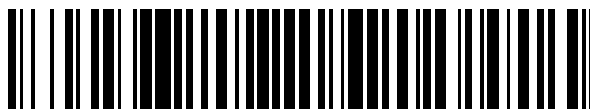


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 282**

51 Int. Cl.:

B01D 63/02 (2006.01)

A61M 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2014** **PCT/EP2014/062922**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014** **WO14202710**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2014** **E 14731277 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017** **EP 3010629**

54 Título: **Dializadores capilares**

30 Prioridad:

20.06.2013 EP 13172984

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

10.07.2017

73 Titular/es:

GAMBRO LUNDIA AB (100.0%)

Magistratsvägen 16

220 10 Lund, SE

72 Inventor/es:

HORNUNG, MARKUS;

WOCHNER, ARND;

BUCK, REINHOLD;

HILDWEIN, HELMUT y

KANARJOW, NIKOLAUS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 623 282 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

Dializadores capilares

Campo técnico

La presente invención se refiere a dializadores capilares para la purificación de la sangre.

5 Antecedentes de la Invención

Los dializadores capilares son ampliamente utilizados para la purificación de la sangre en pacientes que padecen insuficiencia renal, es decir, para el tratamiento de los pacientes por hemodiálisis, hemodiafiltración o hemofiltración.

10 Los dispositivos consisten generalmente en una carcasa que comprende una sección tubular con tapas en los extremos que tapan la boca de la sección tubular. Un haz de membranas de fibras huecas está dispuesto en la carcasa de una manera que se proporciona un cierre hermético entre el primer espacio de flujo formado por las cavidades de las fibras y un segundo espacio de flujo que rodea a las membranas en el exterior. Ejemplos de este tipo de dispositivos se describen en los documentos EP 0 844 015 A2, EP 0 305 687 A1 y WO 01/60477 A2.

15 Un factor importante que influye en el comportamiento del dispositivo es la estructura del haz de membranas de fibras huecas. Se han hecho varias propuestas para mejorar la transferencia de masa entre los espacios de flujo dentro del dispositivo mediante la optimización de la estructura del haz de membranas de fibras huecas:

El documento DE 28 51 687 C2 da a conocer fibras semi-permeables huecas que tienen rizos, con un período de rizos medio de menos de 5 cm y una amplitud de rizos de 15-250 μm . De acuerdo con la referencia, la relativamente baja amplitud de rizos permite una buena dispersión de fluido a través de un haz que comprende fibras huecas orientadas sustancialmente en paralelo.

20 El documento US 3 616 928 A describe un dispositivo de filtro que comprende una pluralidad de fibras huecas alineadas sustancialmente paralelas una a otra, en el que cada una de las fibras huecas se pliega a lo largo de su eje longitudinal de manera que comprende una pluralidad de dobleces irregulares.

25 El documento JP 02/258035 A describe un dispositivo de filtro que comprende un haz de fibras huecas que tienen un R diámetro exterior de 200 a 500 μm ; y 1 a 3,5 rizos por cm con una amplitud L de los rizos de $0,65 \cdot R \leq L \leq R + 50 \mu\text{m}$.

30 El documento EP 1 257 333 A1 describe un dispositivo de filtro, preferiblemente para la hemodiálisis, que consiste en una carcasa de filtro cilíndrica y un haz de fibras huecas rizadas dispuestas en la carcasa del filtro. Cada una de las fibras huecas rizadas se proporciona con una textura sinusoidal y una longitud de onda definida por medio de ciertos límites. La densidad de empaquetamiento de las fibras dentro de la carcasa está en el intervalo de 60,5 a 70%, con respecto al área en sección transversal utilizable de la carcasa que se calcula multiplicando el área en sección transversal por 0,907.

Hay un deseo continuo de mejorar aún más estos dializadores capilares, por ejemplo, en términos de comportamiento, eficiencia, fiabilidad, seguridad, manejo, y otras propiedades.

Sumario de la Invención

35 Se ha encontrado ahora que el comportamiento de los dializadores capilares puede mejorarse aún más mediante la incorporación de haces de fibras que comprenden una proporción específica de fibras rizadas y no onduladas.

Descripción Detallada

40 Los dializadores capilares de la presente invención comprenden una carcasa y un haz de membranas de fibras huecas semi-permeables dispuesto en su interior, caracterizados porque el haz de membranas de fibras huecas comprende de 85 a 95% de fibras rizadas y de 5 a 15% de fibras no rizadas, con relación al número total de fibras en el haz.

45 La carcasa define una cámara interna que se extiende longitudinalmente que incluye un primer extremo y un segundo extremo. La cámara interna tiene generalmente una forma cilíndrica. El haz de membranas de fibras huecas semi-permeables dispuestas dentro de la cámara interna se extiende longitudinalmente desde el primer extremo de la carcasa al segundo extremo de la carcasa, y el primer extremo y el segundo extremo de las membranas de fibras huecas corresponden al primer extremo y al segundo extremo de la cámara interna.

Medios de la pared extrema soportan los primeros y segundos extremos de las membranas de fibras huecas dentro de la cámara interna y separan los primer y segundo extremos de las membranas de fibras huecas desde la superficie exterior de las membranas de fibras huecas entre el primer y segundo extremos de las mismas. Por lo

tanto, se proporciona un cierre hermético entre el primer espacio de flujo formado por las cavidades de las fibras y un segundo espacio de flujo que rodea las membranas en el exterior.

Comúnmente, una primera tapa extrema cubre el primer extremo de la carcasa y una segunda tapa extrema cubre el segundo extremo de la carcasa, cerrando los extremos de la carcasa de una manera estanca a los fluidos. Cada una de las tapas extremas cuenta con una lumbrera para la introducción de fluido en el primer espacio de flujo del dializador, o la evacuación de fluido desde el primer espacio de flujo del dializador, respectivamente.

Una entrada para la introducción de un fluido en el segundo espacio de flujo de la cámara interna y una salida para la evacuación de un fluido desde el segundo espacio de flujo de la cámara interna se proporcionan en una posición entre el primer y el segundo extremo de la carcasa.

Dispositivos que ofrecen este tipo de diseño se describen también en los documentos EP 0 844 015 A2, EP 0 305 687 A1 y WO 01/60477 A2.

De acuerdo con la presente invención, el haz de membranas de fibras huecas semi-permeables comprende de 85 a 95% de fibras rizadas y de 5 a 15% de fibras no rizadas, con relación al número total de fibras en el haz, por ejemplo, de 86 a 94% de fibras rizadas y de 6 a 14% de fibras no rizadas. En una realización, la proporción de fibras rizadas es de 88 a 92%. Las fibras tienen una textura sinusoidal con una longitud de onda en el intervalo de 6 a 9 mm, por ejemplo, de 7 a 8 mm; y una amplitud en el intervalo de 0,1 a 0,5 mm; por ejemplo, de 0,2 a 0,4 mm.

La densidad de empaquetamiento de las membranas de fibras huecas en los dializadores capilares de la presente invención es de 55 a 65%, es decir, la suma del área en sección transversal de todas las membranas de fibras huecas presentes en el dializador asciende a 55 a 65% del área en sección transversal de la parte de la carcasa del dializador que comprende el haz de membranas de fibras huecas semi-permeables. Si n membranas de fibras huecas están presentes en el haz de membranas de fibras huecas semi-permeables, D_F es el diámetro exterior de una única membrana de fibras huecas, y D_H es el diámetro interior de la parte de la carcasa de dializador que comprende el haz, la densidad de empaquetamiento puede calcularse de acuerdo con $n \cdot (D_F/D_H)^2$.

La incorporación de 5 a 15% de fibras no rizadas en un haz de membranas de fibras huecas semi-permeables rizadas mejora adicionalmente el comportamiento del dializador capilar. Por ejemplo, a la densidad de empaquetamiento sin cambios de las fibras dentro del dializador, se incrementa el aclaramiento de moléculas tales como la urea, la vitamina B12, o citocromo C de un fluido que pasa a través del lumen de la fibra. Se cree que este efecto es debido al flujo mejorado del líquido de diálisis en el segundo espacio de flujo del dializador y alrededor de las fibras individuales en el haz.

Otra ventaja de la incorporación de 5 a 15% de fibras no rizadas en un haz de membranas de fibras huecas rizadas semi-permeables es que se pueden lograr densidades de empaquetamiento que son superiores a los de los haces que contienen exclusivamente fibras rizadas. Como consecuencia, un área de la membrana efectiva más grande puede ser encajada en un volumen dado de la cámara interna del dializador capilar. Alternativamente, un área de la membrana efectiva dada se puede encajar en un volumen más pequeño, lo que permite una miniaturización adicional del dializador capilar. Otra alternativa ofrecida por la incorporación de 5 a 15% de fibras no rizadas en un haz de s de fibras huecas rizadas semi-permeable es que la amplitud de las fibras huecas rizadas dentro del haz puede ser incrementada a una densidad de empaquetamiento constante y volumen constante de la cámara interna, mientras que la elasticidad del haz se mantiene a un valor que no requiere una fuerza excesiva para la transferencia del haz a la carcasa. Esto ayuda a evitar un aumento de las tasas de desechos en la producción del dializador.

Cuando menos de aproximadamente 5% de fibras no rizadas está presente en el haz de membranas de fibras huecas semi-permeables, no se observa una diferencia sustancial en el comportamiento del dializador en comparación con un dializador que comprende sólo fibras rizadas. Por otro lado, cuando en el haz está presente más de aproximadamente 15% de fibras no rizadas, se observa una disminución del comportamiento del dializador. Una explicación potencial de este efecto podría ser que, con una proporción incrementada de fibras no rizadas dentro del haz, fibras no rizadas pueden ponerse en contacto con y se adhieren entre sí, reduciendo así la superficie específica de membrana disponible para la transferencia de masa a través de las paredes de las fibras huecas.

En una realización de la invención, las membranas de fibras huecas semi-permeables comprenden 80-99% en peso de polisulfona o polietersulfona; y 1-20% en peso de polivinilpirrolidona (PVP).

Ejemplos de polisulfonas adecuados son polímeros que tienen la fórmula general $[\text{Ph-C}(\text{CH}_3)_2\text{-Ph-O-Ph-SO}_2\text{-Ph-O}]_n$, un peso molecular medio ponderal de aproximadamente 55.000 a 70.000 Da, un peso molecular medio numérico de aproximadamente 14.000 a 17.000 Da, y una M_w/M_n de aproximadamente 3,8 a 4,2.

Un ejemplo de una polietersulfona adecuada es un polímero que tiene la fórmula general $[\text{O-Ph-SO}_2\text{-Ph}]_n$, un peso molecular medio ponderal de aproximadamente 60.000 a 65.000 Da, preferiblemente de 63.000 a 65.000 Da, y una M_w/M_n de aproximadamente 1,5 a 1,8.

En una realización de la invención, el PVP comprendido en la membrana de fibras huecas semi-permeable consiste en un componente de alto (≥ 100 kDa) y de bajo (<100 kDa) peso molecular y comprende 10-45% en peso, basado en el peso total de PVP en la membrana, de un componente de alto peso molecular, y 55-90% en peso, basado en el peso total de PVP en la membrana, de un componente de bajo peso molecular.

- 5 En otras realizaciones de la invención, las membranas de fibras huecas semi-permeables comprenden una poliamida; un copolímero de acrilonitrilo y metilsulfonato de sodio; o un poliacrilonitrilo, respectivamente.

Las membranas de fibras huecas tienen un diámetro externo de 150 a 320 μm , por ejemplo, de 240 a 315 μm . El haz de fibras en el dializador tiene un diámetro de 20 a 50 mm, por ejemplo, 30 a 40 mm. La longitud de fibra eficaz dentro del haz, es decir, la distancia entre la pared extrema significa que el apoyo del primer y segundo extremos de las membranas de fibras huecas dentro de la cámara interna, está en el intervalo de 120 a 280 mm, por ejemplo, 210 a 270 mm.

En una realización, la pared de la membrana de fibras huecas semi-permeable es asimétrica y tiene una estructura de esponja.

- 15 En otra realización, la pared de la membrana de fibras huecas semi-permeable es asimétrica y tiene una estructura de cuatro capas particular. La resistencia de la pared de la membrana de fibras huecas semi-permeable de esta realización está en el intervalo de 25 a 50 μm .

La capa interna de la estructura de cuatro capas, es decir, la capa de contacto con la sangre y la superficie interna de la membrana de fibras huecas, es una capa de separación en forma de una capa delgada densa que tiene, en una realización, un espesor de menos de 1 μm y un tamaño de poros en el intervalo de nano-escala. Para lograr una alta selectividad, los canales de los poros con los diámetros de poro responsables son cortos, es decir, por debajo de 0,1 μm . El diámetro del canal de los poros tiene una variación pequeña de tamaño.

La segunda capa de la membrana de fibras huecas tiene una estructura de esponja y, en una realización de la presente invención, un espesor de aproximadamente 1 a 15 μm , y sirve como un soporte para la primera capa.

- 25 La tercera capa tiene una estructura de dedo. Por un lado, proporciona una estabilidad mecánica; por otro lado, tiene, debido al alto volumen de huecos, una resistencia muy baja al transporte de moléculas a través de la membrana cuando los huecos se llenan con agua. La tercera capa tiene, en una realización de la presente invención, un espesor de 20 a 60 μm .

La cuarta capa es la capa exterior, que se caracteriza por una estructura de poros homogénea y abierta con una rugosidad superficial definida. En una realización, el tamaño medio numérico de los orificios de los poros está en el intervalo de 0,5 a 3 μm , además, el número de poros en la superficie exterior está en el intervalo de 20.000 a 100.000 poros por mm^2 . En una realización, esta cuarta capa tiene un espesor de aproximadamente 1 a 10 μm .

- 30 Generalmente, el dializador capilar comprende de 2.500 a 14.000 membranas de fibras huecas, por ejemplo, de 8.000 a 13.000 fibras. La superficie específica nominal de las membranas de fibras huecas en el dializador capilar está, por lo general, en el intervalo de 0,25 a 2,5 m^2 , por ejemplo, de 1,2 a 2,1 m^2 . El dializador capilar tiene una superficie específica efectiva de la membrana en el intervalo de 0,2 a 2,2 m^2 , por ejemplo, de 1.1 a 2.1 m^2 .

Los dializadores capilares de la invención pueden pertenecer a cualquiera de las familias de dializadores conocidas: dializadores de bajo flujo, de alto flujo, de fugas de proteínas o de alto corte. Las membranas en las respectivas familias de dializadores tienen las siguientes características estructurales (para una discusión detallada, véase Boschetti-de-Fierro et al: "Extended characterization of a new class of membranes for blood purification: The High cut-off membranes", Int., J. Artif. Organs 36 (2013); publicado en línea 19/05/2013):

Tipo de dializador	MWRO [kDa]	MWCO [kDa]	Radio de poros [nm]
Bajo flujo	2-4	10-20	2-3
Alto flujo	5-10	25-65	3,5-5,5
Fuga proteínas	2-4	60-70	5-6
Alto corte	15-20	170-320	8-12

MWRO: inicio retención del peso molecular

MWCO: corete del peso molecular

Ejemplos**Ejemplo Comparativo 1**

- Utilizando procesos estándares del estado de la técnica, se produjeron dializadores capilares a partir de un haz de 12.960 membranas de fibras huecas rizadas. El rizo de las fibras tenía una longitud de onda de 7,5 mm y una amplitud de 0,3 mm. Las fibras individuales tenían un diámetro externo de 250 μm . Los dializadores tenían un alojamiento cilíndrico con un diámetro interno de 38 mm. La densidad de empaquetamiento de las fibras dentro de los dializadores era, por lo tanto, 56,1%. La longitud efectiva de las fibras era de 236 mm; la superficie específica efectiva de la membrana era de 1,73 m^2 . Los dializadores se envasaron en bolsas estériles y se esterilizaron al vapor a 121°C.
- El aclaramiento de urea y vitamina B12 de seis dializadores capilares se midieron de acuerdo con la Norma EN1283. Los dializadores se hicieron funcionar en el modo de hemodiálisis utilizando un caudal de diálisis de $Q_D = 500$ ml/min, un caudal de sangre de $Q_D = 400$ ml/min y una tasa de ultrafiltración UF de 0 ml/min. Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla.

Aclaramiento [ml/min]	Media	STD
Urea	356	2
Vitamina B12	245	2
Citocromo C	170	0

Ejemplo 1

- Utilizando procesos estándares del estado de la técnica, se produjeron dializadores capilares a partir de un haz de 12.960 membranas de fibras huecas rizadas. 11.520 fibras (89%) tenían un rizo con una longitud de onda de 7,5 mm y una amplitud de 0,3 mm. El haz contenía 1.440 fibras no rizadas (11%) uniformemente distribuidas a lo largo del haz. Las fibras individuales tenían un diámetro externo de 250 μm . Los dializadores tenían un alojamiento cilíndrico con un diámetro interno de 38 mm. La densidad de empaquetamiento de las fibras dentro de los dializadores era, por lo tanto, 56,1%. La longitud efectiva de las fibras era de 236 mm; la superficie específica efectiva de la membrana era de 1,73 m^2 . Los dializadores se envasaron en bolsas estériles y se esterilizaron al vapor a 121°C.
- El aclaramiento de urea y vitamina B12 de seis dializadores capilares se midieron de acuerdo con la Norma EN1283. Los dializadores se hicieron funcionar en el modo de hemodiálisis utilizando un caudal de diálisis de $Q_D = 500$ ml/min, un caudal de sangre de $Q_D = 400$ ml/min y una tasa de ultrafiltración UF de 0 ml/min. Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla.

Aclaramiento [ml/min]	Media	STD
Urea	358	1
Vitamina B12	252	2
Citocromo C	184	1

REIVINDICACIONES

1. Un dializador capilar que comprende una carcasa y un haz de membranas de fibras huecas semi-permeables dispuesto en su interior, caracterizado porque el haz de membranas de fibras huecas comprende de 85 a 95% de fibras rizadas y de 5 a 15% de fibras no rizadas, con relación al número total de fibras en el haz.
- 5 2. El dializador capilar de la reivindicación 1, en donde el haz de membranas de fibras huecas semi-permeables comprende de 88 a 92% de fibras rizadas y de 8 a 12% de fibras no rizadas,
3. El dializador capilar de la reivindicación 1 o 2, en donde la densidad de empaquetamiento de las membranas de fibras huecas en el dializador es 55 a 65%.
- 10 4. El dializador capilar de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde las fibras tienen una textura sinusoidal con una longitud de onda en el intervalo de 6 a 9 mm.
5. El dializador capilar de la reivindicación 4, en donde la amplitud de la textura sinusoidal está en el en el intervalo de 0,1 a 0,5 mm.
6. El dializador capilar de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde las membranas de fibras huecas tienen un diámetro externo de 150 a 320 μm .
- 15 7. El dializador capilar de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el haz de fibras en el dializador tiene un diámetro de 20 a 50 mm.
8. El dializador capilar de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la longitud de fibra eficaz dentro del haz está en el intervalo de 120 a 280 mm.
- 20 9. El dializador capilar de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la superficie específica eficaz de las membranas de fibras huecas en el dializador capilar está en el intervalo de 0,25 a 2,5 m^2 .
10. El dializador capilar de la reivindicación 9, en donde la superficie específica eficaz de las membranas de fibras huecas en el dializador está en el intervalo de 1,1 a 2,1 m^2 .
- 25 11. El dializador capilar de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde las membranas de fibras huecas semi-permeables comprenden 80-99% en peso de polisulfona o polietersulfona; y 1-20% en peso de polivinilpirrolidona.
12. El dializador capilar de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde las membranas de fibras huecas semi-permeables comprenden una poliamida.
13. El dializador capilar de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde las membranas de fibras huecas semi-permeables comprenden un copolímero de acrilonitrilo y metalilsulfonato de sodio.
- 30 14. El dializador capilar de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde las membranas de fibras huecas semi-permeables comprenden un poliacrilonitrilo.