

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 134**

51 Int. Cl.:

A61M 1/16 (2006.01)

B65B 55/02 (2006.01)

A61L 2/08 (2006.01)

B01D 67/00 (2006.01)

B65B 55/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2005 E 15175935 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 2962712**

54 Título: **Envase hemopurificador y procedimiento para producir el mismo**

30 Prioridad:

22.12.2004 JP 2004371542

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

07.03.2019

73 Titular/es:

**NIPRO CORPORATION (100.0%)
9-3, Honjo-nishi 3-chome, Kita-ku, Osaka-shi
Osaka-fu, 531-8510, JP**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CUETO PRIEDE, Sénida Remedios

ES 2 703 134 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

Envase hemopurificador y procedimiento para producir el mismo

CAMPO DE LA TÉCNICA

5 La presente invención se refiere a un envase purificador de sangre y a un procedimiento para su fabricación. En particular, la presente invención se refiere a un envase purificador de sangre altamente fiable en seguridad en uso para hemocatarsis, ya que las cantidades de eluatos del purificador de sangre, atribuidas al deterioro de los materiales de las membranas de separación selectivamente permeables, que constituyen el purificador de sangre, son más pequeñas. La presente invención se refiere también al procedimiento para fabricar el mismo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 En la hemocatarsis para la terapia de insuficiencia renal, etc., los purificadores de sangre tales como hemodializadores, hemofiltros y hemodiafiltros, que comprenden membranas de diálisis o membranas de ultrafiltros como separadores, son ampliamente utilizados para eliminar sustancias tóxicas de la orina y productos de desecho en sangre. Las membranas de diálisis y las membranas de ultrafiltración como separadores están hechas de materiales naturales tales como celulosa o sus derivados (por ejemplo, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, etc.) o polímeros sintéticos tales como polisulfona, poli(metacrilato) de metilo, poliacrilonitrilo, etc. La importancia de los purificadores de sangre que comprenden membranas de separación selectivamente permeables de tipo de fibra hueca como separadores es muy alta en el campo de los dializadores, en vista de sus ventajas tales como la reducción de la cantidad de sangre extracorpórea circulada, alta eficacia en la eliminación de sustancias no deseadas en sangre y alta productividad de los módulos de fabricación.

20 Cuando el purificador de sangre anterior se usa como hemodializador, es necesario esterilizar perfectamente el purificador de sangre antes de su uso. Para esta esterilización, se emplea formalina, óxido de etileno gaseoso, vapor a alta presión o exposición a un rayo radiactivo tal como un rayo γ o un rayo de electrones, cada uno de los cuales exhibe su efecto individual. Entre ellos, se emplea preferentemente la esterilización por exposición a un rayo radioactivo o a un rayo electrónico, porque un material en un envase tal como está, puede someterse directamente a un tratamiento de esterilización, y porque el efecto de esterilización de este método es excelente.

30 Sin embargo, se sabe que las membranas de separación selectivamente permeables para uso en tal purificador de sangre y un adhesivo, etc. para su uso en la fijación de tales membranas tienden a deteriorarse debido a la exposición a un rayo radiactivo o un rayo de electrones. Bajo tal circunstancia, se han propuesto métodos para esterilizar purificadores de sangre mientras se previene el deterioro de membranas, adhesivos, etc. Por ejemplo, se ha descrito un método para inhibir el deterioro de las membranas de fibra hueca debido a la exposición al rayo γ , manteniendo las membranas de fibra hueca en estado húmedo (cf. Literatura Patente 1). Sin embargo, este método tiene los siguientes problemas: el peso del purificador de sangre inevitablemente aumenta, ya que ello es necesario para mantener las membranas de fibra hueca en un estado húmedo, lo que conduce a desventajas en el transporte y la manipulación del mismo; o las membranas de fibra hueca tienden a explotar o se dañan bajo condiciones tan severamente frías que el agua utilizada para mojar las membranas está congelada. Además, la preparación de una gran cantidad de agua esterilizada es uno de los factores de mayor costo. Además, existe un posible peligro de proliferación de bacterias en un intervalo de tiempo muy corto entre la finalización del envasado y el comienzo de la esterilización, ya que las membranas de fibra hueca se mantienen intencionadamente en un estado húmedo que facilita la proliferación de bacterias. Como resultado, lleva mucho tiempo esterilizar por completo el purificador de sangre fabricado así, e indeseablemente, tal desventaja induce un mayor costo y una seguridad deficiente.

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

50 Se ha descrito un método para resolver los problemas comentados anteriormente (cf. Literatura Patente 3). De acuerdo con este método, las membranas de fibra hueca cuyo contenido de humedad no es superior al 5% son

expuestas a un rayo radioactivo bajo una atmósfera ambiental de no más del 40% de HR para su esterilización. Este método es efectivo para solventar los problemas anteriores y para establecer un criterio para la prueba regulada en los estándares de aprobación para fabricar dispositivos artificiales para el riñón tipo dializador: es decir, la absorbancia UV (a una longitud de onda de 220 a 350 nm) de un extracto de las membranas de fibra hueca es inferior a 0,1. Sin embargo, esta literatura patente no describe ni sugiere los siguientes problemas: cierta influencia de la atmósfera ambiental (oxígeno y agua) alrededor de las membranas de fibra hueca (o módulos de membrana de fibra hueca) durante el almacenamiento de las mismas actúa deteriorando (u oxidando y descomponiendo) los materiales de las membranas de fibra hueca; y la absorbancia UV del extracto (o la cantidad de un eluato) de las membranas de fibra hueca tiende a aumentar con el tiempo debido al deterioro de los materiales de las membranas de fibra hueca.

Mientras, se ha descrito un método para suprimir el componente insoluble de los materiales de membranas de fibra hueca a no más de 10 % en peso, exponiendo las membranas de fibra hueca a rayos γ , manteniendo su contenido de humedad a no más de 10 wt.% (cf. Literatura Patente 4). Se ha descrito en esta literatura de patentes que la cantidad de un polímero hidrófilo que se extrae de membranas usando una solución de etanol acuoso al 40% no es mayor de 2,0 mg / m² por un m² del área de una superficie de la membrana, del lado en contacto con un fluido de tratamiento.

Los presentes inventores han estudiado intensamente para mejorar los métodos de esterilización descritos anteriormente por medio de la exposición a un rayo radiactivo o a un rayo de electrones. Como resultado, han descubierto que el método de esterilización por exposición a un rayo radioactivo o un rayo de electrones induce la formación de peróxido de hidrógeno que no puede detectarse mediante la espectrometría de absorción UV convencional anterior. Como resultado de este hallazgo, se ha encontrado que mediante el método de extracción anterior se extrae un polímero hidrófilo. Si bien se desconoce el mecanismo de formación de peróxido de hidrógeno, se puede suponer lo siguiente: el deterioro de los materiales base de las membranas de separación selectivamente permeables se induce en presencia de peróxido de hidrógeno; el peróxido de hidrógeno tiene una influencia sobre el aumento de la cantidad de un eluato de las membranas, que se detecta por la absorbancia del UV anterior; y la cantidad de peróxido de hidrógeno en sí tiende a aumentar con el tiempo, lo que acelera aún más el deterioro de los materiales, para aumentar así las cantidades de los extractos conocidos de las membranas. Por consiguiente, se sabe que se necesita un control estricto de la exposición de las membranas de fibra hueca al rayo radiactivo o al rayo de electrones, y del posterior almacenamiento de las membranas de fibra hueca con el fin de garantizar la seguridad como purificador de sangre.

Mientras, la literatura de patentes 3 y la literatura de patentes 4 no se refieren a la formación de peróxido de hidrógeno durante el almacenamiento de membranas de fibra hueca y módulos de membranas de fibra hueca, o a una absorbancia (o un eluato) que tiende a aumentar con el tiempo después de la exposición a rayos- γ , o a un aumento en la cantidad de un polímero hidrófilo (polivinilpirrolidona) en un extracto de las membranas usando una solución acuosa de etanol al 40%. La literatura de patentes 4 no se refiere a la influencia de la humedad de una atmósfera ambiental alrededor de las membranas de fibras huecas, la cual se da en el deterioro de los materiales de las membranas de fibras huecas.

Para evitar el deterioro de los materiales base de los dispositivos médicos, atribuido a la presencia de oxígeno, es conocido que los dispositivos médicos se sellan en medios de envasado hechos de materiales impermeables al oxígeno, junto con eliminadores de oxígeno, y luego se exponen a rayos radioactivos, y también está descrito que este método se puede aplicar a purificadores de sangre (cf. Literatura Patente 5, Literatura Patente 6 and Literatura Patente 7).

El deterioro de las membranas de fibra hueca debido a la exposición a la radiación anterior en presencia del eliminador de oxígeno está acompañado por olores (descrito en la bibliografía de patentes 5), una disminución en la resistencia o el rendimiento de diálisis de los materiales base (descritos en la bibliografía de patentes 6) o una disminución en la resistencia de los materiales base o formación de aldehídos (descritos en la bibliografía de patentes 7). Sin embargo, ninguna de estas publicaciones de patentes (Literatura Patente) se refiere a un aumento en la cantidad del extracto anterior. Además, cualquiera de estas Bibliografías de Patentes se refiere a la concentración de oxígeno en el envase bajo la exposición a la radiación, pero no a la importancia del contenido de humedad de las membranas de separación selectivamente permeables y la humedad de la atmósfera ambiental.

Además, se ha descrito que un material para la bolsa de envasado, para su uso en el método de esterilización del purificador de sangre por medio de exposición a radiación, en un sistema que usa el eliminador de oxígeno anterior es importante para tener una impermeabilidad a gas, particularmente a oxígeno. Sin embargo, no se hace referencia a la permeabilidad a la humedad de dicho material.

- 5 Las publicaciones de patentes 8 y 9 describen módulos de membrana de fibra hueca que pueden mostrar cantidades reducidas de polímeros hidrófilos y que no usan fluido de relleno, al desplazar las atmósferas internas de los módulos de membrana de fibra hueca con gases inertes. Sin embargo, las concentraciones de oxígeno en las atmósferas para la esterilización de los módulos de membrana de fibra hueca son altas y, por lo tanto, es imposible inhibir por completo el deterioro y la descomposición de los materiales de las membranas de fibra hueca bajo exposiciones a la radiación. Por consiguiente, las cantidades de eluatos de los módulos de membrana de fibra hueca no se pueden reducir, y surge un problema adicional de que la biocompatibilidad de las membranas se vuelve pobre ya que los materiales de las membranas se reticulan por las exposiciones a la radiación.
- 10 La literatura de patentes 10 describe una técnica de sellado de un módulo de membrana de separación de fluido en una bolsa de envasado. De acuerdo con este documento de patente, el módulo de membrana de separación de fluidos y la bolsa de envasado se llenan con agua exenta de aire, antes de almacenar el módulo de membrana de separación de fluidos envasado, en la bolsa de envasado, y la bolsa de envasado está hecha de un material capaz de bloquear el aire, de modo que selle el módulo de membrana. Esta técnica está destinada a evitar que las membranas de separación de fluidos se sequen parcialmente debido a la gasificación del aire, lo que es causado por un cambio en la temperatura de la atmósfera durante el almacenamiento de las membranas de separación de fluidos. Sin embargo, en esta técnica, no se presta atención a un aumento en el coste de transporte atribuido al aumento de peso del envase o a la proliferación de bacterias durante el almacenamiento de las membranas.
- 15
- 20 Literatura de patentes 1: JP-B-55-23620
Literatura de patentes 2: JP-A-8-168524
Literatura de patentes 3: JP-A-2000-288085
Literatura de patentes 4: JP-A-2001-205057
Literatura de patentes 5: JP-A-8-208557 A-62-74364
- 25 Literatura de patentes 6: JP-A-62-204754
Literatura de patentes 7: WO98 / 58842
Literatura de patentes 8: JP-A-2001-170167
Literatura de patentes 9: JP-A-2003-245526
Literatura de patentes 10: JP -A-2004-195380

30

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION

- 35 Los objetos de la presente invención son proporcionar un envase purificador de sangre que muestre menos cantidades de eluatos a partir del purificador de sangre, particularmente partiendo de los materiales de membranas de separación selectivamente permeables, los eluatos son atribuidos al deterioro de los mismos materiales y aumentan en cantidad con el tiempo después de la exposición a un rayo radioactivo y/o un rayo de electrones, y que, por lo tanto, es altamente fiable para su uso seguro en hemocatarsis y para proporcionar un procedimiento para la fabricación del mismo.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS.

La presente invención se refiere a un envase purificador de sangre, como se define en la reivindicación 1 anexa. La presente invención también se refiere a un procedimiento para fabricar un envase purificador de sangre como se define en la reivindicación 9 anexa.

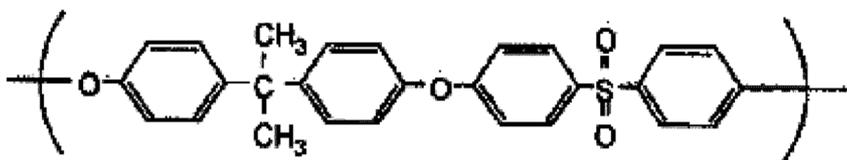
EFEECTO DE LA INVENCION

- 45 La fiabilidad del purificador de sangre de la presente invención en cuanto a seguridad para el uso en hemocatarsis está mejorada notablemente, porque es posible inhibir la formación de varios extractos del purificador de sangre, los cuales se atribuyen al deterioro de los materiales del purificador de sangre, particularmente el deterioro de las membranas de separación selectivamente permeables y que tienden a aumentar en cantidad con el tiempo, después de la esterilización del purificador de sangre.

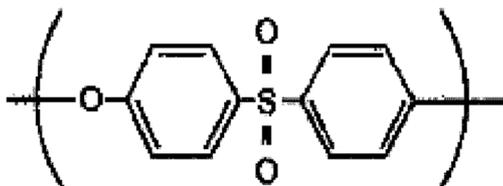
MEJORES MODOS DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

Las membranas de separación selectivamente permeables, para ser utilizadas en la presente invención, comprenden un polímero hidrófobo que contiene un polímero hidrófilo. Como materias primas para el polímero hidrófobo para ser usadas en la presente invención, se usan preferiblemente polímeros a base de celulosa, tales como celulosa regenerada, acetato de celulosa y triacetato de celulosa, polímeros a base de polisulfona, tales como polisulfona y polietersulfona, poli(acrilonitrilo), poli(metacrilato) de metilo, copolímeros de etileno-alcohol vinílico, etc. Entre ellos, son preferibles los polímeros a base de celulosa y los polímeros a base de polisulfona, ya que su uso facilita la fabricación de membranas de separación selectivamente permeables que tienen una permeabilidad al agua de 150 ml/m²/mmHg, o más. El diacetato de celulosa y el triacetato de celulosa son preferibles entre los polímeros a base de celulosa, ya que su uso facilita la reducción del grosor de las membranas. El polímero a base de polisulfona representa un nombre genérico de resinas que tienen enlaces sulfona, y sus ejemplos preferibles, pero no limitantes, incluyen, entre otros, resinas de polisulfona y resinas de polietersulfona con unidades repetitivas de las siguientes fórmulas, que están fácilmente disponibles comercialmente:

[Fórmula química 1]



[Fórmula química 2]



20

Ejemplos del polímero hidrófilo para ser usados en la presente invención incluyen materiales tales como polietilenglicol, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, etc., que forman estructuras de separación de micro fases con los polímeros hidrófobos en soluciones. En vista de la seguridad y del coste, se prefiere el uso de polivinilpirrolidona. Es preferible usar polivinilpirrolidona que tenga un peso molecular más alto, preferiblemente de 10.000 (por ejemplo, K-15 de BASF) a 1.200.000 (por ejemplo, K-90 de BASF), más preferiblemente de 100.000 a 1.200.000, aún más preferiblemente de 250.000 a 1.200.000, mucho más preferiblemente de 450.000 a 1.200.000, particularmente de 600.000 a 1.200.000.

25

Como las membranas de separación selectivamente permeables de la presente invención, pueden usarse membranas planas o membranas de fibra hueca. Sin embargo, las membranas de fibra hueca son preferibles, ya que el área de membrana por volumen de un purificador de sangre puede aumentarse, de modo que se puede obtener un purificador de sangre compacto con una mayor eficiencia de diálisis utilizando membranas de fibra hueca.

30

Las membranas de separación selectivamente permeables y el purificador de sangre de la presente invención se pueden fabricar mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, las membranas de separación selectivamente permeables del tipo de fibra hueca se fabrican extruyendo una pasta formadora de membrana de la porción de funda de una hilera de hueco doble y extruyendo una solución de inyección interna la cual debe

35

mantener las porciones huecas de las membranas, a partir de la porción nuclear de la hilera, seguido de la inmersión de las membranas de fibra hueca semisólidas extruidas en un fluido solidificante. Preferiblemente, las membranas de fibra hueca fabricadas por este método deberían tener diámetros internos de 130 a 280 μm y un espesor de 10 a 70 μm .

5 Por ejemplo, el purificador de sangre de la presente invención se fabrica insertando un haz de las membranas de fibra hueca anteriores en un alojamiento para el purificador de sangre, vertiendo un agente de encapsulado como el poliuretano en ambos extremos del haz de membrana para sellar así sus dos extremos, cortando un exceso del agente de encapsulado en ambos extremos del mismo para abrir las caras extremas de las membranas de fibra hueca, y uniendo un cabezal al alojamiento.

10 En la presente invención, el purificador de sangre obtenido mediante el método anterior se envasa y sella junto con un eliminador de oxígeno en un material de envase capaz de bloquear el aire y el vapor de agua externos en unas condiciones de humedad relativa superior al 40% de HR a 25 °C.

15 Esto se debe a que una alta humedad relativa tiende a inhibir los aumentos en las cantidades de eluatos del purificador de sangre, aunque la razón de esto no es bien conocida. Por lo tanto, la humedad relativa es más preferiblemente 45% HR o más alta, aún más preferiblemente 50% HR o más alta. Cuando la humedad relativa no es superior al 40% de HR, la sustancia deteriorada determinada por la medición de la absorbancia UV, es decir, el componente de polímero hidrofílico es probable que aumente con el tiempo después de la esterilización del purificador de sangre. Entretanto, particularmente cuando el contenido de humedad del polímero hidrófilo disminuye, la humectabilidad de las membranas de fibra hueca tiende a disminuir cuando dichas membranas de fibra hueca se humedecen de nuevo, o el polímero hidrófilo tiende a ser eluido de las membranas de fibra hueca. Por consiguiente, el alcance de la presente invención también incluye un medio para compensar una humedad insuficiente de la atmósfera interna de la bolsa de envasado, cargando un gas controlado por humedad en la atmósfera interna de la bolsa de envasado para que la humedad en la misma pueda satisfacer el intervalo anteriormente especificado. Se prefiere una humedad relativa cada vez mayor en la atmósfera interna de la bolsa de envasado porque se puede inhibir el deterioro y la descomposición del polímero hidrófilo para mejorar así la estabilidad de almacenamiento del purificador de sangre. Sin embargo, es probable que una humedad relativa demasiado alta permita la condensación dentro de la bolsa de envase y degrade la calidad del purificador de sangre. Por consiguiente, la humedad relativa es, más preferiblemente, no mayor que 95% de HR, aún más preferiblemente, no mayor que 90% de HR.

20 Aunque no se sabe por qué se inhibe el deterioro del polímero hidrofílico (p. ej., polivinilpirrolidona) mediante el control de la humedad relativa de la atmósfera interna de la bolsa de envase por encima del 40% de HR (a 25 °C), se supone que lo siguiente inhibe el deterioro.

25 El deterioro de la polivinilpirrolidona se acelera en presencia de oxígeno. En la presente invención, la atmósfera interna de la bolsa de envasado se mantiene de modo que puede inhibirse la oxidación de la polivinilpirrolidona: en otras palabras, la atmósfera interna de la bolsa de envasado se mantiene sustancialmente en un estado de anoxia. Sin embargo, es difícil controlar perfectamente la concentración de oxígeno en la atmósfera interna de la bolsa de envasado hasta cero, y hay una cantidad insignificante de oxígeno en la bolsa de envasado. Si bien no se conoce una razón definitiva, la oxidación de la polivinilpirrolidona tiene lugar cuando la cantidad insignificante de oxígeno en la bolsa de envasado entra en contacto con la polivinilpirrolidona presente en las superficies de las membranas de fibra hueca. Se supone que esta oxidación forma radicales en un sistema libre de agua, y se supone que los radicales formados atacan y deterioran la polivinilpirrolidona. El deterioro de la polivinilpirrolidona facilita aún más la formación de radicales, con el resultado de que el deterioro de la polivinilpirrolidona avanza de manera acelerada y se propaga gradualmente en una totalidad de las membranas de fibra hueca. Por otro lado, en un sistema que contiene agua, la oxidación entre el oxígeno y la polivinilpirrolidona tiene lugar sin formar ningún radical. Se supone que no se produce un deterioro adicional de la polivinilpirrolidona después de que se haya consumido el oxígeno en el sistema (es decir, la bolsa de envasado). Dado que la polivinilpirrolidona es un material altamente absorbible por el agua, es suficiente para que el sistema (es decir, la bolsa de envasado) contenga una cantidad crítica mínima de agua para humedecer la polivinilpirrolidona. En la presente invención, el contenido de humedad de las membranas de fibra hueca es suficiente que sea aproximadamente el 2,5% en masa. Sin embargo, es necesario controlar la humedad relativa en la bolsa de envasado a más del 40% de humedad relativa para evitar la evaporación del agua en las membranas de fibra hueca, ya que una humedad relativa demasiado baja en la bolsa de empaque permite la evaporación del agua en la membrana de fibra hueca con el tiempo.

30 En la presente invención, preferiblemente, el purificador de sangre se sella junto con un eliminador de oxígeno en una bolsa de envasado y luego se expone a un rayo radioactivo y/o un rayo de electrones para la esterilización del mismo. Los ejemplos de los rayos radiactivos o los rayos electrónicos que se utilizarán en la

5 presente invención son rayos α , rayos β , rayos γ , rayos electrónicos, etc. En vista de la eficacia de la esterilización y la facilidad de manejo, preferiblemente se emplean rayos γ o un rayo de electrones. Si bien no está limitada, la dosis de un rayo radioactivo o un rayo de electrones es tal que se puede asegurar la esterilización del purificador de sangre. En general, su dosis es preferiblemente de 10 a 50 kGy. Cuando la dosis de un rayo radiactivo o de un rayo de electrones es demasiado pequeña, es improbable que el purificador de sangre esté perfectamente esterilizado. Por el contrario, cuando es demasiado grande, es probable que una dosis tan intensificada deteriore y descomponga los materiales de las membranas y la el alojamiento, y la resina adhesiva. Por consiguiente, la dosis de un rayo radiactivo o un rayo electrónico es más preferiblemente de 10 a 30 kGy.

10 El efecto descrito anteriormente también puede exhibirse cuando la condición anterior se mantiene no solo después del tratamiento de esterilización, sino también antes del mismo. Cuando esta condición se mantiene durante el tratamiento de esterilización, pueden inhibirse los aumentos en las cantidades de los extractos anteriores atribuidos a la exposición a un rayo radiactivo o un rayo de electrones. Por consiguiente, es preferible mantener la condición especificada anteriormente al menos cuando se lleva a cabo el tratamiento de esterilización.

15 En la presente invención, el contenido de humedad de la membrana de separación selectivamente permeable es preferiblemente 2,5% en masa o inferior, más preferiblemente 2,3% en masa o inferior, aún más preferiblemente 2,0% en masa o inferior, mucho más preferiblemente 1,8% en masa o inferior. Cuando el contenido de humedad de la membrana de separación selectivamente permeable supera el 2,5% en masa, es probable que surjan problemas similares a los que ocurren en el método de esterilización convencional en condiciones húmedas: es decir, el peso del purificador de sangre aumenta y las bacterias son aptas para proliferar. También es probable que surjan algunos problemas cuando el haz de dichas membranas de fibra hueca se fija a la carcasa con un adhesivo de uretano, etc., es decir, hay una falla en la adhesión del haz de las membranas de fibra hueca debido a la formación de espuma. la resina o tiende a aumentar en cantidad un eluato a partir de las membranas debido a la reacción del adhesivo con el agua. Por estas razones, cuanto más bajo sea el contenido de humedad de las membranas de separación selectivamente permeables, mejor. Sin embargo, un contenido demasiado bajo de humedad de las membranas, por el contrario, es probable que aumente la cantidad de eluato del purificador de sangre, aunque no se sabe bien por qué ocurre este evento. Por consiguiente, el contenido de humedad de las membranas es preferiblemente no inferior al 1,0% en masa, más preferiblemente no inferior al 1,2% en masa.

20 En la presente invención, se puede seleccionar opcionalmente un método para ajustar el contenido de humedad de la membrana de separación selectivamente permeable, dentro del intervalo especificado anteriormente. Un purificador de sangre que comprende membranas de separación selectivamente permeables con el contenido de humedad anterior como componente principal, que se ensamblan en un módulo se puede envasar y sellar en una bolsa de envasado. De lo contrario, un purificador de sangre que comprende membranas de separación selectivamente permeables que son secadas hasta un contenido de humedad del 0,5% en masa o inferior, y que se ensamblan en un módulo puede ajustarse en humedad para controlar así el contenido de humedad de las membranas. En el último ajuste de humedad, el purificador de sangre se puede sellar en una bolsa de envasado después de que se haya ajustado el contenido de humedad de las membranas, o se puede ajustar en humedad dentro de la bolsa de envasado de modo que se ajuste el contenido de humedad de las membranas.

25 En la presente invención, la humedad relativa se calcula a partir de una presión de vapor parcial (p) y una presión de vapor de saturación (P) a temperaturas ambiente, mediante la ecuación: Humedad relativa (%) = $p / P \times 100$. Esta medición se realiza de la siguiente manera: la sonda del sensor de un instrumento de medición de temperatura y humedad (ONDOTORI RH Type fabricado por T&D) se inserta en una bolsa de envasado, y luego, la bolsa se sella para medir continuamente la humedad relativa dentro de la bolsa .

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

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

35 50 en donde (a) representa la masa de la membrana de fibra hueca antes del secado, y (b) representa la masa de la membrana de fibra hueca completamente seca después de secar en un horno a 120 ° C durante 2 horas. En este documento, al ajustar la masa (a) de la membrana de fibra hueca de 1 a 2 g, la membrana de fibra hueca se puede secar al hueso (es decir, un estado seco en el que la membrana de fibra hueca ya no muestra más cambios en la masa) en 2 horas

En la presente invención, puede seleccionarse opcionalmente un método para ajustar la humedad relativa a más del 40% de HR a 25°C en la atmósfera interna de la bolsa de envasado. Por ejemplo, la humedad relativa se puede ajustar por el contenido de humedad de las membranas de separación selectivamente permeables; o se puede cambiar un gas ajustado en humedad dentro de la bolsa de envasado. Si bien el gas que se va a usar no está limitado, es preferible el uso de un gas inerte (p. ej., nitrógeno, argón, etc.) ya que el uso de dicho gas inerte es eficaz para inhibir la oxidación y el deterioro del purificador de sangre, como se describirá más adelante.

El eliminador de oxígeno que se va a usar en la presente invención no está limitado, en la medida en que tiene una acción desoxigenante. Ejemplos del eliminador de oxígeno de la presente invención son eliminadores de oxígeno que contienen, como principales agentes de absorción de oxígeno, sulfito, hidrogenosulfito, ditionito, hidroquinona, catecol, resorcinol, pirogalol, ácido gálico, rongalita, ácido ascórbico y/o una sal de los mismos. sorbosa, glucosa, lignina, dibutilhidroxitolueno, dibutilhidroxianisol, sal ferrosa, polvo metálico (por ejemplo, polvo de hierro, etc.), etc. El eliminador de oxígeno puede seleccionarse apropiadamente de estos materiales para su uso. A un eliminador de oxígeno que comprende principalmente polvo metálico, si es necesario, se puede agregar un catalizador de oxidación. Como catalizador de oxidación, se pueden usar uno o más compuestos seleccionados de compuestos metálicos halogenados tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de aluminio, cloruro ferroso, cloruro férrico, bromuro de sodio, bromuro de potasio, bromuro de magnesio, bromuro de calcio, bromuro de hierro, bromuro de níquel, yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro de magnesio, yoduro de calcio, yoduro de hierro, etc. El eliminador de oxígeno puede contener opcionalmente un desodorante u otro relleno funcional. La forma del eliminador de oxígeno no está limitada, y puede ser en forma de polvo, partículas, masa de lámina; o puede ser un eliminador de oxígeno en forma de lámina o película obtenido dispersando una composición absorbente de oxígeno en una resina termoplástica.

Preferiblemente, la bolsa de envasado que se va a usar en la presente invención está hecha de un material impermeable al oxígeno o al vapor de agua. Esto se debe a que el uso de tal material es efectivo para mantener la humedad y la concentración de oxígeno de la atmósfera sellada dentro de los intervalos especificados anteriormente durante un largo período de tiempo, para inhibir así el deterioro por envejecimiento de los materiales del purificador de sangre antes de y después de la exposición, e inhibir así un aumento en la cantidad del extracto del purificador de sangre. Por consiguiente, la permeabilidad al oxígeno del material para la bolsa de envasado es preferiblemente a lo sumo $1 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ hr. atm})$ (20 °C, 90% RH), y su permeabilidad al vapor de agua es preferiblemente como máximo $5 \text{ g} / (\text{m}^2 \cdot 24 \text{ hr. atm})$ (40 °C, 90% HR).

La permeabilidad al oxígeno del material para la bolsa de envasado es más preferiblemente a lo sumo $0,9 \text{ cm}^3/\text{m}^2$, 24 hr. atm) (20°C, 90% HR), aún más preferiblemente a lo sumo $0,8 \text{ cm}^3/\text{m}^2$, 24 hr. atm) (20 °C, 90% de HR), particularmente a lo sumo $0,7 \text{ cm}^3/\text{m}^2$, 24 hr. atm) (20°C, 90% de RH). Su permeabilidad al vapor de agua es más preferiblemente a lo sumo $4 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ hr. atm})$ (40°C, 90% de HR), aún más preferiblemente como máximo $3 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ hr. atm})$ (40°C, 90% de HR), particularmente a lo sumo $2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ hr. atm})$ (40°C, 90% de HR).

El material y la estructura de la bolsa de envasado que se va a usar en la presente invención pueden seleccionarse opcionalmente, siempre que se cumplan las características anteriores. Ejemplos preferibles del material para la bolsa de envasado son materiales impermeables al oxígeno y al vapor de agua, tales como una lámina de aluminio, una película depositada en aluminio, una película de sílice y/o alúmina depositada con un óxido inorgánico, una película de composite de polímero de cloruro de vinilideno, etc. El método de sellado para la bolsa de envasado también puede seleccionarse opcionalmente. Por ejemplo, la bolsa de envasado se puede sellar mediante cualquiera de los métodos de sellado térmico, el método de sellado térmico por impulsos, el método de sellado por fusión, el método de sellado del marco, el método de sellado ultrasónico, el método de sellado de alta frecuencia, etc. Por lo tanto, es preferible que el material para la bolsa de envasado sea un material composite de una película que tenga una propiedad de sellado y cualquiera de los materiales impermeables anteriores. Particularmente preferible es una hoja laminada que tenga tanto impermeabilidad como propiedades de sellado térmico, que comprende una capa estructural de una lámina de aluminio capaz de bloquear sustancialmente gas oxígeno y vapor de agua, una capa exterior de una película de poliéster, una capa intermedia de una lámina de aluminio y una capa interna de una película de polietileno.

En la presente invención, el oxígeno presente dentro de la bolsa de envasado es absorbido por el eliminador de oxígeno para así disminuir la concentración de oxígeno de la atmósfera interna de la bolsa de envasado, para que pueda inhibirse el envejecimiento oxidativo y el deterioro de las membranas de separación selectivamente permeables. , el adhesivo y los materiales de la carcasa, etc. que constituyen el purificador de sangre, durante, antes y después de la exposición del purificador de sangre a un rayo radiactivo o a un rayo de electrones. Por lo tanto, los extractos anteriores del purificador de sangre, que aumentan en cantidad durante la exposición o con el tiempo, pueden inhibirse. Por consiguiente, es preferible exponer el purificador de sangre a un rayo

radiactivo o a un rayo de electrones, a condición de que la concentración de oxígeno dentro de la bolsa de envasado haya disminuido lo suficiente. La concentración de oxígeno dentro de la bolsa de envasado durante la exposición a un rayo radioactivo o un rayo electrónico es preferiblemente no superior al 5%, más preferiblemente no superior al 3%, aún más preferiblemente no superior al 1%, aún más preferiblemente no superior a 0,5%, particularmente inferior al 0,1%. Por ejemplo, cuando el gas en la atmósfera interna de la bolsa es aire, la concentración de oxígeno de la atmósfera interna de la bolsa generalmente disminuye a 0.1% o menos después de 48 horas aproximadamente desde que el purificador de sangre fue sellado en la bolsa de envasado, aunque esta vez difiere según el tipo o el rendimiento del eliminador de oxígeno utilizado. Por consiguiente, preferiblemente, es al menos 2 días después del sellado de la bolsa cuando el purificador de sangre en la bolsa de envasado debe exponerse a un rayo radioactivo o un rayo de electrones. En este sentido, es probable que un intervalo de tiempo demasiado largo entre el sellado de la bolsa y la esterilización del purificador de sangre permita la proliferación de bacterias y, por lo tanto, la esterilización del purificador de sangre debe realizarse preferiblemente dentro de los 10 días, más preferiblemente dentro de 7 días, aún más preferiblemente 5 días, después del sellado de la bolsa.

15 Preferiblemente, el purificador de sangre de la presente invención debe satisfacer las siguientes cantidades de extractos cuando se usa para hemodiálisis.

1. (1) La absorbancia UV de un extracto a 220 a 350 nm según las normas aprobadas para la fabricación de dispositivos de riñón artificial de tipo dializador es inferior a 0,10. 2. (2) La cantidad de un polímero hidrófilo extraído del purificador de sangre, que utiliza una solución acuosa de etanol al 40% no es mayor que 2.0 mg/m² por 1.0 m² de una superficie de la membrana en el lado tratado en contacto con el fluido.

25 En las tecnologías conocidas, se ha prestado especial atención a las cantidades de los extractos (1) y (2) como los valores encontrados justo después del tratamiento de esterilización. Sin embargo, estas tecnologías conocidas no prestan mucha atención a las cantidades de los extractos anteriores que tienden a aumentar con el tiempo después del tratamiento de esterilización. Se puede decir que, mediante la presente invención conseguida prestando gran atención a estos nuevos eventos y dilucidándolos, la fiabilidad del purificador de sangre puede ser notablemente mejorada.

A continuación se describirán los aspectos principales y preferidos de la presente invención.

30 1. [1] Un envase purificador de sangre obtenido al envasar un purificador de sangre que comprende membranas de separación selectivamente permeables como componente principal, caracterizado porque el purificador de sangre se envasa y sella junto con un eliminador de oxígeno en un material de envasado capaz de bloquear el aire externo y el vapor de agua bajo unas condiciones de humedad relativa superior al 40% de HR a 25 °C.

35 2. [2] Un envase purificador de sangre que se define en el punto anterior [1] y que se caracteriza porque el contenido de humedad de la membrana de separación selectivamente permeable no es mayor del 2,5% en masa.

3. [3] Un envase purificador de sangre que se define en el punto [1] o [2] anterior y que se caracteriza porque la membrana de separación selectivamente permeable comprende un polímero hidrofóbico que contiene un polímero hidrofílico.

40 4. [4] Un envase purificador de sangre que se define en el ítem anterior [3] y que se caracteriza porque el polímero hidrófobo es un polímero a base de polisulfona.

5. [5] Un envase purificador de sangre que se define en el punto [3] o [4] anterior y que se caracteriza porque el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona.

45 6. [6] Un envase purificador de sangre que se define en cualquiera de los puntos anteriores [1] a [5] y que se caracteriza porque la permeabilidad al oxígeno del material de envase no es mayor de 1 cm³/m², 24h.atm) (20°C y 90% HR).

7. [7] Un envase purificador de sangre que se define en cualquiera de los puntos anteriores [1] a [6] y que se caracteriza porque la permeabilidad al vapor de agua del material de envase no es mayor que 5 g/(m², 24h.atm) (40°C y 90% HR).

- 5 8. [8] Un procedimiento para fabricar un envase purificador de sangre que se puede obtener envasando un purificador de sangre que comprende membranas de separación selectivamente permeables como componente principal, caracterizado porque el proceso incluye una etapa de esterilización del purificador de sangre que se envasa y sella junto con un eliminador de oxígeno en un material de envasado, bajo una atmósfera de humedad relativa superior al 40% de HR a 25°C.
9. [9] Un procedimiento que se define en el punto anterior [8] y que se caracteriza porque el contenido de humedad de la membrana de separación selectivamente permeable no es mayor del 2,5% en masa.
- 10 10. [10] Un procedimiento que se define en el punto [8] o [9] anterior y que se caracteriza porque la membrana de separación selectivamente permeable comprende un polímero hidrófobo que contiene un polímero hidrófilo.
11. [11] Un proceso que se define en el punto anterior [10] y que se caracteriza porque el polímero hidrófobo es un polímero a base de polisulfona.
12. [12] Un procedimiento que se define en el punto anterior [10] u [11] y que se caracteriza porque el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona.
- 15 13. [13] Un procedimiento que se define en cualquiera de los puntos anteriores [8] a [12] y que se caracteriza porque la permeabilidad al oxígeno del material de envasado no es mayor de 1 cm³/m², 24 hr.) (20°C y 90% HR).
- 20 14. [14] Un proceso que se define en cualquiera de los puntos anteriores [8] a [13] y que se caracteriza porque la permeabilidad al vapor de agua del material de envasado no es mayor que 5 g/(m².24hr.atm) (40°C y 90% HR).

EJEMPLOS

25 De aquí en adelante, se describirán los efectos de la presente invención mediante los ejemplos de la misma, que, sin embargo, no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención de ninguna manera. Las propiedades físicas de los siguientes ejemplos se evaluaron de la siguiente manera.

1. Cálculo del Área de Membranas.

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

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

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

2. Absorbancia UV (de 220 a 350 nm) de acuerdo con las normas aprobadas para la fabricación de dispositivos de riñón artificial tipo dializador

35 La extracción y medición se realizaron de acuerdo con el método regulado en los estándares aprobados para la fabricación de dispositivos de riñón artificial de tipo dializador. Una muestra de membranas de fibra hueca (1 g) se mezcló con agua pura (100 mg) y la mezcla se sometió a extracción a 70°C durante una hora para preparar una solución de prueba. Luego, se midió la absorbancia UV de esta solución de prueba a una longitud de onda de 220 a 350 nm. De acuerdo con la norma anterior, la absorbancia máxima se regula para que sea inferior a
40 0,1.

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

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

Se conectó un módulo con su paso en el lado del fluido de diálisis cerrado, a un circuito de tubo de silicona, y se permitió que el agua pura pasara a través del paso en el lado de sangre del módulo para llenar tanto el módulo como el circuito con agua pura. Después de eso, se dejó pasar una solución de etanol al 40% v/v a través del pasaje en el lado de la sangre del módulo a un caudal de 150 ml/min, y se descargaron 100 ml de la misma solución desde la salida del circuito. La entrada y la salida del paso en el lado de la sangre se cerraron con fórceps, y el paso en el lado del fluido de diálisis se llenó sucesivamente con la solución de etanol al 40% v/v, y se cerró nuevamente. La solución de etanol a 40 v/v, el circuito y el módulo se controlaron a 40°C, y la solución de etanol se hizo circular a un caudal de 150 ml/min. Sesenta minutos después, todos los fluidos en el circuito y el módulo se descargaron y recolectaron junto con el fluido en circulación para medir el volumen de la mezcla. El fluido en el lado del fluido de diálisis se recogió por separado para medir su volumen. Los contenidos de PVP de los fluidos respectivos se midieron de acuerdo con el siguiente procedimiento. Una muestra de cada fluido (2,5 ml) se mezcló con 0,2 mol/L de ácido cítrico (1,25 ml) y la mezcla se agitó. A continuación se añadió yodo 0,006 N (500 µL) y la mezcla resultante se agitó y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de eso, se midió la absorbancia de la solución resultante a 470 nm. Cuando el contenido de PVP de la solución era alto, se diluyó la solución para ser 10 o 100 veces mayor en volumen, y luego, se midió el contenido de PVP. El contenido de PVP en la muestra se calculó a partir de una curva analítica preparada en las mismas condiciones, para así calcular la cantidad de PVP eluída (mg/m²) por módulo (1,0 m²).

4. Concentración de oxígeno en la bolsa de envasado

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

5. Permeabilidad al oxígeno del material de envasado

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

6. Permeabilidad al vapor de agua del material de envasado

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

7. Contenido de humedad de la membrana de fibra hueca

Para encontrar un contenido de humedad (% en masa) de una membrana de fibra hueca, la masa (a) de la membrana de fibra hueca antes de ser secada y la masa (b) de la misma membrana de fibra hueca después de ser secada a 120°C en un horno durante 2 horas. Se midieron las horas (secado al hueso). El contenido de humedad se calculó mediante la siguiente ecuación:

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

en donde, si (a) es de 1 a 2 g, la membrana de fibra hueca se puede secar en hueso en 2 horas (si se seca al hueso, la membrana no muestra más cambios en la masa).

(Ejemplo 1)

Se preparó una pasta de hilatura a partir de polietersulfona (5200P, fabricada por Sumika Chemtex Company, Limited) (18,0% en masa), polivinilpirrolidona (K90 fabricada por BASF) (4,2% en masa) como agente que imparte hidrofiliidad, agua (1,8% en masa) como no solvente, trietilenglicol (TEG fabricado por MITSUI CHEMICALS, INC.) (30,4% en masa) y dimetilacetamida (DMAc fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.) (45.6% en masa). La pasta de hilatura se extruyó desde la ranura exterior de una hilera doble mantenida a 45°C, y el agua como solución interna se extruyó desde el orificio de inyección interno de la hilera doble. La fibra hueca semisólida extruida se dejó pasar a través de un espacio de aire con una longitud de 600 mm a una velocidad de hilado de 60 m/minuto, y luego se sumergió en un baño de solidificación de 70°C (DMAc: TEG: agua = 12; 8:80). Después de eso, la fibra hueca se lavó con agua RO de 45°C durante 60 segundos, seguido de agua RO de 80°C durante 90 segundos, y luego se enrolló en un pañuelo. De este modo, se obtuvo la membrana de fibra hueca con un diámetro interno de 200,3 µm y un espesor de 28,0 µm.

Un haz de aproximadamente 10.000 membranas de fibra hueca así obtenidas se insertó en un tubo de polietileno, que luego se cortó con una longitud predeterminada. Después de eso, las membranas de fibra hueca en la tubería se humedecieron. El haz húmedo resultante se secó en un secador de aire caliente a 40°C hasta que el contenido de humedad de las membranas de separación selectivamente permeables se convirtió en 2,1% en masa. De este modo, se obtuvo el haz seco de las membranas.

El haz se insertó en una carcasa de alojamiento, y las partes finales del haz se unieron y se fijaron con una resina de uretano. Luego, las porciones extremas del haz se cortaron para obtener de este modo un purificador de sangre que comprendía las membranas de separación selectivamente permeables, abiertas en ambos extremos. Este purificador de sangre se envasó y se selló junto con dos eliminadores de oxígeno de uso general (TAMOTSU fabricado por OJITACK Co., Ltd.) en una bolsa de envasado hecha de una lámina de aluminio laminado. A este respecto, la hoja laminada de aluminio tenía una capa externa de una película de poliéster, una capa intermedia de una lámina de aluminio y una capa interna de una película de polietileno, y tenía una permeabilidad al oxígeno de 0,5 cm³/m².24 hr.atm) y una permeabilidad al vapor de agua de 0,5 g/m².24hr.atm). La bolsa de envasado se selló después de que la atmósfera interna de la bolsa de envasado fuese desplazada con un aire con humedad ajustada al 70% de HR. Después del sellado, la bolsa de envasado se almacenó a temperatura ambiente durante 48 horas para así eliminar el oxígeno dentro del sistema, y luego se expuso a rayos γ y a una dosis de 20 kGy para la esterilización del purificador de sangre en la bolsa de envasado. Después de la esterilización, la bolsa de envasado se almacenó en un almacén bajo una atmósfera a temperatura ambiente (25°C) y 30% de HR. Un día, un mes y tres meses después del almacenamiento de la bolsa de envasado, se midieron la humedad y la concentración de oxígeno de la atmósfera interna de la bolsa de envasado, el contenido de humedad de la membrana de separación selectivamente permeable, la absorbancia UV de un eluato del purificador de sangre en una prueba de elución y la cantidad de extractos del purificador de sangre, respectivamente. Los resultados se muestran en las Tablas 1 a 3.

(Ejemplo comparativo 1)

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

Se montó un purificador de sangre de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando el haz seco resultante de las membranas de fibra hueca. Se obtuvo un envase purificador de sangre de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que el control de humedad no se realizó cuando el purificador de sangre se selló en una bolsa de envasado, y el envase purificador resultante se almacenó en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1. Los resultados de la evaluación de las membranas de separación selectivamente permeables, que habían cambiado con el tiempo, se muestran en las Tablas 1 a 3. Las cantidades de eluatos del purificador de sangre aumentaron. Se supuso que el secado de las membranas de fibra hueca se producía durante el almacenamiento de las mismas ya que no se hizo un control de la humedad y, por lo tanto, que el entrelazamiento del polímero hidrofílico y el polímero hidrofóbico se hizo más débil para permitir los eluatos del purificador de sangre.

(Ejemplo comparativo 2)

En el proceso del Ejemplo 1, se intensificó el secado de un haz húmedo de las membranas de separación selectivamente permeables, para obtener el haz de las membranas cuyo contenido de humedad disminuyó a 0,6% en masa inmediatamente después de completar el secado.

Se montó un purificador de sangre usando las membranas de separación selectivamente permeables resultantes, de la misma manera que en el Ejemplo 1. Se obtuvo un envase purificador de sangre de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que el purificador de sangre se selló en una bolsa de envase sin ningún eliminador de oxígeno, y el envase purificador de sangre resultante se almacenó en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1. Los resultados de la evaluación del purificador de sangre, que había cambiado con el tiempo, se muestran en las Tablas 1 y 2. Los eluatos del purificador de sangre aumentaron en cantidad con el tiempo, debido a que la oxidación y descomposición del polímero hidrófilo se produjo debido a la influencia del oxígeno en el sistema y debido al efecto sinérgico del oxígeno y la exposición a los rayos γ.

(Ejemplo comparativo 3)

Se obtuvo un envase purificador de sangre de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que no se hizo control de la humedad y que no se usó eliminador de oxígeno. El envase purificador de sangre resultante se almacenó en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1. Los resultados de la evaluación del purificador de sangre, que había cambiado con el tiempo, se muestran en las Tablas 1 a 3. Al igual que en el Ejemplo

comparativo 2, los eluatos del purificador de sangre aumentaron en cantidad con el tiempo, debido a que tuvieron lugar la oxidación y la descomposición del polímero hidrofílico, debido a la influencia del oxígeno en el sistema.

(Ejemplo 2)

- 5 Se obtuvo un envase purificador de sangre de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó una máquina de exposición de electrones cuyo voltaje de aceleración fue de 5.000 KV, en lugar de la exposición a rayos γ. Los resultados de la evaluación del purificador de sangre, que había cambiado con el tiempo, se muestran en las Tablas 1 a 3.

(Ejemplo comparativo 4)

- 10 Se obtuvo un envase purificador de sangre de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que el purificador de sangre se selló en una bolsa de envasado que tenía permeabilidad al oxígeno y permeabilidad al vapor. El envase purificador de sangre resultante se almacenó en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1. Los resultados de la evaluación del purificador de sangre, que habían cambiado con el tiempo, se muestran en las Tablas 1 a 3. Se infiltró oxígeno en una atmósfera externa en la bolsa de envasado debido a la alta permeabilidad al oxígeno de la bolsa de envasado, y el secado de las membranas de fibra hueca se produjo debido a la alta permeabilidad al vapor de la bolsa de envasado. Como resultado, se produjeron la oxidación y descomposición del polímero hidrófilo, y los eluatos del purificador de sangre aumentaron en cantidad con el tiempo.

[Tabla 1]

	Contenido de humedad (% masa)	Contenido de humedad relativo (%HR)	Eliminador de oxígeno	Permeabilidad de la bolsa al oxígeno (cm ² /m ² .24h.atm))	Permeabilidad de la bolsa al vapor de agua (g/(m ² .24h.atm))
Ej. 1	2,1	70	presente	0,5	0,5
Ej. 2	2,1	70	presente	0,5	0,5
Ej. Comp. 1	2,1	30	presente	0,5	0,5
Ej. Comp. 2	0,6	70	ausente	0,5	0,5
Ej. Comp. 3	2,1	30	ausente	0,5	0,5
Ej. Comp. 4	2,1	70	presente	600	10

[Tabla 2]

	Justo después de la esterilización			1 mes después de la esterilización			3 meses después de la esterilización		
	Contenido de humedad (% masa)	Contenido de humedad relativo (%HR)	Concentración de oxígeno (%)	Contenido de humedad (% masa)	Contenido de humedad relativo (%HR)	Concentración de oxígeno (%)	Contenido de humedad (% masa)	Contenido de humedad relativo (%HR)	Concentración de oxígeno (%)
Ej.1	2,1	70	ND	2,0	68	ND	2,1	72	ND
Ej.2	1,8	69	ND	2,0	70	ND	1,9	68	ND
Ej. Comp 1	2,1	35	ND	1,7	36	ND	1,1	35	ND
Ej. Comp. 2	0,6	71	20	0,7	70	21	0,7	69	21
Ej. Comp. 3	2,1	37	21	2,1	37	21	2,1	24	20
Ej. Comp. 4	2,3	70	21	1,1	31	21	0,8	30	21

[Tabla 3]

	Justo después de la esterilización		1 mes después de la esterilización		3 meses después de la esterilización	
	Absorbancia UV	Extracto de etanol (mg/m ²)	Absorbancia UV	Extracto de etanol (mg/m ²)	Absorbancia UV	Extracto de etanol (mg/m ²)
Ej.1	0,03	1,3	0,04	1,3	0,04	1,4
Ej.2	0,05	1,4	0,04	1,4	0,04	1,4
Ej. Comp. 1	0,07	1,8	0,15	2,5	0,15	2,8
Ej. Comp. 2	0,05	1,5	0,16	2,8	0,27	3,3
Ej. Comp. 3	0,04	1,3	0,22	3,0	0,36	4,4
Ej. Comp. 4	0,04	1,3	0,09	2,1	0,33	4,1

Aplicabilidad industrial

- 5 Se puede inhibir la formación de diversos extractos de los purificadores de sangre de la presente invención, lo que se atribuye al deterioro de los materiales, en particular las membranas de separación selectivamente permeables de los purificadores de sangre y que transcurre un tiempo después de la esterilización de los purificadores de sangre. Por lo tanto, la fiabilidad de tales purificadores de sangre en la seguridad en uso para la hemocatarsis se mejora notablemente, y por lo tanto, la presente invención contribuirá significativamente a esta industria.
- 10

Reivindicaciones

- 5 1. Un envase purificador de sangre obtenido mediante el envasado de un purificador de sangre que comprende membranas de separación selectivamente permeables como componente principal, en el que la membrana de separación selectivamente permeable comprende un polímero hidrofóbico que contiene un polímero hidrofílico, en donde dicho purificador de sangre es envasado y sellado junto con un eliminador de oxígeno, en un material de envasado capaz de bloquear aire externo y vapor de agua, en el que una atmósfera interna del material de envasado tiene una humedad relativa superior al 40% de HR a 25°C.
2. El envase purificador de sangre según la reivindicación 1, en el que el contenido de humedad de la membrana de separación selectivamente permeable no es mayor del 2,5% en masa.
- 10 3. El envase purificador de sangre según la reivindicación 1 o 2, en el que la humedad relativa es ajustada por el contenido de humedad de las membranas de separación selectivamente permeables.
4. El envase purificador de sangre según la reivindicación 1 o 2, en el que un gas ajustado en humedad es cargado en la bolsa de envase.
5. El envase purificador de sangre según la reivindicación 4, en el que el gas es un gas inerte.
- 15 6. El envase purificador de sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la humedad relativa es 45% RH o superior, o 50% RH o superior.
7. El envase purificador de sangre según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el polímero hidrófobo es un polímero a base de polisulfona y/o en el que el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona.
- 20 8. El envase purificador de sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la permeabilidad al oxígeno del material de envasado no es mayor de 1 cm³/m².24 hr.atm) (20°C y 90% HR) y/o en donde la permeabilidad al vapor de agua del material de envasado no es mayor de 5 g / (m².24 hr.atm) (40°C y 90% de HR).
- 25 9. Un procedimiento para fabricar un envase purificador de sangre que se puede obtener envasando un purificador de sangre que comprende membranas de separación selectivamente permeables como componente principal, en el que la membrana de separación selectivamente permeable comprende un polímero hidrofóbico que contiene un polímero hidrofílico,
en el que dicho procedimiento incluye una etapa de esterilización del purificador de sangre que es envasado y sellado junto con un eliminador de oxígeno en un material de envasado, en donde una atmósfera en el material de envasado tiene una humedad relativa de más del 40% de HR a 25 ° C.
- 30 10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el contenido de humedad de la membrana de separación selectivamente permeable no es mayor de 2,5% en masa.
11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en el que la humedad relativa se ajusta por el contenido de humedad de las membranas de separación selectivamente permeables.
- 35 12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que un gas ajustado en humedad es cargado en la bolsa de envasado.
13. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que el gas es un gas inerte.
14. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que el polímero hidrófobo es un polímero a base de polisulfona y/o en el que el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona.
- 40 15. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en el que la permeabilidad al oxígeno del material de envasado no es mayor de 1 cm³/m².24 hr.atm) (20°C y 90% HR) y/o en donde la permeabilidad al vapor de agua del material de envasado no es mayor de 5 g / (m².24 hr.atm) (40°C y 90% de HR).