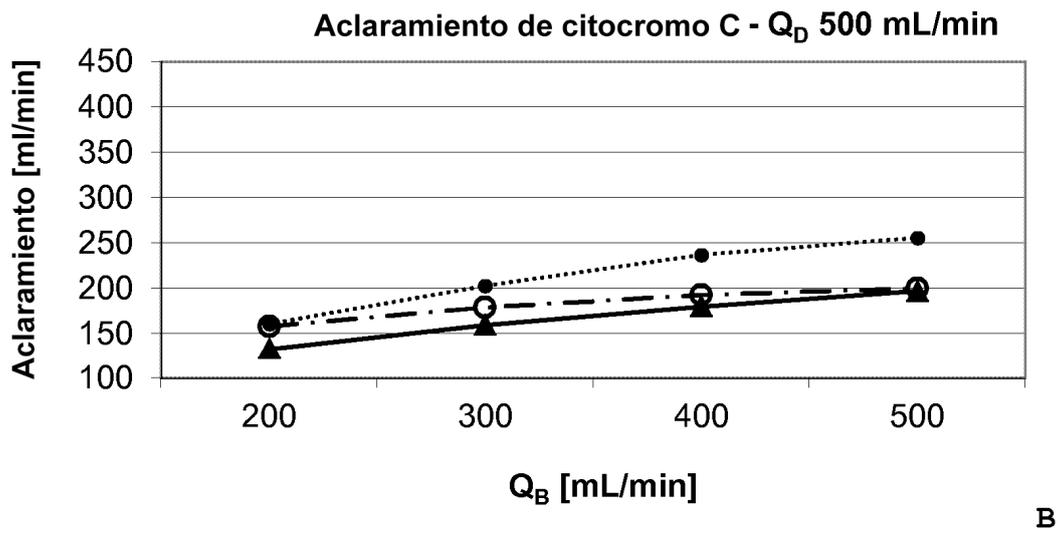
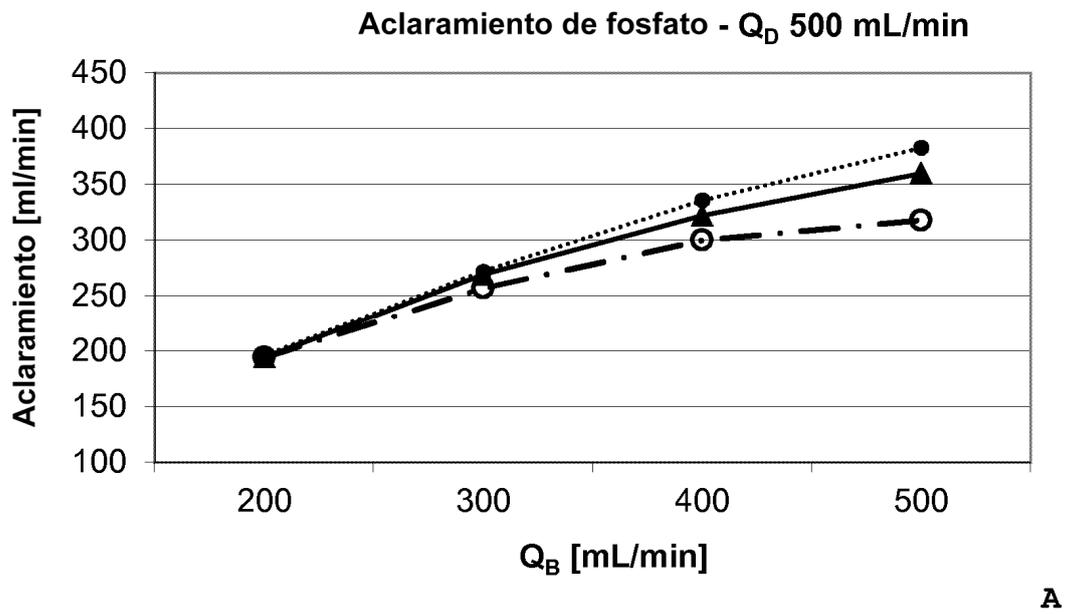


Figura 7

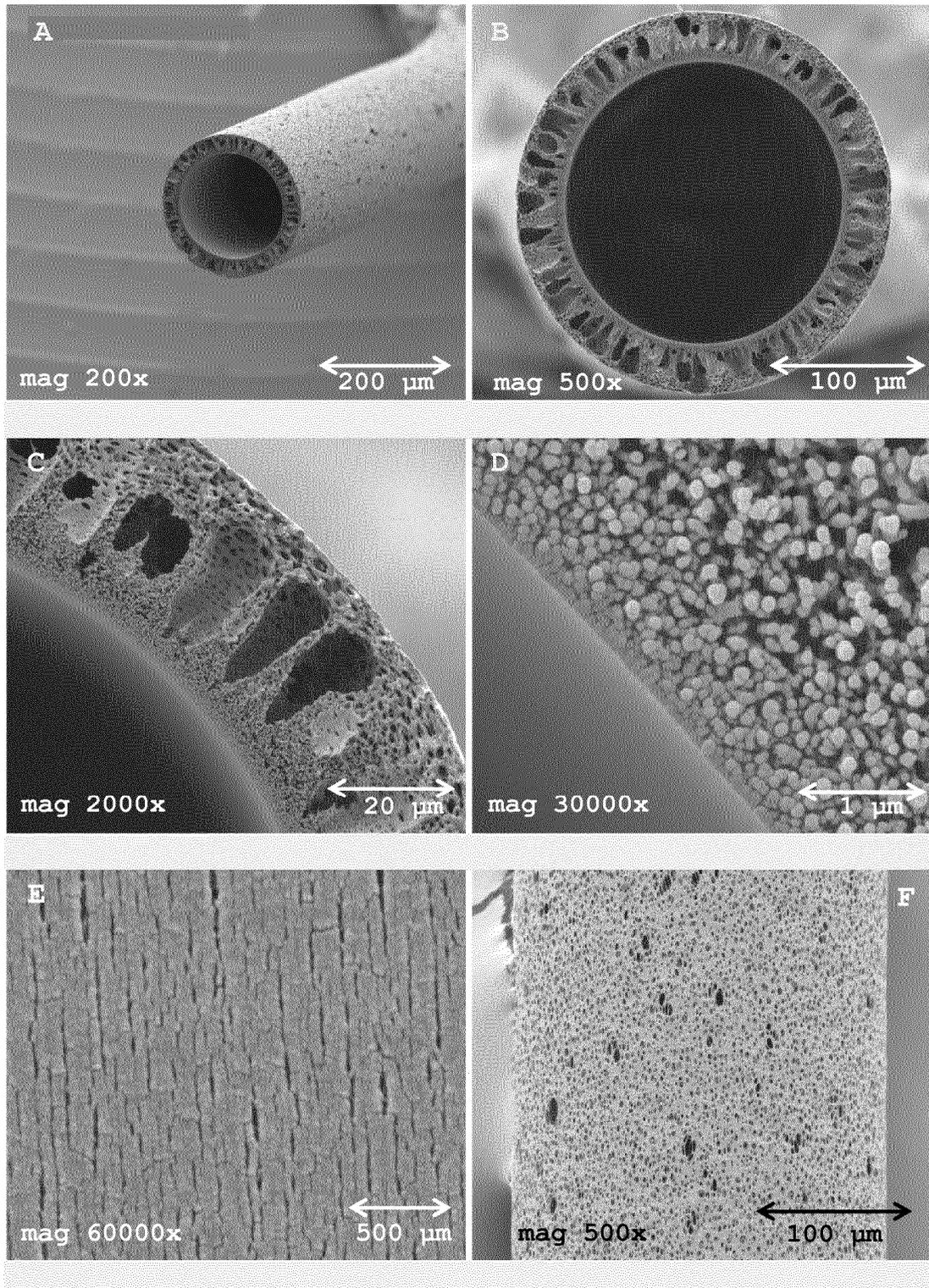


Figura 8

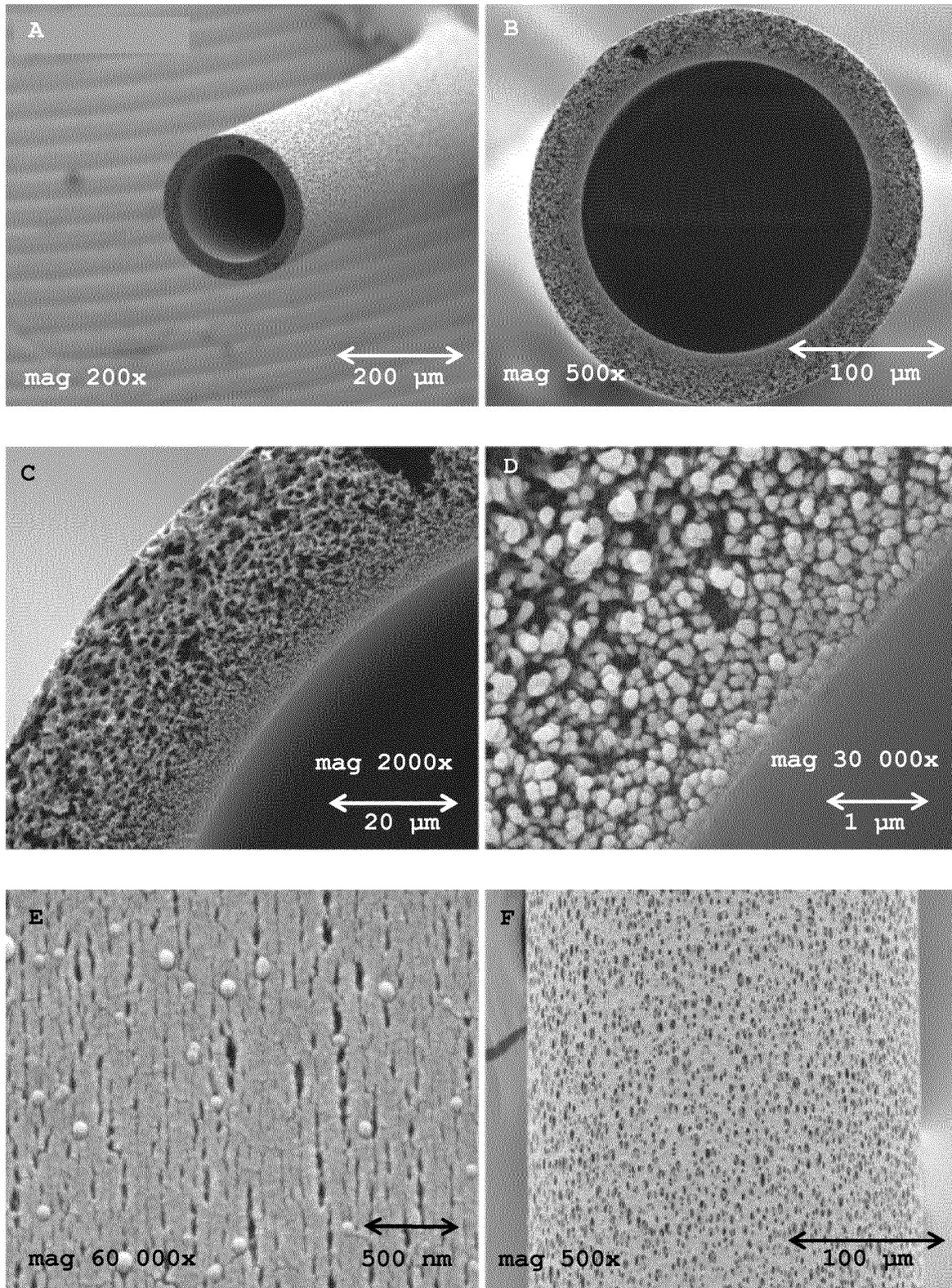


Figura 9