



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 181 852**

⑤① Int. Cl.⁷: B01D 67/00

B01D 71/68

B01D 69/08

A61M 1/16

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **96304795.6**

⑧⑥ Fecha de presentación: **28.06.1996**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 750 936**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.1997**

⑤④ Título: **Membrana de permeabilidad selectiva y procedimientos para su obtención.**

③⑩ Prioridad: **30.06.1995 JP 166461/95**

⑦③ Titular/es: **TORAY INDUSTRIES, INC.**
2-1, Nihonbashi Muromachi 2-Chome,
Chuo-Ku
Tokyo 103-8666, JP

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.03.2003

⑦② Inventor/es: **Kozawa, Hidetoshi;**
Itagaki, Ichiro;
Nishikawa, Kenji y
Tanaka, Kazumi

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
01.03.2003

⑦④ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Membrana de permeabilidad selectiva y procedimientos para su obtención.

La presente invención se refiere a membranas de permeabilidad selectiva y a procedimientos para su producción. Específicamente, se refiere a membranas de permeabilidad selectiva que, cuando se usan para el tratamiento de la sangre, mantienen una velocidad de hemofiltración elevada y una baja permeabilidad a la albúmina, durante un período de tiempo elevado, a través del control de la distribución del peso molecular del polímero hidrofílico en la membrana, y las cuales son selectivamente permeables a las toxinas urémicas, incluyendo proteínas de peso molecular medio a elevado, y también se refiere a procedimientos para su producción.

Los materiales naturales tales como la celulosa y los materiales de membrana poliméricos sintéticos, tales como la polisulfona, el polimetilmetacrilato (PMMA) y el poliacrilonitrilo, se han usado ampliamente en membranas semipermeables para el tratamiento de la sangre, y se han hecho varios estudios en un intento de desarrollar técnicas de diálisis que funcionen de forma similar al riñón humana al realizar el tratamiento de la sangre en pacientes con insuficiencia renal crónica. De estas membranas, se ha prestado mucha atención recientemente a la polisulfona, puesto que tiene una permeabilidad suficientemente elevada como para satisfacer las últimas técnicas mejoradas de diálisis. Convencionalmente, la polisulfona se ha usado ampliamente como material plástico de moldeado termoplástico, resistente al calor, en los campos de los automóviles, dispositivos eléctricos, y aparatos médicos. Una membrana semipermeable hecha de polisulfona sola, tiene, no obstante, una fuerza cohesiva intermolecular demasiado elevada y una baja afinidad con la sangre debido a su naturaleza hidrofóbica, y, por tanto, no puede aplicarse al tratamiento de la sangre. Para resolver este problema, se propuso un procedimiento en el que los poros se producían añadiendo y retirando subsiguientemente aditivos formadores de poros, tales como los polímeros hidrofílicos y sales inorgánicas, a la vez que se formaba simultáneamente una superficie hidrofílica sobre el material polimérico para proporcionar una membrana semipermeable o una membrana de osmosis inversa. Desde entonces, han aparecido una diversidad de solicitudes de patentes publicadas. Tales procedimientos para producir membranas semipermeables para el tratamiento de la sangre incluyen aquéllos listados más abajo:

un procedimiento en donde se añade una sal metálica al formarse una membrana;

un procedimiento en donde se añade un polímero hidrofílico al formarse una membrana; y

un procedimiento en donde se añade un alcohol polihídrico al formarse una membrana;

En el caso de JP-A-61-232.860 y JP-A-58-114.702, en donde se añade un alcohol polihídrico tal como el polietilenglicol al formarse la membrana, el lavado insuficiente, sin embargo, dejaría alcohol residual en la membrana, el cual podría causar problemas en los ojos de los pacientes durante la diálisis. En el caso de JP-B-06-075.667, se descubre un procedimiento de formación de membrana que usa polivinilpirrolidona, pero la membrana resultante, aunque tiene una elevada prestación en permeabilidad al agua, tiene una permeabilidad a la albúmina demasiado elevada para su uso en el tratamiento de la sangre (diálisis). Un problema similar puede ocurrir en el caso de la JP-A-62-121. 608, en donde se usa una sal de metal. JP-A-6-233.921 propone un procedimiento de producción de membrana de fibra hueca en el que se añade un polímero hidrofílico de elevado peso molecular para incrementar la viscosidad, de tal forma que pueda usarse un buen solvente para la solución como líquido nuclear total. No obstante, este procedimiento no puede controlar la permeabilidad de la membrana a la albúmina. Más aún, no se proporciona descripción alguna concerniente a las prestaciones de difusión de la membrana de fibra hueca resultante, y no se proporciona información alguna sobre la distribución de peso molecular del polímero hidrofílico en la membrana. Mediante el procedimiento descubierto en JP-B-02-018.695, puede producirse una membrana, que tiene una resistencia elevada a la tinción y que es fácil de lavar, mediante la adición de polivinilpirrolidona de peso molecular elevado, hasta un contenido relativo elevado respecto a la polisulfona, para permitir que grandes cantidades de polivinilpirrolidona permanezcan en la membrana, aunque no pueden conseguirse unas prestaciones de difusión elevada como las buscadas en la presente invención. Más aún, JP-B-05-053.373 descubre una membrana que se produce empezando con una solución de baja viscosidad consistente en polisulfona y polivinilpirrolidona de peso molecular relativamente bajo, y acaba con el lavado para retirar prácticamente toda la polivinilpirrolidona. No obstante, no hay referencia a una prestación de difusión elevada asociada con la distribución de peso molecular del polímero hidrofílico que permanece en la membrana. EP-A-0.509.663 también se refiere a una membrana de fibra hueca que también contiene un polímero hidrofílico (tal como la polivinilpirrolidona).

Puesto que ya han transcurrido más de 20 años desde la aparición de la diálisis, se han descrito muchas complicaciones causadas por diálisis de larga duración, especialmente de forma reciente, y ahora la

atención se concentra en proteínas con pesos moleculares de 20.000 a 40.000 como agentes causantes del síndrome del canal carpal y otros síndromes de la diálisis. No obstante, ninguna de las publicaciones de patentes anteriores ha descubierto una membrana de fibra hueca que pueda jugar o imitar el papel del riñón humano para retirar positivamente proteínas tales como las que se han listado más arriba.

Después de unos estudios formales orientados a resolver los problemas anteriores, encontramos una membrana de permeabilidad selectiva, de acuerdo con la invención, que permite la realización de una técnica de diálisis durante la cual la membrana minimiza la permeabilidad a la albúmina, una proteína útil, mientras que al mismo tiempo mantiene una permeabilidad al agua elevada, y retira eficientemente proteínas causantes de uremia con peso molecular medio. También encontramos un procedimiento para la producción de tal membrana.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona una membrana que comprende un polímero hidrofóbico y un polímero hidrofílico, en donde el polímero hidrofílico consiste en, en porcentaje de peso respecto el peso total de polímero hidrofílico, del 10-50 % en peso de un componente de bajo peso molecular que tiene un peso molecular inferior a 100.000, y un 90-95 % en peso de un componente de elevado peso molecular que tiene un peso molecular de 100.000 o más. El polímero hidrofóbico comprende una polisulfona, y el polímero hidrofílico comprende una polivinilpirrolidona. La polivinilpirrolidona está presente en la membrana en una cantidad del 3 al 15 % en peso respecto el peso total de la polisulfona y de la polivinilpirrolidona. Las realizaciones de la presente invención proporcionan una membrana tal, la cual contiene adicionalmente grupos entrecruzadores.

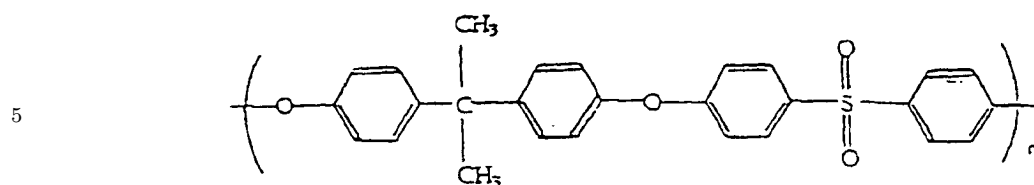
Otras realizaciones de la presente invención proporcionan una membrana de permeabilidad selectiva que tiene una coeficiente de transferencia de masa general (K_0), para un radio de Stokes de al menos 30 Angstroms, de 0,0025 cm/min o más, según se determinó mediante un test de difusión usando dextrano, y una permeabilidad a la albúmina del 4 % o menos, preferiblemente del 3 % o menos, más preferiblemente del 2 % o menos.

Aún otros aspectos de la invención proporcionan el uso de una membrana, según uno cualquiera de los aspectos anteriores, en un proceso *in vitro* de filtración de permeabilidad selectiva, por ejemplo, supresión de endotoxinas de un dializado, y un material de permeabilidad selectiva que comprende una membrana tal para su uso en diálisis.

La presente invención también proporciona, de acuerdo con un aspecto ulterior, un procedimiento para producir una membrana polimérica de acuerdo con el primer aspecto, comprendiendo el procedimiento la formación de una solución que comprende el polímero hidrofóbico, el polímero hidrofílico y un solvente, y preferiblemente, de forma adicional, un aditivo, en donde el polímero hidrofílico consiste en dos o más componentes que tienen pesos moleculares diferentes, un dicho componente de bajo peso molecular que tiene un peso molecular inferior a 100.000, y un dicho componente de peso molecular elevado que tiene un peso molecular de al menos 100.000, y siendo el solvente capaz de disolver cada uno de los polímeros hidrofóbico e hidrofílico, y siendo compatible con cualquier aditivo que pudiera estar presente, transformándose la solución en una membrana, y suprimiéndose el solvente y (cuando está presente) el aditivo de la membrana para obtener la membrana polimérica. Preferiblemente, la solución contiene el 1,8-20 % en peso, relativo al peso total de la solución del componente de peso molecular elevado del polímero hidrofílico.

En un procedimiento preferido, la cantidad del componente de bajo peso molecular de la polivinilpirrolidona en la solución es del 20-70 % en peso del peso total de polivinilpirrolidona.

Como polímero hidrofóbico, se usa una polisulfona, pero una resina de polisulfona, es especialmente preferible un polímero de sulfona aromático que tiene residuos que contienen un grupo fenileno y un grupo sulfona, una polisulfona más especialmente preferida que contiene residuos podría representarse por la fórmula siguiente. La fórmula representada más abajo muestra el esqueleto de una polisulfona típica de ese tipo, pero las porciones de anillos de benceno podrían estar modificadas.



10 Los componentes de polímero hidrofílico, que tienen un peso molecular elevado (2-1) y un peso molecular bajo (2-2), a usar en ésta son preferiblemente polímeros que, antes de entrecruzarse (tal como se describe más adelante), son solubles en agua a 25°C. Los componentes del polímero hidrofílico comprenden la polivinilpirrolidona, la cual podría usarse sola o en combinación con polietilenglicol, polivinilalcohol, y carboximetilcelulosa. Es preferible la polivinilpirrolidona puesto que su disponibilidad industrial es
15 relativamente elevada.

En la presente invención se usan dos o más componentes de polímero hidrofílico con pesos moleculares diferentes. Por lo que se refiere a su distribución de peso molecular, el peso promedio del peso molecular del componente de peso molecular elevado es cinco veces o más que el del componente de peso molecular
20 bajo.

Como solvente (3) se usa preferiblemente un solvente anfiprótico, el cual disuelve efectiva y simultáneamente el polímero hidrofóbico, el polímero hidrofílico, y (cuando está presente) el aditivo. Tales solventes incluyen la dimetilacetamida, al dimetilformamida, el dimetilsulfóxido, la acetona, el acetaldehído, y la 2-metilpirrolidona, de los cuales la preferida es la dimetilacetamida en términos de seguridad, toxicidad, y generalmente evitando propiedades peligrosas.
25

El aditivo (4) es preferiblemente una sustancia que es un pobre solvente del componente hidrofóbico, pero que tiene una compatibilidad con el polímero hidrofílico. Tales aditivos incluyen alcohol, glicerina, agua, y ésteres, de los cuales el agua es la preferida en términos de adecuación al proceso. Estos aditivos concretos son especialmente preferidos cuando el polímero hidrofóbico es una polisulfona.
30

Aunque no deseamos estar constreñidos por la teoría, la mejora en la estabilidad de la solución conseguida mediante la adición de un polímero de peso molecular elevado podría deberse a lo siguiente.
35

Las sustancias usadas como aditivo, la mayoría de las cuales sirve como un solvente pobre de los polímeros hidrofóbicos, forman un clatrato, a través de una fuerza intermolecular, con un polímero hidrofílico coexistente, y no están en contacto directo con el polímero hidrofóbico. No obstante, debido a la elevada temperatura alcanzada durante la disolución, parte de ella podría romperse para causar la recristalización de dímeros y otros oligómeros resultantes del polímero hidrofóbico, conduciendo a la formación de masas en la solución. A medida que el polímero hidrofílico crece en peso molecular, la formación de clatratos ocurrirá más activamente, estabilizando, por tanto, la solución más efectivamente.
40

Cuando, como en el caso de las polisulfonas, al menos los polímeros hidrofóbicos producidos comercialmente están disponibles sólo con pesos moleculares bajos (en el caso de las polisulfonas ≤ 34.000), es conveniente entonces controlar la viscosidad de la solución mediante selección apropiada del peso molecular del polímero hidrofílico. Naturalmente, una viscosidad disminuida de la solución causará la rotura y balanceo de las fibras durante la formación de la membrana de fibra hueca, conduciendo a una estabilidad disminuida del proceso. Esta es todavía otra ventaja que se obtendrá incluyendo un componente de peso molecular promedio elevado en la solución mezclada. En relación a esto, se destaca que, aunque tal ventaja ya ha sido apreciada para un polímero hidrofílico de peso molecular generalmente elevado (ver JP-A-6-233.921, ver más arriba), la técnica previa no dio indicación alguna sobre las sorprendentes ventajas en las prestaciones de la membrana que se conseguían controlando la distribución de peso molecular, tal como según la presente invención.
45
50
55

A continuación, el contenido de polímero en la solución se describirá más abajo. Tal como se ha afirmado más arriba, las membranas pueden formarse más eficientemente a medida que el contenido de polímero incrementa, pero la porosidad disminuirá y la permeabilidad al agua declinará, indicando que hay un rango óptimo. Por ejemplo, el rango de contenido óptimo, en % de peso del peso total de la solución, es 10-30 %, preferiblemente 15-25 %, especialmente para la polisulfona, un polímero hidrofóbico, y 2-20 %, preferiblemente 3-15 %, especialmente para la polivinilpirrolidona, un polímero hidrofílico. Para producir una membrana que posee ambos, una elevada permeabilidad selectiva y una baja permeabilidad
60

a la albúmina, es esencial el uso de dos o más componentes del polímero hidrofílico, con el contenido de cadenas de polímero hidrofílico con pesos moleculares de 100.000 o más preferiblemente en el rango de 1,8-20% en peso, basado en el peso total de la solución. Un contenido excesivamente elevado conducirá a un incremento excesivo en la viscosidad de la solución, lo que resultará, no sólo en una dificultad en la formación de la membrana, sino también en un deterioro en su permeabilidad al agua y prestaciones de difusión. Por contra, si el contenido es demasiado bajo, será imposible construir la red deseada que es permeable a proteínas de peso molecular medio a elevado que causan la uremia. Una solución con tal composición, junto con el líquido nuclear, podría, por ejemplo, descargarse como un líquido de recubrimiento a través de una boquilla anular, proporcionada por un extremo axial de una tubería doble consistente en un par de tubos, preferiblemente coaxiales, para formar una membrana de fibra hueca. Típicamente, la membrana se forma descargando los líquidos nuclear y de recubrimiento en un baño de coagulación, bien directamente (proceso de centrifugación húmeda) o después de viajar a través de un espacio en el aire (proceso de centrifugación seca/húmeda), típicamente (y especialmente para una mezcla de una polivinilsulfona y polivinilpirrolidona) a una temperatura de 30-50°C. Preferiblemente, se ordena una diversidad de tales fibras huecas para proporcionar una membrana de fibras huecas. Esta podría someterse a continuación a ciertos procesos convencionales requeridos para el lavado y la retención de humedad, seguidos por la toma y producción del módulo de membrana. En un proceso de lavado típico (especialmente para una mezcla de una polisulfona y polivinilpirrolidona) la membrana se lava con agua a una temperatura de 50-85°C. Este paso de lavado permite que el componente hidrofílico soluble en agua, y presente en la membrana, se elimine mediante lavado lo suficiente como para evitar la elución intensa del polímero hidrofílico que, de otro modo, podría ocurrir durante su uso en un riñón artificial. Para hacer la membrana aún más apropiada, podría someterse a un tratamiento de insolubilización en el que, al menos una parte del contenido de polímero hidrofílico de la membrana que era previamente soluble en agua pasa a estar insolubilizado para ser retenido dentro de la membrana. Esto podría conseguirse mediante un proceso de entrecruzamiento. El entrecruzamiento se realiza preferiblemente por medio de rayos gamma, haz de electrones, calor, o tratamiento químico, para minimizar la elución. Más preferiblemente, el entrecruzamiento se efectúa mediante irradiación con rayos γ , siendo una potencia preferida 10-50 KGy, más preferiblemente 20-40 KGy.

El entrecruzamiento podrían funcionar, por ejemplo, para conectar cadenas del polímero hidrofóbico, es decir, una matriz, con aquéllas del polímero hidrofílico, para disminuir la elución del polímero hidrofílico, haciendo posible producir módulos que cumplen los estándares para órganos artificiales. Parece probable que tal tratamiento pudiera causar algún cambio en las prestaciones de la estructura. No obstante, la estructura de la red, que es altamente permeable a proteínas de peso molecular medio a alto, se mantendrá con más fuerza o reforzada a resultados del tratamiento de entrecruzamiento, y sus prestaciones se mantendrán prácticamente inalteradas con sólo un pequeño deterioro.

Debido a la red de polímero hidrofílico sobre la superficie granulada del polímero hidrofóbico, la cual forma el esqueleto de la membrana de polímero hidrofóbico, una membrana de permeabilidad selectiva, producida tal como se describió más arriba, puede difundir efectivamente las toxinas urémicas y capturar la albúmina, una proteína útil, proporcionando, por tanto, una membrana de elevadas prestaciones para el tratamiento de la sangre. Sorprendentemente, hemos encontrado que la adición de una pequeña cantidad de cadenas de polímero de bajo peso molecular al polímero hidrofílico de peso molecular elevado en la membrana actúa para mejorar las prestaciones de difusión, especialmente para proteínas de peso molecular medio a elevado, mientras que controla la permeabilidad a la albúmina, una proteína útil. Esto podría suceder porque se forma una red apropiada, con permeabilidad a proteínas de peso molecular medio, a resultados de que las cadenas de polímero de peso molecular elevado penetran en la red extensa de cadenas de polímero de elevado peso molecular. Cuando sólo se usen cadenas de polímero de elevado peso molecular, será imposible alcanzar una permeabilidad baja a la albúmina, requerida para una riñón artificial, mientras que se mantiene una elevada prestación de permeabilidad al agua. Por otra parte, cuando sólo se usen cadenas de polímero de bajo peso molecular será difícil controlar el tamaño de poro cambiando apropiadamente las condiciones de formación de membrana. Es probable que un cambio en las condiciones de formación de la membrana haga el proceso inestable, conduciendo a un deterioro de la calidad de la membrana, y, además, una permeabilidad incrementada al agua hará a la membrana inapropiada para el tratamiento de diálisis de la sangre, puesto que es probable que, en cierto punto, ocurra la fuga repentina de albúmina. Por tanto, se identificaron los rangos de pesos moleculares óptimos usados en la presente invención. Específicamente, es importante que para el polímero hidrofílico en la membrana, especialmente antes de cualquier insolubilización, las cadenas con pesos moleculares inferiores a 100.000 representen el 10-50%, mientras que las cadenas de peso molecular 100.000 o superior representen el 90-50%, en peso total de polímero hidrofílico. Más aún, para conseguir características tales como las descritas más arriba, el contenido de polímero hidrofílico en la membrana debería ser del 3-15%, en base al peso total de polímeros hidrofóbicos e hidrofílicos. Si es extremadamente bajo, la membrana

decrece en humidificabilidad para causar la coagulación cuando se pone en contacto con la sangre.

Un conjunto particularmente preferido de membranas que materializan la invención, obtenidas después de un tratamiento de insolubilización, contenía el 2-15 % en peso de material insoluble en al menos un solvente polar, por ejemplo, dimetilformamida (DMF), y tenía las siguientes características: según el análisis espectral de ^{13}C -RMN, la membrana estaba formada por un compuesto consistente de polímeros hidrofóbicos e hidrofílicos, y de acuerdo con el análisis elemental, los componentes del material insoluble que provenían del polímero hidrofóbico y del polímero hidrofílico representaban respectivamente el 15-40 % y el 85-60 %. Por tanto, especialmente para una mezcla de una polisulfona y una polivinilpirrolidona que se ha sometido a insolubilización, su solubilidad en DMP proporciona una buena indicación del alcance del entrecruzamiento y, por tanto, de cualquier elución de polímero hidrofílico que es probable que ocurra durante la diálisis.

Los ensayos han mostrado que una membrana que da forma a la invención presentaba un coeficiente de transferencia de masas global (K_0) para un radio de Stokes de al menos 30 Angstroms, de 0,0025 cm/minuto o más, según se determinó a partir de un ensayo de prestaciones de difusión con dextrano, el cual se ilustrará más tarde, y una permeabilidad a la albúmina del 4 % o inferior.

Ahora se describirán con mas detalle las realizaciones preferidas de la invención con referencia a las figuras y ejemplos adjuntos.

En las figuras, la Figura 1 ilustra la distribución de peso molecular de la polivinilpirrolidona, un polímero hidrofílico, en una membrana, antes de su irradiación con rayos gamma. La Figura 2 muestra las relaciones entre el coeficiente de transferencia de masas global (K_0) y el radio de Stokes en una membrana después de su irradiación con rayos gamma.

En los Ejemplos, los procedimientos de medición usados fueron como sigue.

(1) *Medición de la permeabilidad al agua*

Se aplica una presión hidráulica de 100 mm Hg en el interior de las fibras huecas en un módulo de membrana (1,6 m² de área), la cual se produce sellando ambos extremos de la fibra hueca, y se mide la cantidad de filtrado que sale del módulo por unidad de tiempo. Las prestaciones de permeabilidad al agua se calcularon usando la fórmula siguiente:

$$\text{UFR (ml/h/m}^2\text{/mm Hg)} = \text{Qw}/(\text{P} \times \text{T} \times \text{A})$$

en donde Qw es la cantidad de filtrado (ml), T el tiempo de flujo (h), P la presión (mm Hg), y A el área de la membrana (m²) (en términos del área de la superficie interna de la fibra hueca).

(2) *Medición de las prestaciones de difusión con dextrano*

El procedimiento fue básicamente el mismo que para la medición de las prestaciones de la diálisis, tal como se detalla más abajo. Primero, se perfunde el lado de la sangre del dializador de membrana de fibra hueca con 500 ml de suero bovino templado a 37°C a 200 ml/min, pero sin flujo alguno de dializado, a continuación se retira el dializado y la perfusión, controlada por la velocidad de flujo del perfusado, ocurre a 20 ml/min durante 10 minutos (contemplándose el proceso anterior como 1 hora de circulación de suero bovino). Después de almacenarlo durante 12 horas en un refrigerador, se lavó el dializador cebándolo con 21 de una solución salina fisiológica antes de usarlo en los ensayos. Se disolvieron seis productos de dextrano (suministrados por FULKA) con diferentes pesos moleculares respectivos (~1200, ~6000, ~15.000-20.000, 40.000, 56.000, 222.000) en agua ultrafiltrada para producir una solución que contenía 0,5 mg/ml de cada producto de dextrano (concentración total de dextrano de 3 mg/ml). Se calentó esta solución hasta 37°C, se mantuvo a esa temperatura, y se suministró mediante una bomba al lado de la sangre (dentro de la fibra hueca) a una velocidad de flujo de 200 ml/min, mientras se suministraba agua ultrafiltrada mantenida al 37°C a través del lado del dializado con una velocidad de flujo de 500 ml/min, de forma que formara un flujo contracorriente respecto el flujo del lado de la sangre. Aquí es importante ajustar la presión de filtración a cero. Esto es, las prestaciones de difusión de la membrana deberían medirse en un estado en el que no tiene lugar la ultrafiltración. La solución se suministró continuamente durante 20 minutos para garantizar un equilibrio, seguida por muestreo en la entrada del lado de la sangre, en la salida del lado de la sangre, y en el lado del dializado. Las muestras de solución se filtraron a través de un filtro con un diámetro de poro de 0,5 micrómetros. El análisis se llevó a cabo para el filtrado usando una columna de cromatografía de permeabilidad en gel (TSK gel G3000W, suministrada por Toso Co., Ltd.) bajo las condiciones siguientes: temperatura de la columna 40°C, agua pura del grado para

cromatografía usada como fase móvil, 1 ml/minuto, y carga de muestra de 50 μ l. El coeficiente de transferencia de masas global se calculó a partir de los cambios en concentración entre la entrada y la salida del lado de la sangre. Antes de la medición, se calibró la columna con cinco productos monodispersos de dextrano. Se usó la fórmula siguiente para calcular el coeficiente de transferencia de masas global.

Vaciado (*clearance*),

$$C_L \text{ (ml/min)} = \frac{C_{Bi} - C_{Bo}}{C_{Bi}} \cdot Q_B$$

en donde C_{Bi} es la concentración a la entrada del módulo, C_{Bo} es la concentración a la salida del módulo, y Q_B es la velocidad del líquido (perfusado) suministrado al módulo (ml/minuto).

Coeficiente de transferencia de masas global, K_0 (cm/min),

$$K_0 = \frac{Q_B}{\frac{[A \times 10^4 \times (1 - Q_B/Q_B) \times \ln(1 - (C_L/Q_B))]}{[1 - C_L/Q_B]}}$$

en donde A es el área (m^2) y Q_B es la velocidad del dializado suministrado al módulo, y el radio de Stokes se calculó mediante la fórmula indicada más abajo en base a J. Brandrup, E. H. Immergut, "Polymer Handbook" VII, pp. 112-113, 1989, John Wiley & Sons, Inc., y Jinko-Zoki,

Artificial Organs, Vol. 13, N° 6, pp. 23-30 (1984).

Radio de Stokes (Angstroms) = $0,4456 \times (\text{peso molecular del dextrano})^{0,43821}$

(3) *Medición de la permeabilidad a la albúmina*

Se usó sangre bovina (tratada con heparina) con un valor de hematocrito del 30 % y un contenido total de proteína de 6,5 g/dl, mantenida a la temperatura de 37°C en un recipiente para sangre. La solución se administró al interior de fibras huecas mediante una bomba a una velocidad de 200 ml/minuto, pero no se suministró dializado al exterior. Durante este proceso, se ajustó la presión en la salida del módulo para conseguir una velocidad de filtración de 20 ml/minuto por m^2 del área del módulo (que es equivalente a 32 ml/minuto para 1,6 m^2), y el filtrado y la sangre procedentes de la salida se reenviaron al recipiente de la sangre. Transcurrida una hora a partir del inicio del reflujo, se muestrearon la sangre a la entrada y a la salida del lado hueco de la fibra, y el filtrado. Las muestras procedentes del lado de la sangre y aquéllas procedentes de lado del filtrado se analizaron respectivamente mediante el procedimiento del BCG y el equipo del procedimiento del CBB (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y la permeabilidad a la albúmina se calculó a partir de estas concentraciones:

$$\text{permeabilidad a la albúmina (\%)} = \frac{2 \times C_F}{(C_{Bi} + C_{Bo})} \times 100$$

donde C_F , C_{Bi} y C_{Bo} son respectivamente la concentración de albúmina en el filtrado, en la entrada del módulo, y en la salida del módulo.

(4) *Medición de la distribución del peso molecular de la polivinilpirrolidona mediante cromatografía de permeabilidad en gel*

Una porción de 100 mg de una fibra hueca, después de ser sometida a los procesos de coagulación/lavado requeridos, se disolvió en 5 ml de cloruro de metilo antes de su irradiación con rayos gamma, y se sometió a extracción con agua en presencia de una sal para obtener una solución. A continuación se sometió a separación mediante centrifugación (20.000 r.p.m. x 10 minutos), y la capa de agua de filtró a través de un filtro con un diámetro de poro de 0,5 micrómetros para obtener una muestra líquida. El análisis de este líquido se llevó a cabo a una temperatura de 23°C usando dos columnas Toso TSK-gel-GMPWx1 conectadas en serie, con un número de pasos teórico de 8.900, en las condiciones siguientes: tampón Tris 0,08 M (pH 7,9) usado como fase móvil, velocidad de flujo de 1 ml/minuto, y carga de muestra de 0,3 μ l. La distribución de peso molecular se determinó usando cinco productos de polietilenglicol monodispersos como material de referencia.

(5) *Peso promedio del peso molecular de la polivinilpirrolidona en solución en rotación*

El peso promedio del peso molecular de la polivinilpirrolidona a incorporar en la solución rotatoria, se determinó a partir del denominado valor K, a partir del cual se calculó el peso promedio del peso molecular usando la ecuación siguiente, también ilustrada gráficamente en la FIGURA 15 del informe de BASF Technical Information titulado "Kollidon: Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry":

$$M_w = a \times K^{2,87186}$$

donde M_w es el peso promedio del peso molecular, K es el valor de K, y "a" es $\exp(1,0055495)$.

(6) *Medición del contenido de polivinilpirrolidona mediante análisis elemental*

Se desecó una muestra irradiada con rayos gamma, a temperatura normal con una bomba de vacío. Una porción de 10 mg de la muestra se analizó con un codificador CHN, y el contenido de polivinilpirrolidona se calculó a partir del contenido en nitrógeno. Las mediciones también se hicieron para el material insolubilizado obtenido en el parágrafo (6), y se calculó el contenido de los componentes que se originaban a partir de la polivinilpirrolidona y de la polisulfona.

(7) *Medición del contenido de material insolubilizado*

Se preparó una porción de 10 g de una fibra hueca irradiada con rayos gamma, y se disolvió en 100 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. La solución se sometió a separación mediante centrifugación a 1500 r.p.m. durante 10 minutos para separar el material insoluble, y se descartó el sobrenadante líquido. Este proceso se repitió tres veces. El material sólido obtenido se sometió a evaporación y desecación, y su peso se usó para calcular el contenido en material insoluble.

Ejemplo 1

18 partes de polisulfona (Amoco Udel-P3500), 3 partes de polivinilpirrolidona (BASF K90), y 6 partes de polivinilpirrolidona (BASF K30), se añadieron a 72 partes de dimetilformamida y 1 parte de agua, seguidas por calentamiento para su disolución, para proporcionar una solución para la formación de membrana. La viscosidad de la solución fue de 70 poise a 30°C. Esta solución se introdujo en un bloque rotatorio a 50°C, y se suministró, como una lámina líquida, junto con el líquido nuclear, el cual era una solución consistente en 65 partes de dimetilacetamida y 35 partes de agua, a un orificio de extrusión anular proporcionado por un extremo axial de un par de tuberías coaxiales, orificio de extrusión anular que tenía un diámetro externo de 0,3 mm y un diámetro interno de 0,2 mm. Los líquidos nuclear y de recubrimiento se descargaron desde el orificio hacia una zona seca que tenía una longitud de 250 mm, y que contenía aire húmedo a una temperatura de 30°C y un punto de condensación de 28°C, y a continuación en un baño de coagulación, que contenía una mezcla de agua/dimetilacetamida (80/20 en peso) a 40°C, durante 20 segundos para formar una membrana de fibra hueca, la cual se lavó a continuación con agua a 80°C durante 20 segundos. Esta membrana de fibra hueca se tomó a una velocidad de 40 m/minuto, y se empaquetó en una caja de forma que su área fuera de 1,6 cm², seguida por moldeado para producir un módulo. La distribución de peso molecular de la polivinilpirrolidona residual en la fibra hueca se determinó, antes de la irradiación con rayos gamma, mediante cromatografía de permeabilidad en gel. Los resultados mostraron que las cadenas con pesos moleculares inferiores a 100.000 y aquellas con pesos moleculares de 100.000 o más representaban el 27 % y 73 %, respectivamente. El coeficiente de transferencia de masas global (K_0) del módulo, antes de la irradiación con rayos gamma, medía 0.0025 cm/minuto para un radio de Stokes de 45 Angstroms, y sus prestaciones de permeabilidad al agua y permeabilidad a la albúmina eran 90 ml/hr/m²/mm Hg y 1,4 % respectivamente. El coeficiente de transferencia de masas global (K_0), las prestaciones de permeabilidad al agua y la permeabilidad a la albúmina se midieron de nuevo después de su irradiación a 20-40 KGy mediante el mismo procedimiento. Los resultados mostraron que la K_0 era de 0,025 cm/minuto para un radio de Stokes de 4 Angstroms, que la prestación de permeabilidad al agua era de 1000 ml/h/m²/mmHg, y la de la albúmina era del 1,5 %. El análisis elemental reveló que la polivinilpirrolidona en la membrana de fibra hueca representaba el 8 %. El material insoluble en la fibra hueca después de la irradiación con rayos gamma representaba el 11 %. El análisis de la composición del material insolubilizado mostró que los componentes que se originaban de la polisulfona y de la polivinilpirrolidona representaba respectivamente el 26 % y 74 %.

Ejemplo 2

18 partes de polisulfona (Amoco Udel-P3500), 4 partes de polivinilpirrolidona (BASF K90), y 5 partes de polivinilpirrolidona (BASF K30), se añadieron a 72 partes de dimetilformamida y 1 parte de agua,

seguidas por calentamiento para su disolución, para proporcionar una solución para la formación de membrana. La viscosidad de la solución fue de 120 poise a 30°C. Se preparó una membrana de fibra hueca y se incorporó en un módulo mediante los procedimientos respectivos descritos en el EJEMPLO 1. La distribución de peso molecular de la polivinilpirrolidona residual en la fibra hueca se determinó, antes de la irradiación con rayos gamma, mediante la cromatografía de permeabilidad en gel. Los resultados mostraron que las cadenas con pesos moleculares inferiores a 100.000 y aquéllas con pesos moleculares de 100.000 o superiores representaban respectivamente el 35 % y 65 %. El coeficiente de transferencia de masas global (K_0), la permeabilidad al agua, y la permeabilidad a la albúmina se midieron después de la irradiación con rayos gamma. Los resultados mostraron que K_0 era de 0,0025 cm/minutos para un radio de Stokes de 33 Angstroms, las prestaciones de permeabilidad al agua fueron de 800 ml/h/m²/mmHg, y la permeabilidad a la albúmina el 2,0 %. El análisis elemental reveló que la polivinilpirrolidona en la membrana de fibra hueca representaba el 9 %. El material insoluble en la fibra hueca después de la irradiación con rayos gamma representaba el 12 %. El análisis de la composición del material insolubilizado mostró que los componentes que se originaban a partir de la polisulfona y de la polivinilpirrolidona representaban respectivamente el 20 % y 80 %.

Ejemplo 3

18 partes de polisulfona (Amoco Udel-P3500) y 6 partes de polivinilpirrolidona (BASF K60), se añadieron a 72 partes de dimetilformamida y 1 parte de agua, seguidas por calentamiento para su disolución, para proporcionar una solución para la formación de membrana. La viscosidad de la solución fue de 100 poise a 30°C. Se preparó una membrana de fibra hueca y se incorporó en un módulo mediante los procedimientos respectivos descritos en el EJEMPLO 1. La distribución de peso molecular de la polivinilpirrolidona residual en la fibra hueca se determinó, antes de la irradiación con rayos gamma, mediante la cromatografía de permeabilidad en gel. Los resultados mostraron que las cadenas con pesos moleculares inferiores a 100.000 y aquéllas con pesos moleculares de 100.000 o superiores representaban respectivamente el 40 % y 60 %. El coeficiente de transferencia de masas global (K_0), la permeabilidad al agua, y la permeabilidad a la albúmina se midieron después de la irradiación con rayos gamma. Los resultados mostraron que K_0 era de 0,0025 cm/minutos para un radio de Stokes de 35 Angstroms, las prestaciones de permeabilidad al agua fueron de 500 ml/h/m²/mmHg, y la permeabilidad a la albúmina el 1,8 %. El análisis elemental reveló que la polivinilpirrolidona en la membrana de fibra hueca representaba el 5 %. El material insoluble en la fibra hueca después de la irradiación con rayos gamma representaba el 10 %. El análisis de la composición del material insolubilizado mostró que los componentes que se originaban a partir de la polisulfona y de la polivinilpirrolidona representaban respectivamente el 15 % y 85 %.

Ejemplo 1 comparativo

18 partes de polisulfona (Amoco Udel-P3500), 1,5 partes de polivinilpirrolidona (BASF K90), y 7,5 partes de polivinilpirrolidona (BASF K30), se añadieron a 72 partes de dimetilformamida y 1 parte de agua, seguidas por calentamiento para su disolución, para proporcionar una solución para la formación de membrana. La viscosidad de la solución fue de 60 poise a 30°C. Se produjo una membrana de fibra hueca y se preparó un módulo mediante los procedimientos respectivos descritos en el EJEMPLO 1. La distribución de peso molecular de la polivinilpirrolidona residual en la fibra hueca se determinó, antes de la irradiación con rayos gamma, mediante la cromatografía de permeabilidad en gel. Los resultados mostraron que las cadenas con pesos moleculares inferiores a 100.000 y aquéllas con pesos moleculares de 100.000 o superiores representaban respectivamente el 60 % y 40 %. El coeficiente de transferencia de masas global (K_0), la permeabilidad al agua, y la permeabilidad a la albúmina se midieron después de la irradiación con rayos gamma. Los resultados mostraron que K_0 era de 0,0025 cm/minutos para un radio de Stokes de 25 Angstroms, las prestaciones de permeabilidad al agua fueron de 600 ml/h/m²/mmHg, y la permeabilidad a la albúmina el 0,5 %. El análisis elemental reveló que la polivinilpirrolidona en la membrana de fibra hueca representaba el 4 %. El material insoluble en la fibra hueca después de la irradiación con rayos gamma representaba el 0,15 %. El análisis de la composición del material insolubilizado mostró que los componentes que se originaban a partir de la polisulfona y de la polivinilpirrolidona representaban respectivamente el 10 % y 90 %.

Ejemplo 2 comparativo

18 partes de polisulfona (Amoco Udel-P3500) y 7 partes de polivinilpirrolidona (BASF K90), se añadieron a 74 partes de dimetilformamida y 1 parte de agua, seguidas por calentamiento para su disolución, para proporcionar una solución para la formación de membrana. La viscosidad de la solución fue de 250 poise a 30°C. Se produjo una membrana de fibra hueca y se preparó un módulo mediante los procedimientos respectivos descritos en el EJEMPLO 1. La distribución de peso molecular de la polivinil-

pirrolidona residual en la fibra hueca se determinó, antes de la irradiación con rayos gamma, mediante la cromatografía de permeabilidad en gel. Los resultados mostraron que las cadenas con pesos moleculares inferiores a 100.000 y aquellas con pesos moleculares de 100.000 o superiores representaban respectivamente el 8 % y 92 %. El coeficiente de transferencia de masas global (K_0), la permeabilidad al agua, y la permeabilidad a la albúmina se midieron después de la irradiación con rayos gamma. Los resultados mostraron que K_0 era de 0,0025 cm/minutos para un radio de Stokes de 28 Angstroms, las prestaciones de permeabilidad al agua fueron de 120 ml/h/m²/mmHg, y la permeabilidad a la albúmina el 4,5 %. El análisis elemental reveló que la polivinilpirrolidona en la membrana de fibra hueca representaba el 16 %. El material insoluble en la fibra hueca después de la irradiación con rayos gamma representaba el 20 %. El análisis de la composición del material insolubilizado mostró que los componentes que se originaban a partir de la polisulfona y de la polivinilpirrolidona representaban respectivamente el 4 % y 96 %.

Ejemplo 3 comparativo

18 partes de polisulfona (Amoco Udel-P3500) y 9 partes de polivinilpirrolidona (BASF K30), se añadieron a 72 partes de dimetilformamida y 1 parte de agua, seguidas por calentamiento para su disolución, para proporcionar una solución para la formación de membrana. La viscosidad de la solución fue de 30 poise a 30°C. Se produjo una membrana de fibra hueca y se preparó un módulo mediante los procedimientos respectivos descritos en el EJEMPLO 1. La distribución de peso molecular de la polivinilpirrolidona residual en la fibra hueca se determinó, antes de la irradiación con rayos gamma, mediante la cromatografía de permeabilidad en gel. Los resultados mostraron que las cadenas con pesos moleculares inferiores a 100.000 y aquellas con pesos moleculares de 100.000 o superiores representaban respectivamente el 80 % y 20 %. El coeficiente de transferencia de masas global (K_0), la permeabilidad al agua, y la permeabilidad a la albúmina se midieron después de la irradiación con rayos gamma. Los resultados mostraron que K_0 era de 0,0025 cm/minutos para un radio de Stokes de 28 Angstroms, las prestaciones de permeabilidad al agua fueron de 710 ml/h/m²/mmHg, y la permeabilidad a la albúmina el 0,02 %. El análisis elemental reveló que la polivinilpirrolidona en la membrana de fibra hueca representaba el 4 %. El material insoluble en la fibra hueca después de la irradiación con rayos gamma representaba el 0,5 %. El análisis de la composición del material insolubilizado mostró que los componentes que se originaban a partir de la polisulfona y de la polivinilpirrolidona representaban respectivamente el 42 % y 58 %.

Los resultados anteriores ilustran que si puede controlarse el peso molecular del polímero hidrofílico en una membrana de permeabilidad selectiva, tal membrana, cuando se aplica médicamente, puede conseguir una permeabilidad baja para la albúmina mientras que mantiene una elevada prestación de difusión de la toxina urémica a lo largo de un amplio rango de pesos moleculares, es decir, desde bajos hasta elevados. Por tanto, cuando se usa para la hemodiálisis, la hemofiltración, o la filtración de hemodiálisis, etc., se espera una buena prestación en la mejora de las condiciones de la enfermedad de los pacientes con insuficiencia renal crónica. Más aún, con su elevada permeabilidad, la membrana puede aplicarse a la filtración para la supresión de endotoxinas para limpiar el dializado.

REIVINDICACIONES

1. Material de membrana que comprende una polisulfona como polímero hidrofóbico y una polivinilpirrolidona como polímero hidrofílico, en donde la polivinilpirrolidona está presente en la membrana en una cantidad del 3 al 15 % en peso del peso total de la polisulfona y de la polivinilpirrolidona, **carac-**
5 **terizada** porque el polímero hidrofóbico consiste en un 10-50 % en peso, en base al polímero hidrofílico total, de un componente de bajo peso molecular que tiene un peso molecular, según se mide mediante cromatografía de permeabilidad en gel, inferior a 100.000, y un 90-50 % en peso, en base al polímero hidrofílico total, de un componente de peso molecular elevado que tiene un peso molecular, según se mide mediante cromatografía de permeabilidad en gel, de 100.000 o superior.
10
2. Material de membrana según la reivindicación 1, el cual contiene grupos entrecruzadores.
3. Material de membrana según la reivindicación 2, en donde al menos una proporción de los grupos entrecruzadores entrecruzan el polímero hidrofílico con el polímero hidrofóbico.
15
4. Material de membrana según la reivindicación 2 ó reivindicación 3, el cual es soluble en al menos un disolvente orgánico polar, a 25°C, hasta un alcance tal que el 2-15 % en peso, en base al peso total de material de membrana, es insoluble en el solvente orgánico polar.
- 20 5. Material de membrana según la reivindicación 4, en donde, en dicho material insoluble, el 15-40 % en peso del mismo es proporcionado por dicho polímero hidrofóbico y el 85-60 % en peso es proporcionado por el dicho polímero hidrofílico.
- 25 6. Membrana según la reivindicación 4, en donde el disolvente orgánico polar es la dimetilformamida.
7. Material de membrana según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que tiene un coeficiente de transferencia de masas global (K_0) para un radio de Stokes de al menos 30 Angstroms, según se determina mediante ensayos de difusión utilizando dextrano, de al menos 0,0025 cm/mm o más, y una permeabilidad a la albúmina del 4 % o inferior.
30
8. Material de membrana según la reivindicación 7, que tiene una permeabilidad a la albúmina del 3 % o inferior.
- 35 9. Material de membrana según la reivindicación 8, que tiene una permeabilidad a la albúmina del 2 % o inferior.
10. Utilización de un material de membrana según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en un proceso *in vitro* de filtración de permeabilidad selectiva.
- 40 11. Utilización según la reivindicación 10, en donde se retiran endotoxinas de un dializado.
12. Material de permeabilidad selectiva, para su uso en diálisis, que comprende una membrana según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
- 45 13. Procedimiento para producir una membrana polimérica según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, comprendiendo el procedimiento formar una solución que comprende una polisulfona como polímero hidrofóbico, una polivinilpirrolidona como polímero hidrofílico, y un disolvente, consistiendo el polímero hidrofílico en al menos dos componentes que tienen pesos moleculares respectivos diferentes, dicho componente de bajo peso molecular teniendo un peso molecular inferior a 100.000, y
50 dicho componente un peso promedio del peso molecular elevado teniendo un peso molecular de al menos 100.000, y siendo el disolvente capaz de disolver cada uno del polímero hidrofóbico y del polímero hidrofílico, transformar dicha solución en una membrana, y retirar el disolvente de la membrana para obtener la membrana polimérica.
- 55 14. Procedimiento según la reivindicación 1 en donde, en la etapa de formación de dicha solución, se incluye un aditivo en la misma, aditivo que es sustancialmente incompatible con el polímero hidrofílico pero compatible con cada uno del polímero hidrofílico y el disolvente, y en donde el proceso también incluye retirar cada uno del solvente y el aditivo.
- 60 15. Procedimiento según la reivindicación 3 ó reivindicación 14, en donde la solución contiene desde el 1,8-20 % en peso, en base al peso total de la solución, de dicho componente de peso molecular elevado del polímero hidrofílico.

16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde el polímero hidrofílico en la solución consiste en dos componentes, siendo los dichos componentes de bajo y elevado peso molecular, teniendo el componente de elevado peso molecular un peso promedio del peso molecular al menos cinco veces tan elevado como el peso promedio del peso molecular del componente de bajo peso molecular.

17. Procedimiento según la reivindicación 16, en donde el componente de bajo peso molecular está presente en la solución en una cantidad del 20-70% en peso del componente de polímero hidrofílico total.

18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, el cual incluye la etapa subsiguiente de someter la membrana a una etapa de insolubilización.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, en donde la insolubilización se lleva a cabo sometiendo el material de membrana a entrecruzamiento mediante al menos un procedimiento seleccionado de entre irradiación con rayos γ o haz de electrones, calentamiento o tratamiento químico.

20

25

30

35

40

45

50

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

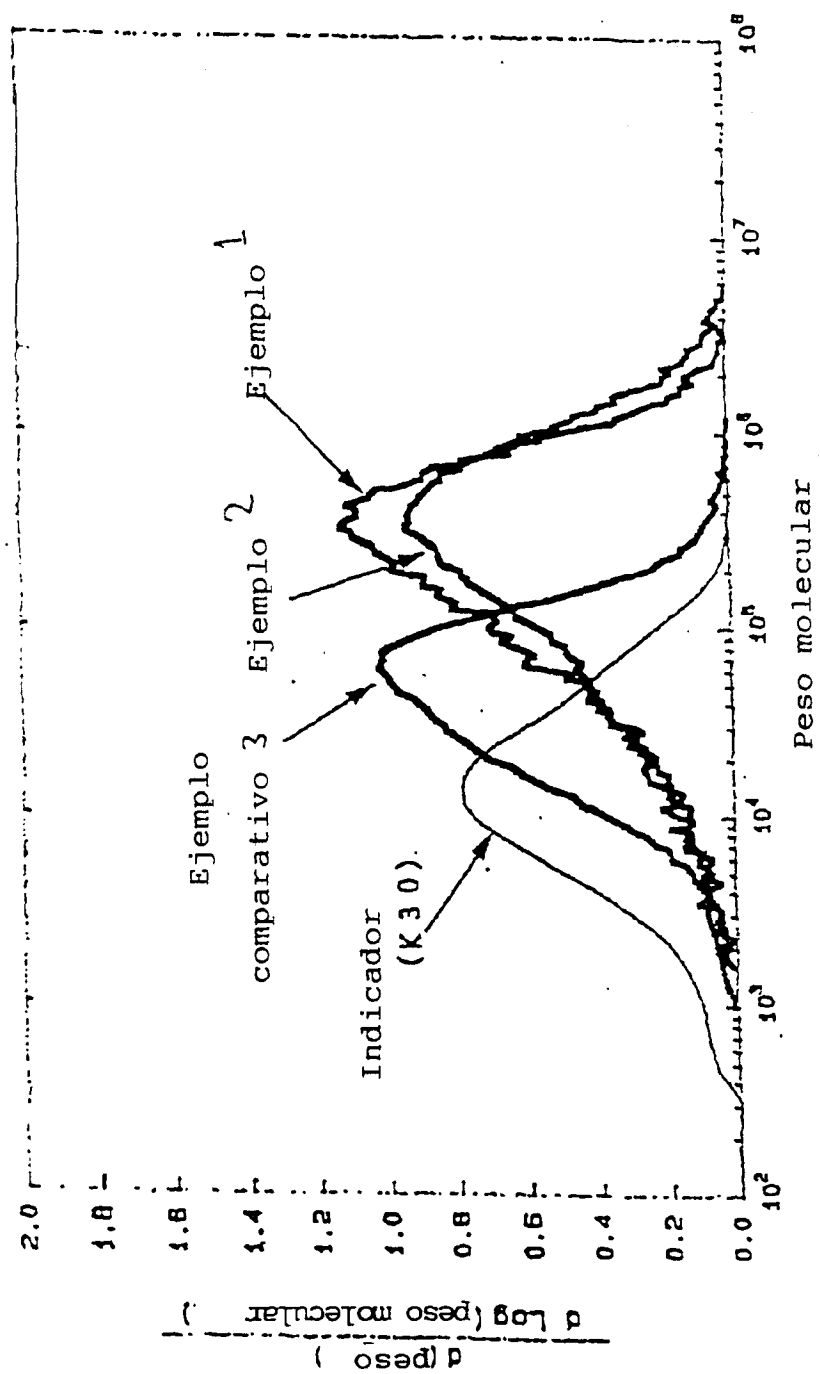


Fig. 1

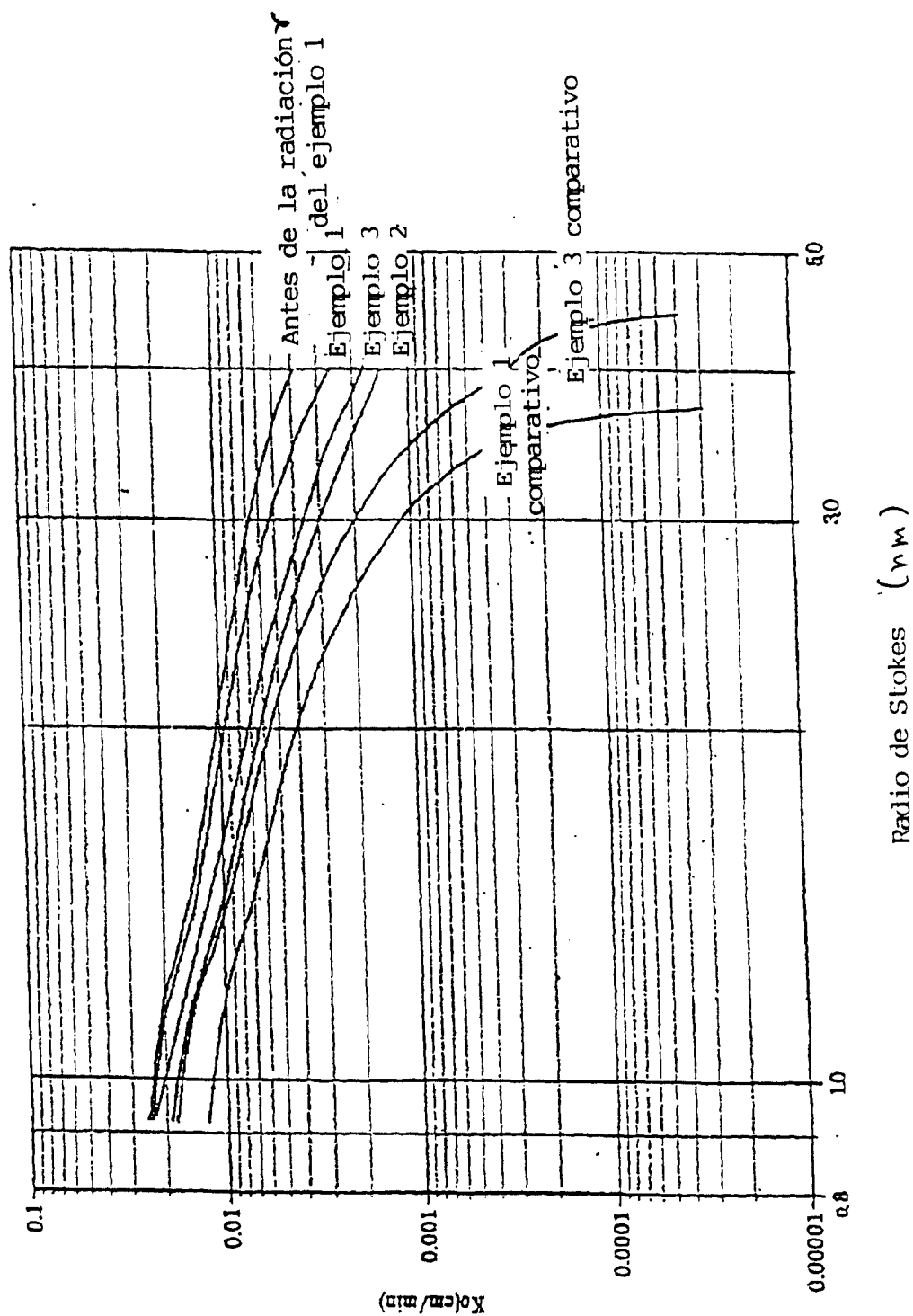


Fig. 2