



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 342 151**

51 Int. Cl.:  
**B01D 65/02** (2006.01)  
**A61L 2/08** (2006.01)  
**A61M 1/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01999421 .9**  
96 Fecha de presentación : **03.12.2001**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1339481**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2003**

54 Título: **Uso de una solución acuosa de glicerol para preservar las características funcionales de membranas semipermeables húmedas destinadas al tratamiento de la sangre o del plasma.**

30 Prioridad: **08.12.2000 FR 00 16007**

73 Titular/es: **GAMBRO INDUSTRIES S.A.S.**  
**7, avenue Lionel Terray**  
**69330 Meyzieu, FR**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.07.2010**

72 Inventor/es: **Thomas, Michel**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.07.2010**

74 Agente: **Mir Plaja, Mireia**

ES 2 342 151 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

Uso de una solución acuosa de glicerol para preservar las características funcionales de membranas semipermeables húmedas destinadas al tratamiento de la sangre o del plasma.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de aparatos para el tratamiento de la sangre o del plasma por circulación extracorpórea que comprenden una membrana semipermeable húmeda.

10 Dentro del conjunto de este texto se entiende por membrana semipermeable húmeda una membrana semipermeable plana o un haz de fibras huecas semipermeables que contiene al menos un 40% en peso de agua, referido al peso de la membrana semipermeable. Igualmente, dentro del conjunto de este texto se entiende por aparato un aparato para el tratamiento de la sangre o del plasma por circulación extracorpórea que comprende, de una manera general, dos compartimentos separados por una membrana semipermeable, provistos cada uno de dos accesos, estando un primer compartimento destinado a la circulación de la sangre o del plasma del paciente, y estando un segundo compartimento destinado a la circulación de líquido usado. Los dos compartimentos del aparato están, además, separados por la masa de encapsulación, hecha a base de una composición adhesiva apropiada y destinada a formar, según el caso:

20 - un tabique cilíndrico de separación de los dos compartimentos de un aparato cuya membrana está constituida por un haz de fibras huecas;

- o una junta estanca en un aparato que comprende una membrana plana.

25 Se utilizan aparatos para el tratamiento de la sangre o del plasma por circulación extracorpórea en diversas aplicaciones médicas o paramédicas tales como el tratamiento de la insuficiencia renal mediante diálisis o hemofiltración, la plasmaféresis y la aféresis con finalidad terapéutica y no terapéutica, la oxigenación de la sangre, la inmunodepuración, etc.

30 La presente invención se refiere igualmente al uso de una solución acuosa de glicerol para limitar los riesgos de fuga y las variaciones de las características funcionales de las estructuras de material polímero semipermeables y húmedas, y en particular para limitar las variaciones de la permeabilidad hidráulica de las membranas semipermeables húmedas, dentro de un intervalo de valores aceptables después de haber sido los aparatos que comprenden estas membranas sometidos a una temperatura de menos de 0°C durante un periodo de tiempo que puede ir de un día a más de un mes. Por ejemplo, esto puede producirse durante las estaciones frías, al tener lugar el transporte de los aparatos en medios de transporte insuficientemente calefactados o no calefactados. En estas condiciones, se han observado diversos tipos de daños: en la mayor parte de los casos, una ondulación de las membranas semipermeables que es debida a su alargamiento y va asociada a:

40 - una importante disminución de la permeabilidad hidráulica que puede ser igual o superior al 20% de la permeabilidad hidráulica inicial, o bien

45 - una pérdida de integridad del aparato resultante de la aparición de agujeros en las membranas semipermeables y/o de las desenscoladuras en la superficie de contacto entre las membranas semipermeables y las masas de encapsulación y/o de las fisuraciones en las masas de encapsulación, conduciendo generalmente estos daños a fugas de líquido entre los dos compartimentos.

50 A fin de evitar la aparición de daños en los aparatos que comprenden membranas semipermeables húmedas, al ser los mismos expuestos a temperaturas de menos de 0°C, e igualmente a fin de impedir el crecimiento de las bacterias y los mohos, se ha propuesto en la solicitud de patente japonesa N° 6926838 (KOKAI = sin examinar) llenar los aparatos o mojar la membrana semipermeable con ayuda de una solución acuosa que contenga de un 20 a un 80% en peso de glicerol (y preferiblemente de un 30 a un 70%) y que contenga de un 5 a un 40% en peso de un alcohol alifático.

55 Los alcoholes alifáticos que se recomiendan en esta solicitud son el metanol, el etanol, el propanol y el isopropanol, que presentan el inconveniente de ser muy inflamables. Pero los aparatos así tratados no pueden ser esterilizados mediante irradiación gamma puesto que esta esterilización energética conduce a la transformación de los alcoholes alifáticos precipitados en productos tales como aldehídos, que son tóxicos a las concentraciones que se alcanzan tras esta transformación.

60 La solución que se propone en esta solicitud no es, en consecuencia, deseable en las aplicaciones médicas.

Además, la solicitud de patente japonesa N° 6926838 enseña que una concentración de glicerol inferior a un 20% en peso en la solución acuosa reivindicada no permite impedir la congelación de esta solución.

65 Es conocida (US-A-4609728) la técnica de fabricar membranas semipermeables secas impregnadas con glicerol a fin de protegerlas de las radiaciones al ser efectuada la esterilización mediante irradiación gamma y de evitar pérdidas de permeabilidad hidráulica. Desde luego no se constatan en este caso daños para estas membranas al ser las mismas

## ES 2 342 151 T3

expuestas a temperaturas de menos de 0°C, debido al hecho de que la cantidad de agua que las mismas encierran es muy pequeña o nula.

5 Es igualmente conocida la técnica de conservar en estado húmedo ciertas membranas semipermeables impregnándolas con soluciones acuosas concentradas de glicerol (con al menos un 40% en peso de glicerol), pues si no dichas membranas perderían irreversiblemente su permeabilidad hidráulica así como sus características mecánicas y de-  
drían, en consecuencia, inutilizables en las aplicaciones médicas. De entre las membranas semipermeables que son conservadas en estado húmedo, pueden citarse las que son de poliacrilonitrilo.

10 Clásicamente, antes de su uso, los aparatos para el tratamiento extracorpóreo de la sangre o del plasma son desgasificados y enjuagados con una solución acuosa de cloruro sódico, estéril y apirógena. En el caso de los aparatos que comprenden membranas semipermeables secas e impregnadas con glicerol o membranas semipermeables húmedas impregnadas con soluciones acuosas concentradas de glicerol, se recomienda prolongar la etapa de enjuague para  
15 eliminar las burbujas de aire aprisionadas en el conducto interno de las membranas que tienen la forma de un haz de fibras. Además, en razón de los altos contenidos de glicerol en las membranas, puede ser a veces necesario golpetear los aparatos para favorecer la desgasificación.

El glicerol es además conocido por sus propiedades anticongelantes. Pero para hacer que el punto de congelación del agua baje varios grados (Celsius) son necesarias elevadas concentraciones de glicerol, como puede constatarse al  
20 proceder a la lectura de la tabla siguiente, en la cual se ha indicado la temperatura de congelación de una solución acuosa de glicerol en función de la cantidad de glicerol presente en la solución. Estos datos numéricos están sacados de la obra titulada "Handbook of Chemistry and Physics", 65ª edición, CRC Press, 1975, página D-235.

25

% de glicerol en la solución acuosa (en peso)	descenso de la temperatura de congelación del agua (en °Celsius)
0 , 5 0	0 , 0 7 2
1 , 0 0	0 , 1 8 0
2 , 0 0	0 , 4 1 1
3 , 0 0	0 , 6 2 7
4 , 0 0	0 , 8 4 9
5 , 0 0	1 , 0 7 8
6 , 0 0	1 , 3 1 6
7 , 0 0	1 , 5 6 1
8 , 0 0	1 , 8 1 1
9 , 0 0	2 , 0 6 4
1 0 , 0 0	2 , 3 2 3
1 2 , 0 0	2 , 8 8 0
1 4 , 0 0	3 , 4 6 9
1 6 , 0 0	4 , 0 9 4
1 8 , 0 0	4 , 7 5 6
2 0 , 0 0	5 , 4 6
2 4 , 0 0	7 , 0 1
2 8 , 0 0	8 , 7 7
3 2 , 0 0	1 0 , 7 4
3 6 , 0 0	1 2 , 9 6
4 0 , 0 0	1 5 , 5 0

65

## ES 2 342 151 T3

De manera sorprendente, el depositante ha descubierto que es posible limitar los riesgos de fuga y las variaciones de la permeabilidad hidráulica de un aparato para el tratamiento extracorpóreo de la sangre o del plasma que comprende dos compartimentos, un compartimento destinado a la circulación de la sangre o del plasma, y un compartimento destinado a la circulación de líquido usado, separados por una membrana semipermeable húmeda, cuando este aparato es sometido a una temperatura inferior a 0°C, y por ejemplo de -18°C, durante un periodo de tiempo variable que puede ir de un día a más de un mes, si este aparato presenta, antes y después de la esterilización, las tres características técnicas siguientes:

- la membrana está impregnada con una solución acuosa de glicerol;
- la solución acuosa del glicerol contiene de un 7 a un 15% en peso de glicerol y está exenta de compuestos químicos tóxicos;
- los dos compartimentos están purgados de la solución acuosa de glicerol.

La solución puesta a punto dentro del marco de la presente invención para mejorar la resistencia al frío (a una temperatura inferior a 0°C, y por ejemplo igual a -18°C) de los aparatos para el tratamiento extracorpóreo de la sangre o del plasma que comprenden una membrana semipermeable húmeda, conduce a la obtención de un resultado que es del todo sorprendente a la luz de los conocimientos aportados por el estado de la técnica precitado.

En efecto, la solución acuosa según la presente invención, utilizada para impregnar la membrana semipermeable, contiene una pequeña cantidad de glicerol, de un 7 a un 15% en peso referido al peso total de la solución, y preferiblemente de un 8 a un 12% en peso, siendo estas cantidades consideradas insuficientes por el estado de la técnica precitado, y en particular por la solicitud de patente japonesa N° 6296838 (KOKAI), y apareciendo los datos precitados en la obra titulada "Handbook of Chemistry and Physics".

Gracias a la invención, las temperaturas a las cuales un aparato puede ser sometido sin aparición de fugas entre los compartimentos o sin una importante variación de la permeabilidad hidráulica pueden alcanzar los -20°C, y pueden ser incluso un poco inferiores a -20°C, cuando se utiliza una solución acuosa de glicerol que contiene de un 10 a un 15% en peso de glicerol.

La invención presenta además varias ventajas importantes: en primer lugar, la membrana impregnada con la solución acuosa de glicerol que contiene de un 7 a un 15% en peso de glicerol no es dañada por una esterilización muy energética, como la esterilización mediante irradiación gamma; en segundo lugar, el empleo del aparato por parte del usuario es exactamente idéntico al de cualquier aparato del mismo tipo, siendo además el aparato fácil de manipular debido al hecho de que sus dos compartimentos están purgados, y fácil de enjuagar antes del uso, en comparación con un aparato del mismo tipo que comprenda una membrana glicerolada (con al menos un 40% en peso de glicerol referido al peso de la membrana); en tercer lugar, las características (hemocompatibilidad, capacidad de transferencia difusiva y convectiva, capacidad de adsorción proteica) del aparato sometido a una temperatura inferior a 0°C, por ejemplo igual a -10°C o a -18°C, durante un periodo de tiempo variable que puede ir de un día a más de un mes, no se ven alteradas de manera significativa si se las compara con las de un aparato igual conservado a una temperatura ambiente superior a 0°C.

Ventajosamente, la cantidad mínima de solución acuosa de glicerol representa un 50% en peso referido al peso total de la membrana semipermeable.

Según la invención, la solución acuosa de glicerol está exenta de compuestos químicos que son tóxicos o devienen tóxicos tras una esterilización energética del tipo de la realizada mediante irradiación gamma. En particular, la solución acuosa de glicerol está exenta de alcoholes alifáticos monohídricos tales como el metanol, el etanol, el propanol y el isopropanol. Igualmente, la solución acuosa de glicerol está exenta de compuestos químicos tóxicos pero conocidos por sus propiedades anticongelantes, como es por ejemplo el etilenglicol.

En cambio, la solución acuosa de glicerol puede comprender uno o varios compuestos químicos destinados a tratar la membrana semipermeable en la masa o en superficie para mejorar su biocompatibilidad. Pueden citarse a título de ejemplo las polietileniminas (PEI), las polivinilpirrolidonas (PVP) y los polietilenglicoles (PEG).

No es decisiva la naturaleza química de la membrana semipermeable del aparato según la invención. Dicha membrana semipermeable puede estar hecha, por ejemplo, a base de poliacrilonitrilo, polimetacrilato de metilo, polisulfona, polietersulfona, celulosa o poliamida.

La presente invención les conviene más particularmente a los aparatos que comprenden una membrana semipermeable que debe ser conservada en estado húmedo, como las membranas de poliacrilonitrilo o las membranas de polimetacrilato de metilo.

Ventajosamente, la membrana semipermeable es una membrana plana o un haz de fibras huecas constituida(o) por al menos un polímero que es un homopolímero o un copolímero de acrilonitrilo, siendo este polímero preferiblemente

## ES 2 342 151 T3

electronegativo. A título de ejemplo de copolímero de acrilonitrilo que es conveniente para la presente invención, pueden citarse:

- 1) un copolímero de acrilonitrilo y de al menos un monómero aniónico o anionizable que encierra, dado el caso, unidades provenientes de al menos otro monómero con insaturación olefínica capaz de ser copolimerizado con el acrilonitrilo, o bien
- 2) un copolímero de acrilonitrilo y de al menos un monómero aniónico o anionizable y de al menos un monómero no iónico y no ionizable.

Algunos de estos compuestos macromoleculares, así como los distintos monómeros que son susceptibles de ser considerados como materias primas y su fabricación, están descritos en la patente americana N° 4.545.910 concedida de nuevo con el N° Re.34239.

De entre estos compuestos macromoleculares, han sido definidos anteriormente en (1) aquéllos con los cuales es particularmente bien adaptado el aparato médico según la invención. En particular, la invención es particularmente conveniente para los compuestos para los cuales el comonómero aniónico o anionizable es olefínicamente insaturado y portador de grupos aniónicos elegidos de entre los miembros del grupo que consta de grupos sulfonato, carboxilo, fosfato, fosfonato y sulfato, y aun más particularmente, cuando este comonómero es el metalilsulfonato sódico. Esta membrana, que es fabricada por la sociedad HOSPAL y conocida bajo el nombre comercial AN69, debe ser conservada en estado húmedo y contiene generalmente del orden de un 70% en peso de agua.

Por supuesto, la precisa naturaleza del contraión de los grupos aniónicos no es esencial para el buen funcionamiento de la invención.

De entre los monómeros con insaturación olefínica que son capaces de ser copolimerizados con el acrilonitrilo, pueden citarse los acrilatos de alquilo, y en particular, el acrilato de metilo.

La presente invención es igualmente conveniente para los aparatos que comprenden una membrana semipermeable tratada en la masa o en superficie para mejorar su biocompatibilidad [para que no se produzcan o bien se produzcan a niveles relativamente benignos las reacciones (en particular la coagulación) que se producen cuando la sangre entra en contacto con un material foráneo].

A título de ejemplo pueden citarse:

- el aparato descrito en la solicitud de patente europea N° 0 801 953, que comprende una membrana semipermeable constituida por al menos un polímero electronegativo, en particular un poliacrilonitrilo del tipo de los descritos anteriormente, tratada en la masa con un agente catiónico y antiproteasa, y preferiblemente con mesilato de nafamostat;
- el aparato descrito en la solicitud de patente europea N° 0 925 826, que comprende una membrana semipermeable hecha a base de poliacrilonitrilo portador de cargas negativas fijas, tratada con un polímero neutro tal como las polivinilpirrolidonas (PVP) y los polietilenglicoles (PEG), o con un polímero catiónico tal como las polietileniminas (PEI).

La invención tiene por objeto un procedimiento para limitar los riesgos de fuga y las variaciones de la permeabilidad hidráulica de un aparato para el tratamiento extracorpóreo de sangre o de plasma que es sometido a una temperatura inferior a 0°C, comprendiendo este aparato dos compartimentos, un compartimento destinado a la circulación de la sangre o del plasma, y un compartimento destinado a la circulación de líquido usado, separados por una membrana semipermeable húmeda, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

- preparar una solución acuosa de glicerol que contenga de un 7 a un 15% en peso de glicerol y esté exenta de compuestos químicos tóxicos antes o después de una esterilización energética del tipo de la que se realiza mediante irradiación gamma;
- poner a la solución acuosa de glicerol en contacto con la membrana semipermeable;
- purgar el aparato de la solución acuosa de glicerol;
- esterilizar el aparato.

Según las variantes de ejecución del procedimiento según la invención, se pone a la solución acuosa de glicerol en contacto con la membrana semipermeable haciendo circular esta solución:

- en el compartimento destinado a la circulación de la sangre o del plasma,

## ES 2 342 151 T3

- o en el compartimento destinado a la circulación del líquido usado,
- o en el compartimento destinado a la circulación de la sangre o del plasma y en el compartimento destinado a la circulación del líquido usado.

5

Según otras variantes de ejecución del procedimiento según la invención:

- la solución acuosa de glicerol contiene de un 8 a un 12% en peso de glicerol,
- y/o la solución acuosa de glicerol contiene uno o varios compuestos químicos destinados a tratar la membrana semipermeable en la masa o en superficie para mejorar su biocompatibilidad, y preferiblemente un compuesto químico elegido de entre las polietileniminas (PEI); y en cuanto a la cantidad de estos compuestos químicos a prever en la solución acuosa de glicerol, puede por ejemplo hacerse referencia a las condiciones operacionales que se detallan en la solicitud de patente europea N° 0 925 826.

10

15

En el caso en el que la membrana es tratada en la masa o en superficie para mejorar su biocompatibilidad, el procedimiento según la invención puede ser puesto en ejecución con las etapas de:

20

- preparar una solución que contenga uno o varios compuestos químicos destinados a mejorar la biocompatibilidad de la membrana;
- poner esta solución en contacto con la superficie de la membrana destinada a ser puesta en contacto con la sangre o con el plasma;
- montar los distintos componentes del aparato, y en particular montar la membrana en una caja y realizar las conteras de esta caja, si este montaje no ha sido realizado antes de las dos primeras etapas precitadas;
- preparar una solución acuosa de glicerol que contenga de un 7 a un 15% en peso de glicerol y esté exenta de compuestos químicos tóxicos antes o después de una esterilización energética del tipo de la que se realiza mediante irradiación gamma;
- poner a la solución acuosa de glicerol en contacto con la membrana semipermeable;
- purgar el aparato de la solución acuosa de glicerol;
- esterilizar el aparato.

25

30

35

40

De ser necesario, antes de poner a la solución acuosa de glicerol en contacto con la membrana semipermeable, se enjuaga la membrana con agua o una solución acuosa, como por ejemplo una solución acuosa de cloruro sódico, a fin de eliminar cierto(s) compuesto(s) químico(s) presente(s) temporalmente en la membrana, que son útiles para su fabricación y/o su conservación. Éste es por ejemplo el caso de la membrana AN69, en cuya fabricación y conservación debe intervenir el uso de glicerol: En la práctica, la membrana AN69 es conservada en estado húmedo, y para hacerlo es glicerizada por impregnación en una mezcla de agua y glicerol hecha en la mayoría de los casos en una proporción ponderal correspondiente a 40/60. Dentro del marco de la presente invención, la membrana debe por consiguiente ser desglicerizada antes de ser impregnada con la solución acuosa de glicerol que contiene de un 7 a un 15% en peso de glicerol. La operación de enjuague a fin de desglicerizar la membrana AN69 se realiza poniendo en contacto con la membrana AN69 agua o una solución acuosa, como por ejemplo una solución acuosa de cloruro sódico. En el caso en el que la membrana AN69 está en forma de un haz de fibras huecas, la operación de enjuague se realiza preferiblemente haciendo circular agua o una solución acuosa de cloruro sódico en el compartimento destinado a la circulación de la sangre o del plasma.

45

50

55

Otras características y ventajas de la invención quedarán de manifiesto al proceder a la lectura de los ejemplos que se dan a continuación. Se hará igualmente referencia a los dibujos adjuntos, en los cuales:

- la figura 1 representa una vista en sección longitudinal esquemática de un dializador de fibras huecas;

60

- la figura 2 representa el efecto de la cantidad de glicerol de la solución acuosa utilizada para impregnar la membrana AN69 en la aparición de fugas entre los compartimentos de dializadores almacenados a -10°C;

- la figura 3 representa el efecto de la cantidad de glicerol de la solución acuosa utilizada para impregnar la membrana AN69 en la permeabilidad hidráulica de dializadores almacenados a -10°C.

65

## Ejemplos

Para ilustrar la invención se ha utilizado un tipo particular de aparato para el tratamiento extracorpóreo de la sangre que es utilizado para paliar la insuficiencia renal.

5 El tipo de aparato utilizado en los ejemplos es un hemodializador/hemofiltro que comprende clásicamente dos compartimentos separados por una membrana semipermeable. Un primer compartimento está destinado a ser conectado por medio de una línea de toma y de una línea de restitución al circuito vascular del paciente, mientras que el segundo compartimento tiene una entrada eventualmente conectada a una fuente de líquido de diálisis (tratamiento  
10 por hemodiálisis y hemodiafiltración) y una salida conectada a una evacuación de líquido usado (dializado usado y/o ultrafiltrado). La membrana es elegida para permitir las transferencias difusivas y/o convectivas de los desechos del metabolismo desde el compartimento de la sangre hacia el compartimento para líquido usado. La membrana puede fabricarse en forma de una membrana plana o de un haz de fibras huecas. Un dializador de membrana plana comprende una banda de membrana plana plegada en acordeón, estando una placa interpuesta introducida en todos los pliegues  
15 que se abren a un mismo lado. Como puede verse en la figura 1, un dializador de fibras huecas comprende un haz de fibras huecas 1 que está dispuesto en una caja tubular 2 donde queda sujetado en sus dos extremos por un disco de cola 3, 4. Además de unir las fibras unas a otras, los discos de cola 3, 4 tienen la función de delimitar dentro de la caja tubular 2 un compartimento estanco al cual dan acceso dos tubuladuras 5, 6 que son perpendiculares al eje geométrico de la caja 2. En cada extremo de la caja 2 está fijada una contera 7, 8 que comprende una tubuladura axial de acceso  
20 9, 10. Las dos tubuladuras 9, 10 son simétricas. El compartimento de la sangre de este aparato está constituido por el espacio interior delimitado entre cada disco de cola 3, 4 y la contera 8, 9 que cierra el correspondiente extremo de la caja tubular 2, y por el interior de las fibras huecas.

La membrana semipermeable de los dializadores ejemplificados es una membrana AN69 realizada en forma de un  
25 haz de fibras huecas.

Se recuerdan brevemente las etapas principales de la fabricación de una fibra hueca de AN69. Se prepara una mezcla de polímero que contiene un 35% en peso de un copolímero de acrilonitrilo y metalilsulfonato sódico, un 52%  
30 en peso de dimetilformamida (DMF) y un 13% en peso de glicerol. La mezcla de polímero es calentada a 130°C y es extrusionada en una hilera que tiene dos boquillas concéntricas, inyectándose nitrógeno en la boquilla interna para formar el lumen de la fibra hueca. En contacto con el aire ambiente (a aproximadamente 20-25°C), la fibra de gel termorreversible que sale de la hilera es sede de una inversión de fase térmica. La fibra pasa a continuación a un baño de agua en el cual el disolvente (DMF) (DMF = dimetilformamida) que se encuentra en la fibra es sustituido por agua. La fibra es a continuación sumergida en agua caliente a 95°C, donde es estirada del orden de cuatro veces. Sigue una  
35 fase de estabilización en agua caliente a 95°C. Por último, la fibra es glicerolada con una mezcla de agua/glicerol según la proporción ponderal de 40/60.

En los ejemplos que se dan a continuación, los dializadores sometidos a ensayo son dializadores (nombre comercial  
40 NEPHRAL 300, fabricado por la HOSPAL INDUSTRIE, Francia) que están equipados con un haz de fibras huecas AN69 de una superficie útil de 1,3 m<sup>2</sup>.

Según la invención, para limitar los riesgos de fuga y las variaciones de la permeabilidad hidráulica de estos  
45 dializadores al ser los mismos sometidos a una temperatura inferior a 0°C, que puede llegar a ser de -20°C, se impregna la membrana semipermeable con una solución de agua desmineralizada y glicerol que contiene de un 7 a un 15% en peso de glicerol, estando esta solución exenta de compuestos químicos tóxicos o susceptibles de devenir tóxicos tras una esterilización energética como la esterilización por irradiación gamma. Se realiza esta etapa de impregnación tras el montaje del aparato como el representado en la figura 1, tras la eliminación de la glicerina que es necesaria para la  
50 fabricación de la membrana AN69 y antes de la esterilización.

Preferiblemente, se impregna la membrana semipermeable haciendo que la solución acuosa de glicerol circule en  
55 el compartimento de la sangre. Para hacer esto, se conecta una de las tubuladuras 9 (10) del circuito de la sangre a un recipiente que contiene la solución acuosa de glicerol, se conecta la otra tubuladura de acceso 10 (9) a un recipiente de recogida vacío, y se provoca la circulación de la solución acuosa de glicerol en el compartimento de la sangre, dado el caso.

En los ejemplos 3 a 6 que se dan a continuación, las precisas condiciones de la impregnación y de las etapas  
siguientes son las siguientes:

- 60 1) circulación en el compartimento de la sangre (que comprende el interior de las fibras) de 1 litro de agua (a razón de un caudal de 200 ml/min.) a fin de enjuagar la membrana semipermeable, y en particular a fin de eliminar la glicerina que es útil en la fabricación de la membrana;
- 2) circulación en el compartimento de la sangre de 2 litros de una solución de glicerol en agua desmineralizada que contiene, según el caso, un 5, un 10 o un 15% másico de glicerol, a razón de un caudal de 250 ml/min.;
- 65 3) purga con aire de los compartimentos de los dializadores durante aproximadamente 30 segundos aplicando una presión de aire de 5.10<sup>4</sup> Pa (0,5 bares) en el compartimento destinado a la circulación de líquido usado y una presión de aire de 3.10<sup>4</sup> Pa (0,3 bares) en el compartimento destinado a la circulación de la sangre;

## ES 2 342 151 T3

4) cierre hermético de las tubuladuras de acceso 5, 6, 9, 10 con tapones;

5) esterilización por irradiación gamma (25-36 kGy).

5  
Ejemplos 1 a 5

Evaluación de la permeabilidad hidráulica y de la estanqueidad de dializadores NEPHRAL 300 en función del tiempo de almacenamiento en un recinto ajustado a la temperatura de -10°C.

10 Se han evaluado en los ejemplos 1 a 5 5 grupos que comprenden cada uno 10 dializadores NEPHRAL 300. La tabla siguiente indica las características que diferencian a los distintos grupos de dializadores.

Ejemplos	Características particulares
1 (testigo Nº 1)	Los 10 dializadores NEPHRAL 300 son desglicerizados, no tratados con una solución acuosa de glicerol y almacenados a una temperatura ambiente del orden de 20°C.
2 (testigo Nº 2)	Los 10 dializadores NEPHRAL 300 son desglicerizados, no tratados con una solución acuosa de glicerol y almacenados a una temperatura de -10°C.
3	Los 10 dializadores NEPHRAL 300 son desglicerizados, tratados con una solución acuosa que contiene un 5% en peso de glicerol y almacenados a -10°C.
4	Los 10 dializadores NEPHRAL 300 son desglicerizados, tratados con una solución acuosa que contiene un 10% en peso de glicerol y almacenados a -10°C.
5	Los 10 dializadores NEPHRAL 300 son desglicerizados, tratados con una solución acuosa que contiene un 15% en peso de glicerol y almacenados a -10°C.

45 En los ejemplos 3, 4 y 5, la solución acuosa de glicerol representa aproximadamente un 70% en peso de la membrana.

El porcentaje en peso de glicerol en cada membrana de los dializadores de los ejemplos 3, 4 y 5 es respectivamente del orden de un 3,5%, un 7% y un 10,5%.

50 La permeabilidad hidráulica de los dializadores de los ejemplos 1 a 5 ha sido medida tras 7 días, 14 días y 28 días de almacenamiento, según el caso a -10°C o a temperatura ambiente del orden de 20°C (ejemplo 1: testigo Nº 1).

55 Se recuerda que la permeabilidad hidráulica describe la cantidad de agua que puede ser ultrafiltrada a través de una membrana semipermeable de una determinada superficie activa, con una determinada presión transmembrana dentro de un periodo de tiempo determinado. Las condiciones de la medición de la permeabilidad hidráulica en los ejemplos son las siguientes:

- caudal de agua en el compartimento destinado de la circulación de la sangre o del plasma: 300 ml/min.;
- presión transmembrana: 85 mm Hg.

65 La media de los valores de permeabilidad hidráulica medidos en cada grupo de dializadores ha sido normalizada tomando como base el 100% de la media de los valores de permeabilidad hidráulica iniciales de cada grupo.

Los valores obtenidos han sido llevados a la figura 2 y permiten conocer las pérdidas (en %) de permeabilidad hidráulica.

## ES 2 342 151 T3

Los dializadores del ejemplo 5 (tratamiento con una solución acuosa que contiene un 15% en peso de glicerol) son de una estabilidad notable: No hay disminución de la permeabilidad hidráulica tras 28 días a -10°C.

5 Los dializadores del ejemplo 4 (tratamiento con una solución acuosa que contiene un 10% en peso de glicerol) tienen un comportamiento muy bueno: La disminución de la permeabilidad hidráulica tras 28 días a -10°C no es más que de un 15%, y es muy cercana a la disminución de permeabilidad hidráulica de los dializadores desglícerinados, almacenados a temperatura ambiente (ejemplo 1).

10 Los dializadores del ejemplo 3 (tratamiento con una solución acuosa que contiene un 5% en peso de glicerol) no son estables: La disminución de la permeabilidad hidráulica es de un 20% tras 15 días a -10°C y de aproximadamente un 25% tras 28 días a -10°C.

15 Los dializadores del ejemplo 2 (desglícerinados y almacenados a -10°C) presentan todos ellos fugas tras 7 días a -10°C: Observaciones macroscópicas y microscópicas de estos dializadores han permitido poner en evidencia un alargamiento de las fibras huecas, fisuras en la cola de encapsulación, desencoladuras entre las fibras y la cola y agujeros en las fibras.

### Ejemplo 6

#### 20 Almacenamiento a -18°C

10 dializadores del tipo NEPHRAL 300, desglícerinados, son tratados mediante circulación por el interior de las fibras de cada dializador de 2 litros de una solución que contiene un 10% de glicerol en masa (caudal de 250 ml/min.). El líquido contenido en el conducto interno de las fibras es purgado mediante circulación de aire. Los dializadores son taponados herméticamente y esterilizados mediante irradiación gamma. Los dializadores se ponen en un recinto ajustado a la temperatura de -18°C. Tras una semana de almacenamiento, se sacan del recinto los dializadores. La estanqueidad de los 10 dializadores ha sido sometida a ensayo con un aparato ATEQ que permite una puesta a presión (de 1 bar) del compartimento destinado a la circulación de la sangre o del plasma, estando abierto el otro compartimento: Se verifica la ausencia o la no ausencia de la caída de presión a la salida del compartimento destinado a la circulación de la sangre o del plasma. Se han evaluado en 3 dializadores de la serie la permeabilidad hidráulica y la eliminación de urea y vitamina B12.

35 Las condiciones operacionales de las mediciones de las permeabilidades hidráulicas son idénticas a las de los ejemplos 1 a 5.

Las condiciones operacionales de las mediciones de la eliminación de urea y vitamina B12 son las siguientes:

- 40 - previamente se enjuaga el dializador con 2 litros de suero fisiológico;
- se hace circular en el compartimento para líquido usado un baño de diálisis a razón de un caudal de 500 ml/min. en circuito abierto. El baño de diálisis es una solución acuosa que contiene (en mmoles/l): sodio: 135, potasio: 1,5, magnesio: 0,75, calcio: 1,75, cloruro: 106,5, acetato: 35;
- 45 - se hace circular en el compartimento de la sangre un baño de diálisis que contiene 1 g/l de urea y 100 mg/l de vitamina B12, en circuito cerrado. El volumen de baño de diálisis es igual a 2 litros, y se le mantiene constante mediante aportación de solución a razón de un caudal de 10 ml/min., a fin de compensar la ultrafiltración, siendo el caudal del baño de diálisis igual a 200 ml/min.;
- 50 - se fija la ultrafiltración al caudal de 10 ml/min.;
- al cabo de 30 min., se determinan las concentraciones de urea y de vitamina B12 a la entrada y a la salida del compartimento de la sangre.

55 La eliminación, que representa el nivel de depuración del dializador, se expresa de la manera siguiente:

$$\text{eliminación} = [(QES \times CES) - (QES \times CSS)] / CES$$

60 siendo:

QES = caudal a la entrada del compartimento de la sangre

65 CES = concentración a la entrada del compartimento de la sangre

CSS = concentración a la salida del compartimento de la sangre

## ES 2 342 151 T3

Dializador	Estanqueidad	Permeabilidad hidráulica ml/h m <sup>2</sup> mm Hg	Eliminación urea ml/min	Eliminación B12 ml/min.
6 a	S í	4 0 , 8	2 1 8	9 0
6 b	S í	4 6 , 4	2 3 6	1 1 1
6 c	S í	5 3 , 2	2 3 6	1 1 2
6 d a 6 j	S í	n m *	n m	n m
* nm significa no medida				

Sabiendo que:

- la permeabilidad de los dializadores del ejemplo 6 debe ser superior a 35,4 ml/h m<sup>2</sup> mm Hg,
- los valores iniciales de eliminación de urea de los dializadores del ejemplo 6 varían de 210 a 256 ml/min.,
- los valores iniciales de eliminación de vitamina B12 de los dializadores del ejemplo 6 varían de 90 a 134 ml/min.,

se observa el buen comportamiento de estos dializadores tras un almacenamiento de una semana a -18°C.

### Referencias citadas en la descripción

*Esta lista de referencias que cita el solicitante se aporta solamente en calidad de información para el lector y no forma parte del documento de patente europea. A pesar de que se ha procedido con gran esmero al compilar las referencias, no puede excluirse la posibilidad de que se hayan producido errores u omisiones, y la OEP se exime de toda responsabilidad a este respecto.*

### Documentos de patente citados en la descripción

- JP 6296838KOKAI A [0005] [0015]
- EP 0801953 A [0029]
- JP 6296838 B [0008]
- EP 0925826 A [0029] [0032]
- US 4609728 A [0009]

### Literatura no de patentes que se cita en la descripción

- Handbook of Chemistry and Physics. *CRC Press*, 1975, D-235 [0012]

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para limitar los riesgos de fuga y las variaciones de la permeabilidad hidráulica de un aparato para el tratamiento extracorpóreo de sangre o de plasma sometido a una temperatura inferior a 0°C, comprendiendo este aparato dos compartimentos, un compartimento destinado a la circulación de la sangre o del plasma, y un compartimento destinado a la circulación de líquido usado, separados por una membrana semipermeable, siendo dicha membrana semipermeable una membrana que debe ser conservada en estado húmedo, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
- 10 - preparar una solución acuosa de glicerol que contenga de un 7 a un 15% en peso de glicerol y esté exenta de compuestos químicos tóxicos antes o después de una esterilización energética;
- poner a la solución acuosa de glicerol en contacto con la membrana semipermeable;
- 15 - purgar el aparato de la solución acuosa de glicerol antes de la esterilización;
- esterilizar el aparato mediante esterilización energética.
- 20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde la esterilización energética es del tipo de la que se realiza mediante irradiación gamma.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** por el hecho de que la solución acuosa de glicerol contiene de un 8 a un 12% en peso de glicerol.
- 25 4. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** por el hecho de que la solución acuosa de glicerol está exenta de alcoholes alifáticos monohídricos.
- 30 5. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** por el hecho de que se pone a la solución acuosa de glicerol en contacto con la membrana semipermeable haciéndola circular en el compartimento destinado a la circulación de la sangre o del plasma.
- 35 6. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** por el hecho de que se pone a la solución acuosa de glicerol en contacto con la membrana semipermeable haciéndola circular en el compartimento destinado a la circulación del líquido usado.
- 40 7. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** por el hecho de que se pone a la solución acuosa de glicerol en contacto con la membrana semipermeable haciéndola circular en el compartimento destinado a la circulación de la sangre o del plasma y en el compartimento destinado a la circulación del líquido usado.
8. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además las etapas de:
- 45 - preparar una solución que contenga uno o varios compuestos químicos destinados a mejorar la biocompatibilidad de la membrana;
- poner a esta solución en contacto con la superficie de la membrana destinada a ser puesta en contacto con la sangre o el plasma;
- 50 - montar la membrana en una caja y realizar las conteras de esta caja.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, donde la esterilización energética es del tipo de la que se realiza mediante irradiación gamma.
- 55 10. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** por el hecho de que la solución acuosa de glicerol contiene de un 8 a un 12% en peso de glicerol.
- 60 11. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** por el hecho de que la solución acuosa de glicerol está exenta de alcoholes alifáticos monohídricos.
- 65 12. Uso de una solución acuosa que contiene de un 7 a un 15% en peso de glicerol para impregnar las membranas semipermeables húmedas antes de la esterilización energética a fin de limitar la variación de permeabilidad hidráulica de estas membranas al ser las mismas sometidas a una temperatura inferior a 0°C, que puede llegar a ser de -20°C.

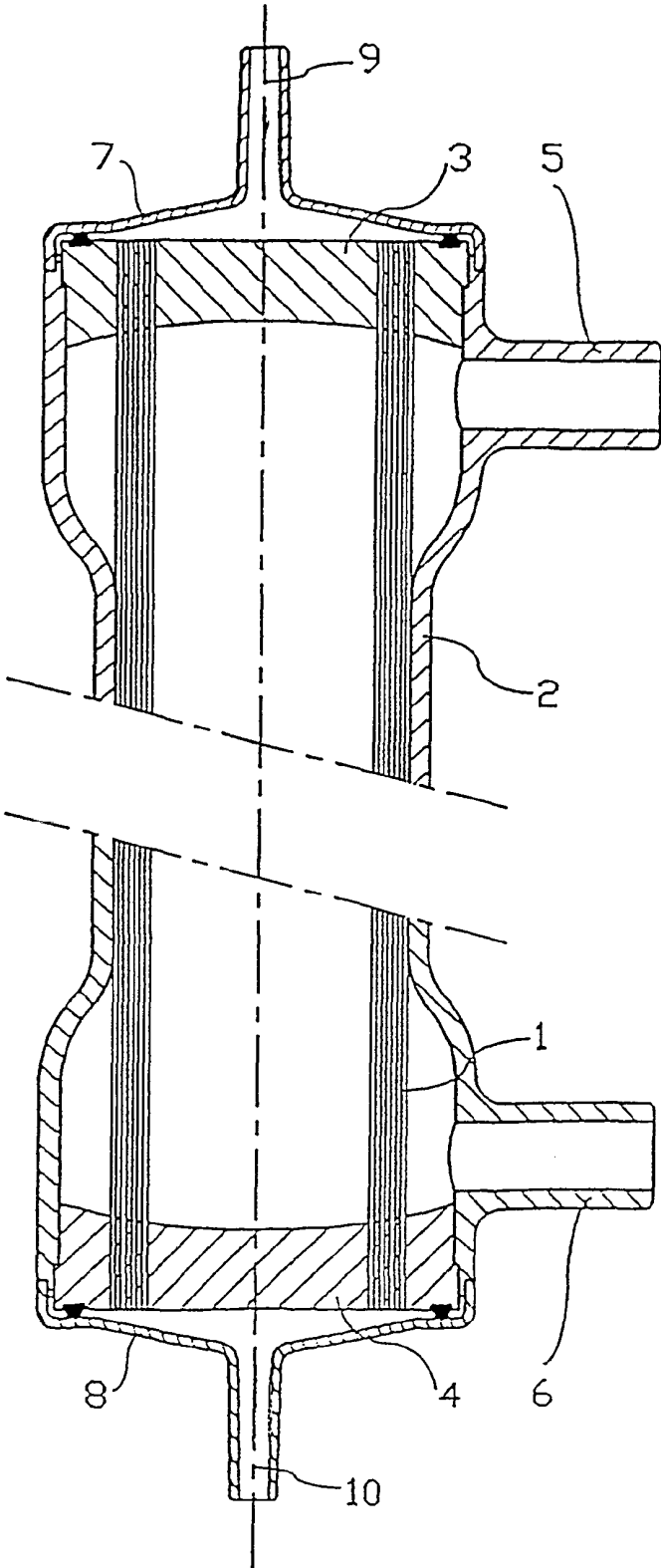


Fig. 1

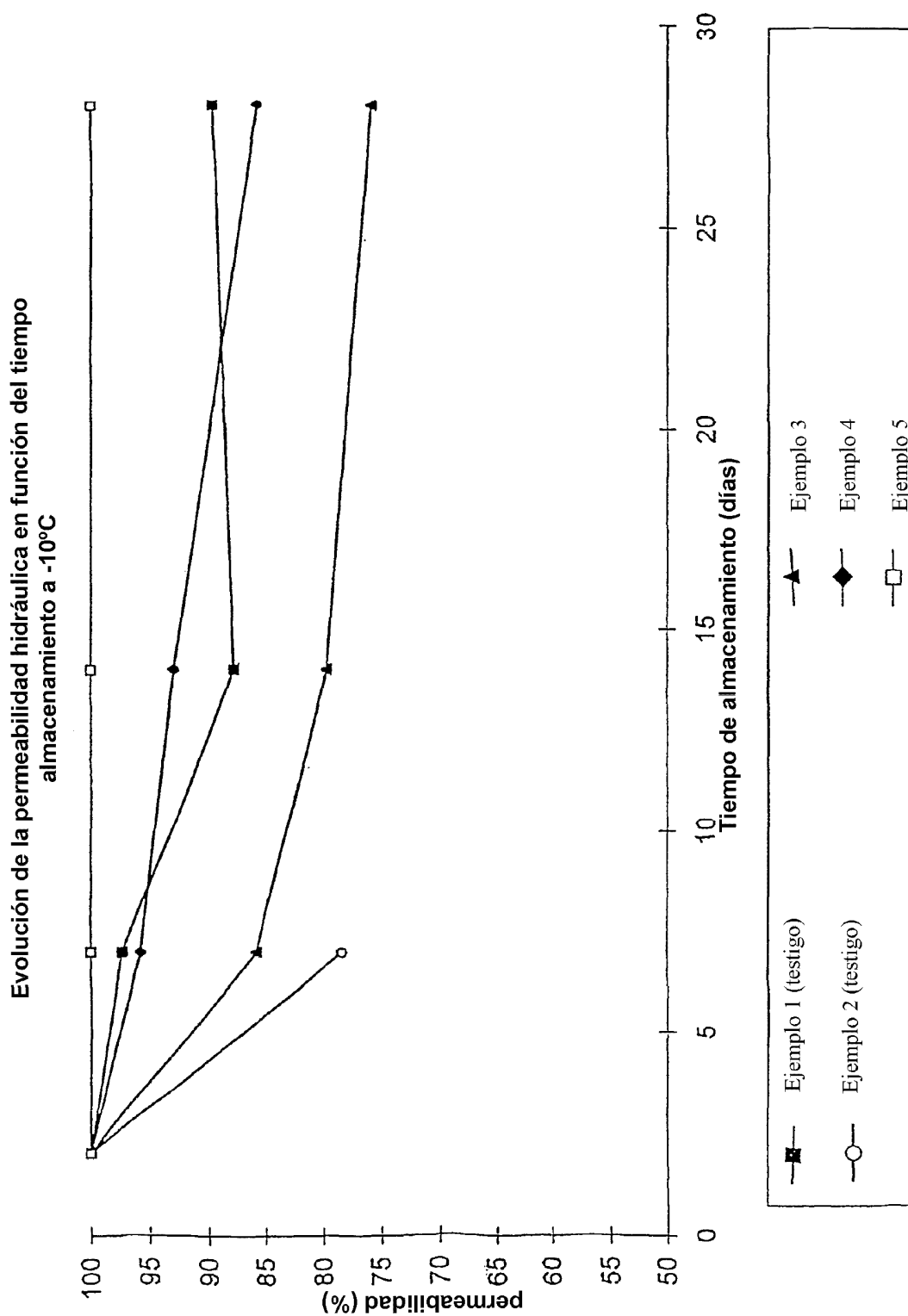


Figura 2

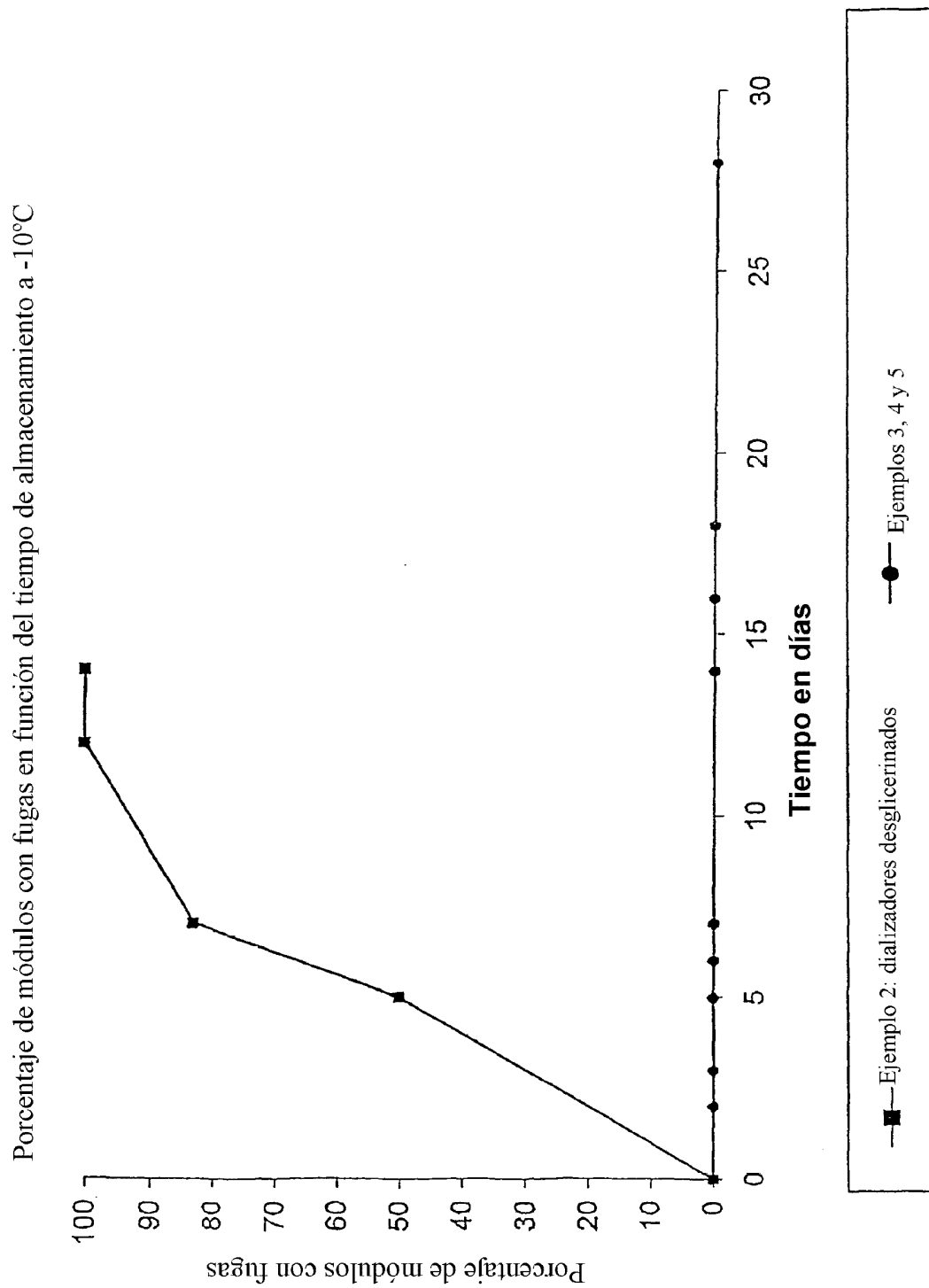


Figura 3