

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. März 2003 (13.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/020352 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61M 25/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/09686

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. August 2002 (30.08.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
0102879-4 30. August 2001 (30.08.2001) SE

(71) Anmelder (nur für DE): **ROCHE DIAGNOSTICS GMBH** [DE/DE]; Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim (DE).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **GAMBRO LUNDIA AB** [SE/SE]; P.O. Box 10101, S-220 10 Lund (SE).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von DE, US): **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Erfinder; und

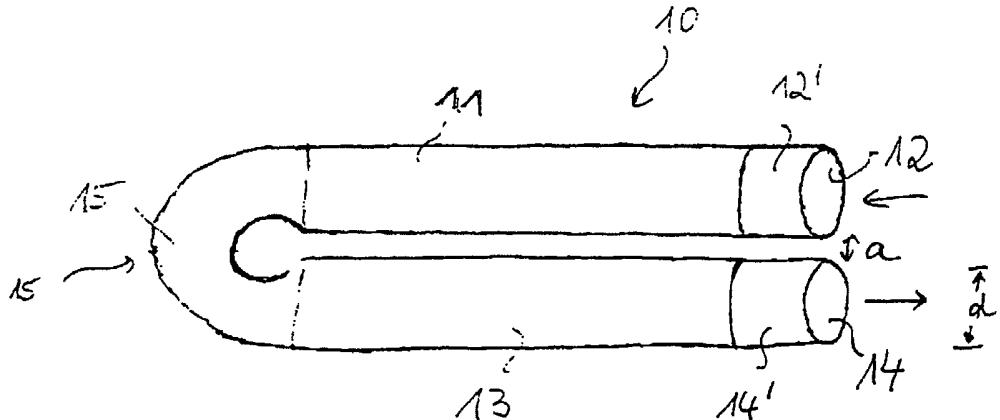
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HARTTIG, Herbert** [DE/DE]; Feuerbachstrasse 11, 67122 Altrip (DE). **BUCK, Reinhold** [DE/DE]; Kirchstrasse 24, 88422 Alleshausen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: CATHETER AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

(54) Bezeichnung: KATHETER UND VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG



WO 03/020352 A2

(57) Abstract: The invention relates to a catheter with a substantially U-bent hollow fiber membrane (10), or to such a hollow fiber membrane (10), that comprises two arms (11, 13) and a bent section (15). According to the invention, the hollow fiber membrane (10) is heat-treated and/or treated with at least one solvent in at least its bent section (15). The inventive catheter has a small overall diameter, is easy to produce and easy to implant or explant. The bent section (15) does not kink so that the lumen remains open. The invention further relates to a method for producing such a catheter or such a hollow fiber membrane.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft einen Katheter mit einer im wesentlichen U-förmig gebogenen Hohlfasermembran (10), bzw. eine derartige Hohlfasermembran (10), mit zwei Schenkeln (11, 13) und einem gebogenen Bereich (15). Erfindungsgemäß ist vorgesehen, dass die Hohlfasermembran (10) zumindest über ihren gebogenen Bereich (15) wärmebehandelt und/oder mit mindestens einem Lösungsmittel behandelt ist. Der erfindungsgemäße Katheter weist einen geringen Gesamtdurchmesser auf, ist einfach herzustellen und einfach zu implantieren bzw. zu explantieren. Im gebogenen Bereich (15) bildet sich kein Knick; das Lumen wird nicht verschlossen. Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines derartigen Katheters bzw. einer derartigen Hohlfasermembran.



KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,

KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Katheter und Verfahren zu seiner Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft einen Katheter nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1 sowie ein Verfahren zur Herstellung eines derartigen Katheters nach dem Oberbegriff des Anspruchs 18.

Ein gattungsgemäßer Katheter für die Mikrodialyse ist aus der WO 99/41606 bekannt. Dieser Katheter weist je einen Zuführkanal und einen Abführkanal aus einer semipermeablen Membran für eine Dialyseflüssigkeit auf, welche in einem Mikrochip angeordnet sind. Beide Kanäle sind durch einen haarnadelförmigen Bereich miteinander verbunden, welcher aus dem Mikrochip herausragt und über welchen der Stoffaustausch zwischen Dialyse- und Körperflüssigkeit stattfindet. Der Abführkanal ist mit einer ebenfalls in den Mikrochip eingebetteten Analyseeinheit zur Überwachung der Zusammensetzung der Dialyseflüssigkeit nach dem Stoffaustausch integral verbunden. Diese Analyseeinheit setzt sich zusammen aus einem Reservoir mit einer Referenzsubstanz, einer Referenzelektrode oder ionensensitiven Elektrode und einem Sensor, bspw. einem ionensensitiven Feldeffekttransistor (ISFET). Problematisch bei dieser Ausführungsform, die lediglich eine Hohlfasermembran aufweist, ist, dass sie nur durch aufwendige chirurgische Maßnahmen ins Gewebe implantiert werden kann und zur Explantation ebenfalls wieder chirurgisch entfernt werden muss, da ein bloßes Herausziehen die Gefahr mit sich bringt, dass die Membran zumindest teilweise im Körper bzw. im Gewebe zurückbleibt.

Ein weiterer Katheter wird in der WO 98/44978 beschrieben. Dieser Katheter weist einen inneren schlauchförmigen Teil und einen diesen umgebenden äußeren schlauchförmigen Teil in Form einer Hohlfasermembran auf. Der innere schlauchförmige Teil umschließt einen Abführkanal. Die Außenwandung des inneren schlauchförmigen Teils und die Innenwandung des äußeren schlauchförmigen Teils begrenzen einen Zuführkanal. Ferner sind Distanzmittel vorgesehen, welche die Innenwandung des äußeren schlauchförmigen Teiles gegenüber der Außenwandung des inneren schlauchförmigen Teiles abstützen. Die Montage eines derartigen Katheters ist allerdings sehr kompliziert, weil die Einführung des inneren schlauchförmigen Teils mit den Distanzmitteln in den äußeren schlauchförmigen Teil weitaus schwieriger ist als bei einem glatten Schlauch.

Ein anderer Katheter zur Mikrodialyse ist in der DE 33 42 170 C2 offenbart. Dieser Katheter weist eine in einem Metallgehäuse aufgenommene rohrförmige oder schlauchförmige Dialysemembran, bspw. eine Hohlfasermembran, auf. Die Fertigung eines derartigen Katheters ist allerdings aufwendig, weil bei den geforderten Dimensionen ein sehr feiner Schlauch sehr genau in ein Gehäuse eingeführt werden muss. Außerdem neigt der Schlauch dazu, sich an die innere Gehäusewand anzulehnen und damit einen Teil der Membran zu blockieren, wodurch unvorhersehbare Austauschleistungen erbracht werden.

Bei allen bekannten Kathetern, bei denen konzentrische Rohre ineinander geschoben sind, ist es problematisch, dass die fluidische Kontaktierung, speziell des Spaltzwischenraumes zwischen dem äußeren und dem inneren Rohr bzw. der Hohlfasermembran und dem inneren Rohr, aufwendig ist und relativ viel Totvolumen erfordert. Totvolumina führen zu verlängerten Zeitspannen (Totzeit) zwischen einer Konzentrationsänderung und der Verfügbarkeit einer entsprechenden Probe in einer Messeinrichtung und

sind daher zu minimieren. Da sich im Innern der Hohlfasermembran meistens die für die Trennung entscheidenden feinporigen Schichten befinden, besteht außerdem immer die Gefahr, dass beim Einschieben von Teilen in die Hohlfasermembran diese Trennschicht beschädigt wird.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht somit darin, einen Katheter der oben genannten Art bereit zu stellen, welcher unkompliziert herzustellen ist und einfach implantiert und explantiert werden kann.

Die Lösung besteht in einem Katheter mit den Merkmalen des Anspruchs 1 sowie in einem Verfahren mit den Merkmalen des Anspruchs 18.

Der erfindungsgemäße Katheter weist also eine um etwa 180° , d.h. etwa U-förmig gebogene Hohlfasermembran auf, wobei die beiden Schenkel des U möglichst eng beieinander liegen. Normalerweise würde dies dazu führen, dass die Hohlfasermembran abknickt, wodurch der Flüssigkeitsdurchtritt durch das Lumen unterbrochen würde. Überraschenderweise hat sich heraus gestellt, dass durch anisotropen Einsatz von Wärme oder Lösemitteln zumindest in diesem Bereich die Struktur der Hohlfasermembran so verändert wird, dass die Hohlfasermembran um etwa 180° gebogen werden kann, ohne abzuknicken, d.h. ohne dass sich das Lumen dabei verschließt.

Nachfolgende Untersuchungen haben ergeben, dass dies auf die anisotrope Einwirkung von Wärme oder Lösungsmitteln zurückführen ist. Durch die Einwirkung von Wärme oder Lösungsmittel wird das Membranmaterial weich. Die Oberflächen- bzw. Grenzflächenspannung des Membranmaterials bewirkt ein Schrumpfen der Poren. Dies äussert sich makroskopisch in einer Dimensionsänderung, d.h. die Membran wird kürzer, dünner und dichter. Da die Wärme oder die

Lösemittel anisotrop, d.h von einer Seite her einwirken, kommt es zur Krümmung der Hohlfasermembran. Die Rückstellkräfte des von Wärme- oder Lösemitteleinwirkung nicht betroffenen Teils der Membran im Begebereich werden durch von aussen wirkende mechanische Kräfte überwunden, um eine Biegung um 180 Grad zu erreichen. Beim Biegen um 180 Grad wird das Lumen zwar verengt, bleibt aber durchgängig.

Weiterhin ist es vorteilhaft, dass die Anschlüsse des erfindungsgemäßen Katheters faktisch zwei Schläuche sind, die einfach konnektiert werden können. Die Dialyseflüssigkeit tritt an einem Ende der Hohlfasermembran in diese ein und am anderen Ende wieder aus.

Der erfindungsgemäße Katheter für die Mikrodialyse weist einen sehr geringen Gesamtdurchmesser auf. Der erfindungsgemäße Katheter ist daher nicht nur sehr einfach zu implantieren und zu explantieren, er bietet auch gegenüber dem Stand der Technik einen deutlich verbesserten Tragekomfort und deutlich reduzierte Totzeiten.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass die Hohlfasermembran zumindest im zu biegenden Bereich wärmebehandelt oder mit mindestens einem Lösemittel behandelt wird. Durch die anisotrope Einbringung von Wärme oder die anisotrope Behandlung mit mindestens einem Lösemittel wird die Struktur der Hohlfasermembran so verändert, dass sie bei einem minimalen Gesamtdurchmesser des Katheters etwa U-förmig gebogen werden kann, ohne abzuknicken und das Lumen zu verschließen. Dabei ist es besonders vorteilhaft, dass die Hohlfasermembran nur von außen bearbeitet werden muss, um einen erfindungsgemäßen Katheter für die Mikrodialyse herzustellen. Es zeigte sich auch, dass es nicht notwendig ist, das Lumen zu stützen, wie es z. Bsp. beim

Biegen von metallischen Rohren durch Einfüllen von Sand Stand der Technik ist. Ferner ist es nicht mehr nötig, einen Schlauch oder ein anderes Teil in das Innere einer Hohlfasermembran einzuschieben oder einen Membranschlauch in ein Gehäuse einzubringen. Es besteht auch nicht mehr die Gefahr, die innere Trennschicht der Hohlfasermembran zu beschädigen.

Vorteilhafte Weiterbildungen ergeben sich aus den Unteransprüchen. Der Abstand (a) zwischen den beiden Schenkeln der Hohlfasermembran sollte vorzugsweise kleiner als 50 % des Durchmessers (d) der Hohlfasermembran sein. Alternativ oder gleichzeitig sollte der Gesamtdurchmesser des Katheters vorteilhafterweise kleiner als der 2,5fache Durchmesser der Hohlfasermembran sein. Dies bewirkt eine möglichst geringe Baugröße und einen besonders kleinen Gesamtdurchmesser des fertigen Katheters. Die Hohlfasermembran ist weiterhin im U-förmigen Bereich vorzugsweise um 180° +/- 5° gebogen und kann zur Verbesserung der Zugfestigkeit eine Verstärkung aufweisen. Durch die Verwendung einer Verstärkung wird ferner die Explantation weiter vereinfacht, da das Risiko, die Membran oder Membranteile zu verlieren, weiter verringert wird. Die Verstärkung kann bspw. ein Draht, ein Faden und/oder eine Litze sein, die bspw. parallel zu den beiden Schenkeln geführt sein kann und mit diesen verbunden, bspw. verklebt oder verschweißt ist. Die Verstärkung kann aus einem Metall, einer Metalllegierung oder einem Kunststoff bestehen. Gut geeignet sind Drähte aus Edelstahl, einem Edelmetall oder aus monofilen Polymerfasern, Fäden aus Polymerfasern oder Litzen aus mehreren dünnen metallischen Fäden.

Der erfindungsgemäße Katheter kann im Bereich des Zuflusses und/oder des Abflusses der Dialyseflüssigkeit eine flüssigkeitsimpermeable Zone aufweisen, die auch als „Schaft“ für die Konnektierung der Enden dienen kann.

Die Hohlfasermembran kann ferner zumindest punktuell mindestens eine strahlungsabsorbierende Substanz, wie Farbstoffe und/oder Pigmente aufweisen, um bei der Einbringung von Wärme durch elektromagnetische Strahlung die Absorption der Strahlung und damit den Wärmeeintrag zu steigern.

Bei der Herstellung des erfindungsgemäßen Katheters erfolgt die Einwirkung von Lösemitteln bevorzugt durch Aufbringen eines kleinen Tropfens eines geeigneten Lösemittels oder Lösemittelgemisches. Die Grösse des Tropfens richtet sich nach dem Durchmesser und der Wanddicke der Hohlfasermembran. Das Volumen sollte ausreichen, um die Porenstruktur der Membran auf einer Länge entsprechend dem ein- bis eineinhalbfaehen Durchmesser und ca. 50 % des Membranumfangs aufzufüllen. Geeignete Lösemittel sind solche, die das Polymer der Membran lösen oder erweichen und zum Schrumpfen bringen, z.B. Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid oder Tetrahydrofuran. Chlorierte Kohlenwasserstoffe z.B. Trichlorethen sind aus Umweltgründen nicht bevorzugt. Besonders bevorzugt sind Lösemittel oder Lösemittelgemische, die durch Verdampfen leicht wieder entfernt werden können, z.B. Gemische aus Isopropanol und Tetrahydrofuran.

Bei der Herstellung des erfindungsgemäßen Katheters hat sich die Einbringung von Wärme über den direkten Kontakt mit einem elektrisch aufgeheizten Draht als besonders geeignet erwiesen. Die Einbringung von Wärme durch elektromagnetische Strahlung ist auch möglich, bspw. durch Laserstrahlung, Mikrowellenstrahlung oder Hochfrequenzstrahlung, unter der Voraussetzung, dass die Strahlung von der Hohlfasermembran zumindest im gebogenen Bereich absorbiert wird.

Als Hohlfasermembran sind handelsübliche Dialysehohlfasern, bspw. aus Polyamiden, Polyamid S, Polyarylethersulfonen, Polymethacrylat, Polysulfonen oder Polycarbonat-Polyether-Blockcopolymeren (bspw. unter dem Handelsnamen Gambrane erhältlich) geeignet. Besonders geeignet sind Hohlfasermembranen mit einer asymmetrischen Struktur, dergestalt, dass das Lumen von einer feinporigen Trennschicht umgeben ist, während die Wandung nach außen zunehmend größere und/oder offene Poren aufweist.

Der Außendurchmesser der Hohlfasermembran sollte 600 µm nicht überschreiten, besser noch unter 300 µm und besonders bevorzugt unter 200 µm liegen. Geeignet sind auch Hohlfasermembranen mit kleinem Durchmesser, bspw. einem Innendurchmesser im Bereich von 50 bis 100 µm, vorzugsweise 60 bis 90 µm und geringer Wandstärke, bspw. 20 bis 80 µm, vorzugsweise 40 µm. Letztere können zu erfindungsgemäßen Kathetern mit besonders geringem Gesamtdurchmesser verarbeitet werden.

Die Verklebung mit der Verstärkung kann durch Aufgabe einer dünnen Kleberschicht auf die Verstärkung und anschließende Verbindung mit der Hohlfasermembran erfolgen. Als Kleber eignen sich Reaktivkleber wie Cyanacrylatkleber oder Polyurethankleber sowie lösemittelhaltige Kleber oder durch Strahlung aktivierbare Kleber oder thermisch aktivierbare Polymere oder Kleber (Schmelzkleber) wie Ethylen/Ethylacrylat-Copolymere, Ethylen/Vinylacrylat-Copolymere, Polyamide, Polyester, Polyisobutylene oder Polyvinylbutyrate sowie die Membranmaterialien selbst. Es ist auch möglich, die Verstärkung direkt mit der Membran zu verbinden („Bonden“), indem die Hohlfasermembran in innigen Kontakt mit der Verstärkung gebracht und die Verstärkung auf eine Temperatur oberhalb der Schmelztemperatur des Membranmaterials und/oder, bei Verwendung eines Verstärkers aus Kunststoff, des Verstärkermaterials gebracht wird. Dieses Verfahren eignet sich

auch zur Aktivierung eines thermisch aktivierbaren Klebers. Wenn ein metallischer Verstärker verwendet wird, kann die Erwärmung durch Zuführung elektrischer Energie über den Verstärker erfolgen. Dieses Verfahren ist besonders bevorzugt, da überraschenderweise gefunden wurde, dass beim Aufschmelzen nur die äußere großporige und/oder offenporige Kontaktzone zwischen Membran und Verstärkung verdichtet wird, der zugehörige Bereich der Trennschicht jedoch nicht verändert wird und durchgängig bleibt. Damit wird die Austauschleistung durch diese Art der Verklebung zwischen der Hohlfasermembran und der Verstärkung nur minimal reduziert.

Zur Sicherung der Verstärkung des erfindungsgemäßen Katheters kann zusätzlich ein Tropfen eines reaktiven Polymergemisches am vorderen, d.h. am gebogenen Ende des Katheters aufgebracht werden, welcher sowohl die Haftung zwischen Membran und Verstärkung weiter verbessert als auch eventuell vorhandene Schwachstellen und Lecks in der Membran im gebogenen Bereich verschließt. Dazu können auch die bereits genannten Klebstoffe verwendet werden.

Die flüssigkeitsimpermeable Zone im Bereich des Zuflusses und/oder Abflusses des erfindungsgemäßen Katheters kann bspw. durch Tränken der Hohlfasermembran mit einem geeigneten Polymer oder einem Polymergemisch, bspw. einem Kleber, geschaffen werden, welches dann thermisch oder reaktiv ausgehärtet werden kann. Bevorzugt ist aber, diese Bereiche bis in die Nähe des Schmelzpunktes des Membranmaterials zu erhitzen, so dass die Poren in der Hohlfasermembran kollabieren und die Membranwandung auf diese Weise praktisch flüssigkeitsundurchlässig wird. Damit geht eine Schrumpfung der Hohlfasermembran einher, was neben der Reduzierung der Wandstärke auch eine Reduzierung des Innendurchmessers zur Folge hat. Der Vorteil dieser Vorgehensweise besteht darin, dass durch die Reduzierung des Innendurchmessers der

Hohlfasermembran das Totvolumen des erfindungsgemäßen Katheters reduziert wird. Dadurch wiederum wird die Verweilzeit einer Probe im Bereich des Zuflusses und/oder Abflusses reduziert und eine Messgröße, bspw. eine Änderung des Glucosegehalts im Gewebe, kann schneller detektiert werden.

Die thermische Behandlung im Bereich des Zuflusses und/oder Abflusses kann durch Einwirkung von Heißluft, durch partielles Einbringen des Katheters in eine heiße Kammer oder zwischen zwei erhitzte Backen oder durch Einwirkung von Strahlung erfolgen. Bspw. IR-Strahlung eignet sich besonders gut zur präzisen räumlichen Formung des Katheters, wenn dafür gesorgt wird, dass nur in den aufzuheizenden Segmenten eine Absorption der Strahlung stattfindet. Dies kann durch Zugabe geeigneter strahlungsabsorbierender Substanzen wie Farbstoffe oder Pigmente erfolgen.

Die Ausführung des Zuflusses und/oder Abflusses des erfindungsgemäßen Katheters wird so gewählt, dass die beiden Enden der Hohlfasermembran getrennt voneinander vorliegen. Sie können dann in an sich bekannter Weise in Ausnehmungen in einem Schlauch oder in einer Trägerplatte mit miniaturisierten Fließwegen eingelegt und dann eingeklebt werden. Die Verstärkung kann dann in oder an einem Schlauch oder einer Trägerplatte mit miniaturisierten Fließwegen, bspw. in einer Ausnehmung oder an einer Fläche der Trägerplatte in an sich bekannter Weise befestigt, z. Bsp. eingeklebt werden.

Im Folgenden wird ein Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung näher erläutert. Es zeigen:

Figur 1 eine schematische, nicht maßstabsgerechte Darstellung einer Hohlfasermembran für einen erfindungsgemäßen Katheter nach dem Biegen;

Figur 2a den hinteren Teil einer Hohlfasermembran aus Figur 1 mit einer Verstärkung;

Figur 2b die Hohlfasermembran aus Figur 1 mit einer Verstärkung in ihrer Gesamtheit;

Figur 3 einen schematischen Querschnitt durch die Hohlfasermembran aus den Figuren 2a und 2b.

1a. Biegen der Hohlfasermembran

Eine PAS-Hohlfasermembran der Fa. Gambro Dialysatoren, Hechingen, Deutschland, mit einem Innendurchmesser von 214 μm und einer Wandstärke von 43 μm wird auf eine Länge von 50 mm geschnitten. Das Hohlfasermembranstück wird mittig auf einen elektrisch beheizbaren Konstantandraht mit einem Durchmesser von 250 μm gelegt. Die beiden Enden der Hohlfasermembran werden mit einer Kraft von 1 mg belastet. Dieser Draht wird elektrisch beheizt. Aus einem stromgeregelten Netzteil fließt über einen Zeitraum von 2×2 Sekunden ein Strom von 1,7 A. Unter dem Einfluss des erhitzten Drahtes verformt sich die Hohlfasermembran an der Auflagestelle und biegt sich. Dabei bilden die beiden Schenkel einen Winkel von 15° bis 30° . Durch vorsichtiges Zusammendrücken im Augenblick des Abschalten des Stromes im zweiten Zyklus kann der Winkel auf praktisch Null reduziert werden.

Figur 1 zeigt schematisch eine solche U-förmig gebogene Hohlfasermembran 10 mit zwei Schenkeln 11, 13, die zu je einem Zufluss 12 bzw. Abfluss 14 münden und einem gebogenen Bereich 15. Die Fließrichtung der Dialyseflüssigkeit ist mit Pfeilen angedeutet. Der Abstand a zwischen den Schenkeln 11, 13 beträgt weniger als 50 % des Durchmessers d der Hohlfasermembran 10. Im Bereich des

Zuflusses 12 und des Abflusses 14 befindet sich je ein flüssigkeitsimpermeabler Bereich 12', 14'. Ein weiterer flüssigkeitsimpermeabler Bereich 15' befindet sich im gebogenen Bereich 15, welcher mit einem Klebstoff getränkt ist.

1b. Teilautomatisches Biegen einer Hohlfasermembran

Eine PAS-Hohlfasermembran der Fa. Gambro Dialysatoren, Hechingen, Deutschland, mit einem Innendurchmesser von 214 µm und einer Wandstärke von 43 µm wird auf eine Länge von 50 mm geschnitten und auf eine Auflage gelegt. Die Auflage hat in der Mitte eine schmale, gerade Ausnehmung, in der ein senkrecht zur Oberfläche orientierter, elektrisch beheizbarer Konstantdraht mit einem Durchmesser von 250 µm in einer gleichförmigen Bewegung mit ca. 10 mm/s geführt wird. Durch den Draht fließt ein Strom von 1,7 A. Bei der Vorwärtsbewegung trifft der Draht mittig auf die Hohlfasermembran und schleppt sie mit. Seitlich des Verfahrensweges des Drahtes befinden sich Wandungen, deren Abstand vom Pfad des Drahtes sich asymptotisch auf 500 µm verringert. Unter Einfluss des durch den Stromfluss beheizten Drahtes und der Wandungen biegt sich die mitgeschleppte Hohlfaser in gewünschter Weise. Durch das Zusammenfahren zweier seitlicher Backen aus Silikon im Augenblick des Abschaltens des Stromes kann der Winkel zwischen den beiden Schenkeln auf praktisch Null reduziert werden. Die Bewegungen des Drahtes und der Backen und der Stromfluss werden automatisch gesteuert. Damit ist eine reproduzierbare Ausformung der Biegung problemlos möglich.

2. Herstellung eines Verstärkungsdrähtes

Zur Verstärkung wird ein Draht aus rostfreiem Stahl (Werkstoff-Nr. 1.4301, Fe/Cr18/Ni10, Härtegrad: geglüht, Durchmesser: 0,05 mm) der Fa. Goodfellow Deutschland, Bad Nauheim, Deutschland,

mit der Bestellnummer FE225110 eingesetzt. Zur Verbesserung der Haftung wird der Draht mit einer dünnen Schicht aus einem Polymid überzogen. Dazu wird der Draht mit einer Geschwindigkeit von 3,1 m/min durch eine Beschichtdüse (Durchmesser 300 µm) gezogen und allseitig mit einer Schicht einer Lösung aus 15 Gew.-% Tri-gamid T3000, Hersteller Creanova, Marl, Deutschland, 7 Gew.-% PVP Plasdone C-15, Hersteller ISP Technologies, Inc., Wayne, USA und 78 Gew.-% NMP (N-methyl-2-pyrrolidon), Hersteller Merck, Darmstadt, Deutschland, versehen. Der so beschichtete Draht wird durch ein Wasserbad gezogen, um das Lösemittel auszuwaschen. Es bildet sich eine feste weiße Schicht mit einer Dicke von ca. 100 µm. Nach dem Trocknen an Luft ist der beschichtete Verstärkungs-draht einsetzbar.

3. Verstärken der Hohlfasermembran

Eine wie unter 1a. oder 1b. behandelte Hohlfasermembran wird so um einen wie unter 2 behandelten, praktisch endlosen Verstärkungsdraht gewickelt, dass die beiden Schenkel der Hohlfasermembran dicht aneinander liegen und gemeinsam eine Windung mit einer Steigung von 5 bis 10 mm pro Windung bilden. Die Biegung wird dabei direkt auf den Draht gedrückt, während Anfang und Ende der Hohlfasermembran auf der Länge von je ca. 3 mm vom Draht abstehen. Durch den Draht wird über eine Dauer von 3,5 Sekunden ein elektrischer Strom von 0,2 A geleitet. Der durch den Strom erhitzte Draht schmilzt die Beschichtung des Verstärkungsdrähtes und die Hohlfasermembran im Außenbereich auf. Nach Abschalten des Stroms kühlte der Draht ab, und die Hohlfasermembran haftet fest.

4. Fertigstellung des Katheters

Die wie unter 1a. oder 1b. und 3. behandelte Hohlfasermembran wird vereinzelt. Dazu wird der Verstärkungsdrat unmittelbar vor der Biegung abgeschnitten und auf ca. 30 mm abgelängt. Die beiden offenen Enden der Hohlfasermembran werden in einen Schlauch mit einem Innendurchmesser von 500 μm eingeklebt. Als Klebstoff dient Epoxidharz UHU plus schnellfest, UHU Vertrieb GmbH, Bühl/Baden, Deutschland. Die beiden Enden der Hohlfasermembran werden auf einer Länge von ca. 4 mm mit Klebstoff getränkt und damit impermeabel gemacht. Als Klebstoff dient UV-härtendes Dymax 1181-M, Dymax Europe GmbH, Frankfurt a.M., Deutschland. Als permeable Austauschlänge verbleiben 2x20 mm.

Die Figuren 2a und 2b zeigen schematisch eine wie unter 3. verstärkte Hohlfasermembran 10, die um einen Verstärkungsdrat 20 gewickelt ist. Der gebogene Bereich 15 ist mit dem Verstärkungsdrat 20 verbunden, während Zufluss 12 und Abfluss 14 bspw. über die Länge der impermeablen Bereiche 12' und 14' vom Verstärkungsdrat 20 abstehen. Angedeutet sind ferner Schläuche 21, 22, in welche der Zufluss 12 und der Abfluss 14 eingeklebt sind.

Figur 3 zeigt einen Querschnitt entlang der Linie III-III in Figur 2a. Man erkennt, dass die Beschichtung 20' des Verstärkungsdrats 20 aufgeschmolzen und mit dem Außenbereich der Hohlfasermembran verschmolzen ist.

5. Messung der Stoffaustauschleistung

Ein wie unter 4. hergestellter Katheter wird mit destilliertem Wasser mit einem Fluss von 0,1 $\mu\text{l}/\text{min}$ durchströmt und in ein Becherglas mit 200 mg/dl Glucose eingebracht. Am Ausgang des Katheters wird ein Glucosegehalt in der Dialyseflüssigkeit von 199 mg/dl gemessen.

6. Messung der Totzeit(95)

Der Begriff Totzeit(95) bezeichnet die Totzeit bis zum Erreichen einer Signaländerung von 95%. Ein wie unter 4. hergestellter Katheter wird mit einer geeigneten Durchflussbrechungsindexmesszelle kombiniert und mit destilliertem Wasser mit einem Fluss von 0,1 μ l/min durchströmt. Der Katheter wird wechselweise in Bechergläser mit 200 mg/dl Glucose und mit destilliertem Wasser eingebracht. Die Glucosekonzentration in der Messzelle folgt der Konzentration im Becherglas mit Zeitverzögerung. Nach Subtraktion der durch das Volumen der Messzelle und ihrer Zuleitung verursachten Verzögerung verbleiben für die Totzeit(95) des Katheters 252 Sekunden.

Patentansprüche

1. Katheter mit einer im wesentlichen U-förmig gebogenen Hohlfasermembran (10), mit zwei Schenkeln (11, 13) und einem gebogenen Bereich (15), dadurch gekennzeichnet, und dass die Hohlfasermembran (10) zumindest über ihren gebogenen Bereich (15) wärmebehandelt und/oder mit mindestens einem Lösemittel behandelt ist, um einen möglichst kleinen Gesamtdurchmesser des Katheters bei durchgängigem Lumen der Hohlfasermembran zu erreichen.
2. Katheter nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Abstand (a) zwischen den beiden Schenkeln (11, 13) kleiner als 50 % des Durchmessers (d) der Hohlfasermembran (10) ist und/oder dass der Gesamtdurchmesser des Katheters kleiner als der 2,5fache Durchmesser der Hohlfasermembran ist.
3. Katheter nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlfasermembran (10) im U-förmigen Bereich um 180° $+- 5^\circ$ gebogen ist.
4. Katheter nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlfasermembran (10) eine Verstärkung (20) aufweist.
5. Katheter nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass als Verstärkung (20) ein Draht, ein Faden und/oder eine Litze vorgesehen und mit den beiden Schenkeln (11, 13) verbunden, bspw. verklebt oder verschweißt ist.

6. Katheter nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Verstärkung (20) aus einem Metall, einer Metalllegierung oder einem Kunststoff besteht.

7. Katheter nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Draht aus Edelstahl, einem Edelmetall oder aus monofilen Polymerfasern besteht.

8. Katheter nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Faden aus Polymerfasern besteht.

9. Katheter nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Litze aus mehreren dünnen metallischen Fäden besteht.

10. Katheter nach einem der Ansprüche 5 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlfasermembran (10) zumindest punktuell mindestens eine strahlungsabsorbierende Substanz, vorzugsweise Farbstoffe und/oder Pigmente aufweist.

11. Katheter nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass im Bereich des Zuflusses (12) und/oder Abflusses (14) der Dialyseflüssigkeit eine flüssigkeitsimpermeable Zone (12', 14') vorgesehen ist.

12. Katheter nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlfasermembran eine asymmetrische Struktur aufweist, dergestalt, dass das Lumen von einer feinporigen Trennschicht umgeben ist, während die Wandung nach außen zunehmend größere Poren aufweist.

13. Katheter nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Außendurchmesser der Hohlfasermembran (10) kleiner als 600 µm, bevorzugt kleiner als 300 µm, besonders bevorzugt kleiner als 200 µm ist.

14. Katheter nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Innendurchmesser der Hohlfasermembran (10) 50 bis 100 μm , vorzugsweise 60 bis 90 μm beträgt.
15. Katheter nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Wandstärke der Hohlfasermembran (10) 20 bis 80 μm , vorzugsweise 40 μm beträgt.
16. Hohlfasermembran für einen Katheter nach einem der Ansprüche 1 bis 15, welche im wesentlichen U-förmig gebogen ist, mit zwei Schenkeln (11, 13) und einem gebogenen Bereich (15), dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlfasermembran (10) zumindest über ihren gebogenen Bereich (15) wärmebehandelt und/oder mit mindestens einem Lösemittel behandelt ist, um einen möglichst kleinen Gesamtdurchmesser des Katheters bei durchgängigem Lumen der Hohlfasermembran zu erreichen.
17. Hohlfasermembran nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Abstand (a) zwischen den beiden Schenkeln (11, 13) kleiner als 50 % des Durchmessers (d) der Hohlfasermembran (10) ist.
18. Verfahren zur Herstellung eines Katheters mit einer im wesentlichen U-förmig gebogenen Hohlfasermembran (10) bzw. zur Herstellung einer im wesentlichen U-förmig gebogenen Hohlfasermembran, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlfasermembran (10) zumindest im zu biegenden Bereich wärmebehandelt und/oder mit mindestens einem Lösemittel behandelt wird.
19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlfasermembran über einen direkten Kontakt mit einem elekt-

risch aufgeheizten Draht und/oder durch Einwirkung von elektromagnetischer Strahlung behandelt wird.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, dass handelsübliche Dialysehohlfasern verwendet werden.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, dass Dialysehohlfasern mit kleinerem Durchmesser und/oder geringerer Wandstärke als handelsübliche Dialysehohlfasern verwendet werden.

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass zum Verkleben einer Verstärkung (20) zunächst eine dünne Kleberschicht auf die Verstärkung (20) aufgetragen und diese dann mit der Hohlfasermembran (20) verbunden wird.

23. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass zum Verkleben Reaktivkleber, lösemittelhaltige Kleber, durch Strahlung aktivierbare Polymere oder Kleber oder thermisch aktivierbare Kleber (Schmelzkleber) verwendet werden.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Verstärkung (20) direkt mit der Hohlfasermembran (10) verbunden wird.

25. Verfahren nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlfasermembran (10) in innigen Kontakt mit der Verstärkung (20) gebracht und die Verstärkung auf eine Temperatur oberhalb der Schmelztemperatur des Membranmaterials und/oder des Verstärkermaterials gebracht wird.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass am vorderen Ende der Hohlfasermembran (10) ein Tropfen eines reaktiven Polymergemisches aufgebracht wird.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlfasermembran (10) im Bereich des Zuflusses (12) und/oder Abflusses (14) des Katheters mit mindestens einem härtbaren Polymer getränkt wird und das Polymer anschließend gehärtet wird.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlfasermembran (10) im Bereich des Zuflusses (12) und/oder Abflusses (14) des Katheters bis in die Nähe des Schmelzpunktes des Membranmaterials erhitzt wird.

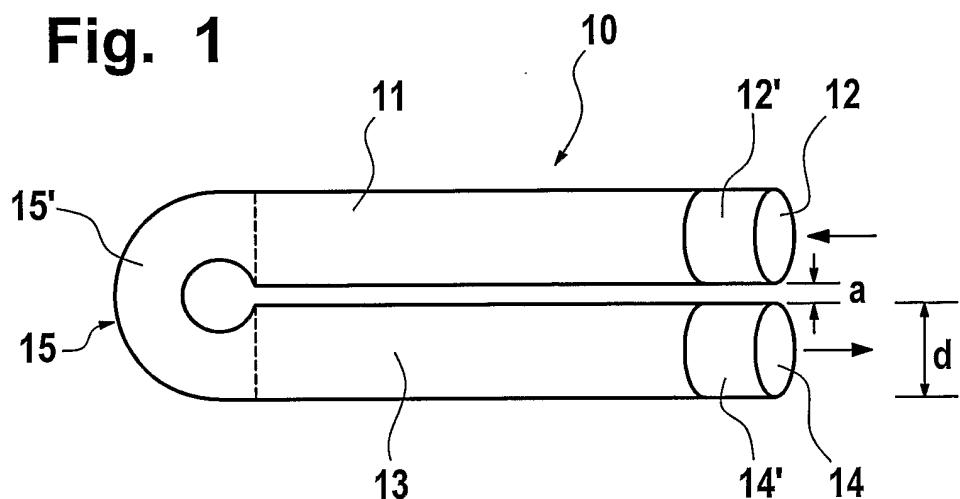
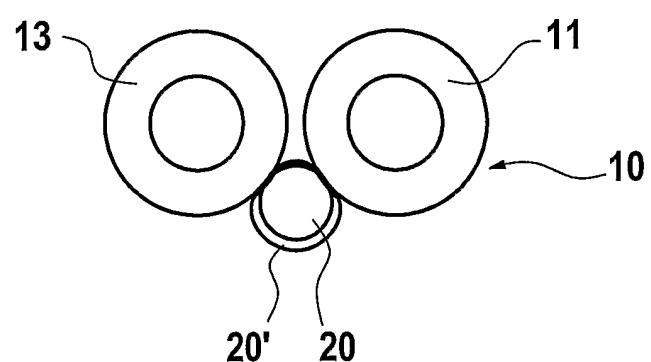
29. Verfahren nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlfasermembran (10) durch Einwirkung von Strahlung, vorzugsweise IR-Strahlung erhitzt wird.

30. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass die Enden der Hohlfasermembran (10) in einen Schlauch oder eine Trägerplatte mit miniaturisierten Fließwegen eingelegt und dann eingeklebt werden.

31. Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, dass die Verstärkung (20) in oder an einem Schlauch oder einer Trägerplatte mit miniaturisierten Fließwegen befestigt, bspw. eingeklebt wird.

32. Katheter mit einer U-förmig gebogenen Hohlfasermembran, welcher durch das Verfahren gemäss Anspruch 18 hergestellt wird.

1 / 3

Fig. 1**Fig. 3**

2 / 3

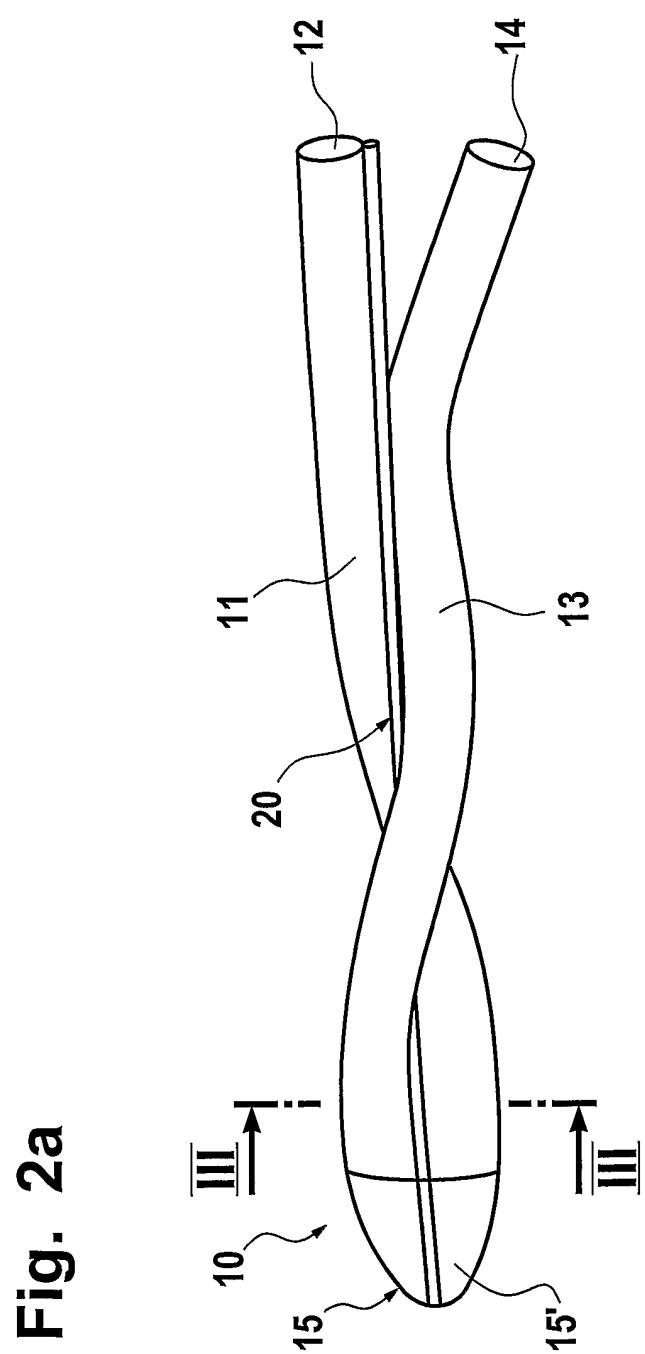


Fig. 2a

3 / 3

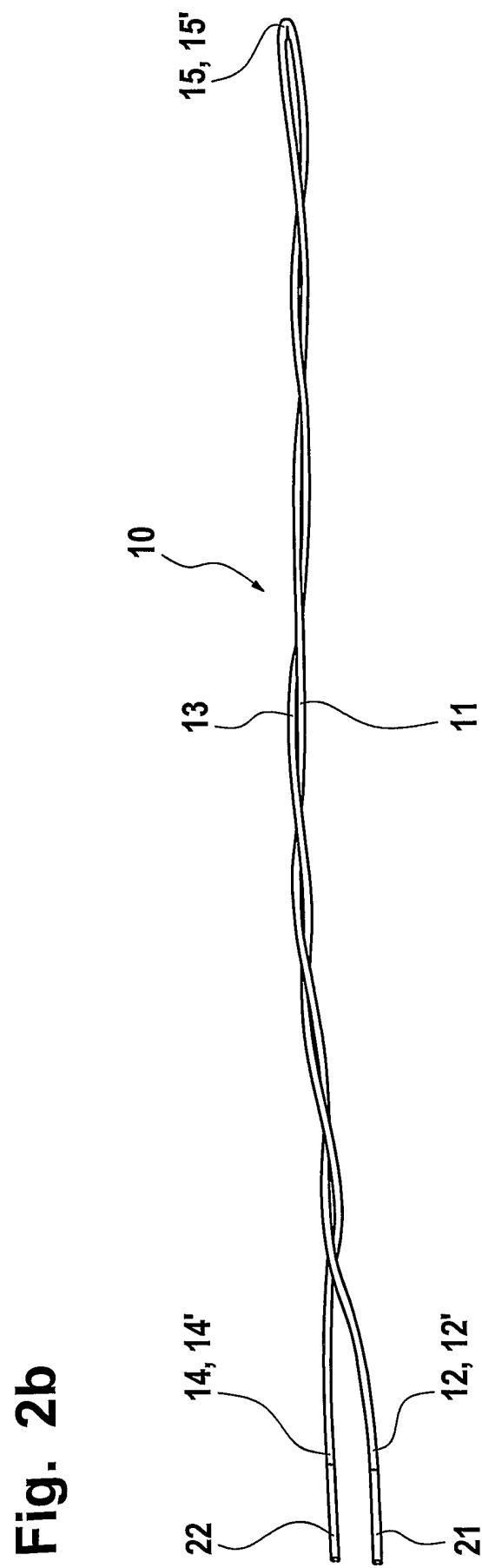


Fig. 2b