

ÖZET**KAN SAFLAŞTIRMA PAKETİ VE BU PAKETİN ÜRETİLMESİNE YÖNELİK
PROSES**

5

Mevcut buluşun amaçları, kan saflaştırıcısının, özellikle seçici geçirgen ayırma membranlarının malzemelerinden gelen, bir radyoaktif ışına veya bir elektron ışımına maruziyetten sonra zamanla aynı malzemelerin bozulmasına atfedilen ve bu nedenle hemokatoreze yönelik kullanımda emniyet açısından oldukça güvenilir olan ve bu kan saflaştırma paketinin üretimine yönelik bir proses sağlayan ekstraktların miktarlarında daha az bir artışı gösteren bir kan saflaştırma paketi sağlamaktır . Mevcut buluş, bir temel bileşen olarak seçici olarak geçirgen ayırma membranları içeren bir kan saflaştırıcısının paketlenmesi ile elde edilen bir kan saflaştırma paketi ile ilgilidir ve bu kan saflaştırma paketi, kan saflaştırıcısının, 25°C’de %40 bağıl nemin üzerinde bağıl nemin bir koşulu altında bir dış hava ve su buharını kapatabilen bir paketleme malzemesinde bir oksijen tutucu ile birlikte paketlenmesi ve sızdırmaz hale getirilmesi ile karakterize edilmektedir.

10
15

İSTEMLER

1. Bir ana bileşen olarak seçici olarak geçirgen ayırma membranlarını içeren bir kan saflaştırıcının paketlenmesi ile elde edilen bir kan saflaştırma paketi olup, burada seçici olarak geçirgen ayırma membranı, bir hidrofilik polimer bulunduran bir hidrofobik polimer içermektedir, burada söz konusu kan saflaştırıcı, bir dış havayı ve bir su buharını dışarıda bırakabilen bir paketleme malzemesinde bir oksijen tutucu ile birlikte paketlenmektedir ve sızdırmaz hale getirilmektedir, burada paketleme malzemesinin bir iç atmosferi, 25°C’de %40 bağıl nemin üzerinde bir bağıl neme sahiptir.
2. Seçici olarak geçirgen ayırma membranının rutubet içeriğinin, kütlece %2.5’ten daha büyük olmadığı, İstem 1’e göre kan saflaştırma paketi.
3. Bağıl nemin, seçici olarak geçirgen ayırma membranlarının rutubet içeriği ile ayarlandığı, İstem 1 veya 2’ye göre kan saflaştırma paketi.
4. Nem açısından ayarlanan bir gazın, paketleme torbasının içine yüklendiği, İstem 1 veya 2’ye göre kan saflaştırma paketi.
5. Gazın bir asal gaz olduğu, İstem 4’e göre kan saflaştırma paketi.
6. Bağıl nemin, %45 bağıl nem veya daha yüksek ya da %50 bağıl nem veya daha yüksek olduğu, önceki istemlerden herhangi birine göre kan saflaştırma paketi.
7. Hidrofobik polimerin, bir polisülfon esaslı polimer olduğu ve/veya hidrofilik polimerin, polivinil pirolidon olduğu, önceki istemlerden herhangi birine göre kan saflaştırma paketi.
8. Paketleme malzemesinin oksijen geçirgenliğinin, $1 \text{ cm}^3/(\text{m}^2.24\text{sa.atm})$ (20°C. ve %90 bağıl nem)’den daha büyük olmadığı ve/veya paketleme malzemesinin su buharı geçirgenliğinin, $5 \text{ g}/(\text{m}^2.24\text{sa.atm})$ (40°C ve %90 bağıl nem)’den daha büyük olmadığı, önceki istemlerden herhangi birine göre kan saflaştırma paketi.
9. Seçici olarak geçirgen ayırma membranının, bir hidrofilik polimer barındıran bir hidrofobik polimer içerdiği,

söz konusu prosesin, bir paketleme malzemesinde bir oksijen tutucu ile birlikte paketlenen ve sızdırmaz hale getirilen kan saflaştırıcının sterilize edilmesine yönelik bir adımı içerdiği, paketleme malzemesindeki bir atmosferin, 25°C’de %40 bağıl nemin üzerinde bir bağıl neme sahip olduğu, bir ana bileşen olarak seçici olarak geçirgen ayırma membranları içeren bir kan saflaştırıcının paketlenmesi ile elde edilebilen bir kan saflaştırma paketinin üretimine yönelik bir proses.

10. Seçici olarak geçirgen ayırma membranının rutubet içeriğinin, kütlece %2.5’ten daha büyük olmadığı, İstem 9’a göre proses.

11. Bağıl nemin, seçici olarak geçirgen ayırma membranlarının rutubet içeriği ile ayarlandığı, İstem 9 veya 10’a göre proses.

12. Nem açısından ayarlanan bir gazın, paketleme torbasının içine yüklendiği, İstemler 9 ila 11’den herhangi birine göre proses.

13. Gazın bir asal gaz olduğu, İstem 12’ye göre proses.

14. Hidrofobik polimerin, bir polisülfon esaslı polimer olduğu ve/veya hidrofilik polimerin, polivinil pirolidon olduğu, İstemler 9 ila 13’ten herhangi birine göre proses.

15. Paketleme malzemesinin oksijen geçirgenliğinin, $1 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ sa} \cdot \text{atm})$ (20°C ve %90 bağıl nem)’den daha büyük olmadığı ve/veya paketleme malzemesinin su buharı geçirgenliğinin, $5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ sa} \cdot \text{atm})$ (40°C ve %90 bağıl nem)’den daha büyük olmadığı, İstemler 9 ila 14’ten herhangi birine göre proses.

TARİFNAME**KAN SAFLAŞTIRMA PAKETİ VE BU PAKETİN ÜRETİLMESİNE
YÖNELİK PROSES**

5

TEKNİK ALAN

Mevcut buluş, bir kan saflaştırma paketi ve bu paketin üretilmesine yönelik bir proses ile ilgilidir. Özellikle mevcut buluş, kan saflaştırıcıyı oluşturan seçici olarak geçiren ayırma membranlarının malzemesinin bozulmasına atfedilen kan saflaştırıcısından gelen eluatların miktarları daha küçük olduğu için hemokaterize yönelik kullanımda emniyet açısından oldukça güvenli bir kan saflaştırma paketi ile ilgilidir. Mevcut buluş ayrıca, bu paketin üretilmesine yönelik bir proses ile ilgilidir.

15

ÖNCEKİ TEKNİK

Renal yetmezliği, vb.'nin terapisine yönelik hemokaterizde ayırıcılar olarak diyaliz membranı veya ultra filtre membranlarını oluşturan hemodiyaliz cihazları, hemofiltreler ve hemodiyaliz filtreleri gibi kan saflaştırıcıları, kandaki ürinal toksik maddeleri ve atık ürünleri gidermek amacıyla geniş çapta kullanılmaktadır. Ayırıcılar olarak diyaliz membranları ve ultra filtre membranlar, selüloz veya bunun türevleri (örn., selüloz diasetat, selüloz triasetat vb.) gibi doğal malzemelerden veya polisülfon, polimetil metakrilat, poliakrilonitril vb. gibi sentetik polimerlerden yapılmaktadır. Ayırıcılar olarak oyuk fiber tipi seçici olarak geçirgen ayırma membranlarını içeren kan saflaştırıcıların önemi, ekstrakorporeal kan dolaşımının miktarının indirgenmesi, kanda istenmeyen maddelerin giderilmesinde yüksek etkinlik ve üretim modüllerinin yüksek verimliliği gibi avantajları göz önünde bulundurulduğunda diyaliz cihazları alanında oldukça yüksektir.

- Yukarıdaki kan saflaştırıcı, bir hemodiyaliz cihazı olarak kullanıldığında, kullanmadan önce kan saflaştırıcıyı çok iyi şekilde sterilize etmek gerekmektedir. Bu sterilizasyon için her biri bireysel etkisini gösteren formalin, etilen oksit gaz, yüksek basınçlı buhar veya γ ışını veya bir elektron ışını gibi bir radyoaktif ışına maruziyet kullanılmaktadır. Bunların arasından, tercihen bir radyoaktif ışına veya bir elektronik ışına maruziyet vasıtasıyla sterilizasyon kullanılmaktadır çünkü bir pakette bir süje bu şekliyle, bir sterilizasyon tedavisine doğrudan tabi tutulabilmektedir ve çünkü bu yöntemin sterilizasyon etkisi mükemmeldir.
- 10 Ancak, bu membranları sabitlemede kullanıma yönelik böyle bir kan saflaştırıcı ve bir yapıştırıcıda kullanıma yönelik seçici olarak geçirgen ayırma membranları, bir radyoaktif ışına veya bir elektron ışınına maruziyetten dolayı bozulma eğiliminde olduğu bilinmektedir. Böyle bir koşulda, membranların, yapıştırıcıların vb. bozulmasını önlerken kan saflaştırıcıları stabilize etmeye yönelik yöntemler
- 15 önerilmektedir. Örneğin oyuk fiber membranları, ıslak bir halde tutarak γ ışınına maruziyetten dolayı oyuk fiber membranların bozulmasını inhibe etmeye yönelik bir yöntem açıklanmaktadır (bkz. Patent Literatürü 1). Ancak bu yöntem, şu problemlere sahiptir: kan saflaştırıcının ağırlığı, oyuk fiber membranları ıslak bir halde tutmak gerektiği için kaçınılmaz olarak artmaktadır, bu da bunun
- 20 taşınmasında ve idare edilmesinde dezavantajlara yol açmaktadır; veya oyuk fiber membranlar, patlama eğilimindedir ve öyle şiddetli soğuk koşullar altında zarar görmektedir ki membranları ısıtmak için kullanılan su donmaktadır. Ayrıca büyük bir miktarda sterilize edilmiş suyun hazırlanması, daha yüksek maliyete yol açan faktörlerden biridir. Ayrıca paketlemenin tamamlanması ve sterilizasyonun
- 25 başlatılması arasında çok kısa bir zaman aralığında bakterinin proliferasyonunun olası bir tehlikesi vardır çünkü oyuk fiber membranlar, bakterinin proliferasyonunu kolaylaştıran bir ıslak halde kasıtlı olarak tutulmaktadır. Bunun sonucunda, bu şekilde üretilen kan saflaştırıcının tamamen sterilize edilmesi uzun bir zaman almaktadır ve böyle bir dezavantaj, istenmeyen şekilde daha yüksek bir masrafa ve
- 30 zayıf güvenliğe neden olmaktadır.

Oyuk fiber membranların ıslak halinden kaçınmak için ve bir radyoaktif ışına maruziyetten kaynaklanan bozulmasını inhibe etmek için gliserin, polietilen glikol vb. gibi bir sterilizasyon-koruyucu ajan, oyuk fiber membranların içinde bulunmaktadır ve kuru bir haldeki bu oyuk fiber membranlar, γ ışınına maruz bırakılmaktadır (bkz. Patent Literatürü 2). Ancak bu yöntem, oyuk fiber membranlarda bulunan koruyucu ajandan dolayı şu problemlerden muzdariptir: oyuk fiber membranların rutubet içeriğini daha düşük olacak şekilde bastırmak zordur; koruyucu ajan, γ ışınına maruziyetten dolayı bozulma eğilimindedir; ve kullanmadan önce oyuk fiber membranları yıkayarak koruyucu ajanın giderilmesi gerekmektedir.

Yukarıda açıklanan problemleri çözmeye yönelik bir yöntem açıklanmaktadır (bkz. Patent Literatürü 3). Bu yönteme göre, rutubet içeriği %5'ten daha yüksek olmayan oyuk fiber membranlar, sterilizasyonu için %40 bağıl nemden (RH) daha yüksek olmayan bir ortam atmosferinde bir radyoaktif ışına maruz kalmaktadır. Bu yöntem, yukarıdaki problemleri çözmede ve diyaliz cihazı tipi yapay böbrek cihazları üretimine yönelik onay standartlarında regüle edilen test için bir kriteri açıklamada etkilidir: yani oyuk fiber membranlardan gelen bir ekstraktın UV absorbansı (220 ila 350 nm'de bir dalga uzunluğu), 0.1'den azdır. Ancak bu Patent Literatürü, şu problemleri açıklamamaktadır veya bunlarla ilgili öneride bulunmamaktadır: bunun depolanması esnasında oyuk fiber membranların (veya oyuk fiber membran modüllerinin) etrafında ortam atmosferinin bazı etkileri (oksijen ve su), oyuk fiber membranların malzemelerini bozma (veya oksitleme ve ayrıştırma) işlevi görmektedir; ve oyuk fiber membranlardan gelen ekstraktın (veya bir eluat miktarının) UV absorbansı, oyuk fiber membranların malzemelerinin bozulmasından dolayı zamanla yükselme eğilimindedir.

Aynı zamanda, oyuk fiber membranları, ağırlıkça %10'dan fazla olmayan bir oranda sürdürülen rutubet içeriğine sahip γ ışınına maruz bırakan oyuk fiber membranların malzemelerinin çözünmez bileşeninin, ağırlıkça %10'dan fazla olmayan bir orana bastırılması açıklanmaktadır (bkz. Patent Literatürü 4). %40'lık

bir sulu etanol çözeltisi kullanan membranlardan ekstrakte edilen hidrofilik polimerin bir miktarının, bir işlenebilir akışkan ile temas halinde olan tarafında membranın bir yüzeyinin alanının m^2 'si başına $2.0 \text{ mg}/m^2$ 'den daha büyük olmadığı Patent Literatüründe açıklanmaktadır.

5

Mevcut buluş sahipleri, bir radyoaktif ışın veya bir elektron ışınına maruziyet yoluyla yukarıda bahsedilen sterilizasyon yöntemlerini geliştirmek amacıyla yoğun bir şekilde çalışmıştır. Bunun sonucunda bir radyoaktif ışına veya bir elektron ışınına maruziyet yoluyla sterilizasyon yönteminin, yukarıdaki klasik UV absorpsiyon spektrometri ile saptanamayan hidrojen peroksitin oluşumuna neden olduğu bulunmuştur. Bu bulgunun sonucunda, bir hidrofilik polimerin, yukarıdaki ekstraksiyon yöntemi aracılığıyla ekstrakte edildiği bulunmuştur. Hidrojen peroksit oluşturma mekanizması bilinmese de şunlar varsayılabilmektedir: seçici olarak geçirgen ayırma membranlarının temel malzemelerinin bozulması, hidrojen peroksit varlığından kaynaklanmaktadır; hidrojen peroksit, yukarıdaki UV absorpsiyon ile saptanan membranlardan gelen bir eluat miktarının artışı üzerinde bir etkiye sahiptir; ve hidrojen peroksit miktarının kendisi, zamanla artma eğilimindedir, bu da ilaveten malzemelerin bozulmasını hızlandırmaktadır, böylelikle membranlardan gelen bilinen ekstraktların miktarını artırmaktadır. Buna göre oyuk fiber membranların, radyoaktif ışına veya elektron ışınına maruziyeti için ve ardından bir kan saflaştırıcı olarak güvenliği sağlamak amacıyla oyuk fiber membranların depolanması için katı bir kontrol gerektiği bilinmektedir.

Aynı zamanda Patent Literatürü 3 ve Patent Literatürü 4, oyuk fiber membranların ve oyuk fiber membran modüllerinin depolanması esnasında hidrojen peroksitin oluşumuna, veya γ ışınına maruziyetten sonra zamanla artma eğiliminde olan bir absorbansa (veya bir eluata) ,veya %40'lık bir sulu etanol çözeltisi kullanılarak membranlardan gelen bir ekstraktta bir hidrofilik polimerin (polivinil pirolidon) miktarında bir artışa atıfta bulunmamaktadır. Patent Literatürü 4, oyuk fiber membranların malzemelerinin bozulmasında verilen oyuk fiber membranların etrafında bir ortam atmosferinin bir nemliliğinin etkisine atıfta bulunmamaktadır.

Oksijenin varlığına atfedilen tıbbi cihazların temel malzemelerinin bozulmasını önlemek için tıbbi cihazların, oksijen tutucularla birlikte oksijen sızdırmaz malzemelerden yapılan paketleme ortamında sızdırmaz hale getirildiği bilinmektedir ve ayrıca bu yöntemin, kan saflaştırıcılarına uygulanabildiği
5 açıklanmaktadır (bkz Patent Literatürü 5, Patent Literatürü 6 ve Patent Literatürü 7).

Oksijen tutucunun varlığında yukarıdaki radyasyon maruziyetinden kaynaklanan oyuk fiber membranların bozulmasına, kokular (Patent Literatürü 5'te
10 açıklanmaktadır), temel malzemelerin kuvvetinde veya diyaliz performansında bir düşüş (Patent Literatürü 6'da açıklanmaktadır) ve temel malzemelerin kuvvetinde ya da aldehitlerin oluşumunda bir düşüş (Patent Literatürü 7'de açıklanmaktadır) eşlik etmektedir. Ancak bu Patent Literatürlerinden herhangi biri, yukarıdaki ekstraktın miktarında bir artışa atıfta bulunmamaktadır. Ayrıca bu Patent
15 Literatürlerinden herhangi biri, radyasyon maruziyeti altında pakette oksijen konsantrasyonuna atıfta bulunmaktadır ancak seçici olarak geçirgen ayırma membranlarının rutubet içeriğinin ve ortam atmosferinin nemliliğinin önemine atıfta bulunmamaktadır.

Ayrıca yukarıdaki oksijen tutucu kullanılarak bir sistemde radyasyon maruziyeti yoluyla kan saflaştırıcının sterilize edilmesine yönelik yöntemde kullanıma yönelik paketleme torbasına yönelik bir malzemenin, bir gaz, özellikle oksijen sızdırmazlığına sahip olmasının önemli olduğu açıklanmaktadır. Ancak böyle bir malzemenin rutubet geçirgenliğine atıfta bulunulmamaktadır.

25

Patent Literatürleri 8 ve 9, hidrofilik polimerlerin azaltılmış miktarlarını gösterebilen ve oyuk fiber membran modüllerinin iç atmosferlerini asal gazlarla değiştirerek hiç dolgu akışkanı kullanmayan oyuk fiber membran modüllerini açıklamaktadır. Ancak oyuk fiber membran modüllerinin sterilizasyonu için
30 atmosferlerde oksijen konsantrasyonları yüksektir ve bu nedenle radyasyon maruziyetleri altında, oyuk fiber membranların malzemelerinin bozulmasının ve

ayrışmasının tamamen inhibe edilmesi imkânsızdır. Bunun sonucunda oyuk fiber membran modüllerinden gelen eluatların miktarları indirgenememektedir ve membranların malzemeleri, radyasyon maruziyetleri ile çapraz bağlandığı için membranların biyo uyumluluğunun zayıflamasına yönelik başka bir problem
5 ortaya çıkmaktadır.

Patent Literatürü 10, bir paketleme torbasında bir akışkan ayırma membran modülünün bir tekniğini açıklamaktadır. Bu Patent Literatürüne göre akışkan ayırma membran modülü ve paketleme torbası, paketleme torbasında paketlenen
10 akışkan ayırma membran modülü saklanmadan önce havas giderilmiş su ile doldurulmaktadır ve paketleme torbası, membran modülünü sızdırmaz hale getirmek amacıyla bir havayı dışarıda bırakabilen bir malzemeden yapılmaktadır. Bu tekniğin, akışkan ayırma membranlarının depolanması esnasında atmosferin sıcaklığında bir değişimden kaynaklanan havanın gazlaştırılmasından dolayı
15 akışkan ayırma membranlarının kısmen kurummasını önlemesi amaçlanmaktadır. Ancak bu teknikte, paketin artırılmış ağırlığına atfedilen taşıma masrafında bir artışa veya membranların depolanması esnasında bakterinin proliferasyonuna önem verilmemektedir.

- 20 Patent Literatürü 1: JP-B-55-23620
Patent Literatürü 2: JP-A-8-168524
Patent Literatürü 3: JP-A-2000-288085
Patent Literatürü 4: JP-A-2001-205057
Patent Literatürü 5: JP-A-62-74364
25 Patent Literatürü 6: JP-A-62-204754
Patent Literatürü 7: WO98/58842
Patent Literatürü 8: JP-A-2001-170167
Patent Literatürü 9: JP-A-2003-245526
Patent Literatürü 10: JP-A-2004-195380

30

BULUŞUN AÇIKLAMASI

Buluş, ekli istemlerle açıklanmaktadır.

BULUŞ İLE ÇÖZÜLECEK PROBLEMLER

5

Mevcut buluşun amaçları, kan saflaştırıcısından, özellikle seçici olarak geçirgen ayırma membranlarının malzemelerinden gelen eluatların daha az miktarlarını gösteren bir kan saflaştırma paketi sağlamaktır, eluatlar, aynı malzemelerin bozulmasına atfedilmektedir ve bir radyoaktif ışına ve/veya bir elektron ışınına maruziyetten sonra zamanla miktar açısından artmaktadır ve bu nedenle hemokateraze yönelik kullanımda emniyet açısından oldukça güvenilirdir ve bu kan saflaştırma paketinin üretimine yönelik bir proses sağlamaktır.

10

PROBLEMLERİ ÇÖZMEYE YÖNELİK YOLLAR

15

Mevcut buluş, ekli istem 1’de açıklandığı üzere bir kan saflaştırıcı ile ilgilidir. Mevcut buluş ayrıca, ekli istem 9’da açıklandığı üzere bir kan saflaştırma paketinin üretimine yönelik bir proses ile ilgilidir.

20 BULUŞUN ETKİSİ

Hemokaterazda kullanım için emniyet açısından mevcut buluşun kan saflaştırıcının güvenilirliği, önemli ölçüde iyileştirilmektedir çünkü kan saflaştırıcının malzemelerinin bozulmasına, özellikle de seçici olarak geçirgen ayırma membranlarının bozulmasına atfedilen ve kan saflaştırıcının sterilizasyonundan sonra zamanla miktar açısından artma eğiliminde olan kan saflaştırıcıdan gelen çeşitli ekstraktların oluşumunun inhibe edilmesi mümkündür.

25

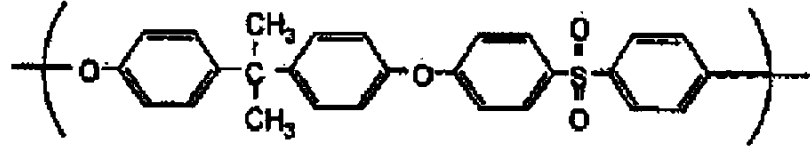
BULUŞUN HAYATA GEÇİRİLMESİNE YÖNELİK EN İYİ MODLAR

30

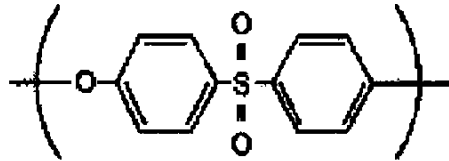
Mevcut buluşta kullanılacak seçici olarak geçirgen ayırma membranları, bir

- hidrofilik polimer içeren bir hidrofobik polimer içermektedir. Mevcut buluşta kullanılacak hidrofobik polimere yönelik ham maddeler açısından, tercihen kullanılan rejenere selüloz, selüloz asetat ve selüloz triasetat gibi selüloz bazlı polimerler, polisülfon ve polietersülfon, poliakrilonitril, polimetil metakrilat, etilen-vinil alkol kopolimerler, vb. gibi polisülfon bazlı polimerler mevcuttur. Bunların arasından selüloz bazlı polimerler ve polisülfon bazlı polimerler tercih edilmektedir çünkü bunların kullanımı, 150 mL/m²/mmHg veya daha fazla oranda bir su geçirgenliğine sahip seçici olarak geçirgen ayırma membranlarının üretimini kolaylaştırmaktadır. Selüloz diasetat ve selüloz triasetat, tercihen selüloz bazlı polimerler arasındadır çünkü bunların kullanımı, membranların kalınlığının azaltılmasını kolaylaştırmaktadır. Polisülfon bazlı polimer, sülfon bağlarına sahip reçinelerin genel bir ismini temsil etmektedir ve bunun tercih edilen örnekleri, aşağıdaki formüllerin tekrarlayan birimlerine sahip polisülfon reçineler ve polietersülfon reçineleri içermektedir ancak bunlarla sınırlı değildir, bunlar rahatlıkla ticari olarak mevcuttur:

[Kimyasal formül 1]



[Kimyasal formül 2]



- Mevcut buluşta kullanılacak hidrofilik polimerin örnekleri, çözeltilerde hidrofobik polimerlere sahip mikro faz ayrımı yapıları oluşturan polietilen glikol, polivinil alkol, karboksimetil selüloz, polivinil pirolidon vb. gibi malzemeler içermektedir. Güvenlik ve maliyet göz önünde bulundurulduğunda, polivinil pirolidon kullanımı tercih edilmektedir. Tercihen 10,000 (örn., BASF'nin K-15'i) ila 1,200,000 (örn.,

BASF'nin K-90'ı), daha tercihen 100,000 ila 1,200,000, yine daha tercihen 250,000 ila 1,200,000, hatta daha tercihen 450,000 ila 1,200,000, özellikle 600,000 ila 1,200,000 oranında daha yüksek bir moleküler ağırlığa sahip polivinil pirolidon kullanımı tercih edilmektedir.

5

Mevcut buluşun seçici olarak geçirgen ayırma membranları olarak ya düz membranlar ya da oyuk fiber membranlar kullanılabilmektedir. Ancak oyuk fiber membranlar tercih edilmektedir çünkü bir kan saflaştırıcının hacmi başına membran alanı artırılabilir, böylelikle daha yüksek bir diyaliz etkinliğine sahip bir kompakt kan saflaştırıcı, oyuk fiber membranlar kullanılarak elde edilebilmektedir.

Mevcut buluşun seçici olarak geçirgen ayırma membranları ve kan saflaştırıcısı, bilinen proseslerle üretilmektedir. Örneğin oyuk fiber tipi seçici olarak geçirgen ayırma membranları, bir çiftte oyuk lif çekim başlığının kılıf bölümünden bir membran oluşturan macun ekstrüde edilerek ve membranların oyuk bölümlerini, lif çekim başlığının çekirdek bölümünden uzak tutması gereken bir iç enjeksiyon çözeltisi ekstrüde edilerek, ardından ekstrüde edilmiş yarı katı oyuk fiber membranlar, bir katılaştırıcı akışkana batırılarak üretilmektedir. Tercihen bu yöntem ile üretilen oyuk fiber membranlar, 130 ila 280 μm 'lik iç çaplara ve 10 ila 70 μm 'lik kalınlığa sahip olmalıdır.

Örneğin mevcut buluşun kan saflaştırıcısı, yukarıdaki fiber membranların bir demetini, kan saflaştırıcıya yönelik bir mahfazanın içine ekleyerek, böylelikle bunun her iki ucunu sızdırmaz hale getirmek için membran demetinin her iki ucuna poliüretan gibi bir dikme ajanının dökülmesi, oyuk fiber membranların uç yüzlerini açmak için bunun her iki ucundan dikme ajanının bir fazlalığının kesilmesi ve mahfazaya bir başlığın takılması ile üretilmektedir.

Mevcut buluşta, yukarıda bahsedilen yöntemle elde edilen kan saflaştırıcı, 25°C'de %40 bağıl nemin üzerinde bağıl nemin bir koşulu altında bir dış hava ve su buharını

kapatabilen bir paketleme malzemesinde bir oksijen tutucu ile birlikte paketlenmektedir ve sızdırmaz hale getirilmektedir.

- Bu, yüksek bir bağıl nemin, kan saflaştırıcıdan gelen eluatların miktarlarındaki artışları inhibe etme eğiliminde olmasından dolayıdır ancak bunun nedeni iyi bilinmemektedir. Bu nedenle bağıl nem, daha tercihen %45 bağıl nem veya daha yüksek, yine daha tercihen %50 bağıl nem veya daha yüksektir. Bağıl nem, %40 bağıl nemden yüksek olmadığında, UV absorbanlarının ölçümü ile belirlenen bozulmuş maddenin, yani hidrofilik polimer içeriğinin, kan saflaştırıcının sterilizasyonundan sonra zamanla artması olasıdır. Aynı zamanda, özellikle hidrofilik polimerin rutubet içeriği azaltıldığında oyuk fiber membranların ıslanabilirliği, böyle oyuk fiber membranlar tekrar ıslatıldığında azalma eğilimindedir veya hidrofilik polimer, oyuk fiber membranlardan ayrışma eğilimindedir. Buna göre mevcut buluşun kapsamı ayrıca, paketleme torbasının iç atmosferinin içine bir nem-kontrollü gazın yüklenmesi ile paketleme torbasının iç atmosferinin yetersiz bir nemliliğinin dengelenmesine yönelik bir ara içermektedir, böylelikle buradaki nem, yukarıda belirtilen aralığı karşılayabilmektedir. Paketleme torbasının iç atmosferindeki daha yüksek bir bağıl nem tercih edilmektedir çünkü hidrofilik polimerin bozulması ve ayrışması, böylelikle kan saflaştırıcının depolama stabilitesini iyileştirmek için inhibe edilebilmektedir.
- Ancak çok yüksek bir bağıl nemin, paketleme torbasının içinde çiylenmesine izin verilmesi ve kan saflaştırıcının kalitesinin azalması olasıdır. Buna göre bağıl nem, tercihen %95 bağıl nemden yüksek değildir, hatta daha tercihen %90 bağıl nemden yüksek değildir.

- Hidrofilik polimerin (örn., polivinil pirolidon) bozulmasının, paketleme torbasının iç atmosferinin bağıl nemini, %40 bağıl nemin üzerine (25°C'de) kadar kontrol edilerek inhibe edilmesinin nedeni bilinmese de, bu bozulmayı inhibe etmek için aşağıdakiler varsayılmaktadır.

- Polivinil pirolidonun bozulması, oksijen varlığında hızlandırılmaktadır. Mevcut buluşta paketleme torbasının iç atmosferi, öyle sürdürülmektedir ki polivinil pirolidonun oksidasyonu inhibe edilebilmektedir: bir başka deyişle paketleme

torbasının iç atmosferi, bir anoksi durumunda büyük ölçüde sürdürülmektedir. Ancak paketlenme torbasının iç atmosferinde oksijen konsantrasyonunun sıfıra kadar mükemmel bir şekilde kontrol edilmesi zordur ve oksijenin göz ardı edilebilir ölçüde küçük bir miktarı, paketlenme torbasında mevcuttur. Belirli bir nedenin bilinmemesine rağmen polivinil pirolidonun oksidasyonu, paketlenme torbasındaki oksijenin göz ardı edilebilir ölçüde küçük miktarı, oyuk fiber membranların yüzeylerinde mevcut polivinil pirolidon ile temas ettiğinde meydana gelmektedir. Bu oksidasyonun, su olmayan bir sistemde radikaller oluşturduğu varsayılmaktadır ve oluşturulan radikallerin, polivinil pirolidona saldırması ve bozması varsayılmaktadır. Polivinil pirolidonun bozulması ayrıca, radikallerin oluşumunu kolaylaştırmaktadır, bu da, polivinil pirolidonun bozulmasının, hızlanan bir şekilde ilerlemesine ve oyuk fiber membranların bir bütününde aşamalı olarak yayılmasına yol açmaktadır. Öte yandan içinde su içeren bir sistemde, oksijen ve polivinil pirolidon arasındaki oksidasyon, herhangi bir radikal oluşturmadan meydana gelmektedir. Polivinil pirolidonun daha fazla bozulmasının, sistemdeki (yani paketlenme torbasındaki) oksijenin tüketilmesinden sonra ilerlemediği varsayılmaktadır. Polivinil pirolidon, oldukça su absorbe edebilen bir malzeme olduğu için sistemin (yani paketlenme torbasının), polivinil pirolidonu ıslatmak için suyun minimum bir kritik miktarını içermesi yeterlidir. Mevcut buluşta oyuk fiber membranların rutubet içeriğinin, kütlece %2.5 veya benzeri olması yeterlidir. Ancak oyuk fiber membranlardaki suyun buharlaşmasını önlemek için paketlenme torbasındaki bağıl nemin, %40 bağıl nemin üzerine kadar kontrol edilmesi gerekmektedir, çünkü paketlenme torbasındaki çok düşük bir bağıl nem, zamanla oyuk fiber membranlardaki suyun buharlaşmasına imkân tanımaktadır.

25

Mevcut buluşta tercihen kan saflaştırıcı, bir paketlenme torbasında bir oksijen tutucu ile birlikte sızdırmaz hale getirilmektedir ve daha sonra bunun sterilizasyonu için bir radyoaktif ışına ve/veya bir elektron ışınına maruz bırakılmaktadır. Mevcut buluşta kullanılacak radyoaktif ışının veya elektron ışınının örnekleri, bir α ışını, β ışını, γ ışını, elektron ışını, vb.'dir. Sterilizasyon verimliliği ve idare etme kolaylığı göz önünde bulundurulduğunda, γ ışını veya bir elektron ışını tercihen

30

kullanılmaktadır. Sınırlanmış olmasa da, bir radyoaktif ışının veya bir elektron ışının dozu, kan saflaştırıcının sterilizasyonunun sağlanacağı şekildedir. Genel olarak bunun dozu, tercihen 10 ila 50 kGy'dir. Bir radyoaktif ışının veya bir elektron ışının dozu çok küçük olduğunda, kan saflaştırıcının mükemmel şekilde sterilize edilmesi olası değildir. Bunun aksine çok büyük olduğunda, böyle bir yoğunlaştırılmış dozun, membranın malzemelerini ve mahfazayı ve yapıştırıcı reçineyi bozması ve ayrıştırması olasıdır. Buna göre bir radyoaktif ışının veya bir elektron ışının dozu, daha tercihen 10 ila 30 kGy'dir.

Yukarıda açıklanan etki ayrıca, yalnızca sterilizasyon işleminden sonra değil ayrıca bundan önce de önceki durum sürdürüldüğünde sergilenebilmektedir. Bu durum, sterilizasyon işlemi esnasında sürdürüldüğünde, bir radyoaktif ışının veya bir elektron ışının maruziyetine atfedilen yukarıdaki ekstraktların miktarlarındaki artışlar inhibe edilebilmektedir. Buna göre en azından sterilizasyon işlemi gerçekleştirildiğinde, yukarıda belirtilen durumun sürdürülmesi tercih edilmektedir.

Mevcut buluşta, seçici olarak geçirgen ayırma membranının rutubet içeriği, tercihen kütlece %2.5 veya daha düşük, daha tercihen kütlece %2.3 veya daha düşük, yine daha tercihen kütlece %2.0 veya daha düşük, hatta daha tercihen kütlece %1.8 veya daha düşüktür. Seçici olarak geçirgen ayırma membranının rutubet içeriği, kütlece %2.5'i aşmaktadır, ıslak koşullar altında klasik sterilizasyon yönteminde meydana gelenlere benzer problemler ortaya çıkması olasıdır: yani kan saflaştırıcının ağırlığı artmaktadır ve bakteriler, çoğalma eğilimindedir. Ayrıca bu oyuk fiber membranlar demeti, bir üretilen yapıştırıcı vb. ile mahfazaya sabitlendiğinde bazı problemlerin ortaya çıkması olasılığı vardır: yani reçinenin köpürmesinden dolayı oyuk fiber membranlar demetinin yapışmasında bir sıkıntı vardır; veya membrandan gelen bir eluat, yapıştırıcının suyla reaksiyonundan dolayı miktar açısından artma eğilimindedir. Bu nedenlerden dolayı, seçici olarak geçirgen ayırma membranlarının rutubet içeriği daha iyidir. Ancak membranların çok düşük bir rutubet içeriğinin, aksine, kan saflaştırıcıdan gelen eluatın miktarını

artırması olasıdır, ancak böyle bir olayın neden meydana geldiği iyi bilinmemektedir. Buna göre membranların rutubet içeriği, tercihen kütlege %1.0'dan az değildir, daha tercihen kütlege %1.2'den az değildir.

- 5 Mevcut buluşta, seçici olarak geçirgen ayırma membranının rutubet içeriğinin, yukarıda belirtilen aralık dâhilinde ayarlanmasına yönelik bir yöntem isteğe bağlı olarak seçilebilmektedir. Bir ana bileşen olarak, bir modüle monte edilen yukarıdaki rutubet içeriğine sahip seçici olarak geçirgen ayırma membranlarını içeren bir kan saflaştırıcı, bir paketleme torbasında paketlenabilmektedir ve
- 10 sızdırmaz hale getirilebilmektedir. Aksine kütlege %0.5 veya daha düşük miktarda bir rutubet içeriğine kurutulan ve bir modülün içine monte edilen seçici olarak geçirgen ayırma membranları içeren bir kan saflaştırıcı, böylelikle membranların rutubet içeriğini kontrol etmek için rutubette ayarlanabilmektedir. Sonraki rutubet düzenlemesinde kan saflaştırıcı, membranların rutubet içeriği ayarlandıktan sonra
- 15 bir paketleme torbasında sızdırmaz hale getirilebilmektedir veya membranların rutubet içeriğini ayarlamak amacıyla paketleme torbasının içinde rutubet açısından ayarlanabilmektedir.

- Mevcut buluşta bağıl nem, şu denklem ile oda sıcaklıklarında bir kısmi buhar
- 20 basıncından (p) ve bir doymuş buhar basıncından (P) hesaplanmaktadır: Bağıl nem (%) = $p/P \times 100$. Bu ölçüm, aşağıdaki şekilde gerçekleştirilmektedir: bir sıcaklık ve nem ölçüm enstrümanının sensör probu (T&D tarafından üretilen Bağıl Nem Tipi ONDOTORI), bir paketleme torbasının içine yerleştirilmektedir ve daha sonra torba, torbasın içinde bağıl nemi ölçmek için sürekli olarak sızdırmaz hale
- 25 getirilmektedir.

Mevcut buluşta oyuk fiber membranların rutubet içeriği (kütlege %), aşağıdaki denklem ile kolaylıkla hesaplanabilmektedir:

30 **Rutubet içeriği (kütlege %) = $(a - b) / a \times 100$**

burada (a), kurumadan önce oyuk fiber membranın kütlesini temsil etmektedir ve (b) 2 saat boyunca 120°'lik bir fırında kuruduktan sonra kupkuru oyuk fiber membranın kütlesini temsil etmektedir. Burada oyuk fiber membranın kütlesini (a), 1 ila 2 g'ye ayarlayarak oyuk fiber membran, 2 saat içinde kupkuru hale (yani 5 oyuk fiber membranın, kütle açısından başka değişiklik göstermediği kuru bir duruma) getirilebilmektedir .

Mevcut buluşta, bağıl nemin, paketleme torbasının iç atmosferinde 25°C'de %40 bağıl nemin üzerinde bağıl neme ayarlamaya yönelik bir yöntem, isteğe bağlı olarak seçilebilmektedir. Örneğin bağıl nem, seçici olarak geçirgen ayırma 10 membranlarının rutubet içeriği ile ayarlanabilmektedir; veya nem ayarlanan bir gaz, paketleme torbasının içine değiştirilebilmektedir. Kullanılacak gaz sınırlanmış olmasa da bir asal gazın (örn., nitrojen, argon, vb.) kullanılması tercih edilmektedir çünkü böyle bir asal gazın kullanımı, daha sonra açıklanacağı üzere kan 15 saflaştırıcının oksidasyonunu ve bozulmasını inhibe etmede etkilidir.

Mevcut buluşta kullanılacak oksijen tutucu, bir oksijen giderici bir eyleme sahip olduğu sürece sınırlanmamaktadır. Mevcut buluşun oksijen tutucusunun örnekleri, ana oksijen absorbe edici ajanlar olarak sülfid, hidrojen sülfid, ditiyonit, hidrokinon, 20 katekol, resorsinol, pirogallol, galik asit, rongalit, askorbik asit ve/veya bunun bir tuzu, sorboz, glukoz, lignin, dibütilhidroksitoluen, dibütilhidroksianizol, ferröz tuz, metal tozu (örn., demir tozu, vb.) vb. içeren oksijen tutuculardır. Oksijen tutucu, kullanıma yönelik bu malzemelerden uygun bir şekilde seçilebilmektedir. Çoğunlukla metal tozu içeren bir oksijen tutucuya, ihtiyaç duyulduğu takdirde bir 25 oksidasyon katalizörü eklenebilmektedir. Oksidasyon katalizörü olarak, sodyum klorür, potasyum klorür, magnezyum klorür, kalsiyum klorür, alüminyum klorür, ferröz klorür, ferrik klorür, sodyum bromür, potasyum bromür, magnezyum bromür, kalsiyum bromür, demir bromür, nikel bromür, sodyum iyodür, potasyum iyodür, magnezyum iyodür, kalsiyum iyodür, demir iyodür, vb. gibi halojenli metal 30 bileşiklerden seçilen bir veya daha fazla bileşik kullanılabilir. Oksijen tutucu, isteğe bağlı olarak bir deodorant veya başka fonksiyonel dolgu

içerebilmektedir. Oksijen tutucunun formu sınırlanmamaktadır ve toz, partiküller, levha kütlesi formunda olabilmektedir; veya bir termoplastik reçinede bir oksijen absorbe edici bileşimde dağıtılarak elde edilen bir levha veya film şekli verilmiş oksijen tutucu olabilmektedir.

5

Tercihen mevcut buluşta kullanılacak paketleme torbası, bir oksijen veya su buharı sızdırmaz malzemeden yapılmaktadır. Bu, böyle bir malzemenin, sızdırmaz hale getirilmiş atmosferin nem ve oksijen konsantrasyonunu, uzun bir süre boyunca yukarıda belirtilen aralıklarda tutmada, böylelikle maruziyetten önce ve sonra kan saflaştırıcının malzemelerinin yaşlanmış bozulmasını inhibe etmede ve böylelikle kan saflaştırıcıdan gelen ekstraktın miktarında bir artışı inhibe etmede etili olduğundan dolayıdır. Buna göre paketleme torbasına yönelik malzemenin oksijen geçirgenliği, tercihen en fazla $1 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ sa. atm})$ (20°C , %90 bağıl nem)'dir ve bunun su buharı geçirgenliği, tercihen en fazla $5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ sa. atm})$ (40°C , %90 bağıl nem)'dir.

10

15

Paketleme torbasına yönelik malzemenin oksijen geçirgenliği, daha tercihen en fazla $0.9 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ sa. atm})$ (20°C , %90 bağıl nem)'dir, yine daha tercihen en fazla $0.8 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ sa. atm})$ (20°C , %90 bağıl nem)'dir, özellikle en fazla $0.7 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ sa. atm})$ (20°C , %90 bağıl nem)'dir. Bunun su buharı geçirgenliği, daha tercihen en fazla $4 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ sa. atm})$ (40°C , 90% bağıl nem)'dir, yine daha tercihen en fazla $3 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ sa. atm})$ (40°C , 90% bağıl nem)'dir, özellikle en fazla $2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ sa. atm})$ (40°C , %90 bağıl nem)'dir.

20

25

Mevcut buluşta kullanılacak paketleme torbasının malzemesi ve yapısı, yukarıdaki özellikler karşılandığı sürece isteğe bağlı olarak seçilebilmektedir. Paketleme torbasına yönelik malzemenin tercih edilen örnekleri, bir alüminyum folyo, alüminyum birikinti filmi, silika ve/veya alüminanın inorganik oksit birikinti filmi, vinilidin klorür polimer kompozit film, vb. gibi oksijen ve su buharı sızdırmaz malzemelerdir. Paketleme torbasına yönelik sızdırmaz hale getirme yöntemi ayrıca, isteğe bağlı olarak seçilebilmektedir. Örneğin paketleme torbası, ısı sızdırmaz hale getirme yöntemi, darbe ısı sızdırmaz hale getirme yöntemi, füzyon sızdırmaz hale

30

getirme yöntemi, çerçeve sızdırmazlık hale getirme yöntemi, ultrasonik sızdırmaz hale getirme yöntemi, yüksek frekans sızdırmaz hale getirme yöntemi, vb.'nin herhangi biri ile sızdırmaz hale getirilebilmektedir. Bu nedenle paketleme torbasına yönelik malzeme olarak, bir sızdırmazlık özelliğine sahip bir filmin ve yukarıdaki

5 sızdırmaz malzemelerden herhangi birinin bir kompozit malzemesi tercih edilmektedir. Özellikle hem sızdırmazlığa hem de bir ısı sızdırmazlık özelliğine sahip, bir oksijen gazı ve bir su buharını, bir polyester filmin bir dış katmanını, bir alüminyum folyonun bir orta katmanını ve bir polietilen filmin bir iç katmanını büyük ölçüde kapatabilen bir alüminyum folyonun bir yapısal katmanını içeren bir

10 laminat levha tercih edilmektedir.

Mevcut buluşta paketleme torbasının içinde mevcut oksijen, böylelikle paketleme torbasının iç atmosferinin oksijen konsantrasyonunu düşürmek için oksijen tutucu ile absorbe edilmektedir, dolayısıyla kan saflaştırıcının, bir radyoaktif ışına veya bir

15 elektron ışınına maruziyeti esnasında, öncesinde ve sonrasında kan saflaştırıcıyı oluşturan seçici olarak geçirgen ayırma membranlarının yaşlanmış oksidasyonu ve bozulması, yapıştırıcı ve mahfazanın malzemeleri, vb. inhibe edilebilmektedir. Bu nedenle, maruziyet esnasında veya zamanla miktar açısından artan kan saflaştırıcıdan gelen yukarıdaki ekstraktlar inhibe edilebilmektedir. Buna göre,

20 paketleme torbasının içindeki oksijen konsantrasyonunun, yeteri kadar azaltılmış olması şartıyla kan saflaştırıcının, bir radyoaktif ışına veya bir elektron ışınına maruz bırakılması tercih edilmektedir. Bir radyoaktif ışına veya bir elektron ışınına maruziyet esnasında paketleme torbası içindeki oksijen konsantrasyonunun, tercihen %5'ten yüksek değildir, daha tercihen %3'ten yüksek değildir, yine daha

25 tercihen %1'den yüksek değildir, hatta daha tercihen %0.5'ten yüksek değildir, özellikle %0.1'den düşüktür. Örneğin torbasın iç atmosferindeki gaz bir hava olduğunda, torbasın iç atmosferinin oksijen konsantrasyonu genellikle, 48 saat sonra %0.1'in altına düşmektedir veya bunu geçmektedir çünkü kan saflaştırıcı, paketleme torbasında sızdırmaz hale getirilmiştir ancak bu sefer, kullanılan oksijen

30 tutucunun türüne veya performansına bağlı olarak farklılık göstermektedir. Buna göre tercihen, paketleme torbasının içindeki kan saflaştırıcı, torbasın sızdırmaz hale

5 getirilmesinden en az 2 gün sonra bir radyoaktif ışına veya bir elektron ışınına maruz bırakılmalıdır. Bu açıdan torbasın sızdırmaz hale getirilmesi ve kan saflaştırıcının sterilizasyonu arasındaki çok uzun bir zaman aralığının, bakterilerin proliferasyonuna imkân tanınması olasıdır ve böylelikle kan saflaştırıcının sterilizasyonu, torba sızdırmaz hale getirildikten tercihen 10 gün içinde, daha tercihen 7 gün içinde, hatta daha tercihen 5 gün içinde yapılmalıdır.

Tercihen mevcut buluşun kan saflaştırıcısı, hemodiyaliz için kullanıldığında buradan gelen ekstraktların aşağıdaki miktarlarını karşılamalıdır.

10

1.(1) Diyaliz cihazı tipi yapay böbrek cihazlarının üretimine yönelik onaylanmış standartlara göre 220 ila 350 nm'de bir ekstraktın UV absorbanı, 0.10'dan düşüktür.

15

2.(2) Bir %40'lık sulu etanol çözelti kullanılarak kan saflaştırıcıdan ekstrakte edilen bir hidrofilik polimerin miktarı, işlenmiş akışkan ile küçülen tarafta membranın bir yüzeyinin 1.0 m²'si başına 2.0 mg/m²'den büyük değildir.

20

Bilinen teknolojilerde, sterilize etme işleminden hemen sonra bulunan değerler olarak ekstraktlar (1) ve (2)'nin miktarlarına çok önem verilmiştir. Ancak bu bilinen teknolojiler, sterilize etme işleminden hemen sonra artma eğiliminde olan yukarıdaki ekstraktların miktarlarına neredeyse hiç önem vermemektedir. Bu yeni olaylara önem vererek ve bu olayları açıklayarak gerçekleştirilen mevcut buluş işe, emniyet açısından kan saflaştırıcının güvenilirliğinin önemli ölçüde iyileştirildiği söylenebilmektedir.

25

Bundan böyle bu tarifnamenin ana ve tercih edilen yönleri, aşağıda açıklanacaktır.

30

1. [1] Bir temel bileşen olarak seçici olarak geçirgen ayırma membranları içeren ve kan saflaştırıcının, 25°C'de %40 bağıl nemin üzerinde bağıl nemin bir koşulu altında bir dış hava ve su buharını kapatabilen bir paketleme malzemesinde bir oksijen tutucu ile birlikte paketlenmesi ve sızdırmaz hale

- getirilmesi ile karakterize edilen bir kan saflaştırıcının paketlenmesi ile elde edilen bir kan saflaştırma paketi.
- 2.[2] Yukarıdaki madde [1]'de tanımlanan ve seçici olarak geçirgen ayırma membranının rutubet içeriğinin, kütlece %2.5'ten büyük olmaması ile karakterize edilen bir kan saflaştırma paketi.
- 3.[3] Yukarıdaki madde [1] veya [2]'de tanımlanan ve seçici olarak geçirgen ayırma membranının, bir hidrofilik polimer içeren bir hidrofobik polimer içermesi ile karakterize edilen bir kan saflaştırma paketi.
- 4.[4] Yukarıdaki madde [3]'te tanımlanan ve hidrofobik polimerin, bir polisülfon bazlı polimer olması ile karakterize edilen bir kan saflaştırma paketi.
- 5.[5] Yukarıdaki madde [3] veya [4]'te tanımlanan ve hidrofilik polimerin, bir polivinil pirolidon olması ile karakterize edilen bir kan saflaştırma paketi.
- 6.[6] Yukarıdaki maddeler [1] ila [5]'ten herhangi birinde tanımlanan ve paketleme malzemesinin oksijen geçirgenliğinin, kütlece $1 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ sa. atm})$ (20°C ve %90 bağıl nem)'den büyük olmaması ile karakterize edilen bir kan saflaştırma paketi.
- 7.[7] Yukarıdaki maddeler [1] ila [6]'dan herhangi birinde tanımlanan ve paketleme malzemesinin su buharı geçirgenliğinin, kütlece $5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ sa. atm})$ (40°C ve %90 bağıl nem)'den büyük olmaması ile karakterize edilen bir kan saflaştırma paketi.
8. [8] Bir temel bileşen olarak seçici olarak geçirgen ayırma membranları içeren ve 25°C 'de %40 bağıl nemin üzerinde bağıl nemin bir atmosferde prosesin, bir paketleme malzemesinde bir oksijen tutucu ile birlikte paketlenen ve sızdırmaz hale getirilen kan saflaştırıcının sterilize edilmesine yönelik bir adım içermesi ile karakterize edilen bir kan saflaştırıcının paketlenmesi ile elde edilebilen bir kan saflaştırma paketinin üretimine yönelik bir proses.
- 9.[9] Yukarıdaki madde [8]'de tanımlanan ve seçici olarak geçirgen ayırma membranının rutubet içeriğinin, kütlece %2.5'ten büyük olmaması ile karakterize edilen bir proses.
- 10.[10] Yukarıdaki madde [8] veya [9]'da tanımlanan ve seçici olarak geçirgen ayırma membranının, bir hidrofilik polimer içeren bir hidrofobik polimer

içermesi ile karakterize edilen bir proses.

11.[11] Yukarıdaki madde [10]'da tanımlanan ve hidrofobik polimerin, bir polisülfon bazlı polimer olması ile karakterize edilen bir proses.

5 12.[12] Yukarıdaki madde [10] veya [11]'de tanımlanan ve Hidrofilik polimerin, polivinil pirolidon olması ile karakterize edilen bir proses.

13.[13] Yukarıdaki maddeler [8] ila [12]'den herhangi birinde tanımlanan ve paketleme malzemesinin oksijen geçirgenliğinin, kütlece $1 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ sa. atm})$ (20°C ve %90 bağıl nem)'den büyük olmaması ile karakterize edilen bir proses.

10 14.[14] Yukarıdaki maddeler [8] ila [13]'den herhangi birinde tanımlanan ve paketleme malzemesinin su buharı geçirgenliğinin, kütlece $5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ sa. atm})$ (40°C ve %90 bağıl nem)'den büyük olmaması ile karakterize edilen bir proses.

ÖRNEKLER

15 Bundan böyle mevcut buluşun etkileri, bunun Örnekleri ile açıklanacaktır, ancak bu herhangi bir şekilde mevcut buluşun kapsamını sınırladığı şeklinde yorumlanmamalıdır. Aşağıdaki Örneklerin fiziksel özellikleri, aşağıdaki şekilde değerlendirilmiştir.

20 1. Membranların Alanının Hesaplanması

Bir diyaliz cihazında membranların alanı, oyuk fiber membranın iç çapına dayanarak aşağıdaki denklem ile hesaplanmıştır:

$$25 \quad A (\text{m}^2) = n \times \pi \times d \times L$$

[denklemde n, diyaliz cihazında oyuk fiber membranların sayısını temsil etmektedir; n, bir dairenin çevresinin çapına oranını temsil etmektedir; d, oyuk fiber membranın iç çapını (m) temsil etmektedir; ve L, diyaliz cihazında oyuk
30 fiberin etkili uzunluğunu (m) temsil etmektedir].

2. Diyaliz Cihazı Tipi Yapay Böbrek Cihazlarının Üretimine Yönelik Onaylanmış Standartlara Göre UV Absorbansı (220 ila 350 nm’de)

Ekstraksiyon ve ölçüm, diyaliz cihazı tipi yapay böbrek cihazlarının üretimine
 5 yönelik onaylanmış standartlarda regüle edilen yönteme göre gerçekleştirilmiştir. Oyuk fiber membranların bir numunesi (1g), saf su (100 mg) ile karıştırılmıştır ve karışım, bir test çözeltisi hazırlamak için bir saat boyunca 70°C’de ekstraksiyona tabi tutulmuştur. Daha sonra, 220 ila 350 nm’lik bir dalga uzunluğunda test
 10 çözeltisinin UV absorbansı ölçülmüştür. Yukarıdaki standarda göre maksimum absorbans, 0.1’den az olacak şekilde regüle edilmektedir.

3.%40 Sulu Etanol Çözeltisi ile Ekstrakte Edilen Hidrofilik Polimer Miktarı

Hidrofilik polimerlerin bir örneği olarak polivinil pirolidonun (PVP) bir vakası
 15 açıklanmaktadır. Diyaliz akışkanın kapalı tarafında geçidine sahip bir modül, bir silikon tüp devresine bağlanmıştır ve saf suyun, hem modülü hem de devreyi saf su ile doldurmak için modülün kan tarafındaki geçit aracılığıyla geçmesine imkân
 20 sağlanmıştır. Bunun ardından hacim cinsinden %40’lık bir etanol çözeltisinin, 150 ml/dk’lık bir akış oranında modülün kan tarafındaki geçiş aracılığıyla geçmesine imkân sağlanmıştır ve aynı çözeltinin 100 ml’si, devrenin çıkışından boşaltılmıştır. Kan tarafındaki geçidin girişi ve çıkışı, forseps ile kapatılmıştır ve diyaliz akışkan
 25 tarafındaki geçit, sonrasında hacimce %40’lık etanol çözeltisi ile doldurulmuştur ve yeniden kapatılmıştır. Hacimce 40 olan etanol çözelti, devre ve modülün tamamı 40°C’de kontrol edilmiştir ve etanol çözeltisi, 150 ml/dk’lık bir akış oranında
 30 sirküle edilmiştir. Altmış dakika sonra devredeki ve modüldeki tüm akışkanlar boşaltılmıştır ve karışımın hacmini ölçmek için sirküle eden akışkan ile birlikte toplanmıştır. Diyaliz akışkanı tarafındaki akışkan, hacmini ölçmek için ayrı bir şekilde toplanmıştır. İlgili akışkanların PVP içerikleri, aşağıdaki prosedüre göre
 ölçülmüştür. Her bir akışkanın bir numunesi (2.5 ml), 0.2 mol/L sitrik asit (1.25 ml) ile karıştırılmıştır ve karışım karıştırılmıştır. Daha sonra, 0.006N iyot (500 µL)

- eklenmiştir ve ortaya çıkan karışım karıştırılmıştır ve 10 dakika boyunca bir oda sıcaklığında beklemeye bırakılmıştır. Ardından, 470 nm’de ortaya çıkan çözeltinin absorbansı ölçülmüştür. Çözeltinin PVP içeriği yüksek iken çözelti, hacim cinsinden 10 veya 100 kat fazla olacak şekilde seyreltilmiştir ve daha sonra PVP içeriği ölçülmüştür. Numunedeki PVP içeriği, böylelikle modül (1.0 m²) başına ayrıştırılmış PVP (mg/m²) miktarını hesaplamak için aynı koşullarda hazırlanan bir analitik eğriden hesaplanmıştır.

4. Paketleme Torbasında Oksijen Konsantrasyonu

10

- Ölçüm, bir moleküler elek (GL Science tarafından üretilen 13X-S elek gözü 60/80), bir taşıyıcı gaz olarak bir argon gazı ve ısı iletim sisteminin bir dedektörü ile doldurulan bir sütun kullanılarak gaz kromatografisi ile gerçekleştirilmiştir. 60°C’lik bir sütun sıcaklığında bir analiz yapılmıştır. Bir paketleme torbasının içindeki bir gaz, kapalı paketleme torbasını doğrudan bir şırınga iğnesi ile delerek gerçekleştirilmiştir.

5. Paketleme Malzemesinin Oksijen Geçirgenliği

- 20 Bir oksijen geçirgenliği ölçüm aparatı (Modern Controls tarafından üretilen OX-TORAN 100), 20°C ve %90 bağıl nemde paketleme torbasının malzemesinin oksijen geçirgenliğini ölçmek için kullanılmıştır.

6. Paketleme Malzemesinin Su Buharı Geçirgenliği

25

- Bir su buharı geçirgenliği ölçüm aparatı (Modern Controls tarafından üretilen PARMATRAN-W), 20°C ve %90 bağıl nemde paketleme torbasının malzemesinin su buharı geçirgenliğini ölçmek için kullanılmıştır.

- 30 **7. Oyuk Fiber Membranın Rutubet İçeriği**

Bir oyuk fiber membranın bir rutubet içeriğini (kütlece %) bulmak, (a) kurutulmadan önce oyuk fiber membranın kütleri ve (b) 2 saat boyunca bir fırında 120°C’de kurutulduktan sonra (kupkuru) aynı oyuk fiber membranın kütlesi ölçülmüştür. Rutubet içeriği, aşağıdaki denklem ile hesaplanmıştır:

5

$$\text{Rutubet içeriği (kütlece \%)} = (a - b)/a \times 100$$

burada, eğer (a), 1 ila 2 g arasında ise oyuk fiber membran, 2 saat içinde kupkuru hale getirilebilmektedir (eğer kupkuru hale getirildiyse membran, kütle açısından başka değişiklik göstermemektedir) .

10

(Örnek 1)

Bir çekme macunu, polietersülfondan (Sumika Chemtex Company, Limited tarafından üretilen 5200P) (kütlece %18.0), bir hidrofilisite veren ajan olarak polivinil pirolidondan (BASF tarafından üretilen K90) (kütlece %4.2), bir çözücü olmayan madde olarak sudan (kütlece %1.8), trietilen glikoldan (MITSUI CHEMICALS, INC. tarafından üretilen TEG) (kütlece %30.4) ve dimetilasetamidden (Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc. tarafından üretilen DMAc) (kütlece %45.6) hazırlanmıştır. Çekme macunu, 45°C’de sürdürülen bir çiftte lif çekim başlığının dıştaki yarığından ekstrüde edilmiştir ve bir iç çözelti olarak su, çiftte lif çekim başlığının iç enjeksiyon deliğinden ekstrüde edilmiştir. Ekstrüde edilmiş yarı katı oyuk fiberin, 60 m/dakikalık bir çekme hızında 600 mm’lik bir uzunluğa sahip bir hava boşluğundan geçmesine imkân tanınmıştır ve daha sonra 70°C’lik bir katılaştırma banyosuna (DMAc : TEG : su = 12 ; 8 : 80) daldırılmıştır. Bunun ardından oyuk fiber, 60 saniye boyunca 45°C’lik RO suyu ile ve sonrasında 90 saniye boyunca 80°C’lik RO suyu ile yıkanmıştır ve daha sonra bir çileye sarılmıştır. Dolayısıyla 200.3 µm’lik bir iç çapa ve 28.0 µm’lik bir kalınlığa sahip oyuk fiber membran elde edilmiştir.

30

Bu şekilde elde edilen yaklaşık 10,000 oyuk fiber membran demeti, sonrasında

önceden belirlenmiş bir uzunluk ile kesilen bir polietilen borunun içine yerleştirilmiştir. Bundan sonra borudaki oyuk fiber membranlar ıslatılmıştır. Ortaya çıkan ıslak demet, seçici olarak geçirgen ayırma membranlarının rutubet içeriği, kütlece %2.1 olana kadar 40°C'lik daha kuru bir havada kurutulmuştur.

5 Dolayısıyla kuru membran demeti elde edilmiştir.

Demet, bir mahfaza kılıfının içine yerleştirilmiştir ve demetin uç bölümleri, bir üretan reçine ile bağlanmıştır ve sabitlenmiştir. Daha sonra demetin uç bölümleri, böylelikle bunun her iki ucunda açılan seçici olarak geçirgen ayırma membranlarından oluşan bir kan saflaştırıcıyı elde etmek için kesilerek çıkarılmıştır. Bu kan saflaştırıcı, bir alüminyum laminat levhadan yapılan bir paketleme torbasında iki genel amaçlı oksijen tutucu (OJITACK Co., Ltd. tarafından üretilen TAMOTSU) ile birlikte paketlenmiştir ve sızdırmaz hale getirilmiştir. Bu açıdan alüminyum laminat levha, bir polyester filmin bir dış katmanına, bir alüminyum folyonun bir orta katmanına ve bir polietilen filmin bir iç katmanına sahiptir ve $0.5 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ sa. atm})$ 'lik bir oksijen geçirgenliğine ve $0.5 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ sa. atm})$ 'lik bir su buharı geçirgenliğine sahiptir. Paketleme torbası, paketleme torbasının iç atmosferi, nem açısından %70 bağıl neme ayarlanan bir hava ile değiştirildikten sonra sızdırmaz hale getirilmiştir. Sızdırmaz hale getirildikten sonra paketleme torbası, böylelikle sistem içindeki oksijeni temizlemek için 48 saat boyunca oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir ve daha sonra paketleme torbasında kan saflaştırıcının sterilizasyonu için 20 kGy'lik bir dozda γ ışınına maruz bırakılmıştır. Sterilizasyondan sonra paketleme torbası, oda sıcaklığının (25°C) bir atmosferinde ve %30 bağıl nemde bir depoda muhafaza edilmiştir. Paketleme torbasının muhafaza edilmesinden bir gün, bir ay ve üç ay sonra, paketleme torbasının iç atmosferinin nem ve oksijen konsantrasyonu, seçici olarak geçirgen ayırma membranının rutubet içeriği, bir elüsyon testinde kan saflaştırıcıdan gelen bir eluatın UV absorbansı ve kan saflaştırıcıdan gelen ekstraktların miktarı sırasıyla ölçülmüştür. Sonuçlar, Tablolar 1 ila 3'te gösterilmektedir.

(Karşılaştırmalı Örnek 1)

Oyuk fiber membranlar ve aynı oyuk fiber membranların kuru bir demeti, Örnek 1'dekilerle aynı şekilde elde edilmiştir.

5

Bir kan saflaştırıcı, oyuk fiber membranların ortaya çıkan kuru demetini kullanarak Örnek 1 ile aynı şekilde monte edilmiştir. Bir kan saflaştırma paketi, Örnek 1 ile aynı şekilde elde edilmiştir, yalnızca nemin kontrol edilmesi, kan saflaştırıcı bir paketleme torbasında sızdırmaz hale getirildiğinde gerçekleştirilmemiştir ve ortaya çıkan saflaştırma paketi, Örnek 1 ile aynı koşullarda muhafaza edilmiştir. Zamanla değişen seçici olarak geçirgen ayırma membranlarının değerlendirme sonuçları, Tablolar 1 ila 3'te gösterilmektedir. Kan saflaştırıcıdan gelen eluatların miktarları artmıştır. Nemin kontrol edilmesi gerçekleştirilmediği için oyuk fiber membranların kurutulmasının, bunun muhafaza edilmesi esnasında ilerlediği ve dolayısıyla hidrofilik polimer ve hidrofobik polimerin iç içe geçmesi, kan saflaştırıcıdan gelen eluatlara imkân sağlamak için zayıflamıştır.

15

(Karşılaştırmalı Örnek 2)

Örnek 1'in prosesinde seçici olarak geçirgen ayırma membranlarının ıslak bir demetinin kurutulması, rutubet içeriğinin, kuruma tamamlandıktan hemen sonra kütlece %0.6'ya azaltıldığı membranlar demetini elde etmek için yoğunlaştırılmıştır.

20

Bir kan saflaştırıcı, Örnek 1'deki ile aynı şekilde ortaya çıkan seçici olarak geçirgen ayırma membranları kullanılarak monte edilmiştir. Bir kan saflaştırma paketi, Örnek 1 ile aynı şekilde elde edilmiştir, yalnızca kan saflaştırıcı, herhangi bir oksijen tutucu olmadan bir paketleme torbasında sızdırmaz hale getirilmiştir ve ortaya çıkan saflaştırma paketi, Örnek 1 ile aynı koşullarda muhafaza edilmiştir. Zamanla değişen kan saflaştırıcının değerlendirme sonuçları, Tablolar 1 ve 2'de gösterilmektedir. Kan saflaştırıcıdan gelen eluatlar, zamanla miktar açısından

30

artmıştır çünkü hidrofilik polimerin oksidasyonu ve ayrışması, sistemdeki oksijenin etkisinden dolayı ve oksijenin ve γ ışınına maruziyetin sinerjik etkisinden dolayı ilerlemiştir.

5 (Karşılaştırmalı Örnek 3)

Bir kan saflaştırma paketi, Örnek 1 ile aynı şekilde elde edilmiştir, yalnızca nemin kontrol edilmesi hiç gerçekleştirilmemiştir ve hiç oksijen tutucu kullanılmamıştır. Ortaya çıkan kan saflaştırma paketi, Örnek 1 ile aynı koşullarda muhafaza edilmiştir. Zamanla değişen kan saflaştırıcının değerlendirme sonuçları, Tablolar 1
10 ila 3'te gösterilmektedir. Karşılaştırmalı Örnek 2 gibi, kan saflaştırıcından gelen eluatlar, zamanla miktar açısından artmıştır çünkü hidrofilik polimerin oksidasyonu ve ayrışması, sistemdeki oksijenin etkisinden dolayı ilerlemiştir.

15 (Örnek 2)

Bir kan saflaştırma paketi, Örnek 1 ile aynı şekilde elde edilmiştir, yalnızca γ ışınına maruziyet yerine hızlanma gerilimi 5,000 KV olan bir elektrona maruziyet makinesi kullanılmıştır. Zamanla değişen kan saflaştırıcının değerlendirme
20 sonuçları, Tablolar 1 ila 3'te gösterilmektedir.

(Karşılaştırmalı Örnek 4)

Bir kan saflaştırma paketi, Örnek 1 ile aynı şekillerde elde edilmiştir, yalnızca kan
25 saflaştırıcı, bir oksijen geçirgenliğine ve bir buhar geçirgenliğine sahip bir paketleme torbası ile sızdırmaz hale getirilmiştir. Ortaya çıkan kan saflaştırma paketi, Örnek 1 ile aynı koşullarda muhafaza edilmiştir. Zamanla değişen kan saflaştırıcının değerlendirme sonuçları, Tablolar 1 ila 3'te gösterilmektedir. Paketleme torbasının yüksek oksijen geçirgenliğinden dolayı bir dış atmosferde bir
30 oksijen, paketleme torbasına sızmıştır ve paketleme torbasının yüksek buhar geçirgenliğinden dolayı oyuk fiber membranların kuruması ilerlemiştir. Bunun

sonucunda, hidrofilik polimerin oksidasyonu ve ayrışması ve kan saflaştırıcından gelen eluatlar, zamanla miktar açısından artmıştır.

[Tablo 1]

	Rutubet içeriği (kütlece %)	Torbadaki nem (%) bağıl nem	Oksijen tutucu	Torbanın oksijen geçirgenliği (cm ² /(m ² .24sa.atm))	Torbanın su buharı geçirgenliği (g/(m ² .24sa.atm))
Örn. 1	2.1	70	Var	0.5	0.5
Örn. 2	2.1	70	Var	0.5	0.5
K. Örn. 1	2.1	30	Var	0.5	0.5
K. Örn. 2	0.6	70	Yok	0.5	0.5
K. Örn. 3	2.1	30	Yok	0.5	0.5
K. Örn. 4	2.1	70	Var	600	10

11751.03

[Tablo 2]

	Sterilizasyondan hemen sonra			Sterilizasyondan 1 ay sonra			Sterilizasyondan 3 ay sonra		
	Rutubet içeriği (kütlece %)	Bağıl nem (% bağıl nem)	Oksijen konsantrasyonu (%)	Rutubet içeriği (kütlece %)	Bağıl nem (% bağıl nem)	Oksijen konsantrasyonu (%)	Rutubet içeriği (kütlece %)	Bağıl nem (% bağıl nem)	Oksijen konsantrasyonu (%)
Örn. 1	2.1	70	Saptanmadı	2.0	68	Saptanmadı	2.1	72	Saptanmadı
Örn. 2	1.8	69	Saptanmadı	2.0	70	Saptanmadı	1.9	68	Saptanmadı
K. Örn. 1	2.1	35	Saptanmadı	1.7	36	Saptanmadı	1.1	35	Saptanmadı
K. Örn. 2	0.6	71	20	0.7	70	21	0.7	69	21
K. Örn. 3	2.1	37	21	2.1	37	21	2.1	24	20
K. Örn. 4	2.3	70	21	1.1	31	21	0.8	30	21

[Tablo 3]

	Sterilizasyondan hemen sonra		Sterilizasyondan 1 ay sonra		Sterilizasyondan 3 ay sonra	
	UV absorbanı	Etanoldan ekstrakt (mg/m ²)	UV absorbanı	Etanoldan ekstrakt (mg/m ²)	UV absorbanı	Etanoldan ekstrakt (mg/m ²)
Örn. 1	0.03	1.3	0.04	1.3	0.04	1.4
Örn. 2	0.05	1.4	0.04	1.4	0.04	1.4
K. Örn. 1	0.07	1.8	0.15	2.5	0.15	2.8
K. Örn. 2	0.05	1.5	0.16	2.8	0.27	3.3
K. Örn. 3	0.04	1.3	0.22	3.0	0.36	4.2
K. Örn. 4	0.04	1.3	0.09	2.1	0.33	4.1

ENDÜSTRİYEL UYGULANABİLİRLİK

- 5 Malzemelerin, özellikle kan saflaştırıcıların seçici olarak geçirgen ayırma membranlarının bozulmasına atfedilen ve kan saflaştırıcıların sterilizasyonundan sonra zamanla ilerleyen mevcut buluşun kan saflaştırıcılarından çeşitli ekstraktların oluşumu inhibe edilebilmektedir. Bu nedenle hemokateriza yönelik kullanımda bu kan saflaştırıcıların emniyet açısından güvenliği, önemli ölçüde iyileştirilmektedir ve bu nedenle mevcut buluş, bu endüstriye büyük ölçüde katkıda bulunacaktır.