

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 202**

51 Int. Cl.:

A61M 1/18 (2006.01)

B01D 63/02 (2006.01)

B01D 67/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2015 PCT/JP2015/077619**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16052567**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2015 E 15846799 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 3202437**

54 Título: **Dispositivo de purificación sanguínea de tipo membrana de fibras huecas**

30 Prioridad:

29.09.2014 JP 2014199266

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

14.03.2019

73 Titular/es:

**ASAHI KASEI MEDICAL CO., LTD. (100.0%)
1-105 Kanda Jinbocho, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8101, JP**

72 Inventor/es:

**HATA, YOSUKE;
KAWANO, CHIHARU y
HORI, RYOKO**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 704 202 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo de purificación sanguínea de tipo membrana de fibras huecas

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas.

Técnica anterior

10 En la terapia de circulación extracorpórea, se ha usado ampliamente un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas que usa una membrana de fibras huecas como membrana de separación selectiva. Se usa un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas, por ejemplo, en hemodiálisis, que se usa como terapia de mantenimiento para pacientes con insuficiencia renal crónica; en hemofiltración y hemodiafiltración, que se usan como terapia de purificación sanguínea aguda y terapia de mantenimiento para pacientes con insuficiencia renal crónica y aguda; en hemodiálisis continua, hemofiltración continua y hemodiafiltración continua, que se usan como terapia de purificación sanguínea aguda para pacientes con estados graves tales como insuficiencia renal aguda y septicemia; y oxigenación para la sangre y plasmaféresis durante la cirugía a corazón abierto.

20 Recientemente, con el fin de controlar la resistencia mecánica, estabilidad química y permeabilidad, se ha extendido a gran velocidad una membrana de separación selectiva hecha de una resina de polisulfona o una resina de acetato de celulosa. Puesto que la resina de polisulfona y resina de acetato de celulosa son polímeros hidrófobos, una membrana de separación selectiva que consiste en la resina de polisulfona o resina de acetato de celulosa sola tiene una hidrofiliencia extremadamente insuficiente de la superficie de la membrana. Debido a esto, la membrana de separación selectiva tiene desventajas porque la compatibilidad sanguínea es baja; La membrana interacciona con los componentes sanguíneos, provocando fácilmente coagulación sanguínea; y se absorben componentes proteicos a la membrana, disminuyendo fácilmente la permeabilidad.

30 Para compensar estas desventajas, se han hecho intentos de proporcionar una membrana de separación selectiva con compatibilidad sanguínea usando un polímero hidrófilo, tal como polivinilpirrolidona (PVP), poli(alcohol vinílico) y polietilenglicol, en una membrana de separación selectiva, además de un polímero hidrófobo. Por ejemplo, se conocen un método de mejora de la compatibilidad sanguínea potenciando la hidrofiliencia de la membrana produciendo una membrana a partir de una disolución de hilatura para la producción de membranas que contienen un polímero hidrófobo y un polímero hidrófilo combinados entre sí; y un método de proporcionar compatibilidad sanguínea recubriendo la membrana con el polímero hidrófilo, en una etapa de producción de membranas en seco en húmedo, por ejemplo, produciendo una membrana usando un líquido interno de porción hueca que contiene un polímero hidrófilo, seguido por secado; o poniendo en contacto la membrana producida con una disolución que contiene un polímero hidrófilo, seguido por secado.

40 Además, recientemente, con el fin de mitigar el estrés oxidativo notablemente observado en pacientes de diálisis a largo plazo, se ha desarrollado un dializador dotado de una sustancia liposoluble que tiene una propiedad antioxidativa. Por ejemplo, se han hecho un intento de eliminar una sustancia causante de estrés oxidativo, es decir, un peróxido, usando una membrana de fibras huecas y un intento de recuperar el efecto antioxidante de un organismo vivo.

50 Los documentos de patente 1 y 2 dan a conocer un dispositivo de purificación sanguínea que contiene una vitamina liposoluble tal como vitamina E que tiene diversas acciones fisiológicas tales como acción antioxidante *in vivo*, acción estabilizante de biomembranas y acción supresora de la agregación plaquetaria. Se sabe que uno de los polímeros hidrófobos, una resina de polisulfona, tiene alta afinidad por una vitamina liposoluble, que es eficaz para suprimir el estrés oxidativo inducido por circulación sanguínea extracorpórea; y que se inmoviliza fácilmente una vitamina liposoluble en la superficie de una membrana de fibras huecas.

55 Puesto que un dispositivo de purificación sanguínea es un equipo médico, se requiere esterilización. Como método de esterilización, se ha usado principalmente esterilización por radiación usando, por ejemplo, rayos γ y un haz de electrones. Un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas esterilizado con un rayo radial tiene el problema de que la sustancia liposoluble, por ejemplo, se descompone y se degrada mediante una sustancia de peróxido producida por la esterilización, con el resultado de que la propiedad antioxidante y la compatibilidad sanguínea disminuyen.

60 Como método para evitar el deterioro del rendimiento de una membrana de fibras huecas, los documentos de patente 3 y 4 dan a conocer un método para evitar la degradación oxidativa de una membrana de fibras huecas debido a la esterilización controlando la concentración de oxígeno dentro de un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas y el contenido en humedad de la membrana de fibras huecas durante la esterilización.

65

5 El documento JP2006193931 da a conocer un dispositivo de purificación sanguínea con fibras huecas de polisulfona-PVP recubiertas en la luz con el 0,23% en peso de disolución de vitamina E (=tocoferol). El documento JP2014 161631 da a conocer un dispositivo de purificación sanguínea con fibras huecas de polisulfona-PVP recubiertas en la luz con 10-300 mg/m² de vitamina E. No hay ninguna especificación en estos documentos con respecto al material del recipiente y sus propiedades.

El documento ES2367512 enseña materiales específicos para recipientes de bebidas para evitar la degradación de vitaminas y permitir todavía la inspección visual.

10 **Lista de menciones**

Documentos de patente

15 Documento de patente 1: Patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 2013-9761

Documento de patente 2: Patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 2013-94525

Documento de patente 3: Publicación internacional n.º WO 2006/016573

20 Documento de patente 4: Publicación internacional n.º WO 2006/016575

Sumario de la invención

Problema técnico

25 Sin embargo, en los métodos dados a conocer en los documentos de patente 3 y 4, si la concentración de oxígeno y el contenido en humedad de una membrana de fibras huecas durante la esterilización cambian, la permeabilidad al agua de una membrana de fibras huecas varía. Por tanto, la concentración de oxígeno y el contenido en humedad de una membrana de fibras huecas durante la esterilización deben controlarse de manera precisa, y por tanto la productividad es baja. Como resultado de la investigación de los presentes inventores, se encontró además que si está contenida una sustancia liposoluble en una membrana de fibras huecas, el intervalo de permeabilidad al agua que ha de controlarse se estrecha adicionalmente.

30 Por consiguiente, se ha deseado encarecidamente desarrollar un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas que tenga una alta propiedad antioxidativa y compatibilidad sanguínea, que contenga no sólo un polímero hidrófobo y un polímero hidrófilo sino también una sustancia liposoluble y que suprima satisfactoriamente el deterioro de la propiedad antioxidante debido a esterilización sin controlar de manera precisa el contenido en humedad y la permeabilidad al agua.

40 Se sabe que una sustancia liposoluble se deteriora por la irradiación de luz. Por ejemplo, si un dispositivo de purificación sanguínea se almacena bajo luz fluorescente, se sabe que la propiedad antioxidante se deteriora con el tiempo. Por consiguiente, se ha deseado desarrollar un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas que tenga una alta propiedad antioxidante y compatibilidad sanguínea incluso si el dispositivo se expone a la luz tal como luz fluorescente.

45 Un objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas que tiene una compatibilidad sanguínea satisfactoria y una propiedad antioxidante estable.

Solución al problema

50 Los presentes inventores realizaron estudios intensivos para solucionar los problemas anteriores y, como resultado, encontraron que los problemas pueden solucionarse mediante un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas tal como se define en la reivindicación 1. Se describen realizaciones beneficiosas en las reivindicaciones dependientes.

55 La presente invención puede proporcionar un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas que tiene una compatibilidad sanguínea satisfactoria y una propiedad antioxidante estable.

Breve descripción de los dibujos

60 [Figura 1] La figura 1 muestra un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas típico.

[Figura 2] La figura 2 muestra el cuerpo del dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas típico.

65 [Figura 3] La figura 3 muestra las porciones a, b, c, del cuerpo de un recipiente sometido a medición de la

absorbancia a una longitud de onda de 350 nm.

Descripción de realizaciones

- 5 Ahora, se describirá más específicamente una realización para llevar a cabo la presente invención (a continuación en el presente documento denominada la realización). Obsérvese que la presente invención no está limitada a las siguientes realizaciones y puede llevarse a cabo modificándola de diversos modos dentro del alcance de la invención.
- 10 <Dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas>
- El dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas de la realización es un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas que consiste en un recipiente lleno de una membrana de fibras huecas. La membrana de fibras huecas contiene un polímero hidrófobo, un polímero hidrófilo y una sustancia liposoluble, y la cantidad de la sustancia liposoluble sobre la superficie interna de la membrana de fibras huecas es de 10 mg/m² o más y 300 mg/m² o menos y la tasa de transmisión de oxígeno del recipiente es de $1,8 \times 10^{-10}$ cm³·cm/(cm²·s·cmHg) o menos.
- 15 El dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas de la realización se usa preferiblemente en, por ejemplo, un hemodializador, un hemofiltro de sangre y un dispositivo de hemodiafiltración, y más preferiblemente se usa en uso persistente de estos, es decir, un hemodializador continuo, un hemofiltro continuo y un dispositivo de hemodiafiltración continuo.
- 20 Un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas típico se muestra en la figura 1. El diseño del dispositivo puede modificarse apropiadamente dentro de una gama deseada de la realización.
- La membrana de fibras huecas que va a integrarse en el dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas puede engarzarse en vista de la permeabilidad.
- 25 <Membrana de fibras huecas>
- En la realización, la “membrana de fibras huecas” es una membrana de fibras huecas para su uso en el tratamiento de sangre.
- 30 La forma de la membrana de fibras huecas definida por, por ejemplo, el diámetro interno, grosor y longitud puede controlarse arbitrariamente. Por ejemplo, el diámetro interno puede ser de 100 μm o más y 300 μm o menos. El grosor es de 10 μm o más y 100 μm o menos. La longitud puede ser de 10 cm o más y 40 cm o menos.
- 35 La membrana de fibras huecas es preferiblemente una denominada membrana asimétrica que tiene una capa densa delgada (capa de separación activa) para lograr tanto un fraccionamiento de alto peso molecular como una alta permeabilidad al agua y una capa porosa (capa de soporte) responsable del reforzamiento de la membrana de fibras huecas.
- 40 En la realización, el recipiente se llena con una membrana de fibras huecas, más específicamente, con un haz de membranas de fibras huecas formadas por una pluralidad de membranas de fibras huecas.
- En la realización, la membrana de fibras huecas contiene un polímero hidrófobo, un polímero hidrófilo y una sustancia liposoluble.
- 45 <Polímero hidrófobo>
- En la realización, el “polímero hidrófobo” se refiere a un polímero sintético o un polímero natural no disuelto en agua o que no presenta afinidad por el agua.
- 50 Los ejemplos del polímero hidrófobo incluyen una resina de polisulfona tal como polisulfona, polietersulfona y una aleación de polímero de polietersulfona-poliarilato; una resina de metacrilato tal como poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de hidroxietilo) y un copolímero de estos; una resina de acetato de celulosa tal como triacetato de celulosa y diacetato de celulosa; poliacrilonitrilo; poliamida; poliariolato; policarbonato; poli(éter éter cetona); y poli(aril éter cetona).
- 55 Estos pueden usarse solos o en combinación de dos o más como polímero hidrófobo.
- 60 <Parámetro de solubilidad δ>
- 65 Es preferible que el polímero hidrófobo tenga un parámetro de solubilidad (cal/cm³)^{1/2} de 13 o menos porque la afinidad entre el polímero hidrófobo y una sustancia liposoluble tal como una vitamina liposoluble se vuelve

satisfactoria y la sustancia liposoluble puede contenerse fácilmente mediante una membrana de fibras huecas. El parámetro de solubilidad δ del polímero hidrófobo es preferiblemente de 9,50 o más y 12 o menos.

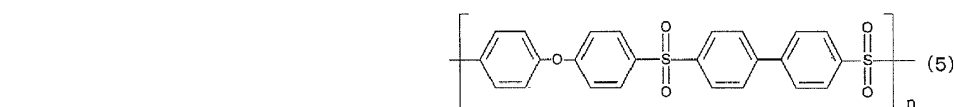
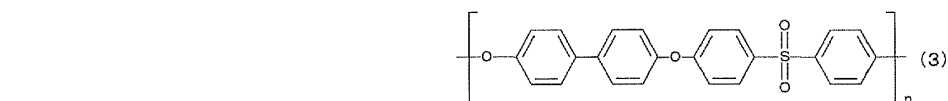
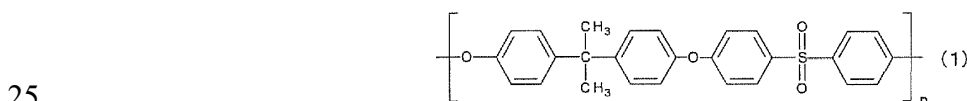
5 El parámetro de solubilidad δ es el índice descrito, por ejemplo, en "Polymer Data Handbook, basic edition" editado por Society of Polymer Science, Japón, primera edición publicada por Kabushiki Kaisha Baifu-kan el 30 de enero de 1986, páginas 591 a 593. Si el parámetro de solubilidad es alto, la hidrofiliidad es fuerte; mientras que si el parámetro de solubilidad es bajo, la hidrofobicidad es fuerte.

10 Por ejemplo, los polímeros hidrófobos tienen los siguientes parámetros de solubilidad δ : poli(metacrilato de metilo) ($\delta = 9,10$), polisulfona ($\delta = 9,90$), poli(metacrilato de hidroxietilo) ($\delta = 10,00$), diacetato de celulosa ($\delta = 11,35$) y poli(acrilonitrilo) ($\delta = 12,35$).

15 De los polímeros hidrófobos anteriores, es preferible un polímero sintético en vista de la uniformidad de composición; y polisulfona, polietersulfona y triacetato de celulosa son más preferibles puesto que se conocen varios logros clínicos preferidos en su uso en purificación sanguínea, y son excelentes y estables en vista del suministro de materia prima.

20 En la realización, como "resina de polisulfona", se incluyen polisulfona y polietersulfona que tienen, por ejemplo, una parte del anillo aromático modificada químicamente.

Los ejemplos de la resina de polisulfona incluyen resinas que tienen unidades de repetición representadas por la fórmula química (1) a (5) en la que n representa el grado de polimerización y puede adoptar cualquier valor numérico.



35 La polisulfona representada por la fórmula química (1) está disponible comercialmente con el nombre comercial de "Udel" de SOLVAY SPECIALTY POLYMERS y "Ultrason" de BASF. Cada producto tiene una pluralidad de tipos de polisulfonas dependiendo del grado de polimerización, sin embargo, el tipo no se especifica.

40 La polietersulfona representada por la fórmula química (2) está disponible comercialmente con el nombre comercial de "SUMIKAEXCEL PES" de SUMITOMO CHEMICAL Co., Ltd., y "Ultrason" de BASF. En vista de la manipulación y disponibilidad, la viscosidad reducida de una disolución en dimetilformamida al 1% P/V de polietersulfona es preferiblemente de 0,30 a 0,60 y más preferiblemente de 0,36 a 0,50.

45 <Polímero hidrófilo>

En la realización, el "polímero hidrófilo" es un polímero sintético o un polímero natural soluble en agua o que tiene afinidad por el agua.

50 Los ejemplos del polímero hidrófilo incluyen polivinilpirrolidona (a continuación en el presente documento denominado algunas veces como "PVP"), polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), polipropilenglicol y un copolímero de etileno-alcohol vinílico. En vista de la estabilidad de la hilatura y afinidad por una resina de polisulfona, se usa preferiblemente PVP.

Estos pueden usarse solos o en combinación de dos o más como polímero hidrófilo.

- 5 Están presentes una pluralidad de tipos de PVP dependiendo del grado de polimerización. Por ejemplo, con el nombre comercial "Plasdone" disponible de BASF, se conocen K-15, 30 y 90 que tienen diferentes pesos moleculares. Puede usarse cualquiera de ellos.

<Sustancia liposoluble>

- 10 La "sustancia liposoluble" es una sustancia, en general, escasamente disuelta en agua y soluble en alcohol, petróleo, aceite animal/vegetal u otros disolventes orgánicos.

- 15 Los ejemplos de la sustancia liposoluble incluyen colesterol; un aceite vegetal tal como aceite de ricino, aceite de limón y manteca de karité; un aceite animal tal como aceite de pescado; un éster de ácido graso tal como un éster de ácido graso de sacarosa y un éster de ácido graso de poliglicerina; una vitamina liposoluble tal como vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K y ubiquinona; polifenol; isoprenoide; y un hidrocarburo que tiene un gran número de átomos moleculares.

- 20 Estos pueden usarse solos o en combinación de dos o más como sustancia liposoluble.

Los ejemplos de la sustancia liposoluble pueden ser los obtenidos modificando químicamente de manera apropiada los compuestos ejemplificados con el fin de controlar la capacidad antioxidante y afinidad por un polímero hidrófobo y un polímero hidrófilo.

- 25 De estos, una vitamina liposoluble y un antioxidante liposoluble tal como polifenol son preferibles con el fin de reducir el estrés oxidativo que acompaña a la circulación sanguínea extracorpórea; y una vitamina liposoluble es preferible porque no se produce efecto perjudicial por una ingesta excesiva.

- 30 Según la invención la vitamina liposoluble se selecciona del grupo que consiste en vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K y ubiquinona.

De ellas, la vitamina E es preferible porque no se produce efecto perjudicial por una ingesta excesiva.

- 35 Los ejemplos de vitamina E que pueden usarse incluyen α -tocoferol, acetato de α -tocoferol, nicotinato de α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol y una mezcla de los mismos.

- 40 De ellos, es preferible α -tocoferol porque tiene diversas acciones fisiológicas excelentes tales como acción antioxidante *in vivo*, acción estabilizante de biomembranas y acción supresora de la agregación plaquetaria y un alto efecto supresor del estrés oxidativo.

- Los ejemplos del polifenol incluyen un flavonoide tal como catequina, antocianina, tanino, rutina e isoflavona, un ácido fenólico tal como ácido clorogénico, ácido elálgico, lignano, curcumina y cumarina.

- 45 <Cantidad de sustancia liposoluble sobre la superficie interna de membrana de fibras huecas>

En la membrana de fibras huecas la cantidad de la sustancia liposoluble sobre la superficie interna de la membrana de fibras huecas es de 10 mg o más y 300 mg o menos por m² de la superficie interna de la membrana de fibras huecas.

- 50 Si la cantidad de la sustancia liposoluble es de 10 mg/m² o más, puede obtenerse un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas que tiene una propiedad antioxidante estable. En cambio, si la cantidad de la sustancia liposoluble es de 300 mg/m² o menos, puede producirse un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas que tiene una compatibilidad sanguínea satisfactoria a un coste de fabricación muy razonable.

- 55 La cantidad de la sustancia liposoluble sobre la superficie interna de la membrana de fibras huecas es preferiblemente de 10 mg/m² o más y 250 mg/m² o menos y más preferiblemente de 10 mg/m² o más y 200 mg/m² o menos.

- 60 Siempre que el contenido de la sustancia liposoluble en la membrana de fibras huecas completa sea del 100% en masa, la cantidad de la sustancia liposoluble sobre la superficie interna de la membrana de fibras huecas puede ser del 40 al 95% en masa.

- 65 En la realización, la "cantidad de la sustancia liposoluble sobre la superficie interna de la membrana de fibras huecas" se refiere al contenido de la sustancia liposoluble (en cuanto a área de membrana (1 m²) de la membrana de fibras huecas) unida, adsorbida o aplicada a la superficie interna de la membrana de fibras huecas.

La cantidad de la sustancia liposoluble sobre la superficie interna de la membrana de fibras huecas puede determinarse, por ejemplo, mediante el contenido de la sustancia liposoluble extraído por un disolvente sin destruir o disolver la membrana de fibras huecas.

5 En la realización, la “superficie interna de la membrana de fibras huecas” se refiere a la pared superficial de la porción hueca de la membrana de fibras huecas.

10 En la realización, “el área de membrana de la membrana de fibras huecas” se refiere al área de superficie total eficaz de la membrana de fibras huecas implicada en filtración o diálisis y más específicamente al área de superficie interna de la membrana de fibras huecas obtenida computacionalmente multiplicando el diámetro interno promedio (diámetro) de la membrana de fibras huecas, la razón de circunferencia, el número y la longitud eficaz de la membrana de fibras huecas.

15 Se describirá un método de determinación de la cantidad de la sustancia liposoluble sobre la superficie interna de la membrana de fibras huecas. En primer lugar, se desensambla un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas y se extrae la membrana de fibras huecas, se lava con agua y se seca. Posteriormente, a la membrana de fibras huecas secada y pesada, se le añade un disolvente orgánico que disuelve una sustancia liposoluble o una disolución de tensioactivo acuosa, por ejemplo, una disolución de etanol acuosa al 75% v/v o una
20 disolución de polietilenglicol-t-octilfenil éter acuosa, y se agita para extraer la sustancia liposoluble. Posteriormente, se lleva a cabo cromatografía de líquidos. En referencia a una curva de calibración obtenida basándose en el área de pico de una disolución convencional de una sustancia liposoluble, se calcula la concentración de la sustancia liposoluble en el extracto. El valor, que se obtiene computacionalmente a partir de la concentración obtenida anteriormente y el área de superficie interna de la membrana de fibras huecas usada en la extracción, siempre que
25 la eficacia de extracción sea del 100%, se especifica como la cantidad de la sustancia liposoluble (mg/m²) sobre la superficie interna de la membrana de fibras huecas.

<Recipiente>

30 En la realización, el “recipiente” se refiere a un caso que tiene una forma que puede albergar una membrana de fibras huecas, por ejemplo, una forma cilíndrica.

35 El material del recipiente se selecciona del grupo que consiste en una resina de cloruro de vinilo, una resina de policarbonato, una resina de ABS, una resina acrílica, una resina de poliéster, una resina de poliolefina, una resina de polisulfona, una resina de poli(óxido de fenileno) y una resina de poliacetato. Generalmente, se usa una resina de polipropileno.

<Tasa de transmisión de oxígeno del recipiente>

40 La tasa de transmisión de oxígeno del recipiente es de $1,8 \times 10^{-10} \text{cm}^3 \cdot \text{cm} / (\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cmHg})$ o menos.

Si la tasa de transmisión de oxígeno es de $1,8 \times 10^{-10} \text{cm}^3 \cdot \text{cm} / (\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cmHg})$ o menos, el deterioro de la membrana de fibras huecas cuando se esteriliza con un rayo radial puede evitarse.

45 La tasa de transmisión de oxígeno es preferiblemente de $1,5 \times 10^{-10} \text{cm}^3 \cdot \text{cm} / (\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cmHg})$ o menos, más preferiblemente de $1,4 \times 10^{-10} \text{cm}^3 \cdot \text{cm} / (\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cmHg})$ o menos y además preferiblemente de $1,3 \times 10^{-10} \text{cm}^3 \cdot \text{cm} / (\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cmHg})$ o menos.

50 En la realización, la tasa de transmisión de oxígeno de un recipiente puede determinarse mediante el método isobárico descrito en la norma “JIS-K7126-2”.

<Absorbancia del cuerpo del recipiente a una longitud de onda de 350 nm>

55 En la realización, la absorbancia del cuerpo del recipiente a una longitud de onda de 350 nm es preferiblemente de 0,35 o más y 2,00 o menos.

Si la absorbancia es de 0,35 o más, es posible evitar el deterioro de la sustancia liposoluble mediante irradiación de luz tal como luz fluorescente. Si la absorbancia es de 2,00 o menos, el estado de una membrana de fibras huecas puede observarse visualmente durante el tratamiento médico.

60 La absorbancia es más preferiblemente de 0,50 o más y 1,50 o menos y además preferiblemente de 0,50 o más y 1,00 o menos.

65 En la realización, el cuerpo se refiere a la porción mostrada en la figura 2. A partir de los tres sitios (sitios a, b, c en la figura 3) del cuerpo correspondiente a líneas del separador, que dividen el cuerpo casi por igual en cuatro partes en la dirección longitudinal, se cortan trozos de aproximadamente 1 cm cuadrado y se obtienen valores de

absorbancia individuales (Abs) de los trozos a partir de los sitios a, b y c a una longitud de onda de 350 nm mediante un espectrofotómetro. Se calcula el promedio de los tres valores y se considera como la “absorbancia del cuerpo del recipiente a una longitud de onda de 350 nm”.

- 5 Si el grosor del recipiente, que se observa en la vista en sección del recipiente cortado en paralelo a la dirección circunferencial, no es uniforme, las líneas del separador (para dividir el cuerpo casi por igual en cuatro partes en la dirección longitudinal) se dibujan sobre la parte del recipiente que tiene el mayor grosor.

10 <Concentración de peróxido de hidrógeno en el efluente inicial (100 ml) cuando se hace pasar solución salina a su través>

En la realización, es preferible que la concentración de peróxido de hidrógeno en el efluente inicial (100 ml) cuando se hace pasar solución salina a su través sea de 10 ppm o menos.

- 15 Si la concentración de peróxido de hidrógeno es alta, la membrana de fibras huecas se deteriora. Como resultado, si la membrana de fibras huecas se usara para tratamiento de sangre, el riesgo de liberar una sustancia eluida en la sangre es alto. Durante el uso a largo plazo, se provocarán un efecto secundario y una complicación. La concentración de peróxido de hidrógeno en el efluente inicial (100 ml) se mantiene preferiblemente a 10 ppm o menos no sólo antes del envío de un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas sino también cuando se abre un envase (bolsa) del dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas y se usa para el tratamiento.

20 La concentración de peróxido de hidrógeno es más preferiblemente de 9 ppm o menos y además preferiblemente de 8 ppm o menos.

- 25 En la realización, la concentración de peróxido de hidrógeno puede medirse tomando una alícuota de 100 ml del efluente descargado en primer lugar como efluente inicial, cuando se hace pasar solución salina a través de la trayectoria de flujo de sangre de un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas como un denominado tratamiento de cebado (incluyendo operaciones manuales y automáticas) y luego sometiendo la alícuota al método descrito en los ejemplos.

30 Para obtener una concentración de peróxido de hidrógeno de 10 ppm o menos, es preferible medir previamente las concentraciones de peróxido de hidrógeno de las materias primas (por ejemplo, un polímero hidrófobo, un polímero hidrófilo y una sustancia liposoluble, un disolvente y disoluciones individuales de estos) para su uso en la producción de una membrana de fibras huecas y controlar las concentraciones. Por ejemplo, en el caso de polivinilpirrolidona, si la concentración de peróxido de hidrógeno de la materia prima es de 250 ppm o menos, la concentración de peróxido de hidrógeno en el efluente inicial (100 ml) cuando se hace pasar solución salina a su través puede controlarse para que se encuentre dentro del intervalo de 10 ppm o menos, en la realización.

35 <Bolsa de esterilización>

40 En la realización, la “bolsa de esterilización” se refiere a una bolsa que tiene una forma que puede albergar un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas y mantener una condición aséptica en la misma.

- 45 Los ejemplos del material para la bolsa de esterilización incluyen, pero no se limitan particularmente a, un material de película tal como polietileno, poli(cloruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), poli(alcohol vinílico), polipropileno, poliéster, policarbonato, poliestireno, poliacrilonitrilo, un copolímero de etileno-acetato de vinilo, un copolímero de etileno-alcohol vinílico, un copolímero de etileno-ácido metacrílico, nailon y celofán; un papel de aluminio; una película con aluminio depositado; y una película con ácido inorgánico depositado tal como sílice y alúmina. Alternativamente, puede usarse un material compuesto formado por estas películas y que no es permeable ni al gas oxígeno ni al vapor.

50 El material compuesto está constituido preferiblemente por un material de película que tiene una propiedad de sellado y un material impermeable. De ellos, se usa preferiblemente una película que usa un papel de aluminio que bloquea eficazmente el gas oxígeno gas y el vapor como capa constituyente, más específicamente, una lámina laminada constituida por una película de poliéster como capa externa, papel de aluminio como capa intermedia y una película de polietileno como capa interna y que tiene ambas funciones, es decir, impermeabilidad y propiedad de termosellado.

55 El recipiente está alojado preferiblemente en una bolsa de esterilización usando un método de sellado, tal como un método de termosellado, un método de sellado por impulso, un método de sellado por derretimiento, un método de sellado de marco, un método de sellado ultrasónico y un método de sellado a alta frecuencia.

- 60 Aunque la situación varía dependiendo del método de esterilización, si se emplea no sólo un recipiente sino también un envase (bolsa) impermeable a gas oxígeno/vapor, incluso si el periodo de almacenamiento es relativamente

largo, es posible mantener un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas de manera que la concentración de peróxido de hidrógeno del efluente inicial se encuentra en el intervalo de 10 ppm o menos.

<Tasa de transmisión de oxígeno de la bolsa de esterilización>

5 La tasa de transmisión de oxígeno de una bolsa de esterilización es preferiblemente de $1,5 \times 10^{-10}$ $\text{cm}^3 \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cmHg})$ o menos, más preferiblemente de $1,45 \times 10^{-10}$ $\text{cm}^3 \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cmHg})$ o menos y además preferiblemente de $1,4 \times 10^{-10}$ $\text{cm}^3 \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cmHg})$ o menos.

10 Si la tasa de transmisión de oxígeno es de $1,5 \times 10^{-10}$ $\text{cm}^3 \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cmHg})$ o menos, puede evitarse el deterioro de la membrana de fibras huecas mediante esterilización por radiación.

En la realización, la tasa de transmisión de oxígeno de una bolsa de esterilización puede determinarse mediante el método isobárico descrito en la norma "JIS-K7126-2".

15 <Método para producir una membrana de fibras huecas>

20 En el método para producir una membrana de fibras huecas según la realización, se lleva a cabo una etapa de producción de membranas convencional usando una disolución de hilatura para la producción de membrana que contiene al menos un polímero hidrófobo y un polímero hidrófilo.

La disolución de hilatura para la producción de membranas puede prepararse disolviendo un polímero hidrófobo y un polímero hidrófilo en un disolvente.

25 Los ejemplos del disolvente incluyen dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida, sulfolano y dioxano.

Estos disolventes pueden usarse solos o en combinación de dos o más como una mezcla de disolventes.

30 La concentración del polímero hidrófobo en una disolución de hilatura para la producción de membranas no está particularmente limitada siempre que pueda producirse una membrana y la membrana de fibras huecas obtenida pueda servir como membrana permeable. La concentración es preferiblemente del 5% en masa o más y del 50% en masa o menos y más preferiblemente del 10% en masa o más y del 40% en masa o menos. La concentración del polímero hidrófobo en una disolución de hilatura para la producción de membranas es además preferiblemente del 10% en masa o más y del 35% en masa o menos porque cuanto menor es la concentración del polímero hidrófobo, mayor permeabilidad al agua puede lograrse.

40 La concentración del polímero hidrófilo en una disolución de hilatura para la producción de membranas se controla de manera que la razón de mezclado de un polímero hidrófilo en relación con un polímero hidrófobo se encuentra dentro del intervalo de preferiblemente el 30% en masa o menos y más preferiblemente del 5% en masa o más y del 30% en masa o menos, además preferiblemente del 10% en masa o más y del 30% en masa o menos.

45 Si la razón de mezclado de un polímero hidrófilo en relación con un polímero hidrófobo es del 30% en masa o menos, la cantidad de elución de polímero hidrófilo puede suprimirse. La razón de mezclado de un polímero hidrófilo en relación con un polímero hidrófobo es preferiblemente del 10% en masa o más. Si es así, la concentración de un polímero hidrófilo sobre la superficie funcional de una membrana de separación puede controlarse dentro de un intervalo preferido; el efecto de suprimir la adsorción de proteína puede aumentarse; y puede proporcionarse una excelente compatibilidad sanguínea.

50 La etapa de producción de membranas no está particularmente limitada. Lo primero de todo, se usa una hilera de orificios en tubo. Se permite que una disolución de hilatura para producción de membranas se descargue desde el orificio de la hilera simultáneamente con un líquido interno de porción hueca para coagular la disolución de hilatura para la producción de membranas desde el tubo, en el aire.

55 Como líquido interno de porción hueca, puede usarse agua o un líquido a base de agua. Una disolución mixta de un disolvente usado en la disolución de hilatura para la producción de membranas y agua se usa preferiblemente en general.

60 Como líquido interno de porción hueca, por ejemplo, puede mencionarse una disolución de dimetilacetamida acuosa al 20% en masa o más y al 70% en masa o menos.

65 Si la velocidad de descarga de la disolución de hilatura para la producción de membranas y la velocidad de descarga del líquido interno de porción hueca se controlan, el diámetro interno y grosor de la membrana de fibras huecas puede controlarse a los valores deseados.

El diámetro interno de la membrana de fibras huecas para su uso en tratamiento de sangre es, en general,

satisfactoriamente de 170 μm o más y 250 μm o menos y preferiblemente de 180 μm o más y 220 μm o menos.

5 El grosor de la membrana de fibras huecas es preferiblemente de 50 μm o menos en vista de la eficacia de una membrana permeable en la eliminación de sustancias de bajo peso molecular mediante difusión debido a resistencia a la transferencia de masa, y preferiblemente de 10 μm o más en vista de la concentración.

10 La disolución de hilatura para la producción de membranas descargadas junto con el líquido interno de porción hueca a partir de una hilera se permite que fluya a través de un hueco de aire, se introduce en un baño de coagulación que consiste principalmente en agua y se proporciona bajo la hilera, y se permite que se empape durante un tiempo predeterminado hasta que se completa la coagulación.

15 El hueco de aire se refiere al espacio entre la hilera y el baño de coagulación. La disolución de hilatura para la producción de membranas se coagula a partir del lado que va a ser la superficie interna mediante un componente de mal disolvente tal como agua en el líquido interno de porción hueca simultáneamente descargado desde la hilera.

20 Para formar una superficie lisa de membrana de fibras huecas y obtener una estructura estable de membrana de fibras huecas, la aspiración al inicio de la coagulación es preferiblemente de 1 o menos y más preferiblemente de 0,95 o menos. La aspiración en el presente documento se refiere a la razón de la velocidad lineal de la disolución de hilatura para la producción de membranas descargadas y la velocidad de absorción.

25 Entonces, el disolvente residual sobre la membrana de fibras huecas se elimina lavando con, por ejemplo, agua caliente y se enrolla directamente una membrana de fibras huecas en estado húmedo. Se prepara un haz de la membrana de fibras huecas controlando la longitud y el número para proporcionar un área de membrana deseada, se envuelve con la película formada de, por ejemplo, polietileno, se coloca en una sala de secado y se seca introduciendo vapor supercalentado en la sala de secado.

30 El lavado se lleva a cabo preferiblemente con agua caliente de 60°C o más durante 120 segundos o más con el fin de eliminar no sólo el disolvente sino también el polímero hidrófilo innecesario, y más preferiblemente con agua caliente de 70°C o más durante 150 segundos o más.

35 El vapor supercalentado puede introducirse en la sala de secado a presión normal o tras reducir la presión en la sala de secado. Con el fin de reducir el tiempo de secado y suprimir la descomposición térmica, se prefiere introducir vapor que tiene la temperatura de inversión (el punto al que la velocidad de evaporación se vuelve constante independientemente de la humedad) o más y 200°C o menos.

<Etapa de ensamblaje del dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas>

40 Se ensambla un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas usando la membrana de fibras huecas obtenida mediante el método para producir una membrana de fibras huecas.

45 Se llena un recipiente con una membrana de fibras huecas. Por ejemplo, se llena un recipiente cilíndrico que tiene dos boquillas en la superficie lateral cerca de ambos extremos con una membrana de fibras huecas. Entonces, se incrustan ambos extremos cada uno en una resina de uretano. A continuación, se corta la parte de uretano curada y se procesa para formar el borde al que se expone la membrana de fibras huecas. Ambos extremos se cierran cada uno con un tapón colector que tiene una boquilla para la entrada (salida) de un líquido tal como sangre y fluido de dialización. De esta manera, se ensambla un dispositivo de purificación sanguínea.

<Etapa de inmovilización de sustancia liposoluble>

50 Como método de inmovilización de una sustancia liposoluble sobre la superficie de una membrana de fibras huecas, básicamente, puede usarse un método convencional.

55 Los ejemplos del método de inmovilización de una sustancia liposoluble sobre la superficie de una membrana de fibras huecas incluyen un método de permitir que una sustancia liposoluble esté presente en toda la membrana de fibras huecas añadiendo la sustancia liposoluble a una disolución de hilatura para la producción de membranas cuando se produce una membrana (por ejemplo, patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 9-66225); un método de permitir que una sustancia liposoluble esté presente sobre la superficie de la membrana de fibras huecas añadiendo la sustancia liposoluble y, si es necesario, un tensioactivo, a un líquido interno de porción hueca (por ejemplo, patente japonesa n.º 4038583); y un método (método de recubrimiento) de suministrar una disolución de una sustancia liposoluble a la porción hueca de una membrana de fibras huecas para depositar la sustancia liposoluble sobre la superficie de la membrana de fibras huecas (por ejemplo, patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 2006-296931). Como método de adición (inmovilización), puede usarse cualquier método distinto de los métodos convencionales mencionados anteriormente.

65 De ellos, el método de recubrimiento puede llevar a cabo la producción de membranas de fibras huecas con una permeabilidad diferente usando líneas de productos y equipos existentes.

En los métodos de adición de la sustancia liposoluble a una disolución de hilatura para la producción de membranas y un líquido interno de porción hueca, se inmoviliza una sustancia liposoluble en una membrana de fibras huecas cuando se produce la membrana de fibras huecas mediante hilatura.

5 En el caso del método de recubrimiento, se inmoviliza una sustancia liposoluble sobre una membrana de fibras huecas, y luego, puede ensamblarse un dispositivo de purificación sanguínea usando la membrana de fibras huecas. Alternativamente, la sustancia liposoluble puede inmovilizarse tras ensamblarse un dispositivo de purificación sanguínea o durante la mitad de la etapa de ensamblaje, haciendo pasar un líquido de recubrimiento a través del dispositivo.

10 En la realización, para controlar la cantidad de la sustancia liposoluble sobre la superficie interna de la membrana de fibras huecas para que sea de 10 mg/m² o más y 300 mg/m² o menos, por ejemplo, en el método de recubrimiento, la concentración de la sustancia liposoluble en un líquido de recubrimiento se controla para que sea preferiblemente del 0,1% en masa o más y del 30% en masa o menos, más preferiblemente del 0,1% en masa o más y del 20% en masa o menos y además preferiblemente del 0,1% en masa o más y del 10% en masa o menos.

<Etapa de esterilización para el dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas>

20 Un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas se somete a una etapa de esterilización por radiación. En la esterilización por radiación, por ejemplo, pueden usarse un haz de electrones, rayos γ y rayos X. La dosis de irradiación de un rayo radial tal como rayos γ y un haz de electrones es preferiblemente de 5 kGy o más y 50 kGy o menos y más preferiblemente de 20 kGy o más o 40 kGy o menos.

25 <Concentración de oxígeno en el recipiente durante la esterilización>

Un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas se esteriliza preferiblemente con un rayo radial en un recipiente que tiene una concentración de oxígeno del 10% o menos, preferiblemente del 8% o menos y más preferiblemente del 5% o menos.

30 La esterilización por radiación desempeña dos papeles: esterilización, que es un tratamiento esencial para la fabricación de un dispositivo médico, y un tratamiento para insolubilizar un polímero hidrófilo mediante reticulación. Si la concentración de oxígeno es del 10% o menos, se suprime la aparición de descomposición oxidativa de un material de membrana y puede reducirse la elución a partir de una membrana de fibras huecas.

35 Si la esterilización por radiación se lleva a cabo controlando la concentración de oxígeno dentro de un recipiente para que sea del 10% o menos, es fácil mantener el dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas de manera que la concentración de peróxido de hidrógeno en el efluente inicial se encuentre dentro del intervalo de 10 ppm o menos, aunque la situación varía dependiendo de la longitud del periodo de almacenamiento.

40 A continuación se describirá cómo controlar la concentración de oxígeno dentro de un recipiente para que sea del 10% o menos.

45 <Reemplazo con gas inerte>

Tras llenarse un espacio confinado tal como una caja de guantes con un gas inerte, se coloca el dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas. Tras reemplazarse el aire dentro del dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas por el gas inerte, el dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas se cierra de manera hermética mediante una tapa o se coloca en una bolsa de esterilización que tiene una tasa de transmisión de oxígeno de $1,5 \times 10^{-10}$ cm³·cm/(cm²·s·cmHg) o menos. El gas inerte se refiere a un gas no reactivo tal como dióxido de carbono, nitrógeno, argón y helio.

50 <Introducción de eliminador de oxígeno>

55 Se pone un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas en un envase (bolsa) (puede usarse una bolsa de esterilización) junto con un eliminador de oxígeno y se deja que esté durante un tiempo predeterminado para eliminar el oxígeno en el envase (bolsa). Puesto que el oxígeno se elimina selectivamente del aire en el envase (bolsa) mediante el eliminador de oxígeno, la atmósfera del dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas consiste en el gas inerte.

60 Aunque la situación varía dependiendo del tipo de eliminador de oxígeno que va a usarse y el tamaño del envase (bolsa), la concentración de oxígeno en el envase (bolsa) alcanza el 0,1% o menos dejando generalmente el envase (bolsa) durante aproximadamente 48 horas tras ponerse un eliminador de oxígeno en el envase (bolsa) y cerrarse herméticamente.

65 Los ejemplos del eliminador de oxígeno incluyen sulfito, bisulfito, ditionita, hidroquinona, catecol, resorcina, pirogalol,

ácido gálico, rongalita, ácido ascórbico y sales de estos, sorbosa, glucosa, lignina, dibutilhidroxitolueno, dibutilhidroxianisol y un polvo de metal tal como polvo de hierro incluyendo una sal ferrosa.

5 Estos pueden usarse solos o en combinación de dos o más como eliminador de oxígeno.

A un eliminador de oxígeno que contiene un polvo de metal como componente principal, si es necesario, puede añadirse un catalizador de oxidación tal como un compuesto de halógeno-metal. Los ejemplos del catalizador de oxidación incluyen 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 y yoduro de hierro.

Estos pueden usarse solos o en combinación de dos o más, como catalizador de oxidación.

15 Se menciona un método para proporcionar una función de liberación de agua, por ejemplo, un método de encerrar un dispositivo junto con un eliminador de oxígeno que libera humedad (por ejemplo, AGELESS (marca comercial registrada) Z-200PT, fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.) o un portador poroso, tal como un polvo de zeolita impregnado con agua.

20 Los ejemplos de la forma de un eliminador de oxígeno incluyen, pero no se limitan particularmente a, pulverulenta, granular, gruesa y laminar. Alternativamente, una lámina o película como eliminador de oxígeno formada de una resina termoplástica que tiene una composición absorbente de oxígeno dispersada en la misma.

25 Puede añadirse un desodorante, un refrescante y una carga funcional distintos de estos.

<Reducción de la presión dentro de la bolsa de esterilización>

30 Tras disponerse un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas en una bolsa de esterilización, la bolsa de esterilización se desairea mediante un desgasificador y se cierra. No es necesario desairear el recipiente hasta el vacío sino que es satisfactorio hasta una concentración de oxígeno de aproximadamente el 10% o menos y preferiblemente hasta una concentración de oxígeno inferior.

<Humectación de la membrana de fibras huecas o introducción de fluido de llenado>

35 Antes de que se esterilice el dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas que tiene una sustancia liposoluble inmovilizada, la membrana de fibras huecas puede humedecerse con una disolución acuosa. Si se humedece una membrana de fibras huecas con una disolución acuosa, la membrana de fibras huecas se estabiliza y raramente cambian sus propiedades incluyendo permeabilidad al agua, capacidad de dialización y capacidad de filtración. Los ejemplos del método de humectación de la membrana de fibras huecas con una disolución acuosa incluyen un método de llenado de un recipiente lleno de una membrana de fibras huecas con una disolución acuosa y un método de llenado de un recipiente con una disolución acuosa y luego eliminación de la disolución.

45 En la etapa de humectación de una membrana de fibras huecas, puede llevarse a cabo simultáneamente una etapa de adición de un agente protector de la esterilización (descrito más adelante).

<Recubrimiento con material de barrera>

50 Se recubre un recipiente o una bolsa de esterilización con un material de barrera que tiene una baja tasa de transmisión de oxígeno. El material de barrera puede obtenerse mediante, por ejemplo, pulverización o inmersión. Los ejemplos del material de barrera incluyen poli(cloruro de vinilo), poli(tereftalato de etileno), nailon, poli(cloruro de vinilideno), un copolímero de etileno-alcohol vinílico, un copolímero de cloruro de vinilideno-acrilato de metilo, alúmina, sílice y material nanocompuesto.

55 También pueden usarse derivados y complejos de estos.

Estos pueden usarse solos o en combinación de dos o más como material de barrera. Además, pueden formarse una pluralidad de capas de recubrimiento aplicando un material de barrera.

60 <Etapa de adición de un agente protector de la esterilización>

65 El agente protector de la esterilización se usa para proteger un polímero hidrófilo de una membrana de fibras huecas para que no degenere significativamente mediante la energía de radiación aplicada en la etapa de esterilización. En otras palabras, el agente protector de la esterilización es un eliminador de radicales que tiene una pluralidad de grupos hidroxilo y anillos aromáticos en una molécula.

Los ejemplos del agente protector de la esterilización incluyen un alcohol (polihidroxilado) tal como glicerina y propilenglicol; un azúcar soluble en agua tal como un oligosacárido y un polisacárido; y una sal inorgánica que tiene una actividad antioxidante tal como un sulfito.

5 Estos pueden usarse solos o en combinación de dos o más, como agente protector de la esterilización.

10 Como método de impregnación de una membrana de fibras huecas con un agente protector de la esterilización, se menciona un método que implica disolver un agente protector de la esterilización en un disolvente apropiado e introducir la disolución en un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas, más específicamente, un método que implica disolver un agente protector de la esterilización en agua o solución salina y llenar el espacio interno de un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas con la disolución resultante, o impregnar sólo una membrana de fibras huecas con la disolución. En la etapa de humectación, puede usarse una disolución acuosa que contiene un agente protector de la esterilización como disolución acuosa para la humectación.

15 Si está presente un agente protector de la esterilización en un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas, puede suprimirse la degeneración del dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas, en particular, una membrana de fibras huecas, mediante un tratamiento de esterilización por radiación.

20 Cuando se usa un agente protector de la esterilización como disolución, la concentración del agente protector de la esterilización puede determinarse para que sea óptima dependiendo del material para un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas, el de polímero hidrófilo y las condiciones de esterilización. La concentración es preferiblemente del 0,001% en masa o más y del 1% en masa o menos y más preferiblemente del 0,005% en masa o más y del 0,5% en masa o menos.

25 Ejemplos

30 La presente invención se describirá más específicamente por medio de ejemplos; sin embargo, la presente invención no está limitada por estos ejemplos. Los métodos de medición usados en los ejemplos son los siguientes.

<Método para medir la cantidad de la sustancia liposoluble sobre la superficie interna de la membrana de fibras huecas>

35 Se desensambló un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas y se extrajo una membrana de fibras huecas, se lavó con agua y se secó.

40 Posteriormente, se pesó la membrana de fibras huecas secada (4 g) en una botella de vidrio, se añadió a la misma una disolución de etanol acuosa al 75% v/v (80 ml) y luego se extrajo una sustancia liposoluble al tiempo que se aplicaba vibración ultrasónica a temperatura ambiente durante 60 minutos.

Se llevó a cabo la operación de cuantificación mediante cromatografía de líquidos usando el siguiente aparato. Basándose en una curva de calibración obtenida a partir de un área de pico cuando se usa una disolución patrón de sustancia liposoluble, se obtuvo la cantidad de la sustancia liposoluble en el extracto.

45 Se equipó un sistema de cromatografía de líquidos de alta resolución (bomba: JASCO PU-1580, detector: Shimadzu RID-6A, inyector automático: Shimadzu SIL-6B, procesamiento de datos: Tohsu GPC-8020, horno de columna: GL Sciences 556) con una columna (columna empaquetada ODP-506E para H-PLC, fabricada por Shodex Asahipak). Se hizo pasar metanol para cromatografía de líquidos de alta resolución que sirve como fase móvil a través de la columna a una velocidad de flujo de 1 ml/min a una temperatura de columna de 40°C. A partir del área de un pico de absorción de ultravioleta, se obtuvo la concentración de una sustancia liposoluble. Basándose en la concentración de sustancia liposoluble, se obtuvo la cantidad de la sustancia liposoluble sobre la superficie interna de la membrana de fibras huecas (mg/m²), siempre que la eficacia de extracción fuese del 100%.

55 <Método para medir la tasa de transmisión de oxígeno del recipiente>

Se determinó la tasa de transmisión de oxígeno del recipiente mediante el método isobárico descrito en la norma "JIS-K7126-2".

60 <Método de medición de la absorbancia del cuerpo del recipiente a una longitud de onda de 350 nm>

A partir de los tres sitios (sitios a, b, c en la figura 3) del cuerpo del recipiente correspondientes a las líneas del separador, que dividen el cuerpo casi por igual en cuatro partes en la dirección longitudinal, se contaron trozos de aproximadamente 1 cm cuadrado, y se obtuvieron los valores de absorbancia individuales (Abs) de los trozos a partir de los sitios a, b y c a una longitud de onda de 350 nm mediante un espectrofotómetro (V-650, fabricado por JASCO Corporation) y se calculó el promedio.

<Método para determinar la tasa de transmisión de oxígeno de una bolsa de esterilización>

Se determinó la tasa de transmisión de oxígeno de una bolsa de esterilización mediante el método isobárico descrito en la norma "JIS-K7126-2".

5

<Método para medir las concentraciones de oxígeno en un recipiente y una bolsa de esterilización>

Se midió la concentración de oxígeno pegando directamente la aguja de un medidor de oxígeno (RO-103, fabricado por Iijima Electronics Corporation) a la parte de caucho de un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas cerrado herméticamente mediante una tapa, por ejemplo, la parte de caucho del centro de la tapa. Se midió la concentración de oxígeno de una bolsa de esterilización insertando directamente la aguja de un medidor de oxígeno (RO-103, fabricado por Iijima Electronics Corporation) en una bolsa de esterilización de un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas.

10

15 <Método de medición de la concentración de peróxido de hidrógeno>

Se permitió que fluyera solución salina a través de la trayectoria de flujo de sangre de un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas a una velocidad de flujo de 200 ml/minuto y se tomaron muestras del primer efluente (100 ml). A partir del efluente, se tomó una muestra de 3 ml y se coloreó mediante el uso de instrumento Pack Test, WAK-H2O2 (fabricado por Kyoritsu Chemical-Check Lab. Corp.). Después de eso, se midió la concentración de peróxido de hidrógeno mediante el uso de un instrumento Digital Pack Test (fabricado por Kyoritsu Chemical-Check Lab. Corp.).

20

<Medición de la actividad lactato deshidrogenasa (LDH)>

25

Se desensambló un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas, se extrajo una membrana de fibras huecas. Se adhirió la membrana de fibras huecas con un adhesivo epoxídico a ambos extremos para obtener una longitud eficaz de 15 cm y un área de superficie interna de la membrana de fibras huecas de 50 mm² para preparar un minidispositivo de purificación sanguínea. Al minidispositivo de purificación sanguínea, se le suministraron 3 ml de solución salina (OTSUKA NORMAL SALINE, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) y se permitió que fluyera a una velocidad de flujo 0,6 ml/min al interior de una porción hueca de la membrana de fibras huecas para lavar.

30

Después de eso, se calentó sangre humana con heparina añadida (15 ml) hasta una temperatura de 37°C y se hizo circular en el minidispositivo de purificación sanguínea a una velocidad de flujo de 1,2 ml/min durante 4 horas. Tras la circulación, se lavaron cada uno de la porción hueca y el exterior del minidispositivo de purificación sanguínea con 10 ml de solución salina.

35

Se extrajo una membrana de fibras huecas del minidispositivo de purificación sanguínea lavado, se desmenuzó y se puso en un tubo Spitz para la medición de la actividad LDH, que se usó como muestra para la medición de la actividad LDH.

40

A continuación, se disolvió TritonX-100 (Nacalai Tesque Inc.) en una disolución de tampón fosfato (PBS) (Wako Pure Chemical Industries Ltd.) para obtener una disolución al 0,5% en volumen de TritonX-100/PBS. Se añadió esta disolución (0,5 ml) al tubo Spitz para la medición de la actividad LDH, se centrifugó (a 2700 rpm × 5 min) para sedimentar la membrana de fibras huecas en la disolución. Se llevó a cabo la extracción mientras se agitaba durante 60 minutos para destruir las células (principalmente plaquetas) unidas a la membrana de fibras huecas. De esta manera se extrajo LDH en las células. A partir del extracto, se tomó una alícuota (0,05 ml). A esto, se le añadieron adicionalmente una disolución de piruvato de sodio 0,6 mM (2,7 ml) y una disolución de nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) 1,277 mg/ml (0,3 ml) y se hicieron reaccionar. Se llevó a cabo adicionalmente la reacción a 37°C durante una hora. Se midió la absorbancia de la disolución de reacción a 340 nm.

45

50

De manera similar, se midió la absorbancia con respecto a la membrana de fibras huecas (blanco) que no se hizo reaccionar con sangre. Se calculó la diferencia en la absorbancia según la expresión de cálculo (1). Se dividió el valor obtenido mediante la expresión de cálculo (1) entre el área de superficie interna de la membrana de fibras huecas, en otras palabras, se determinó el valor obtenido según la expresión de cálculo (2) como actividad LDH.

55

$\Delta 340 \text{ nm} = \text{absorbancia de la muestra tras 60 minutos} - \text{absorbancia del blanco tras 60 minutos} \quad (1)$

60 $\text{Actividad LDH} = \Delta 340 \text{ nm} / \text{el área de superficie interna de la membrana de fibras huecas} \quad (2)$

Se evaluó que cuanto mayor es el valor obtenido mediante la expresión anterior (2), mayor es la cantidad de plaquetas unidas a la superficie interna de la membrana de fibras huecas. La actividad LDH de un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas se evaluó tal como sigue.

65

La actividad LDH es de 10 ($\Delta \text{abs} / \text{h} \cdot \text{m}^2$) o menos... ©

La actividad LDH es mayor de 10 ($\Delta\text{abs}/\text{h}\cdot\text{m}^2$ y 50 ($\Delta\text{abs}/\text{h}\cdot\text{m}^2$) o menos... ○

La actividad LDH es mayor de 50 ($\Delta\text{abs}/\text{h}\cdot\text{m}^2$) ... ×

<Medición de la capacidad antioxidante>

Se disolvió cloruro férrico hexahidratado en agua pura para preparar una disolución acuosa al 0,3% en p/v del mismo (cantidad (g) de soluto en la disolución (100 ml)). Se desensambló un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas y se extrajo una membrana de fibras huecas, se lavó con agua y se secó a vacío a 40°C. Se secó la membrana de fibras huecas (1 g) y se pesó una disolución de cloruro férrico acuosa (20 ml) en una botella de vidrio, se desespumó a 60 mmHg durante 10 minutos, se incubó mientras se agitaba a 30°C durante 4 horas (se redujo el ión de hierro (iii) mediante una vitamina liposoluble presente sobre la superficie de la membrana de fibras huecas y se convirtió en hierro (ii)). Se mezclaron la disolución acuosa (2,6 ml) incubada, etanol (0,7 ml) y una disolución acuosa al 0,5% p/v de 2,2'-dipiridiletanol (0,7 ml) preparada por separado y se incubaron mientras se agitaba a 30°C durante 30 minutos (el hierro (ii) y bipiridilo formaron un complejo y produjeron color).

Se midió la absorbancia de la disolución coloreada a 520 nm mediante un espectrómetro. En lugar de la membrana de fibras huecas, se sometió una disolución en etanol de una vitamina liposoluble de concentración conocida a la misma operación incluyendo incubación, una reacción de color y medición de la absorbancia para preparar una curva de calibración. Basándose en la curva de calibración, se obtuvo la capacidad antioxidante que presenta la membrana de fibras huecas (1 g) en cuanto a peso de la vitamina liposoluble.

Se evaluó la capacidad antioxidante en cuanto al peso de la vitamina liposoluble por la superficie interna de la membrana de fibras huecas (1 m²), tal como sigue.

La capacidad antioxidante es mayor de 15 (mg/m²) ... ○

La capacidad antioxidante es de 15 (mg/m²) o menos ... ×

<Medición de la capacidad antioxidante cuando se expone a luz fluorescente>

Se expuso un dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas a una lámpara fluorescente (tipo 40, FLR40S-N/M-X.36, fabricada por Panasonic Corporation) durante 300 horas. La distancia entre la lámpara fluorescente y la superficie del dispositivo de purificación sanguínea era de 120 cm y la iluminancia era de 500 (lx) (luminómetro: LUX Hi TESTER3421, fabricado por HIOKI). Se extrajo la membrana de fibras huecas expuesta a la luz, se lavó con agua y se secó a 40°C a vacío. Se pesaron la membrana de fibras huecas (1 g) secada y una disolución de cloruro férrico acuosa al 0,3% p/v (20 ml) en una botella de vidrio, se desespumó a 60 mmHg durante 10 minutos y se incubó mientras se agitaba a 30°C durante 4 horas (se redujo el ión de hierro (iii) mediante una vitamina liposoluble presente sobre la superficie de la membrana de fibras huecas y se convirtió en hierro (ii)). Se mezclaron la disolución acuosa (2,6 ml) incubada, etanol (0,7 ml) y una disolución acuosa al 0,5% p/v de 2,2'-dipiridiletanol (0,7 ml) preparada por separado y se incubaron mientras se agitaba a 30°C durante 30 minutos (el hierro (ii) y bipiridilo formaron un complejo y produjeron color).

Se midió la absorbancia de la disolución coloreada a 520 nm mediante un espectrómetro. En lugar de la membrana de fibras huecas, se sometió una disolución en etanol de una vitamina liposoluble de concentración conocida a la misma operación incluyendo incubación, una reacción de color y medición de la absorbancia para preparar una curva de calibración. Basándose en la curva de calibración, se obtuvo la capacidad antioxidante que presenta la membrana de fibras huecas (1 g) en cuanto a peso de la vitamina liposoluble.

Se evaluó la capacidad antioxidante cuando se expuso a luz fluorescente tal como sigue.

La capacidad antioxidante cuando se expone a luz fluorescente es mayor de 15 (mg/m²) ... ○

La capacidad antioxidante cuando se expone a luz fluorescente es de 15 (mg/m²) o menos ... ×

[Ejemplo 1]

Como disolución de hilatura para la producción de membranas, se disolvieron polisulfona (SOLVAY SPECIALTY POLYMERS, P-1700, parámetro de solubilidad δ 9,90) (17,5% en masa) y polivinilpirrolidona (BASF K90) (3,5% en masa) en N,N-dimetilacetamida (79,0% en masa) para preparar una disolución homogénea. La razón de mezclado de polivinilpirrolidona con respecto a polisulfona en la disolución de hilatura para la producción de membranas era del 17% en masa. La disolución de hilatura obtenida para la producción de membranas, que se mantuvo a 60°C, y un líquido interno de porción hueca que consistía en una mezcla de disolución de N,N-dimetilacetamida (58,1% en masa) y agua (41,9% en masa), se descargaron simultáneamente de una hilera anular doble, se hicieron pasar a través de un hueco de aire de 0,96 m, se empararon en un baño de coagulación que contenía agua (caliente) de

75°C, y se enrollaron a una velocidad de 80 m/minuto. Se cortó el haz de hilo enrollado y se lavó pulverizando agua caliente de 80°C con una ducha sobre la superficie cortada del haz de hilo durante dos horas para eliminar el disolvente residual en la membrana. Se puso la membrana adicionalmente en una sala de secado y se secó introduciendo vapor supercalentado de 180°C para obtener una membrana secada que tenía un contenido en humedad de menos del 1%.

Las cantidades de descarga de la disolución de hilatura para la producción de membranas y líquido interno de porción hueca se controlaron para obtener una membrana secada que tenía un grosor de 35 µm y un diámetro interno de 185 µm.

Se preparó un haz de membranas de fibras huecas para proporcionar un área de membrana eficaz de 1,5 m² cuando se integraron las membranas secadas en un dispositivo de purificación sanguínea, y luego se envasaron en una película de polietileno (PE), y se cargaron en un recipiente cilíndrico de polipropileno (grosor de 2,1 mm) que tenía boquillas de entrada y salida para un líquido y una tasa de transmisión de oxígeno de $1,3 \times 10^{-10}$ cm³·cm/(cm²·s·cmHg). Se incrustaron ambos extremos del mismo en una resina de uretano y se cortó la parte de uretano curada y se procesó para obtener el borde al que se expuso la membrana de fibras huecas. Se cerraron cada uno de ambos extremos con un tapón colector que tenía una boquilla de entrada (salida) de sangre. De esta manera, se ensambló un dispositivo de purificación sanguínea que tenía un área de superficie interna de la membrana de fibras huecas de 1,5 m².

En una disolución de isopropanol acuosa al 57% en masa, se disolvió α-tocoferol (calidad especial, Wako Pure Chemical Industries Ltd.) para preparar un líquido de recubrimiento al 0,54% en masa. Se suministró esta disolución desde una boquilla de entrada de sangre de un dispositivo de purificación sanguínea a 24°C a la superficie interna de la membrana de fibras huecas durante un minuto para poner el α-tocoferol en contacto con la superficie interna. Después de eso, se purgó aire para eliminar el líquido residual en la porción hueca. Entonces, se suministró aire seco, es decir, una atmósfera de isopropanol de 24°C, durante 30 minutos para secar y eliminar el disolvente. De esta manera, se inmovilizó α-tocoferol.

Se llevó a cabo una etapa de sustitución con nitrógeno en una caja de guantes llena de nitrógeno para reemplazar la atmósfera en el dispositivo de purificación sanguínea por nitrógeno y se cerraron todas las boquillas herméticamente.

La concentración de oxígeno dentro del recipiente, que se midió 20 días tras el reemplazo con nitrógeno, era del 8%. Inmediatamente después de eso, se esterilizó el dispositivo de purificación sanguínea con rayos γ a una dosis de 25 kGy.

[Ejemplo 2]

Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 2 excepto porque se llenó un recipiente cilíndrico de policarbonato (grosor: 2,0 mm) que tenía una tasa de transmisión de oxígeno de $1,1 \times 10^{-10}$ cm³·cm/(cm²·s·cmHg) con un haz de membranas de fibras huecas y porque se usó una disolución acuosa de α-tocoferol al 3,21% en masa (calidad especial, de Wako Pure Chemical Industries Ltd.) en isopropanol al 57% en masa como líquido de recubrimiento.

La concentración de oxígeno dentro del recipiente, que se midió 20 días tras el reemplazo con nitrógeno, era del 5%.

[Ejemplo 3]

Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 2 excepto porque se metió un dispositivo de purificación sanguínea en una bolsa de esterilización NP-5 (tasa de transmisión de oxígeno: $1,5 \times 10^{-15}$ cm³·cm/(cm²·s·cmHg), grosor: 0,78 µm) fabricada por ASAHIKASEI PAX CORPORATION.

La concentración de oxígeno dentro del recipiente, que se midió 20 días tras el reemplazo con nitrógeno, era del 2%.

[Ejemplo 4]

Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 2 excepto porque se llenó un recipiente cilíndrico de poli(tereftalato de etileno) (grosor: 2,1 mm) que tenía una tasa de transmisión de oxígeno de $1,5 \times 10^{-10}$ cm³·cm/(cm²·s·cmHg) con un haz de membranas de fibras huecas, y porque se usó una disolución acuosa de α-tocoferol al 0,11% en masa (calidad especial, Wako Pure Chemical Industries Ltd.) en isopropanol al 57% en masa como líquido de recubrimiento.

La concentración de oxígeno dentro del recipiente, que se midió 20 días tras el reemplazo con nitrógeno, era del 10%.

[Ejemplo 5]

5 Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 2 excepto porque se llevó a cabo una etapa de humectación en lugar de una etapa de reemplazo con nitrógeno llenando una trayectoria de flujo de sangre y una trayectoria de flujo de filtrado de un dispositivo de purificación sanguínea con una disolución acuosa que contenía piro-sulfito de sodio al 0,06% en masa como agente protector de la esterilización y carbonato de sodio al 0,03% en masa como agente de ajuste del pH, y porque se cerraron todas las boquillas herméticamente.

10 La concentración de oxígeno dentro del recipiente, que se midió 20 días tras el reemplazo con nitrógeno, era del 1% o menos.

[Ejemplo 6]

15 Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 2 excepto porque la concentración de oxígeno dentro del recipiente se midió un día tras el reemplazo con nitrógeno.

La concentración de oxígeno dentro del recipiente, que se midió un día tras el reemplazo con nitrógeno, era del 1%.

[Ejemplo 7]

20 Como disolución de hilatura para la producción de membranas, se disolvieron polietersulfona (4800 P, SUMITOMO CHEMICAL Co., Ltd.) (17,5% en masa), polivinilpirrolidona (K90, BASF) (3,5% en masa), trietilenglicol (TEG) (Mitsubishi Chemical Corporation) (31,2% en masa) y agua (1,0% en masa) en N,N-dimetilacetamida (46,8% en masa) para preparar una disolución homogénea. La razón de mezclado de polivinilpirrolidona con respecto a polietersulfona en la disolución de hilatura para la producción de membranas era del 20% en masa. La disolución de hilatura obtenida para la producción de membranas, que se mantuvo a 45°C, y un líquido interno de porción hueca, es decir, agua, se descargaron simultáneamente de una hilera anular doble, se hicieron pasar a través de un hueco de aire de 600 mm, se empararon en un baño de coagulación (DMAc:TEG:agua = 6:4:90) de 70°C, y se enrollaron a una velocidad de 60 m/minuto. Se cortó el haz de hilo enrollado y se lavó pulverizando agua caliente de 80°C con una ducha sobre la superficie cortada del haz de hilo durante dos horas para eliminar el disolvente residual en la membrana. Se puso la membrana adicionalmente en una sala de secado y se secó introduciendo vapor supercalentado de 180°C para obtener una membrana secada que tenía un contenido en humedad de menos del 1%.

35 Las cantidades de descarga de disolución de hilatura para la producción de membranas y líquido interno de porción hueca se controlaron para obtener una membrana secada que tenía un grosor de 35 μm y un diámetro interno de 185 μm .

40 Se sometió la membrana secada resultante al mismo método que en el ejemplo 1.

La concentración de oxígeno dentro del recipiente, que se midió 20 días tras el reemplazo con nitrógeno, era del 9%.

[Ejemplo 8]

45 Como disolución de hilatura para la producción de membranas, se disolvieron triacetato de celulosa (Daicel Chemical) (16,0% en masa), un copolímero de etileno-alcohol vinílico (EVAL EC-F100A, Kuraray Co., Ltd.) (3% en masa) que tenía un grado de saponificación del 99% y trietilenglicol (Mitsui Chemicals, Inc.) (24,3% en masa) en N-metil-2-pirrolidona (Mitsubishi Chemical Corporation) (56,7% en masa) a 145°C para preparar una disolución homogénea. La razón de mezclado del polímero de etileno-alcohol vinílico con respecto a triacetato de celulosa en la disolución de hilatura para producción de membranas era del 16%. La disolución de hilatura obtenida para la producción de membranas, que se mantuvo a 120°C, se descargó de una hilera anular doble; al mismo tiempo, se suministró aire para formar un hueco. Se descargó la disolución de hilatura de formación de fibras huecas de la hilera anular doble, se permitió que volara en el aire en una distancia de 300 mm, se empapó en un baño de coagulación que contenía agua (caliente) de 70°C y se enrolló a una velocidad de 80 m/minuto. Se cortó el haz de hilo enrollado y se lavó pulverizando agua caliente de 80°C con una ducha sobre la superficie cortada del haz de hilo durante dos horas para eliminar el disolvente residual en la membrana. Se puso la membrana adicionalmente en una sala de secado y se secó introduciendo vapor supercalentado de 180°C para obtener una membrana secada que tenía un contenido en humedad de menos del 1%.

60 Las cantidades de descarga de disolución de hilatura para la producción de membranas y líquido interno de porción hueca se controlaron para obtener una membrana secada que tenía un grosor de 35 μm y un diámetro interno de 185 μm .

65 Se preparó un haz de membranas de fibras huecas para proporcionar un área de membrana interna de la membrana de fibras huecas de 1,5 m² cuando se integraron las membranas secadas en un dispositivo de purificación sanguínea, y luego se envasaron en una película de polietileno (PE), y se cargaron en un recipiente cilíndrico de

5 polipropileno (grosor 2,2 mm) que tenía boquillas de entrada y salida para un líquido y una tasa de transmisión de oxígeno de $1,3 \times 10^{-10} \text{cm}^3 \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cmHg})$. Se incrustaron ambos extremos del mismo en una resina de uretano y se cortó la parte de uretano curada y se procesó para obtener un borde al que se expusieron las membranas de fibras huecas. Se cerraron cada uno de ambos extremos con un tapón colector que tenía una boquilla de entrada (salida) de sangre. De esta manera, se ensambló un dispositivo de purificación sanguínea.

10 Se suministró un líquido de recubrimiento que contenía el 65% en masa de glicerina, acetona (34,45% en masa) y α -tocoferol (calidad especial, Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (0,55% en masa) a partir de una boquilla de entrada de sangre de un dispositivo de purificación sanguínea a 24°C hacia la superficie interna de la membrana de fibras huecas durante un minuto para poner el α -tocoferol en contacto con la superficie interna. Después de eso, se purgó aire para eliminar el líquido residual en la porción hueca. Entonces, se suministró aire seco, es decir, una atmósfera de isopropanol, de 24°C durante 30 minutos para secar y eliminar el disolvente para inmovilizar el α -tocoferol.

15 Como etapa de humectación, se suministró una disolución acuosa que contenía piro-sulfito de sodio (0,06% en masa) como agente protector de la esterilización y carbonato de sodio (0,03% en masa) como agente de ajuste del pH a una trayectoria de flujo de sangre y una trayectoria de flujo de filtrado del dispositivo de purificación sanguínea y se cerraron todas las boquillas herméticamente.

20 La concentración de oxígeno en el recipiente, que se midió 20 días tras la humectación, era del 1% o menos. Inmediatamente después de eso, se esterilizó el dispositivo de purificación sanguínea con rayos γ a una dosis de 25 kGy.

[Ejemplo 9]

25 Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 1 excepto porque se llenó un recipiente cilíndrico de polipropileno (grosor: 1,2 mm) que tenía una tasa de transmisión de oxígeno de $1,8 \times 10^{-10} \text{cm}^3 \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cmHg})$ con un haz de membranas de fibras huecas.

30 La concentración de oxígeno dentro del recipiente, que se midió 20 días tras el reemplazo con nitrógeno, era del 10%.

[Ejemplo 10]

35 Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 1 excepto porque se llenó un recipiente cilíndrico de polipropileno (grosor: 3,3 mm) que tenía una tasa de transmisión de oxígeno de $1,0 \times 10^{-10} \text{cm}^3 \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cmHg})$ con un haz de membranas de fibras huecas.

La concentración de oxígeno dentro del recipiente, que se midió 20 días tras el reemplazo con nitrógeno, era del 6%.

40 [Ejemplo comparativo 1]

45 Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 1 excepto porque se usó un líquido de recubrimiento preparado disolviendo α -tocoferol (calidad especial, Wako Pure Chemical Industries Ltd.) (3,75% en masa) en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa.

La concentración de oxígeno dentro del recipiente, que se midió 20 días tras el reemplazo con nitrógeno, era del 8%.

[Ejemplo comparativo 2]

50 Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 1 excepto porque se llenó un recipiente cilíndrico de estireno-butadieno (grosor: 2,2 mm) que tenía una tasa de transmisión de oxígeno de $2,1 \times 10^{-10} \text{cm}^3 \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cmHg})$ con un haz de membranas de fibras huecas.

55 La concentración de oxígeno dentro del recipiente, que se midió 20 días tras el reemplazo con nitrógeno, era del 15%.

[Ejemplo comparativo 3]

60 Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 1 excepto porque se llenó un recipiente cilíndrico de polipropileno (grosor: 0,65 mm) que tenía una tasa de transmisión de oxígeno de $2,5 \times 10^{-10} \text{cm}^3 \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cmHg})$ con un haz de membranas de fibras huecas.

65 La concentración de oxígeno dentro del recipiente, que se midió 20 días tras el reemplazo con nitrógeno, era del 17%.

[Tabla 1]

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7
Cantidad (mg/m ²) de sustancia liposoluble sobre la superficie interna de membrana de fibras huecas	52	298	52	10	52	52	53
Tasa de transmisión de oxígeno (cm ³ ·cm/(cm ² ·s·cmHg)) del recipiente	1,3×10 ⁻¹⁰	1,1×10 ⁻¹⁰	1,3×10 ⁻¹⁰	1,5×10 ⁻¹⁰	1,3×10 ⁻¹⁰	1,3×10 ⁻¹⁰	1,3×10 ⁻¹⁰
Concentración de oxígeno (%) en el recipiente tras 20 días (un día en el ejemplo 6)	8	5	2	10	1 o menos	1	9
Absorbancia del cuerpo del recipiente a una longitud de onda de 350 nm	0,66	0,12	0,66	0,14	0,66	0,66	0,66
Concentración de peróxido de hidrógeno (ppm) en la disolución de descarga inicial (100 ml) cuando se hace pasar solución salina a su través	5 ppm	2 ppm	1 ppm	8 ppm	0 ppm	1 ppm	7 ppm
Tasa de transmisión de oxígeno (cm ³ ·cm/(cm ² ·s·cmHg)) de la bolsa de esterilización	Sin bolsa de esterilización	Sin bolsa de esterilización	1,5×10 ⁻¹⁵	Sin bolsa de esterilización	Sin bolsa de esterilización	Sin bolsa de esterilización	Sin bolsa de esterilización
Actividad lactato deshidrogenasa (LDH) (Δabs/h·m ²)	13 ○	43 ○	9 ⊙	16 ○	7 ⊙	11 ○	15 ○
Capacidad antioxidante (mg/m ²)	46 ○	136 ○	49 ○	36 ○	57 ○	54 ○	44 ○
Capacidad antioxidante (mg/m ²) cuando se expone a luz fluorescente	32 ○	64 ○	35 ○	19 ○	42 ○	39 ○	29 ○

[Tabla 2]

5

	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
Cantidad (mg/m ²) de sustancia liposoluble sobre la superficie interna de membrana de fibras huecas	18	52	52	350	52	52
Tasa de transmisión de oxígeno (cm ³ ·cm/(cm ² ·s·cmHg)) del recipiente	1,3×10 ⁻¹⁰	1,8×10 ⁻¹⁰	1,0×10 ⁻¹⁰	1,3×10 ⁻¹⁰	2,1×10 ⁻¹⁰	2,5×10 ⁻¹⁰
Concentración de oxígeno (%) en el recipiente tras 20 días	1 o menos	10	6	8	15	17
Absorbancia del cuerpo del recipiente a una longitud de onda de	0,84	0,36	1,00	0,66	0,32	0,26

350 nm						
Concentración de peróxido de hidrógeno (ppm) en la disolución de descarga inicial (100 ml) cuando se hace pasar solución salina a su través	8 ppm	10 ppm	4 ppm	8 ppm	15 ppm	17 ppm
Tasa de transmisión de oxígeno (cm ³ ·cm/(cm ² ·s·cmHg)) de la bolsa de esterilización	Sin bolsa de esterilización	Sin bolsa de esterilización	Sin bolsa de esterilización	Sin bolsa de esterilización	Sin bolsa de esterilización	Sin bolsa de esterilización
Actividad lactato deshidrogenasa (LDH) (Δabs/h·m ²)	45 ○	14 ○	12 ○	209 x	67 x	62 x
Capacidad antioxidante (mg/m ²)	37 ○	47 ○	45 ○	112 ○	12 x	13 x
Capacidad antioxidante (mg/m ²) cuando se expone a luz fluorescente	30 ○	27 ○	40 ○	99 ○	9 x	10 x

Aplicabilidad industrial

5 El dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas de la presente invención tiene aplicabilidad industrial en una terapia de purificación sanguínea.

Lista de signos de referencia

- 10 1 Membrana de fibras huecas para el tratamiento de sangre
- 1a Primera trayectoria de flujo
- 2 Recipiente cilíndrico
- 15 2a, 2b Puerto
- 3a, 3b Resina de sellado
- 20 6a, 6b Boquilla
- 7a Tapón colector
- 8 Espacio interno en el colector
- 25 10 Dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas
- 11 Segunda trayectoria de flujo
- 30 Fa Dirección de flujo de fluido 1 (por ejemplo, líquido de diálisis)
- Fb Dirección de flujo de fluido 2 (por ejemplo, sangre)

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas obtenido llenando un recipiente (2) con una membrana (1) de fibras huecas,
- 5 en el que la membrana (1) de fibras huecas comprende un polímero hidrófobo, un polímero hidrófilo y una vitamina liposoluble,
- 10 en el que la vitamina liposoluble se selecciona del grupo que consiste en vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K y ubiquinona,
- 15 y en el que la cantidad de la vitamina liposoluble en la superficie interna de la membrana (1) de fibras huecas es de 10 mg/m² o más y 300 mg/m² o menos determinada tal como se define en la descripción
- caracterizado porque el material del recipiente (2) se selecciona del grupo que consiste en una resina de cloruro de vinilo, una resina de policarbonato, una resina de ABS, una resina acrílica, una resina de poliéster, una resina de poliolefina, una resina de polisulfona, una resina de poli(óxido de fenileno) y una resina de poliacetal
- 20 y porque la tasa de transmisión de oxígeno del recipiente (2) es de $1,8 \times 10^{-10} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot 1330 \text{ Pa})$ ($\text{cm}^3 \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cmHg})$) o menos determinada tal como se define en la descripción.
2. Dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas según la reivindicación 1, en el que la absorbancia del cuerpo del recipiente (2) a una longitud de onda de 350 nm, determinada tal como se describe en la descripción, es de 0,35 o más y 2,00 o menos.
- 25 3. Dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas según la reivindicación 1 ó 2, en el que la concentración de peróxido de hidrógeno de un efluente inicial (100 ml) cuando se hace pasar solución salina a su través, determinada tal como se describe en la descripción, es de 10 ppm o menos.
- 30 4. Dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas está alojado en una bolsa de esterilización que tiene una tasa de transmisión de oxígeno de $1,5 \times 10^{-10} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot 1330 \text{ Pa})$ ($\text{cm}^3 \cdot \text{cm}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{cmHg})$) o menos.
- 35 5. Dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el polímero hidrófobo tiene un parámetro de solubilidad δ (cal/cm^3)^{1/2}, determinado tal como se describe en la descripción, de 13 o menos.
- 40 6. Dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el polímero hidrófobo es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en polisulfona, polietersulfona y triacetato de celulosa.
- 45 7. Dispositivo de purificación sanguínea de membrana de fibras huecas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona.

[Figura 1]

