

(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  
5. Juli 2001 (05.07.2001)

PCT

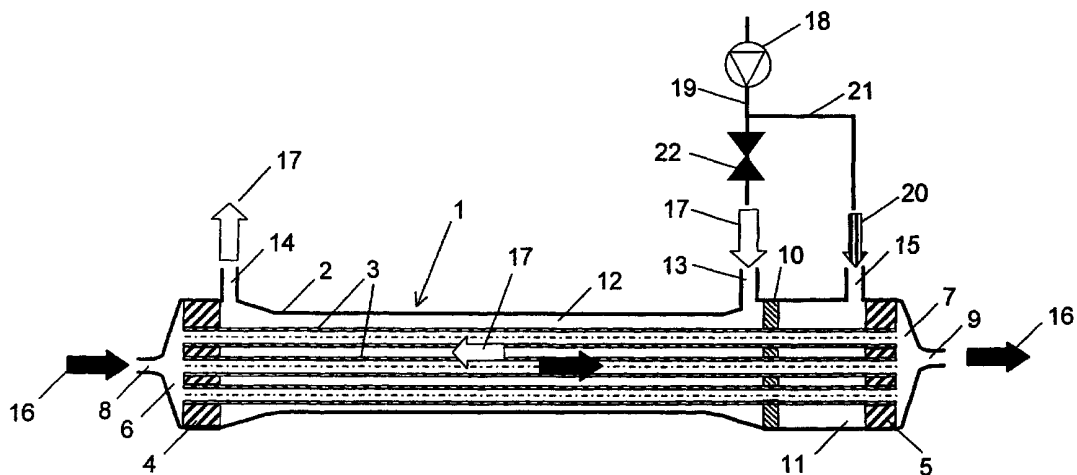
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/47580 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61M 1/34, B01D 63/04
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/12699
- (22) Internationales Anmeldedatum: 14. Dezember 2000 (14.12.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 199 62 287.6 23. Dezember 1999 (23.12.1999) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MEMBRANA GMBH [DE/DE]; Oehder Str. 28, 42201 Wuppertal (DE).
- (72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BAURMEISTER, Ulrich [DE/DE]; Moltkestrasse 67, 42115 Wuppertal (DE).
- (74) Anwalt: FETT, Günter; Acordis AG, Kasinostrasse 19-21, 42103 Wuppertal (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: HAEMOFILTRATION SYSTEM

(54) Bezeichnung: HEMODIAFILTRATIONSSYSTEM



(57) Abstract: The invention relates to a haemofiltration system for treating the blood, comprising a membrane module (1), in whose housing (2) hollow-fibre membranes (3) are arranged longitudinally. The ends of said fibres are embedded in filling compounds (4, 5) which form a fluid-tight seal with the inner wall of the housing. The membrane module has a dialysate chamber (12), a fluid-tight substitution fluid chamber (11) which is separated from the dialysate chamber (12) by a continuous partition (10), means for supplying (18, 19) a dialysate to and evacuating said dialysate from the dialysate chamber (12), in addition to means for supplying (21) a substitution fluid to the substitution chamber (11). The same hollow-fibre membranes (3) are used to treat the blood, to filter the substitution fluid and to supply the substitution fluid to the blood. An external chamber surrounds the hollow-fibre membranes (3). Said chamber is delimited by the inner wall of the housing (2) and the sealing compounds (4, 5) and is subdivided, at a point along the length of the housing (2), into the substitution fluid chamber (11) and the dialysate chamber (12). The partition (10) surrounds each individual hollow-fibre membrane (3).

(57) Zusammenfassung: Hemodiafiltrationssystem zur Blutbehandlung, umfassend einen Membranmodul (1), in dessen Gehäuse (2) in Längserstreckung Hohlfasermembranen (3) angeordnet sind, die an ihren Enden in mit der Gehäuseinnenwand fluiddicht verbundene Vergussmassen (4, 5) eingebettet sind, und welcher einen Dialysatraum (12) sowie einen vom Dialysatraum (12) durch eine durchgehende Trennwand (10) fluiddicht getrennten Substituatraum (11) aufweist, Mittel zur Zuführung (18,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 01/47580 A1



(84) **Bestimmungsstaaten** (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

*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.*

**Veröffentlicht:**

- *Mit internationalem Recherchenbericht.*
- *Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.*

---

19) und zur Abführung eines Dialysats in den bzw. aus dem Dialysatraum (12), sowie Mittel zur Zuführung (21) eines Substituats in den Substituatraum (11), wobei dieselben Hohlfasermembranen (3) zur Blutbehandlung, zur Filtrierung des Substituats und zur Zuführung des Substituats zum Blut dienen und um die Hohlfasermembranen (3) herum ein Außenraum ausgebildet ist, welcher durch die Innenwand des Gehäuses (2) und Vergussmassen (4,5) begrenzt ist und welcher entlang der Längserstreckung des Gehäuses (2) durch die Trennwand (10) in den Substituatraum (11) und den Dialysatraum (12) unterteilt wird, wobei die Trennwand (10) jede einzelne Hohlfasermembran (3) umschließt.

## Hemodiafiltrationssystem

### Beschreibung:

Die Erfindung betrifft ein Hemodiafiltrationssystem zur Behandlung von Blut, umfassend einen Membranmodul, welcher ein zylinderförmiges Gehäuse mit einer Längserstreckung aufweist, in welchem lumenseitig durchströmbare und an ihren Enden in eine mit der Innenwand des Gehäuses fluiddicht verbundene erste und zweite Vergussmasse eingebettete Hohlfasermembranen mit semipermeabler Wand in Richtung der Längserstreckung angeordnet sind, und welcher einen Dialysatraum aufweist, in den eine Einlasseinrichtung für Dialysat und eine Auslasseinrichtung für Dialysat münden, sowie einen Substituatraum, in den eine Einlasseinrichtung für Substrat mündet, Mittel zur Zuführung eines Dialysats mit definiertem Volumenstrom über die Einlasseinrichtung für Dialysat in den Dialysatraum, Mittel zur Abführung des Dialysats über die Auslasseinrichtung für Dialysat aus dem Dialysatraum, Mittel zur Zuführung eines Substrats mit definiertem Volumenstrom über die Einlasseinrichtung für Substrat in den Substituatraum, wobei der Membranmodul als einheitliches Bauteil zur Blutbehandlung, zur Filtrierung des Substrats und zur Vermischung des Substrats mit dem Blut ausgebildet ist und der Substituatraum und der Dialysatraum mittels einer durchgehenden Trennwand fluiddicht voneinander getrennt sind. Die Erfindung betrifft außerdem einen Membranmodul zur Hemodiafiltration.

Die Hemodiafiltration bzw. das Hemodiafiltrationsverfahren ist ein membranbasiertes Kombinationsverfahren zur Blutreinigung, bei dem eine Hemodialyse und eine Hemofiltration gleichzeitig durchgeführt werden. Dieses Verfahren verbindet die Vorteile des konvektiven Stofftransports bei der Hemofiltration mit denen der Diffusion bei der Hemodialyse. Bei der Hemofiltration wird Blut an der einen Seite der Membran eines Hemofilters vorbeigeleitet, wobei ein Teil der Flüssigkeit des Blutes durch Ultrafiltration durch die Membran abgezogen wird. Dieser Teilstrom wird durch eine sterile und pyrogenfreie Substitutionsflüssigkeit bzw. ein Substitutat ersetzt, die bzw. das entweder stromauf des Hemofilters in Form einer Vorverdünnung (Predilution) oder stromab des Hemofilters in Form einer Nachverdünnung (Postdilution) dem extrakorporalen Blutstrom zugeführt wird. Zusätzlich wird bei der Hemodiafiltration noch die übliche Hemodialyse durchgeführt, bei der an der anderen Seite der Membran des Hemodialysators Dialysat vorbeigeführt wird, so dass über die Membran hinweg eine Entfernung harnpflichtiger Substanzen erfolgen kann.

Durch die Verbindung des diffusiven Stofftransports mit dem konvektiven Stofftransport bei der Hemodiafiltration lassen sich vorteilhaft nicht nur harnpflichtige Stoffe mit geringem Molekulargewicht aus dem Blut entfernen. Vom konvektiven Stofftransport profitieren vor allem die langsam diffundierenden Mittelmoleküle mit Molekulargewichten im Bereich von ca. 1 bis 55 kD, und dies um so mehr, je größer diese Moleküle sind und je größer der Filtratstrom durch die Membran ist. Bei ca. 60 kD sollen die Membranen annähernd dicht sein, so dass der Patient während einer etwa vierstündigen Behandlung nicht mehr als 4 g Proteine aus dem Blut in das Dialysat abgibt.

Beim konventionellen Hemodialyseverfahren wird nur die Flüssigkeitsmenge als Ultrafiltrat über die Dialysemembran aus dem Blut entfernt, die der Patient zwischen den Dialysebehandlungen aufgenommen hat. Die dabei entfernte Flüssigkeitsmenge entspricht etwa 6 bis 8% des Blutvolumenstroms. Zur Durchführung von Hemodialyseverfahren werden heute in der Regel sogenannte volumenkontrollierte Dialysemaschinen eingesetzt. Diese kontrollieren die entzogene Netto-Flüssigkeitsmenge ent-

sprechend der voreingestellten Nettofiltration über ein Bilanzieren des Dialysatstroms, der dem Dialysator zugeführt wird, mit dem Dialysatstrom, der aus dem Dialysator abgezogen wird.

Bei der Hemodiafiltration ist demgegenüber die Menge an Ultrafiltrat aufgrund des Flüssigkeitsanteils, der zur Erhöhung des konvektiven Transports über die Membran hinweg erforderlich ist, deutlich auf etwa 20 bis 30% des Blutvolumenstroms erhöht. Dabei entspricht die dem Patienten letztendlich entzogene Netto-Flüssigkeitsmenge derjenigen bei der konventionellen Hemodialyse. Die darüber hinaus gehende Flüssigkeitsmenge zur Erhöhung des konvektiven Transports wird, wie ausgeführt, durch ein Substitutat ersetzt.

Zur Durchführung von Hemodiafiltrationsverfahren werden in der Regel abgewandelte Dialysemaschinen eingesetzt, die eine Kontrolle der Ultrafiltrationsraten erlauben und ein Bilanzieren des Ultrafiltrationsvolumenstroms und des Substitutatvolumenstroms vornehmen.

An das Dialysat und die Substitutionsflüssigkeit werden in der Regel hinsichtlich ihrer Reinheit unterschiedliche Anforderungen gestellt. Das Dialysat kann on-line aus Frischwasser und einem Elektrolytkonzentrat hergestellt werden, wobei das Frischwasser üblicherweise keimfrei und das Elektrolytkonzentrat eigensteril ist. Die Substitutionsflüssigkeit ihrerseits kann on-line aus dem Dialysat hergestellt werden. Jedoch ist nicht generell sichergestellt, dass das on-line hergestellte Dialysat absolut steril und endotoxin- und pyrogenfrei bzw. CIS-frei ist.

Als Endotoxine werden Zellbruchstücke von abgestorbenen Bakterien bezeichnet. Die Endotoxinkonzentration wird üblicherweise mit dem sogenannten LAL-Test ermittelt, einem biologischen Assay, wie ihn beispielsweise die Firma BioWhittaker Inc. herstellt. Pyrogene sind temperaturerhöhende Stoffe. Sie bewirken z.B. bei Infusion in Kaninchen eine Erhöhung der Körpertemperatur. Pyrogene können u.a. Endotoxine oder auch Exotoxine sein. Letztere werden von lebenden Bakterien produziert.

Im menschlichen Blut führen diese Substanzen zur Stimulation von Monozyten, die ihrerseits Cytokine produzieren und damit eine Kaskade von weiteren Zellstimulationen auslösen. Man fasst daher heute Endotoxine, Exotoxine, Pyrogene und andere das Blut stimulierende Substanzen aus dem Dialysat unter der Abkürzung CIS (Cytokine Inducing Substances) zusammen. Eines der relevanten Cytokine, das durch Stimulation von stimulierten Monozyten produziert wird, ist Interleukin 6 (IL 6). Die Bestimmung von CIS durch den Nachweis von IL 6 ist beispielsweise bei B.L. Jaber u.a., Blood Purif. 1998, Vol. 16, Seite 210-219, beschrieben.

Daher sollte das Dialysat zur Herstellung der Substitutionsflüssigkeit z.B. mittels eines Filters in den sterilen und idealerweise CIS-freien Zustand überführt werden. Natürlich lässt sich die so erzeugte Substitutionsflüssigkeit ihrerseits auch als Dialysat einsetzen. Moderne Dialysemaschinen beinhalten in der Regel eine Einrichtung, mit der das Dialysat on-line derart gefiltert wird, dass es eine Konzentration von Endotoxinen von weniger als 0,5 EU pro ml Dialysat aufweist. Damit treten auch bei der sogenannten High-flux Dialyse nahezu keine pyrogenen Reaktionen beim Patienten mehr auf, die bei durch Endotoxine verunreinigtem Dialysat häufig beobachtet werden. Allerdings kann bei einer Endotoxinkonzentration von  $< 0,03$  EU/ml, der Nachweisgrenze der gängigen LAL-Tests, noch CIS im Dialysat sein. Die Forderung nach CIS-freiem Dialysat ist also schärfer als die nach LAL-negativem Dialysat.

In der EP-A 692 269 wird eine Hemodiafiltrationsvorrichtung beschrieben, welche zwei in Reihe geschaltete Blutfilter aufweist. Die Blutfilter enthalten jeweils Membranen, die an ihrer einen Seite vom zu reinigenden Blut überströmt werden und an ihrer anderen Seite von Dialysat. Das der Hemodiafiltrationsvorrichtung zugeführte Dialysat wird zuvor über einen Sterilfilter geleitet. Bei der in der EP-A 692 269 beschriebenen Vorrichtung erfolgt in einem der beiden Blutfilter aufgrund des dort eingestellten positiven Transmembrandrucks in Richtung des Blutweges durch die Membran dieses Blutfilters hindurch ein Übergang von Dialysat als Substitutionsflüssigkeit direkt in das Blut. In dem zweiten Blutfilter wird ein negativer Transmembrandruck er-

zeugt, und es erfolgt dort über eine Diafiltration eine Abtrennung eines Teils der Blutflüssigkeit und eine Entfernung harnpflichtiger Substanzen in das Dialysat.

Derartige Hemodiafiltrationsvorrichtungen mit in Reihe geschalteten Blutfiltern erweisen sich im Betrieb als aufwendig und lassen sich aufgrund der Konzeption und der damit verbundenen speziellen und aufwendigen Steuerung auf den marktüblichen Dialysemaschinen in der Regel nicht einsetzen.

Auch die EP-A 451 429 offenbart eine Hemodiafiltrationsvorrichtung, welche zwei in Reihe geschaltete Membranmodule enthält. Hierbei ist der erste Membranmodul ein Hemofilter, in dem über Ultrafiltration dem zu reinigenden Blut ein Teilstrom von Flüssigkeit entzogen wird, welcher vornehmlich die aus dem Blut zu entfernenden mittelmolekularen Substanzen enthält. Das Ultrafiltrat wird in einem speziellen Filter regeneriert und zum Blutstrom zurückgeführt, bevor dieser in den zweiten Membranmodul eingeleitet wird. Dieser Blutstrom wird dann im zweiten Membranmodul einer Hemodialyse unterzogen.

Zu den zuvor genannten Nachteilen in Reihe geschalteter und getrennter Blutfilter tritt für die in der EP-A 451 429 beschriebenen Hemodiafiltrationsvorrichtungen als weiterer Nachteil hinzu, dass ein spezieller Regenerator erforderlich ist, mittels dessen das Ultrafiltrat gereinigt werden muss.

In der DE-A 196 07 162 wird ein Hemodiafiltrationssystem mit einer gesteuerten Zuführung für ein Substrat und einer gesteuerten Zuführung für ein Dialysat in einen Dialysator beschrieben, wobei der Dialysator als einheitliches Bauteil für die Blutbehandlung, die Substratfiltrierung und die Vermischung des Substrats mit dem zu behandelnden Blut ausgebildet ist. Der Dialysator enthält in seinem langgestreckten Gehäuse zwei nebeneinander angeordnete Membranmodule mit jeweils einem Bündel von Hohlfasermembranen, wobei die Membranmodule durch eine zu den Hohlfasermembranen im wesentlichen parallele Trennwand voneinander getrennt sind. Der erste Membranmodul wird zur Hemodiafiltration eingesetzt und der zweite Mem-

branmodul zur Sterilfiltration des Substituts. Der Dialysator umfasst des Weiteren eine Kammer, in der das gereinigte Substitut mit dem zu behandelnden Blut vereinigt wird.

Zwar ist das in der DE-A 196 07 162 beschriebene Hemodiafiltrationssystem im Vergleich zu den Systemen mit in Reihe geschalteten mehreren Blutfiltern einfacher und übersichtlicher aufgebaut. Jedoch erweist sich die Herstellung der in der DE-A 196 07 162 offenbarten, zwei Module enthaltenden Dialysatoren insbesondere auch wegen der Handhabung zweier unterschiedlicher Hohlfasermembranbündel als schwierig. Darüber hinaus sind die Membranmodule im Dialysator nicht rotationssymmetrisch angeordnet, so dass die Gefahr einer ungleichförmigen Durchströmung insbesondere des Außenraums um die Hohlfasermembranen des ersten Membranmoduls besteht, der zur Hemodiafiltration eingesetzt wird.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Hemodiafiltrationssystem zur Verfügung zu stellen, welches einen einfachen Aufbau besitzt, eine vorausbestimmbare und reproduzierbare Zuführung von Substitut und von Dialysat erlaubt und welches in volumenkontrollierte Dialysemaschinen ohne größere Änderungen eingesetzt werden kann. Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, einen in einem Hemodiafiltrationssystem einsetzbaren Membranmodul zur Hemodiafiltration zur Verfügung zu stellen, mittels dessen gleichzeitig eine Sterilfiltration des Substituts möglich ist.

Die Aufgabe wird zum einen durch ein Hemodiafiltrationssystem gemäß Oberbegriff des Anspruchs 1 gelöst, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass die Hohlfasermembranen zu einem einzigen Bündel zusammengefasst sind und dieselben Hohlfasermembranen zur Blutbehandlung, zur Filtrierung des Substituts und zur Zuführung des Substituts zum Blut dienen, dass um die Hohlfasermembranen herum ein Außenraum ausgebildet ist, welcher durch die Innenwand des Gehäuses und die erste und zweite Vergussmasse begrenzt ist und welcher entlang der Längserstreckung des Gehäuses durch die Trennwand in den Substituatraum und den Dialysat-

raum unterteilt wird, wobei die Trennwand jede einzelne Hohlfasermembran umschließt.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems ist das Gehäuse des erfindungsgemäß eingesetzten Membranmoduls um seine in Richtung der Längserstreckung orientierte Längsachse kreiszylinderförmig und die Hohlfasermembranen sind zu einem Bündel angeordnet, welches um die Längsachse im wesentlichen rotationssymmetrisch ist.

Bei dem Membranmodul des erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems sind die Hohlfasermembranen an ihren Enden jeweils fluiddicht in Vergussmassen eingebettet, die gleichzeitig den um die Hohlfasern ausgebildeten Außenraum gegenüber einem Verteilerraum, in welchem das über eine Bluteinlasseinrichtung in den Verteilerraum eingeleitete und zu behandelnde Blut auf die Lumina der Hohlfasermembranen verteilt wird, bzw. gegenüber einem Sammelraum, in dem das aus den Lumina ausströmende Blut gesammelt und über eine Blutauslasseinrichtung aus dem Modul ausgeleitet wird, verschließen. Dabei erstrecken sich die Hohlfasermembranen mit ihren stirnseitig offenen Enden durch die jeweilige Vergussmasse hindurch und stehen mit dem Verteilerraum bzw. dem Sammelraum lumenseitig in Verbindung, so dass sie von dem von zu behandelndem Blut durchströmbar sind.

Aufgrund dessen, dass bei dem im erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystem eingesetzten Membranmodul dieselben Hohlfasermembranen zur Blutbehandlung, zur Filtrierung des Substituats und zur Zuführung des Substituats zum Blut dienen und der Dialysatraum und der Substituatraum mittels einer Trennwand voneinander getrennt sind, ergibt sich, dass sich in Erstreckungsrichtung der Hohlfasermembranen gesehen Dialysatraum und Substituatraum an unterschiedlichen Positionen entlang der Hohlfasermembranen nebeneinander angeordnet sind, wobei die Trennwand den Innenquerschnitt des Gehäuses ausfüllt. Vorzugsweise ist die Trennwand in dem im erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystem verwendeten Membranmodul im wesentlichen quer zu den Hohlfasermembranen angeordnet.

In der Anwendung des erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems wird das dem Patienten entnommene und zu reinigende Blut über die Bluteinlasseinrichtung in den Membranmodul eingeleitet und durch das Lumen der Hohlfasermembranen geführt. Über die Mittel zur Zuführung von Dialysat, welche geeignete Fördermittel z.B. in Form einer Pumpe oder einer Dosiereinheit zur Förderung von Dialysat mit definiertem Volumenstrom sowie eine mit der Einlasseinrichtung für das Dialysat verbundene Dialysatzuleitung umfassen, wird dem Membranmodul frisches Dialysat mit definiertem Volumenstrom zugeführt und über die Einlasseinrichtung für das Dialysat in den Dialysatraum eingeleitet. Dort wird das Dialysat an den Hohlfasermembranen vorbeigeleitet, wobei es gleichzeitig das über Ultrafiltration durch die Wände der Hohlfasermembranen aus dem Blut abgezogene Ultrafiltrat aufnimmt. Im Bereich des Dialysatraums erfolgt die Hemodiafiltration des Bluts, bei der die harnpflichtigen Stoffe über diffusive und konvektive Transportmechanismen dem Blut entzogen werden. Das mit dem Ultrafiltrat vermischte Dialysat wird mittels einer Dialysatflusspumpe über die Auslasseinrichtung für das Dialysat aus dem Dialysatraum abgezogen und eine die Dialysatableitung abgeleitet.

Das Substitutat wird über eigene Mittel zur Zuführung von Substitutat mit definiertem Volumenstrom über die Einlasseinrichtung für Substitutat unter Überdruck in den Substituatraum eingeleitet und dort über die Wände der im Substituatraum befindlichen Abschnitte der Hohlfasermembranen dem durch die Lumina der Hohlfasermembranen strömenden Blut mit einem definierten Volumenstrom zugeführt. Die Menge an pro Zeiteinheit zuzuführendem Substitutat, d.h. der Substitutatvolumenstrom ergibt sich aus der Differenz des im Bereich des Dialysatraums über Ultrafiltration aus dem Blut entzogenen Flüssigkeitsstroms und der von der Dialysemaschine kontrollierten und fest voreingestellten Nettofiltration. Hierbei ist der Substitutatvolumenstrom in der Regel kleiner als der in den Dialysatraum eingeleitete Dialysatstrom. Je nach Durchströmungsrichtung des Bluts durch die Hohlfasermembranen kann das Substitutat dem Blut zugeführt werden, bevor dieses der Hemodiafiltration unterzogen wird (Vorverdünnung) oder nachdem dieses der Hemodiafiltration unterzogen wurde (Nachverdünnung). Über eine mit dem Dialysatkreislauf verbundene Bilanziereinheit erfolgt

eine Kontrolle des Dialysatkreislaufs einschließlich der Substituatzuführung. Die Nettofiltration, d.h. die dem Blut im Bereich des Dialysatraums zu entziehende Nettoflüssigkeitsmenge, wird über eine mit der Bilanziereinheit regeltechnisch gekoppelte Ultrafiltratpumpe eingestellt.

In einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems sind die Mittel zur Zuführung des Substituts körperlich vollständig von den Mitteln zur Zuführung des Dialysats getrennt und umfassen geeignete Fördermittel zur Förderung von Substitut mit definiertem Volumenstrom, z.B. in Form einer Pumpe oder einer Dosiereinheit, sowie eine von der Dialysatzuleitung getrennte Substituatzuleitung, die mit der Einlasseinrichtung für das Substitut in Fluidverbindung steht. In diesem Fall müssen die Fördermittel für Dialysat und die Fördermittel für Substitut über miteinander gekoppelte Regelkreise separat angesteuert werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems sind die Mittel zur Zuführung von Substitut und die Mittel zur Zuführung von Dialysat miteinander gekoppelt. Besonders bevorzugt wird die Kopplung dadurch realisiert, dass diese Mittel eine gemeinsame Mehrfachpumpe umfassen, an die eine mit der Einlasseinrichtung für Dialysat in Verbindung stehende Dialysatzuleitung und eine mit der Einlasseinrichtung für Substitut in Verbindung stehende Substituatzuleitung angeschlossen sind. Diese Mehrfachpumpe umfasst einen gemeinsamen Pumpenantrieb, an den zwei getrennte Pumpenköpfe gekoppelt sind. Über die Förderleistung der Pumpenköpfe lässt sich das Verhältnis des Substitutvolumenstroms zum Dialysatvolumenstrom einstellen.

In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform umfassen die Mittel zur Zuführung von Dialysat eine Fördereinrichtung für Dialysat und eine Dialysatzuleitung und die Mittel zur Zuführung von Substitut eine Substituatzuleitung, und die Substituatzuleitung zweigt über eine Verzweigung von der Dialysatzuleitung ab. In diesem Fall wird das Substitut über diese Verzweigung aus der Dialysatzuleitung als Teilstrom dem durch die Dialysatzuleitung strömenden Dialysat entnommen und

über die Substituatzuleitung und die Einlasseinrichtung für Substitutat in den Substituatraum geleitet, von wo es über die Wände der Hohlfasermembranen dem durch die Hohlfasermembranen strömenden Blut zugeführt wird.

Zur Einstellung eines definierten Substitutatstroms ist dabei besonders bevorzugt, wenn in die Substituatzuleitung eine Pumpe eingebaut ist, durch die eine definierte Förderung des Substituatats erfolgt, d.h. über die der Substitutatvolumenstrom eingestellt wird, wobei die Pumpe vorteilhafterweise regelbar ist. Die Einstellung der Volumenströme von Dialysat und Substitutat bzw. das Verhältnis dieser Volumenströme zueinander kann auch über Drosseln erfolgen. Daher ist bei einer ebenfalls besonders bevorzugten Ausführungsform in die Dialysatzuleitung im Bereich zwischen der Verzweigung und der Einlasseinrichtung für Dialysat oder in die Substituatzuleitung und die Dialysatzuleitung im Bereich zwischen der Verzweigung und der Einlasseinrichtung für Dialysat eine Drossel zur Einstellung des Verhältnisses von Substitutatvolumenstrom zu Dialysatvolumenstrom eingebaut.

Unter einer Drossel wird dabei eine definierte Verengung eines Strömungsquerschnitts zur gezielten Erzeugung eines definierten Druckverlustes bei der Strömung eines Fluids durch diese Verengung verstanden, d.h. die Drossel weist einen in Strömungsrichtung gesehen gegenüber dem Strömungsquerschnitt vor und hinter der Drossel reduzierten Strömungsquerschnitt auf. Dabei besitzt der Strömungsquerschnitt der Drossel einen definierten, vom durchströmenden Medium unabhängigen festen Wert oder ist auf einen definierten, vom durchströmenden Medium unabhängigen Wert einstellbar. Bei derartigen Drosseln ist der bei der Durchströmung entstehende Druckverlust vorausbestimmbar. Zu den Drosseln mit festem Strömungsquerschnitt zählen beispielsweise Blenden in Form von Lochblenden oder Spaltblenden, deren Strömungsquerschnitt vorzugsweise auf den festen Querschnitt einstellbar ist, oder auch Kapillarröhrchen mit definierten Durchmessern, zu den Drosseln mit einstellbarem Querschnitt z.B. Ventile oder Drosselklappen, die in Rohrleitungen eingebaut sind. Vorzugsweise sind die erfindungsgemäß eingesetzten Drosseln einstellbar und besonders bevorzugt regelbar.

Über die in der Dialysatzuleitung bzw. in der Substituatzuleitung angeordneten Drosseln lassen sich auf einfache Weise der in den Dialysatraum eingeleitete Dialysatstrom und der Substitutstrom und damit auch das Verhältnis dieser beiden Ströme zueinander auf einen definierten Wert einstellen.

Das erfindungsgemäße Hemodiafiltrationssystem ist aufgrund des erfindungsgemäß eingesetzten Membranmoduls, bei dem in der Anwendung auf einfache, kontrollierbare und reproduzierbare Weise die bei der Hemodiafiltration erforderliche Verdünnung des Bluts mit Substitut und die Hemodiafiltration in einem einzigen Membranmodul integriert ist und der wie übliche Hemodialysatoren alleine ein Bündel von Hohlfasermembranen enthält, gegenüber den Systemen des Stands der Technik deutlich vereinfacht. Gleichzeitig ist durch das erfindungsgemäße Konzept der getrennten Zuführung von Dialysat und Substitut über jeweilige Mittel in Dialysatraum und Substituatraum, die voneinander fluiddicht getrennt sind, eine gezielte Einstellung der benötigten Dialysat- und Substitutvolumenströme in Anpassung an die Hemodiafiltrationsanwendung möglich. Darüber hinaus ist mit dem erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystem die Hemodiafiltration in auf dem Markt befindlichen Dialysemaschinen mit volumenstromkontrollierter Ultrafiltration durchführbar.

Die DE-A 28 51 929 offenbart eine Modulkonstruktion auf Basis von Hohlfasermembranen, bei der der Dialysatraum durch eine dichte Trennwand in zwei Teilräume unterteilt wird. In einer Ausführungsform wird durch den einen Teilraum, der mit einer Einlasseinrichtung und mit einer Auslasseinrichtung versehen ist, Dialysat hindurchgeleitet, um über Diffusion harnpflichtige Substanzen aus dem durch die Hohlfasermembranen strömenden Blut zu entfernen. An den zweiten Teilraum, welcher mit einer Auslasseinrichtung versehen ist, wird ein Unterdruck angelegt, um aus dem die Hohlfasermembranen durchströmenden Blut über die Wände der Hohlfasermembranen ein Filtrat abzuziehen. In der DE-A 28 51 929 findet sich jedoch keine Offenbarung zu einem Einsatz eines solchen Membranmoduls in einem Hemodiafiltrationssystem bzw. zur Verwendung eines solchen Membranmoduls in einem Hemodiafiltrationsverfahren.

Daher ist auch Gegenstand der Erfindung die Verwendung eines Membranmoduls, welches ein zylinderförmiges Gehäuse mit einer Längserstreckung aufweist, in welchem in Richtung der Längserstreckung ein Bündel von lumenseitig durchströmbaren und an ihren Enden in eine mit der Innenwand des Gehäuses fluiddicht verbundene erste und zweite Vergussmasse eingebetteten Hohlfasermembranen mit semipermeabler Wand angeordnet ist, und in welchem um die Hohlfasermembranen herum ein durch die Innenwand des Gehäuses und die erste und zweite Vergussmasse begrenzter Außenraum ausgebildet ist, der entlang der Längserstreckung des Gehäuses mittels einer durchgehenden und jede einzelne Hohlfasermembran umschließenden Trennwand in einen Dialysatraum und einen vom Dialysatraum fluiddicht getrennten Substituatraum unterteilt ist, zur Durchführung eines Hemodiafiltrationsverfahrens, bei welchem mittels des Bündels der Hohlfasermembranen neben der eigentlichen Blutbehandlung auch die Filtrierung des Substituts und die Zuführung des Substituts zum Blut erfolgt.

Bei dem Membranmodul des erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems kann die Zuführung des Substituts zum Blut erfolgen, bevor oder nachdem das Blut der Hemodiafiltration im Bereich des Dialysatraums unterworfen wurde. Im Einzelfall ist es auch möglich, den Substituatraum und damit die Zuführung des Substituts zum Blut entlang der Erstreckung der Hohlfasermembranen aufzuteilen und einen Teil des Substituts vor und einen Teil nach der Hemodiafiltration dem Blut zuzuführen. In diesem Fall sind beispielsweise in dem erfindungsgemäßen Membranmodul entlang der Erstreckung der Hohlfasermembranen benachbart zu den Einbettungen der Hohlfasermembranenenden zwei Substituatteilräume angeordnet, die jeweils über eine Trennwand von einem dazwischenliegenden Dialysatraum fluiddicht getrennt sind. Entsprechend ist es auch möglich, den Dialysatraum und damit die Hemodiafiltration aufzuteilen und im Membranmodul entlang der Erstreckung der Hohlfasermembranen benachbart zu den Einbettungen der Hohlfasermembranenenden z.B. zwei Dialysatteilräume anzuordnen, die von einem dazwischenliegenden Substituatraum jeweils über eine Trennwand getrennt sind.

Für Anwendungen, bei denen eine Nachverdünnung des Bluts mit Substitutat erfolgt, strömt das Blut am dem Dialysatraum zugewandten Ende des Membranmoduls in die Hohlfasermembranen ein und durchströmt diese in Richtung des dem Substituatraum zugewandten Ende. Dem Blut wird dann zunächst im Bereich des Dialysatraums über Ultrafiltration die erforderliche Flüssigkeit entzogen und anschließend im Bereich des Substituatraums Substitutat zugeführt. Dabei ist es von Vorteil, wenn die Dialysateinlasseinrichtung benachbart zur Trennwand und die Dialysatauslasseinrichtung benachbart zu der den Dialysatraum begrenzenden und die Hohlfasermembranen umschließenden Vergussmasse angeordnet sind. Das Dialysat durchströmt dann den Dialysatraum entgegengesetzt zur Strömungsrichtung des Bluts.

Für Anwendungen, bei denen eine Vorverdünnung des Bluts mit Substitutat erfolgt, strömt das Blut am dem Substituatraum zugewandten Ende des Membranmoduls in die Hohlfasermembranen ein und durchströmt diese in Richtung des dem Dialysatraum zugewandten Ende. Hierbei wird dem Blut zunächst im Bereich des Substituatraums Substitutat zugeführt und anschließend im Bereich des Dialysatraums über Ultrafiltration die erforderliche Flüssigkeit entzogen. Für diesen Fall ist es von Vorteil, wenn die Dialysateinlasseinrichtung benachbart zu der den Dialysatraum begrenzenden und die Hohlfasermembranen umschließenden Vergussmasse und die Dialysatauslasseinrichtung benachbart zur Trennwand angeordnet sind, so dass das Dialysat den Dialysatraum entgegengesetzt zur Strömungsrichtung des Bluts durchströmt.

Bei der Durchführung der Hemodiafiltration ist häufig ein externer Sterilfilter dem eigentlichen Membranmodul vorgeschaltet, mittels dessen eine Sterilfiltration des Dialysats oder zumindest der als Substitutat zugeführten Flüssigkeit durchgeführt wird. In der Regel ist jedoch eine Sterilfiltration des gesamten Dialysats nicht erforderlich, da der letztlich als Dialysat an den Hohlfasermembranen vorbeigeführte Teil des Dialysats nicht den hohen Reinheitsanforderungen genügen muss, wie dies für das Substitutat gilt. Zur Sterilfiltration des Substituats ist in einer vorteilhaften Ausführungs-

form des erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems innerhalb des Membranmoduls im Bereich des Substituatraums um das Hohlfaserbündel herum ein Sterilfilter angeordnet, der das Hohlfasermembranbündel umschließt.

Die Erfindung betrifft desweiteren auch einen Membranmodul, umfassend ein zylinderförmiges Gehäuse mit einer Längserstreckung, in welchem ein in Richtung der Längserstreckung des Gehäuses orientiertes Bündel von lumenseitig durchströmbaren Hohlfasermembranen mit semipermeabler Wand angeordnet ist, deren Enden in eine erste und in eine zweite mit der Gehäuseinnenwand fluiddicht verbundene Vergussmasse so fluiddicht eingebettet sind, dass um die Hohlfasermembranen herum ein von der ersten und der zweiten Vergussmasse sowie der Gehäuseinnenwand begrenzter Außenraum ausgebildet ist, der entlang der Längserstreckung des Gehäuses durch eine jede Hohlfasermembran umschließende und zu den Hohlfasermembranen im wesentlichen quer verlaufende Trennwand in einen Dialysatraum und einen Substituatraum unterteilt ist, wobei der Dialysatraum eine Einlasseinrichtung und eine Auslasseinrichtung zur Einleitung bzw. Ausleitung eines Dialysats und der Substituatraum zumindest eine Öffnung zur Einleitung eines Substituat aufweisen, dadurch gekennzeichnet, dass im Bereich des Substituatraums zwischen der Einlasseinrichtung für Substituat und den im Substituatraum befindlichen Hohlfasermembranen ein Sterilfilter angeordnet ist, der den Substituatraum in einen äußeren Substituatteilraum und einen vom äußeren Substituatteilraum durch den Sterilfilter räumlich abgetrennten inneren Substituatteilraum unterteilt, wobei der äußere Substituatteilraum mit der Einlasseinrichtung für Substituat in Fluidverbindung steht und die Hohlfasermembranen im inneren Substituatteilraum angeordnet sind.

Unter räumlicher Abtrennung wird hier verstanden, dass ein über die Einlasseinrichtung für Substituat in den äußeren Substituatteilraum eingeleitete Fluid nur über den Sterilfilter selbst in den inneren Substituatteilraum gelangen kann, der Sterilfilter also als sogenannter dead-end Filter wirkt.

In einer bevorzugten Ausführung des erfindungsgemäßen Membranmoduls ist der Sterilfilter um das Hohlfaserbündel herum angeordnet und umschließt das Hohlfasermembranbündel. In dieser bevorzugten Ausführungsform unterteilt der Sterilfilter den Substituatraum senkrecht zu den Hohlfasermembranen in den äußeren Substituattteilraum, in dem eine gleichmäßige Verteilung des Substituats auf den Sterilfilter erfolgen kann, und in den das Bündel der Hohlfasermembranen enthaltenden inneren Substituattteilraum. Mit Vorteil lässt sich als Sterilfilter eine gegebenenfalls plissierte Flachmembran einsetzen. Vorteilhaft ist der Einsatz einer durchgehend mikroporösen Flachmembran. Bevorzugt ist der Sterilfilter dicht gegenüber dem Durchgang von Endotoxinen, d.h. endotoxindicht, und besonders bevorzugt CIS-undurchlässig, um so in der Anwendung die Zuführung eines sterilen endotoxin- und pyrogenfreien und vorzugsweise CIS-freien Substituats zu den Hohlfasermembranen sicherzustellen. Hierbei wird unter einem gegenüber dem Durchtritt von Endotoxinen dichten Sterilfilter ein solcher verstanden, für den sich bei Filtration eines mit einer Endotoxinkonzentration von bis zu 30 EU/ml kontaminierten Dialysats mit einer Filtrationsrate von 150 ml/min während einer Dauer von 4 Stunden durch den Sterilfilter hindurch das Filtrat eine Endotoxinkonzentration unterhalb der Nachweisgrenze üblicher Tests, d.h. unterhalb von ca. 0,03 EU/ml aufweist. Die Endotoxinkonzentration wird dabei mittels gängiger LAL-Tests ermittelt, wie sie z.B. von der Fa. BioWhittaker Inc. (Multi-Test Limulus Amebocyte Lysate Pyrogen<sup>®</sup>) vertrieben und beschrieben werden.

In Einzelfällen ist es bei dem im erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystem eingesetzten Membranmodul bzw. beim erfindungsgemäßen Membranmodul zur Erhöhung des dem Blut zuzuführenden Substitutstroms auch möglich, in die an den Substituatraum angrenzende Vergussmasse, in die die Hohlfasermembranen eingebettet sind, zusätzliche semipermeable Membranelemente einzubetten, die im dead-end Modus durchströmbar sind und über die der Substituatraum und der auf der anderen Seite der Vergussmasse liegende Raum, der je nach Ausführung des erfindungsgemäßen Membranmoduls der Verteiler- oder der Sammelraum für das Blut ist, in Fluidverbindung stehen. Über diese Membranelemente kann dem Blut,

welches sich dann in dem angrenzenden Sammel- bzw. Verteilerraum befindet, ebenfalls ein Teil des Substituts zugeführt werden. Diese semipermeablen Membranelemente können z.B. in Form von an ihrem einen Ende verschlossenen, vorzugsweise durchgehend mikroporösen Kapillarmembranen vorliegen, die in die Vergussmasse eingebettet sind und die mit ihrem verschlossenen Ende in den Substitutraum hineinragen. Diese Membranelemente sind wie der zuvor genannte Sterilfilter bevorzugt dicht gegenüber dem Durchgang von Endotoxinen und besonders bevorzugt CIS-undurchlässig. Hinsichtlich der Definition der Endotoxindichtigkeit bzw. der CIS-Dichtigkeit sowie hinsichtlich der jeweiligen Meßmethoden sei auf die zuvor gemachten Ausführungen verwiesen.

Für die Anwendung ist es von Vorteil, wenn die Trennwand des im erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystem eingesetzten bzw. des erfindungsgemäßen Membranmoduls aus einem im wesentlichen dimensionsstabilen Material besteht, d.h. aus einem Material, welches in der Anwendung unter den dann vorherrschenden Bedingungen seine Dimension im wesentlichen beibehält und insbesondere durch die dabei eingesetzten Flüssigkeiten, d.h. vor allem durch das Dialysat, nicht gequollen wird. Nicht zuletzt aus Gründen der einfachen Herstellbarkeit besteht die Trennwand bevorzugt aus einer ausgehärteten Vergussmasse, in die die Hohlfasermembranen so eingebettet sind, dass sie jede Hohlfasermembran umschließt. Besonders bevorzugt bestehen die Trennwand, die erste und die zweite Vergussmasse aus dem gleichen Material. Hierbei können die zur Einbettung von Hohlfasermembranen üblicherweise als Vergussmassen zum Einsatz kommenden Materialien wie ausgehärtete Polyurethanharze, Epoxyharze und ähnliche verwendet werden.

In der Anwendung des erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems bzw. des erfindungsgemäßen Membranmoduls ist im Membranmodul eine möglichst gleichmäßige Verteilung von Substitut und Dialysat über den Bündelquerschnitt erforderlich. Eine gleichmäßige Verteilung lässt sich durch eine geeignete Gestaltung des Gehäuses erreichen. Vorzugsweise ist das Gehäuse des Membranmoduls so ausgebildet, dass es das Bündel der Hohlfasermembranen im überwiegenden Teil des Dialy-

satraums mit seiner Innenseite eng anliegend umschließt und im Bereich der Vergussmassen sowie der Trennwand und des Substituatraums eine Erweiterung des Querschnitts aufweist. Hierdurch sind in einer vorteilhaften Ausgestaltung in diesen Bereichen um das Bündel der Hohlfasermembranen herum ringförmige Räume zum Verteilen des Dialysats auf das Hohlfasermembranbündel, zum Sammeln des Dialysats aus dem Membranbündel und/oder zum Verteilen des Substituats auf das Bündel ausgebildet.

Bevorzugt weist das Bündel zumindest im überwiegenden Teil des Dialysatraums eine auf den Bündelquerschnitt bezogene und über die Erstreckung des Bündels in diesem Bereich im wesentlichen gleichmäßige Packungsdichte der Hohlfasermembranen zwischen 40 und 65 % auf. Es hat sich gezeigt, dass für den erfindungsgemäß eingesetzten bzw. den erfindungsgemäßen Membranmodul bei derartigen Packungsdichten eine gute Entfernung der harnpflichtigen Stoffe aus dem Blut ermöglicht wird.

In einer ebenfalls vorteilhaften Ausgestaltung ist das Gehäuse des Membranmoduls so ausgeformt, dass es das Bündel der Hohlfasermembranen im Bereich des Dialysatraums mit seiner Innenseite eng anliegend umschließt und im Bereich der Vergussmassen sowie der Trennwand und des Substituatraums eine Erweiterung des Gehäusequerschnitts aufweist, und das Hohlfasermembranbündel ist so im Gehäuse angeordnet, dass sich im Bereich der Trennwand und des Substituatraums der Querschnitt des Hohlfasermembranbündels erweitert und damit die Packungsdichte der Hohlfasermembranen in diesem Bereich geringer ist als im überwiegenden Teil des Dialysatraums. Besonders bevorzugt ist dabei im Bereich des erweiterten Querschnitts die Packungsdichte des Hohlfasermembranbündels über den Querschnitt im wesentlichen homogen. Hierdurch sind auch die Hohlfasermembranen im Bündelinneren leicht vom Dialysat bzw. dem Substitut erreichbar, und das Substitut strömt gleichmäßig in alle Hohlfasermembranen des Bündels ein. Gleichzeitig ist auch die Herstellung des Membranmoduls vereinfacht, da bei einer Trennwand, die aus einer Vergussmasse besteht, bei der Einbettung der Hohlfasermembranen die Verguss-

masse die einzelnen Hohlfasermembranen besser umschließen kann. In seinem erweiterten Bereich weist das Bündel vorzugsweise eine auf den jeweiligen Bündelquerschnitt bezogene Packungsdichte zwischen 20 und 55 % auf.

Zur Durchführung einer effizienten Hemodiafiltration ist es erforderlich, dass eine ausreichend hohe Austauschfläche für die Diafiltration zur Verfügung steht, um die harnpflichtigen Stoffe effizient aus dem Blut entfernen zu können. Auf der anderen Seite muss auch eine ausreichende Membranfläche zur Verfügung stehen, um eine sichere Zuführung der erforderlichen Menge an Substrat zum Blut zu ermöglichen. Es wurde gefunden, dass für den Membranmodul gemäß vorliegender Erfindung in Richtung der Erstreckung der Hohlfasermembranen gesehen das Verhältnis  $L_d/L_s$  der Erstreckung des Dialysatraums  $L_d$  zur Erstreckung des Substratraums  $L_s$  vorzugsweise größer als 3 sein sollte. Bevorzugt liegt daher  $L_d/L_s$  im Bereich zwischen 3 und 20 und besonders bevorzugt zwischen 5 und 15.

Um ebenfalls eine möglichst große Membranfläche für die Substratzuführung zum Blut und für die Hemodiafiltration zur Verfügung zu haben, sollte die Dicke der Trennwand des Membranmoduls möglichst gering sein. Andererseits ist eine bestimmte Mindestdicke erforderlich, um eine ausreichende Stabilität der Trennwand zu gewährleisten. Daher ist es von Vorteil, wenn die Trennwand eine Dicke zwischen 1 und 15 mm aufweist, und von besonderem Vorteil, wenn sie eine Dicke zwischen 5 und 10 mm aufweist.

Für eine effiziente Hemodiafiltration ist es erforderlich, zur Entfernung insbesondere der langsam diffundierenden harnpflichtigen Stoffe mit mittlerem Molekulargewicht einen ausreichend hohen konvektiven Transport zu erzeugen. Zum anderen ist es von Vorteil wenn für die Zuführung von Substrat zum Blut nur ein relativ kleiner Abschnitt des Hohlfasermembranbündels benötigt wird. Damit ergibt sich, dass über die Membranwand hinweg ein genügend hoher Filtratfluss realisierbar sein muss. Daher weisen die im erfindungsgemäß eingesetzten bzw. die im erfindungsgemäßen Membranmodul enthaltenen Hohlfasermembranen bevorzugt eine Ultrafiltrationsrate für

Wasser zwischen 20 und 1500 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg) auf, wobei die Ultrafiltrationsrate nach der in der DE-A 195 18 624 beschriebenen Methode ermittelt wird, auf deren diesbezügliche Offenbarung sich hier ausdrücklich bezogen wird.

Für einen sicheren Betrieb des erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems ist wichtig, dass es insbesondere bei der Zuführung des Substituts zum Blut nicht zu einer unerwünschten Verunreinigung des durch die Hohlfasermembranen strömenden Bluts mit Bakterien, Endotoxinen oder Pyrogenen kommt. Entsprechend den obigen Ausführungen kann hierzu das Dialysat und/oder zumindest das Substitut in einem separaten oder einem in den Membranmodul des erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems integrierten Sterilfilter einer Sterilfiltration unterzogen werden. Alternativ oder ergänzend kann diese Sterilfiltration jedoch auch in den Hohlfasermembranen des Membranmoduls des erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems selbst erfolgen. In einer bevorzugten Ausführungsform sind daher die Hohlfasermembranen undurchlässig gegenüber Endotoxinen und besonders bevorzugt undurchlässig gegenüber cytokin-induzierenden Substanzen. Hierbei kann die Undurchlässigkeit durch eine entsprechend eingestellte Porengröße der trennaktiven Schicht der Membranen und/oder durch adsorptive Eigenschaften der Hohlfasermembranen erreicht werden. Hinsichtlich der Definition der Endotoxindichtigkeit bzw. der CIS-Dichtigkeit sowie hinsichtlich der jeweiligen Meßmethoden sei auf die weiter oben gemachten Ausführungen verwiesen.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Hohlfasermembranen haben vorzugsweise einen Innendurchmesser zwischen 140 und 260 µm, die Wandstärke liegt bevorzugt zwischen 5 und 100 µm und besonders bevorzugt zwischen 20 und 60 µm. Als Membranmaterialien kommen vorzugsweise solche in Frage, die eine gute Blutverträglichkeit aufweisen. Hierzu zählen Polymere aus der Gruppe der cellulosischen Polymeren, wie z.B. Cellulose oder regenerierte Cellulose, modifizierte Cellulose, wie z.B. Celluloseester, Celluloseäther, aminmodifizierte Cellulosen, sowie Mischungen von cellulosischen Polymeren, aus der Gruppe der synthetischen Polymeren wie z.B. Polyacrylnitril und entsprechende Copolymere, Polyarylsulfone und Polyarylether-

sulfone, wie z.B. Polysulfon oder Polyethersulfon, Polyamide, Polyetherblockamide, Polycarbonate oder Polyester sowie daraus gewonnene Modifikationen, Blends, Mischungen oder Copolymere dieser Polymere. Diesen Polymeren bzw. Polymergemischen können weitere Polymere wie z.B. Polyethylenoxid, Polyhydroxyether, Polyethylenglykol, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol oder Polycaprolacton als Zusatzstoffe beigemischt werden. Im Einzelfall kann die Membran auch z.B. einer Oberflächenmodifikation unterzogen worden sein, um bestimmte Eigenschaften der Membranoberfläche z.B. in Form bestimmter funktioneller Gruppen einzustellen oder um eine Hydrophilierung einer ansonsten hydrophoben Membran an deren Oberflächen zu erreichen, wie dies z.B. in der JP-A 10118472 beschrieben wird.

Die Aufmachung des im Membranmodul des erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems angeordneten Bündels von Hohlfasermembranen, d.h. die Anordnung der Hohlfasermembranen zum Bündel kann beliebig sein, wobei eine gute Umströmbarkeit der einzelnen Hohlfasermembranen gewährleistet sein sollte. Bei einer vorteilhaften Aufmachung sind die Hohlfasermembranen zueinander und zur Längsachse des Bündels im wesentlichen parallel und werden über textile Fäden gegeneinander auf Abstand gehalten. Dies kann beispielsweise dadurch erreicht werden, dass vor der Ausbildung zum Bündel die Hohlfasermembranen mittels der textilen Fäden zu einer Matte oder zu einem Bändchen von parallel liegenden Hohlfasermembranen verwoben und anschließend zum Bündel konfiguriert werden. Das im erfindungsgemäßen Membranmodul enthaltene Bündel von Hohlfasermembranen kann auch aus Teilbündeln zusammengesetzt sein, solange jede der Hohlfasermembranen des Bündels in der Anwendung zur Blutbehandlung, zur Filtrierung des Substituats und zur Zuführung des Substituats zum Blut dienen. Ein solcher Aufbau aus Teilbündeln, bei dem die Teilbündel zur Verbesserung der Umströmbarkeit der Hohlfasermembranen mit Wickelfäden umwickelt sind und die Hohlfasermembranen innerhalb der Teilbündel über Stützfäden auf Abstand gehalten sind, ist beispielsweise in der EP-A 732 141 beschrieben. Darüber hinaus können die Hohlfasermembranen auch eine Ondulation aufweisen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Figuren näher erläutert. Es zeigen in vereinfachter schematischer Darstellung:

Fig. 1: einen Ausschnitt eines erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems mit einem darin eingesetzten Membranmodul in Längsschnittdarstellung, wobei eine Verfahrensweise mit einer Nachverdünnung des Bluts dargestellt ist,

Fig. 2: einen Ausschnitt eines erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems mit einem darin eingesetzten Membranmodul in Längsschnittdarstellung, wobei eine Verfahrensweise mit einer Vorverdünnung des Bluts dargestellt ist,

Fig. 3: Segment eines Längsschnitts durch einen im erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystem eingesetzten Membranmodul bzw. eines erfindungsgemäßen Membranmoduls mit einem im Gehäuse des Moduls integrierten Sterilfilter,

Fig. 4: Schema eines erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems, bei welchem eine Verfahrensweise mit einer Nachverdünnung des Bluts dargestellt ist,

Fig. 5: Schema eines erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems, bei welchem eine Verfahrensweise mit einer Vorverdünnung des Bluts dargestellt ist.

Figur 1 zeigt schematisch einen Ausschnitt eines erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems mit einem darin eingesetzten Membranmodul 1 in Längsschnittdarstellung. Der Membranmodul 1 weist ein zylinderförmiges Gehäuse 2 auf, in dem ein Bündel von in Richtung der Längserstreckung des Gehäuses orientierten Hohlfasermembranen 3 angeordnet ist. Die Hohlfasermembranen sind mit ihren Enden in Vergussmassen 4,5 fluiddicht eingebettet, welche ihrerseits fluiddicht mit der Innenwand des Gehäuses 2 verbunden sind. Die Hohlfasermembranen sind so in die Vergussmassen 4,5 eingebettet, dass ihre Enden durch die Vergussmassen 4,5 hin-

durchtreten und ihre Lumina in einen Verteilerraum 6 bzw. einen Sammelraum 7 münden. Der Verteilerraum 6 weist eine Bluteinlasseinrichtung 8 und der Sammelraum 7 eine Blutauslasseinrichtung 9 auf.

Um die Hohlfasermembranen 3 herum ist zwischen den Vergussmassen 4,5 und der Innenwand des Gehäuses 2 ein Außenraum ausgebildet, der entlang der Erstreckung der Hohlfasermembranen 3 durch eine quer zu den Hohlfasermembranen 3 verlaufende Trennwand 10 z.B. aus einer ausgehärteten Epoxy- oder Polyurethanvergussmasse in einen Substituatraum 11 und einen Dialysatraum 12 unterteilt ist. Die Trennwand 10 umschließt die einzelnen Hohlfasermembranen 3 und ist fluiddicht mit der Gehäuseinnenwand verbunden, so dass der Substituatraum 11 und der Dialysatraum 12 fluiddicht voneinander getrennt sind.

Der Dialysatraum weist eine Einlasseinrichtung 13 und eine Auslasseinrichtung 14 für Dialysat, der Substituatraum eine Einlasseinrichtung 15 für Substrat auf. Um in der Anwendung eine gute Verteilung von Dialysat bzw. von Substrat im Dialysatraum 12 bzw. im Substituatraum 11 erreichen zu können, ist das Gehäuse 2 des in Figur 1 gezeigten Membranmoduls im Bereich der Trennwand 10 und im Bereich des Substituatraums 11 in seinem Querschnitt erweitert. Im Bereich der Auslasseinrichtung 14 ist der Querschnitt des Gehäuses 2 ebenfalls erweitert, um das Dialysat gleichmäßig aus dem Modul abziehen zu können.

In Figur 1 ist schematisch eine Verfahrensweise einer Hemodiafiltration angedeutet, bei der eine Nachverdünnung des Bluts mit Substrat erfolgt, dem Blut beim Durchströmen des Membranmoduls also zunächst das Ultrafiltrat entzogen und anschließend Substrat zugeführt wird. In der Anwendung strömt das Blut, welches durch die Pfeile 16 angedeutet ist, über die Bluteinlasseinrichtung 8 in den Verteilerraum 6, durchströmt die Lumina der Hohlfasermembranen 3, strömt anschließend aus den Hohlfasermembranen 3 in den Sammelraum 7 und wird über die Blutauslasseinrichtung 9 aus dem Membranmodul d.h. aus dem Hemodiafilter ausgeleitet.

Das Dialysat, dargestellt durch die Pfeile 17, wird mittels einer als Fördereinrichtung dienenden Pumpe 18 über die mit der Einlasseinrichtung 13 verbundene Dialysatzuleitung 19 in den Dialysatraum 12 eingeleitet und durchströmt den Dialysatraum 12 entgegengesetzt zur Strömungsrichtung des Bluts. Hierbei nimmt das Dialysat 17 das über die Wände der Hohlfasermembranen 3 ausströmende Ultrafiltrat zusammen mit den aus dem Blut entfernten harnpflichtigen Substanzen auf. Das mit dem Ultrafiltrat vermischte Dialysat 17 wird über die Auslasseinrichtung 14 aus dem Dialysatraum 12 abgezogen.

Bei der in der Figur 1 dargestellten Ausführungsform wird das durch den Pfeil 20 dargestellte Substitut als Teilstrom über eine von der Dialysatzuleitung 19 abzweigende Substituatzuleitung 21 dem durch die Dialysatzuleitung 19 strömenden Dialysat entnommen und über die Einlasseinrichtung 15 in den Substituatraum 11 eingeleitet, von wo es die dort hindurchführenden Hohlfasermembranen 3 durchströmt und sich mit dem durch die Hohlfasermembranen 3 strömenden Blut vermischt. Zur definierten Einstellung des Verhältnisses von Dialysatvolumenstrom zu Substitutvolumenstrom ist in die Dialysatzuleitung 19 im Bereich zwischen dem Abzweig und der Einlasseinrichtung 13 für Dialysat eine Drossel 22 eingebaut.

Der in Figur 2 schematisch im Längsschnitt dargestellte Membranmodul entspricht in seinen wesentlichen Merkmalen dem in Figur 1 dargestellten Membranmodul, so dass die gleichen Teile mit gleichen Bezugszeichen versehen sind und auf eine erneute ausführliche Beschreibung verzichtet wird. In Figur 2 ist jedoch ein Ausschnitt eines Hemodiafiltrationssystems gezeigt, bei welchem in der Anwendung bei der Hemodiafiltration eine Vorverdünnung des Bluts erfolgt, dem Blut beim Durchströmen des Membranmoduls also zunächst Substitut zugeführt und anschließend das Ultrafiltrat entzogen wird.

Bei der Hemodiafiltration wird das Blut 16 über die Bluteinlasseinrichtung 8 und den Verteilerraum 6 in die Hohlfasermembranen 3 geleitet und durchströmt diese. Hierbei wird dem Blut im Bereich des Substituatraums 11 zunächst Substitut zugeführt und

das Blut dabei mit Substitutat verdünnt, bevor es auf seinem weiteren Weg durch die Hohlfasermembranen 3 den Bereich des Dialysatraums 12 durchläuft, in dem ihm über Ultrafiltration durch die Wände der Hohlfasermembranen die erforderliche Flüssigkeitsmenge entzogen wird und dabei die harnpflichtigen Stoffe entfernt werden. Das gereinigte und auf den erforderlichen Flüssigkeitsgehalt eingestellte Blut verlässt den erfindungsgemäßen Membranmodul über die Blutausslasseinrichtung 9.

Die Dialysierflüssigkeit 17 wird über die Einlasseinrichtung 13, die sich im vorliegenden Fall an dem der Trennwand 10 abgewandten Ende des Dialysatraums befindet, in den Dialysatraum eingeleitet und durchströmt den Dialysatraum entgegengesetzt zur Strömungsrichtung des Bluts in Richtung auf die Trennwand 10. Hierbei nimmt es das Ultrafiltrat mit den aus dem Blut entfernten harnpflichtigen Substanzen auf und wird dann über die in der Nähe der Trennwand 10 liegende Auslasseinrichtung 14 aus dem Dialysatraum 12 abgezogen. Das Substitutat wird, wie auch in der Figur 1 gezeigt, als Teilstrom über eine von der Dialysatzuleitung 19 abzweigende Substitutzuleitung 21 dem durch die Dialysatzuleitung 19 strömenden Dialysat entnommen, über die Einlasseinrichtung 15 in den Substituatraum 11 eingeleitet und von dort über Hohlfasermembranen 3 dem Blut zugeführt. Zur Einstellung des Verhältnisses von Dialysatvolumenstrom zu Substitutatvolumenstrom dient jedoch bei der in Figur 2 dargestellten Ausführungsform eine in die Substitutzuleitung 21 eingebaute Druckerhöhungspumpe 23.

Figur 3 zeigt in gegenüber den Figuren 1 und 2 vergrößerter Darstellung ein den Substituatraum und die Trennwand 10 umfassendes Segment eines im erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystem eingesetzten bzw. eines erfindungsgemäßen Membranmoduls 1. Auch der in Figur 3 ausschnittsweise gezeigte Membranmodul entspricht in wesentlichen Teilen dem in Figur 1 dargestellten Membranmodul, so dass die gleichen Teile mit gleichen Bezugszeichen versehen sind und auf eine erneute ausführliche Beschreibung verzichtet wird.

Die in Figur 3 dargestellte Membranmodulausführungsform weist einen im Gehäuse 2 integrierten Sterilfilter 24 zur Sterilfiltration des Substituts 20 auf. Der Sterilfilter 24, vorzugsweise in Gestalt einer bakterien- und endotoxindichten Flachmembran, umschließt das Hohlfasermembranbündel im Bereich des Substituatraums und teilt den Substituatraum in einen äußeren Substituatteilraum 25 und einen inneren Substituatteilraum 26, die jeweils über die Trennwand 10 vom Dialysatraum 12 fluiddicht getrennt sind. Der Sterilfilter lässt sich auf einfache Weise zusammen mit den Hohlfasermembranen 3 in die Vergussmasse 5 und die Trennwand 10 einbetten. Bei der in Figur 3 gezeigten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Membranmoduls wird in der Anwendung das über die Einlasseinrichtung 15 in das Gehäuse eingeleitete Substitut 20 im äußeren Substituatteilraum 25 über den gesamten Umfang gleichmäßig verteilt und strömt vollständig durch den Sterilfilter 24, wobei es einer Sterilfiltration unterzogen wird. Nach Durchströmen des Sterilfilters 24 verteilt sich das Substitut 20 auf den inneren Substituatteilraum 26 und fließt von dort durch die Wände der Hohlfasermembranen 3 in das diese durchströmende Blut.

In Figur 4 ist schematisch der grundsätzliche Aufbau eines erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems dargestellt, welches einen Membranmodul 1 mit einer Trennwand 10 umfasst, wie er in Figur 1 gezeigt ist. Das Hemodiafiltrationssystem gemäß Figur 4 ist für Hemodiafiltrationsverfahren geeignet, bei denen eine Nachverdünnung des Bluts mit Substitut vorgenommen wird. Das dem Patienten entnommene Blut wird in Pfeilrichtung a über eine Blutzuführleitung 27 sowie die Bluteinlasseinrichtung 8 des als Hemodiafilter dienenden Membranmoduls 1 dem Membranmodul 1 zugeführt und durch das Lumen der im Membranmodul angeordneten Hohlfasermembranen geleitet. Das gereinigte Blut wird über die Blutauslasseinrichtung 9 des Membranmoduls 1 aus diesem abgeleitet und in Pfeilrichtung a über die Blutabführleitung 28 und eine Tropfkammer 29 dem Patienten wieder zugeführt.

Über die Dialysatzuleitung 19 und die Einlasseinrichtung 13 für das Dialysat wird Dialysat in Pfeilrichtung b in den Dialysatraum des Hemodiafilters 1 gefördert. Es durchströmt den Dialysatraum entgegengesetzt zur Strömungsrichtung des Bluts in

Richtung auf die Auslasseinrichtung 14 für Dialysat, wobei es das über die Hohlfasermembranen dem Blut entzogene und die harnpflichtigen Substanzen enthaltende Ultrafiltrat aufnimmt. Das mit dem Ultrafiltrat angereicherte Dialysat verlässt über die Auslasseinrichtung 14 den Membranmodul und wird über die Dialysatabführleitung 30 in Pfeilrichtung c mittels der Dialysatflusspumpe 31 und der Ultrafiltratpumpe 33 abgezogen.

Das dem Blut zuzuführende Substitutat wird bei der in Figur 4 dargestellten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems durch die von der Dialysatzuleitung 19 abzweigende Substituatzuleitung 21 und über die Einlasseinrichtung 15 für das Substitutat in den Substituatraum des Membranmoduls 1 eingeleitet, um von dort über die Wände der Hohlfasermembranen dem in den Hohlfasermembranen strömenden Blut zugeführt zu werden. In der Substituatzuleitung 21 befindet sich im vorliegenden Fall eine vorzugsweise regelbare Pumpe 23, mittels derer der Substitutatvolumenstrom und damit das Verhältnis von Dialysatvolumenstrom zu Substitutatvolumenstrom eingestellt wird.

Über die Bilanziereinheit 32 erfolgt eine Kontrolle des Dialysatkreislaufs und über die Ultrafiltratpumpe 33 eine Einstellung des im Bereich des Dialysatraums dem Blut entzogenen Nettofiltratstroms. Die Bilanziereinheit 32 arbeitet dabei so, dass der über die Pumpe 31 geförderte Volumenstrom durch einen gleich großen Volumenstrom an frischem Dialysat ersetzt wird.

In Figur 5 ist eine weitere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems schematisch dargestellt. Hinsichtlich der wesentlichen Elemente entspricht das Hemodiafiltrationssystem gemäß Figur 5 dem in Figur 4 dargestellten Hemodiafiltrationssystem, so dass die gleichen Elemente mit gleichen Bezugszeichen versehen sind. Im Unterschied zu dem Hemodiafiltrationssystem der Figur 4 ist jedoch das Hemodiafiltrationssystem gemäß Figur 5 für Hemodiafiltrationsverfahren geeignet, bei denen eine Vorverdünnung des Bluts mit Substitutat vorgenommen wird. Das Dialysat, das über die Dialysatzuleitung 19 dem als Hemodiafilter dienen-

den Membranmodul 1 zugeführt wird, strömt über die Dialysateinlasseinrichtung 13 in den Dialysatraum des Hemodiafilters ein, wobei sich die Dialysateinlasseinrichtung 13 im vorliegenden Fall an dem der Blutausslasseinrichtung 9 zugewandten Ende des Hemodiafilters befindet. Im Dialysatraum strömt das Dialysat entgegengesetzt zur Strömungsrichtung des Bluts in Richtung auf die Dialysatausslasseinrichtung 14, die benachbart zu der hier nur angedeuteten Trennwand 10 angeordnet ist. Das mit dem im Dialysatraum aufgenommenen Ultrafiltrat vermischte Dialysat verlässt den Dialysatraum über die Dialysatausslasseinrichtung 14 und wird über die Dialysatabführleitung 30 in Pfeilrichtung c mittels der Dialysatfluspumpe 31 und der Ultrafiltratpumpe 33 abgezogen.

Das dem Blut zuzuführende Substrat wird bei der in Figur 5 dargestellten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems ebenfalls durch eine von der Dialysatzuleitung 19 abzweigende Substratzuleitung 21 vom Dialysatstrom abzweigt und über die Einlasseinrichtung für das Substrat 15 in den Substratraum des Membranmoduls 1 eingeleitet, um von dort über die Wände der Hohlfasermembranen dem in den Hohlfasermembranen strömenden Blut zugeführt zu werden. In der in der Figur 5 dargestellten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Hemodiafiltrationssystems befindet sich in der Dialysatzuleitung 19 zwischen der Abzweigung der Substratzuleitung 21 und der Einlasseinrichtung für Dialysat 13 eine Drossel 22, vorzugsweise in Form eines einstellbaren Ventils, mittels derer das Verhältnis von Dialysatvolumenstrom zu Substratvolumenstrom eingestellt wird.

**Patentansprüche:**

1. Hemodiafiltrationssystem zur Behandlung von Blut, umfassend einen Membranmodul (1), welcher ein zylinderförmiges Gehäuse (2) mit einer Längserstreckung aufweist, in welchem lumenseitig durchströmbare und an ihren Enden in eine mit der Innenwand des Gehäuses (2) fluiddicht verbundene erste und zweite Vergussmasse (4,5) eingebettete Hohlfasermembranen (3) mit semipermeabler Wand in Richtung der Längserstreckung angeordnet sind, und welcher einen Dialysatraum (12) aufweist, in den eine Einlasseinrichtung (13) für Dialysat und eine Auslasseinrichtung (14) für Dialysat münden, sowie einen Substituatraum (11), in den eine Einlasseinrichtung (15) für Substrat mündet, Mittel zur Zuführung eines Dialysats mit definiertem Volumenstrom über die Einlasseinrichtung (13) für Dialysat in den Dialysatraum (12), Mittel zur Abführung des Dialysats über die Auslasseinrichtung (14) für Dialysat aus dem Dialysatraum (12), Mittel zur Zuführung eines Substrats mit definiertem Volumenstrom über die Einlasseinrichtung (15) für Substrat in den Substituatraum (11), wobei der Membranmodul (1) als einheitliches Bauteil zur Blutbehandlung, zur Filtrierung des Substrats und zur Vermischung des Substrats mit dem Blut ausgebildet ist und der Substituatraum (11) und der Dialysatraum (12) mittels einer durchgehenden Trennwand (10) fluiddicht voneinander getrennt sind, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlfasermembranen (3) zu einem einzigen

Bündel zusammengefasst sind und dieselben Hohlfasermembranen (3) zur Blutbehandlung, zur Filtrierung des Substituts und zur Zuführung des Substituts zum Blut dienen, dass um die Hohlfasermembranen (3) herum ein Außenraum ausgebildet ist, welcher durch die Innenwand des Gehäuses (2) und die erste und zweite Vergussmasse (4,5) begrenzt ist und welcher entlang der Längserstreckung des Gehäuses (2) durch die Trennwand (10) in den Substitutraum (11) und den Dialysatraum (12) unterteilt wird, wobei die Trennwand (10) jede einzelne Hohlfasermembran (3) umschließt.

2. Hemodiafiltrationssystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Trennwand (10) im wesentlichen quer zu den Hohlfasermembranen (3) angeordnet ist.
3. Hemodiafiltrationssystem nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Mittel zur Zuführung von Substrat und die Mittel zur Zuführung von Dialysat miteinander gekoppelt sind.
4. Hemodiafiltrationssystem nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Mittel zur Zuführung von Substrat und die Mittel zur Zuführung von Dialysat eine gemeinsame Mehrfachpumpe umfassen, an die eine mit der Einlasseneinrichtung (13) für Dialysat in Verbindung stehende Dialysatzuleitung (19) und eine mit der Einlasseneinrichtung (15) für Substrat in Verbindung stehende Substratzuleitung (21) angeschlossen sind.
5. Hemodiafiltrationssystem nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Mittel zur Zuführung von Dialysat eine Fördereinrichtung (18) für Dialysat und eine Dialysatzuleitung (19) umfassen und die Mittel zur Zuführung von Substrat eine Substratzuleitung (21) und dass die Substratzuleitung (21) über eine Verzweigung von der Dialysatzuleitung (19) abzweigt.

6. Hemodiafiltrationssystem nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass in die Substituatzuleitung (21) eine Substituatspumpe (23) zur Förderung des Substituats eingebaut ist.
7. Hemodiafiltrationssystem nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass in die Dialysatzuleitung (19) im Bereich zwischen der Verzweigung und der Einlass-einrichtung (13) für Dialysat oder in die Substituatzuleitung (21) und die Dialysatzuleitung (19) im Bereich zwischen der Verzweigung und der Einlass-einrichtung (13) für Dialysat eine Drossel (22) zur Einstellung des Verhältnisses von Substituatsvolumenstrom zu Dialysatvolumenstrom eingebaut ist.
8. Hemodiafiltrationssystem nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Membranmodul (1) im Bereich des Substituatraums (11) um das Bündel der Hohlfasermembranen (3) herum einen das Bündel umschließenden Sterilfilter (24) aufweist.
9. Hemodiafiltrationssystem nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Sterilfilter (24) eine mikroporöse Flachmembran ist.
10. Hemodiafiltrationssystem nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Membranmodul (1) in Richtung der Längs-streckung des Gehäuses (2) gesehen ein Verhältnis  $L_d/L_s$  der Erstreckung  $L_d$  des Dialysatraums (12) zur Erstreckung  $L_s$  des Substituatraums (11) im Bereich zwischen 3 und 20 aufweist.
11. Hemodiafiltrationssystem nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis zwischen 5 und 15 liegt.
12. Hemodiafiltrationssystem nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Trennwand (10) des Membranmoduls (1) aus einer ausgehärteten Vergussmasse besteht.

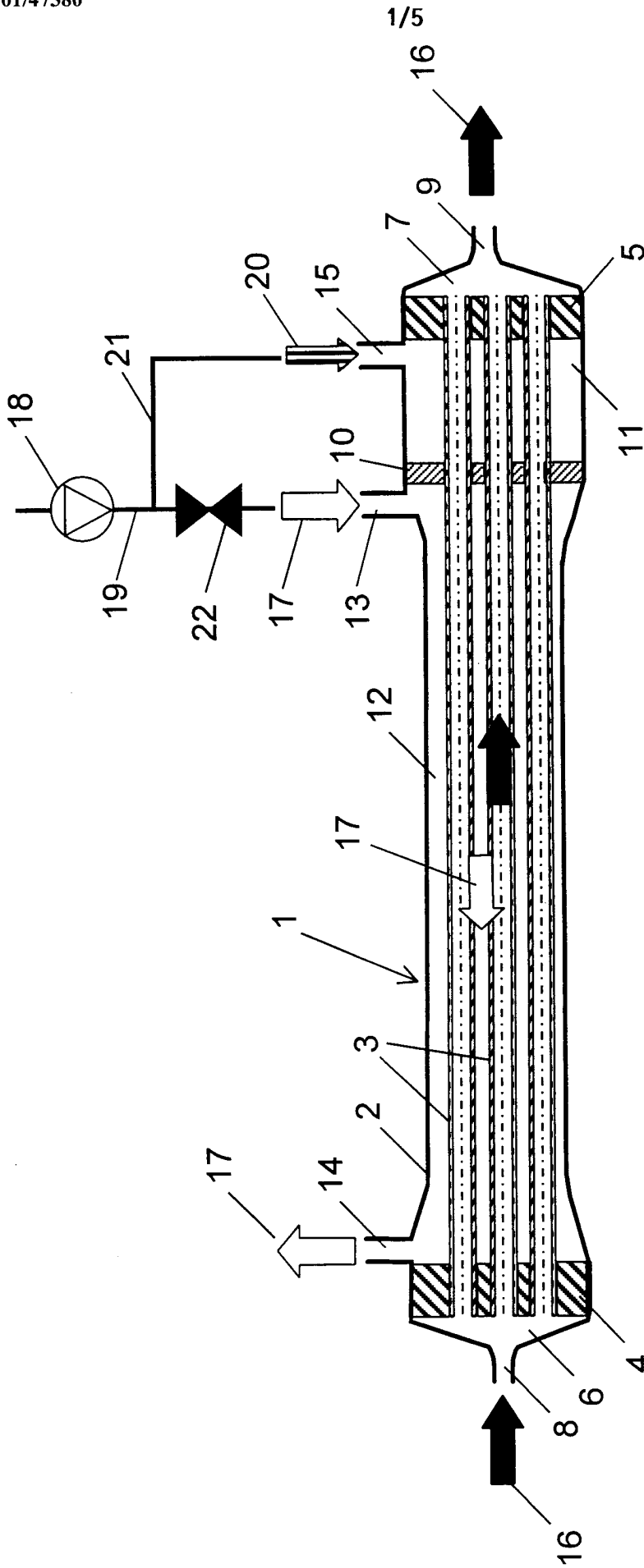
13. Hemodiafiltrationssystem nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Trennwand (10), die erste und die zweite Vergussmasse (4,5) aus dem gleichen Material bestehen.
14. Hemodiafiltrationssystem nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Trennwand (10) des Membranmoduls (1) eine Dicke zwischen 1 und 15 mm aufweist.
15. Hemodiafiltrationssystem nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Gehäuse (2) des Membranmoduls (1) im Bereich des Dialysatraums (12) das Bündel der Hohlfasermembranen (3) mit seiner Innenseite eng anliegend umschließt und im Bereich der Vergussmassen (4,5) sowie der Trennwand (10) und des Substituatraums (11) eine Erweiterung des Querschnitts aufweist.
16. Hemodiafiltrationssystem nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlfasermembranen (3) des Membranmoduls (1) eine Ultrafiltrationsrate für Wasser zwischen 20 und 1500 ml/(h·m<sup>2</sup>·mmHg) aufweisen.
17. Hemodiafiltrationssystem nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Hohlfasermembranen (3) des Membranmoduls (1) endotoxindicht sind.
18. Verwendung eines Membranmoduls (1), welcher ein zylinderförmiges Gehäuse (2) mit einer Längserstreckung aufweist, in welchem in Richtung der Längserstreckung ein Bündel von lumenseitig durchströmbaren und an ihren Enden in eine mit der Innenwand des Gehäuses (2) fluiddicht verbundene erste und zweite Vergussmasse (4,5) eingebetteten Hohlfasermembranen (3) mit semi-permeabler Wand angeordnet ist, und in welchem um die Hohlfasermembranen

(3) herum ein durch die Innenwand des Gehäuses (2) und die erste und zweite Vergussmasse (4,5) begrenzter Außenraum ausgebildet ist, der entlang der Längserstreckung des Gehäuses (2) mittels einer durchgehenden und jede einzelne Hohlfasermembran (3) umschließenden Trennwand (10) in einen Dialysatraum (12) und einen vom Dialysatraum (12) fluiddicht getrennten Substituatraum (11) unterteilt ist, zur Durchführung eines Hemodiafiltrationsverfahrens, bei welchem mittels des Bündels der Hohlfasermembranen neben der eigentlichen Blutbehandlung auch die Filtrierung des Substituts und die Zuführung des Substituts zum Blut erfolgt.

19. Membranmodul, umfassend ein zylinderförmiges Gehäuse (2) mit einer Längserstreckung, in welchem ein in Richtung der Längserstreckung des Gehäuses (2) orientiertes Bündel von lumenseitig durchströmbaren Hohlfasermembranen (3) mit semipermeabler Wand angeordnet ist, deren Enden in eine erste und in eine zweite mit der Gehäuseinnenwand fluiddicht verbundene Vergussmasse (4,5) so fluiddicht eingebettet sind, dass um die Hohlfasermembranen herum ein von der ersten und der zweiten Vergussmasse (4,5) sowie der Innenwand des Gehäuses (2) begrenzter Außenraum ausgebildet ist, der entlang der Längserstreckung des Gehäuses (2) durch eine jede Hohlfasermembran (3) umschließende und zu den Hohlfasermembranen (3) im wesentlichen quer verlaufende Trennwand (10) in einen Dialysatraum (12) und einen Substituatraum (11) unterteilt ist, wobei der Dialysatraum (12) eine Einlasseinrichtung (13) und eine Auslasseinrichtung (14) zur Einleitung bzw. Ausleitung eines Dialysats und der Substituatraum (11) zumindest eine Einlasseinrichtung (15) zur Einleitung eines Substituts aufweisen, dadurch gekennzeichnet, dass im Bereich des Substituatraums (11) zwischen der Einlasseinrichtung (15) für Substitut und den im Substituatraum (11) befindlichen Hohlfasermembranen (3) ein Sterilfilter (24) angeordnet ist, der den Substituatraum in einen äußeren Substituatraum (25) und einen vom äußeren Substituatraum (25) durch den Sterilfilter (24) räumlich abgetrennten inneren Substituatraum (26) unterteilt, wobei der äußere Substituatraum (25) mit der Einlasseinrichtung (15)

für Substrat in Fluidverbindung steht und die Hohlfasermembranen (3) im inneren Substratteilraum (26) angeordnet sind.

20. Membranmodul nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Sterilfilter (24) um das Bündel der Hohlfasermembranen (3) herum angeordnet ist und das Bündel der Hohlfasermembranen (3) umschließt.
21. Membranmodul nach einem oder mehreren der Ansprüche 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, dass der Sterilfilter (24) eine mikroporöse Flachmembran ist.
22. Membranmodul nach einem oder mehreren der Ansprüche 19 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass der Sterilfilter (24) gegenüber dem Durchtritt von Endotoxinen dicht ist.



Figur 1

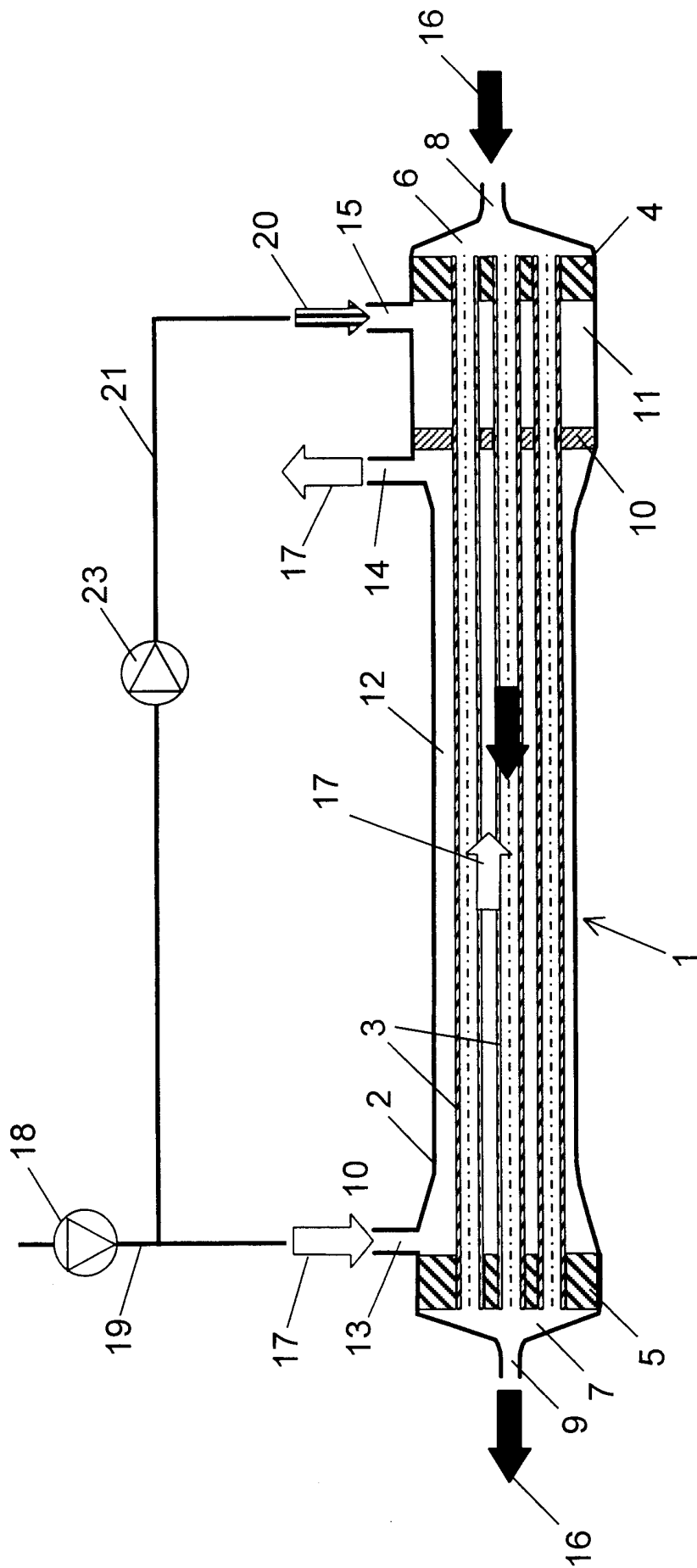


Figure 2

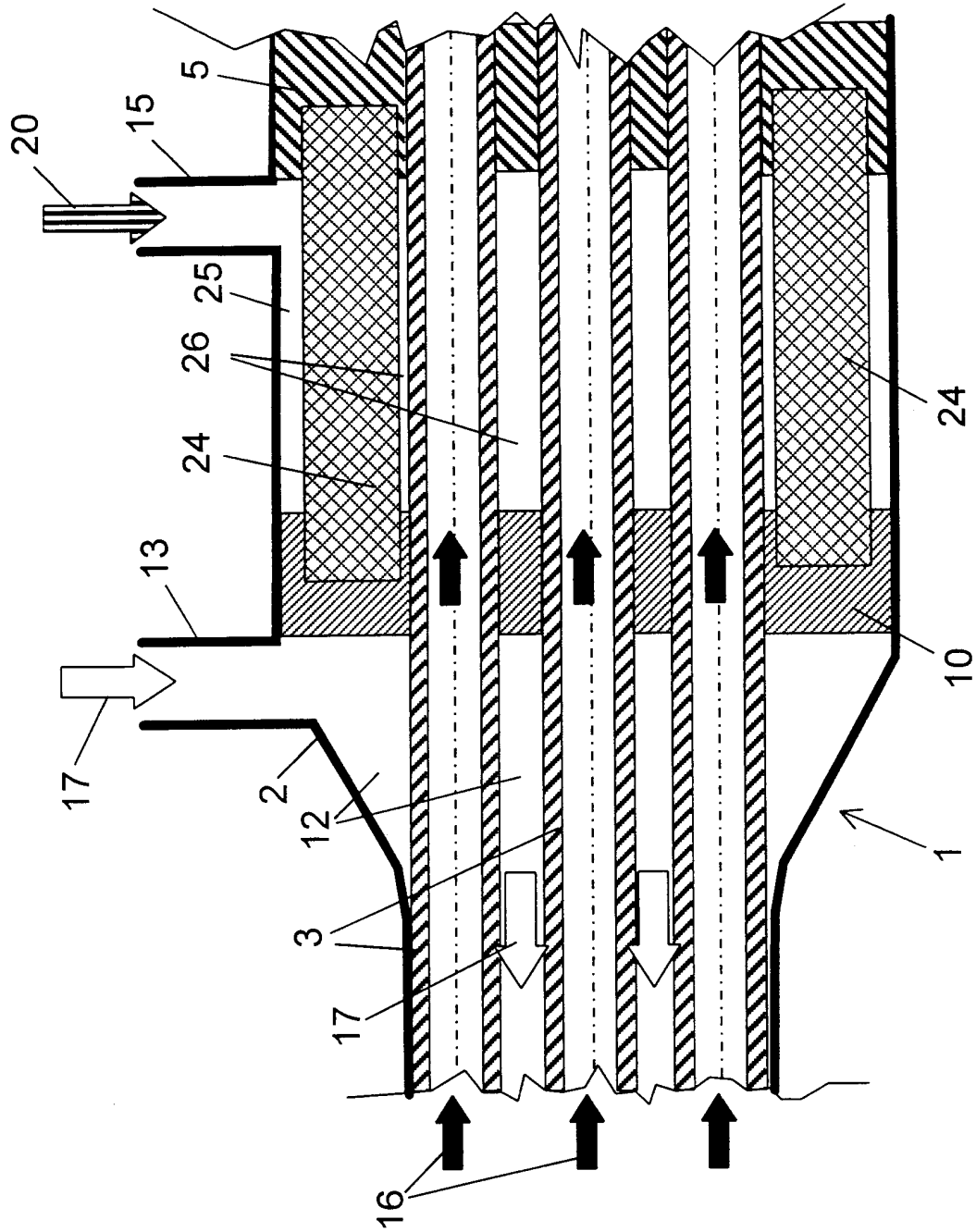
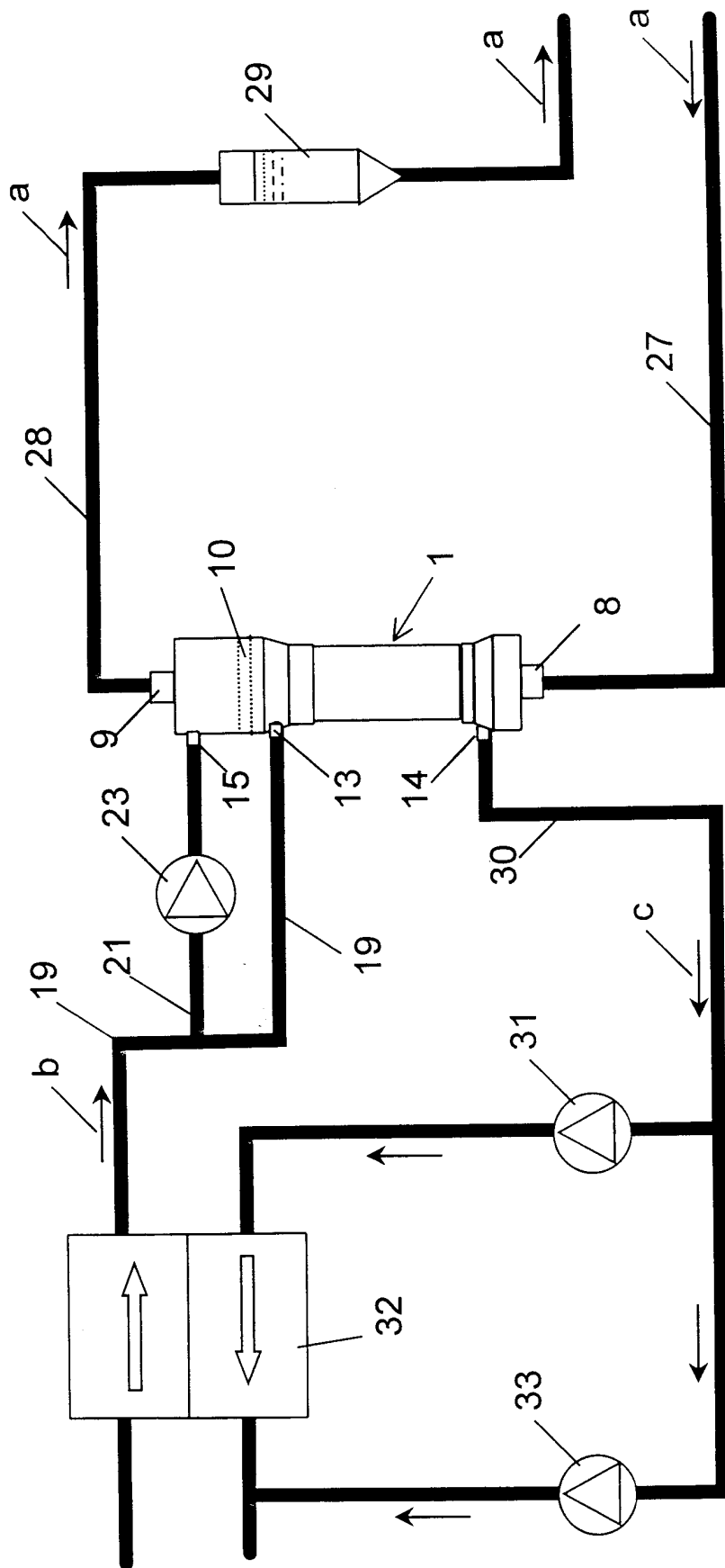
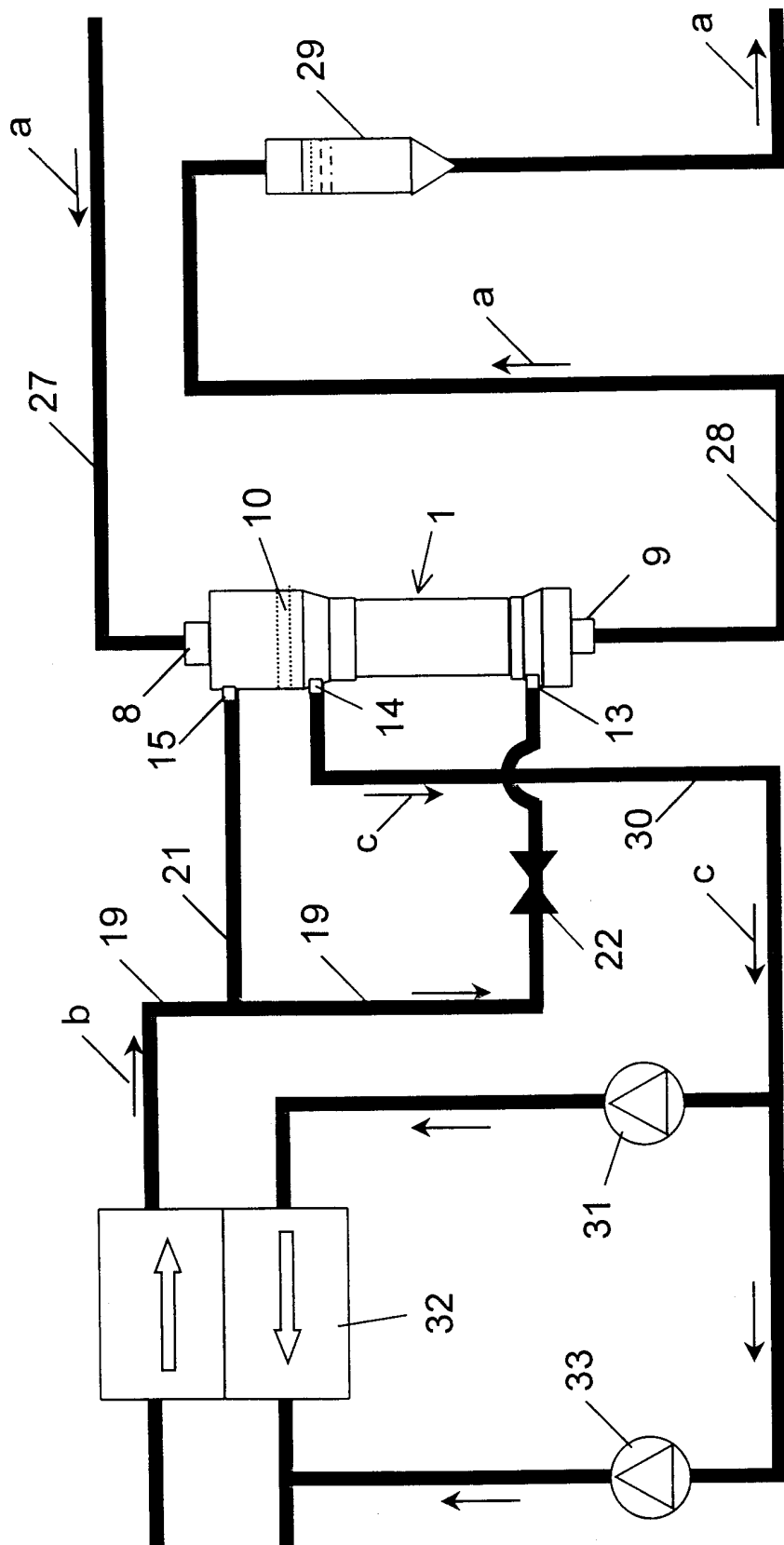


Figure 3



Figur 4



Figur 5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/12699

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 A61M1/34 B01D63/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61M B01D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 28 51 929 A (WEISS PETER) 4 June 1980 (1980-06-04) cited in the application the whole document ---	1,2,10, 12,13, 18,19
A	US 5 882 516 A (GROSS ARNOLD ET AL) 16 March 1999 (1999-03-16) cited in the application abstract; figure 1 ---	1
A	FR 2 626 180 A (GRACE W R LTD) 28 July 1989 (1989-07-28) abstract; figure 2 -----	1



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

°Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 April 2001

Date of mailing of the international search report

07/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lakkis, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/12699

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2851929 A	04-06-1980	NONE	
US 5882516 A	16-03-1999	DE 19607162 A EP 0791368 A JP 9313603 A	04-09-1997 27-08-1997 09-12-1997
FR 2626180 A	28-07-1989	IT 1215765 B DE 3901446 A GB 2214838 A, B JP 1223973 A US 4861485 A	22-02-1990 10-08-1989 13-09-1989 07-09-1989 29-08-1989

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 00/12699

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61M1/34 B01D63/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61M B01D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 28 51 929 A (WEISS PETER) 4. Juni 1980 (1980-06-04) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ----	1,2,10, 12,13, 18,19
A	US 5 882 516 A (GROSS ARNOLD ET AL) 16. März 1999 (1999-03-16) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Abbildung 1 ----	1
A	FR 2 626 180 A (GRACE W R LTD) 28. Juli 1989 (1989-07-28) Zusammenfassung; Abbildung 2 -----	1

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. April 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

07/05/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lakkis, A

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/12699

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2851929 A	04-06-1980	KEINE	
US 5882516 A	16-03-1999	DE 19607162 A EP 0791368 A JP 9313603 A	04-09-1997 27-08-1997 09-12-1997
FR 2626180 A	28-07-1989	IT 1215765 B DE 3901446 A GB 2214838 A, B JP 1223973 A US 4861485 A	22-02-1990 10-08-1989 13-09-1989 07-09-1989 29-08-1989