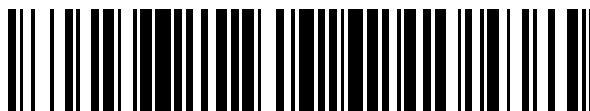


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 913**

51 Int. Cl.:

B01D 69/02 (2006.01)

B01D 71/34 (2006.01)

B01D 69/08 (2006.01)

C08J 9/26 (2006.01)

B01D 67/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02753217 .5**

96 Fecha de presentación: **31.07.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1413350**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2004**

54 Título: **PELÍCULA MICROPOROSA MULTICAPAS.**

30 Prioridad:
01.08.2001 JP 2001234035

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.02.2012

73 Titular/es:
**ASAHI KASEI MEDICAL CO., LTD.
9-1, KANDA MITOSHIRO-CHO, CHIYODA-KU
TOKYO 101-8482, JP**

72 Inventor/es:
**NAGOYA, Fujiharu y
KOGUMA, Ichiro**

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 374 913 T3

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

DESCRIPCIÓN

Película microporosa multicapas

5 Sector técnico

La presente invención se refiere a una membrana microporosa que tiene una permeabilidad superior. Más particularmente, la presente invención se refiere a una membrana microporosa adecuada para la eliminación de sustancias muy pequeñas, tales como virus, de una solución que contienen sustancias fisiológicamente activas, tales como proteínas.

Técnica anterior

Recientemente, los problemas con patógenos, tales como virus y proteínas patogénicas, que pueden existir posiblemente como contaminantes en una solución para inyección, han destacado como una situación crítica. Esto es especialmente cierto cuando se administra al cuerpo humano un preparado líquido que contiene una sustancia fisiológicamente activa, tal como derivados del plasma, productos biofarmacéuticos o plasma para transfusión. Se necesita un método para eliminar o inactivar dichos patógenos.

Entre los métodos para inactivar virus se incluyen procesos de calentamiento y tratamientos que utilizan agentes químicos (por ejemplo, tratamiento con disolvente/detergente (S/D)). Sin embargo, estos métodos están limitados en sus efectos de inactivación dependiendo de los tipos de virus. Por ejemplo, un proceso de calentamiento es menos eficaz para virus termoestables, tales como el virus de la hepatitis A. Además, un tratamiento con S/D prácticamente no presenta efectos sobre virus tales como parvovirus que no tienen membrana lipídica. En un tratamiento que utiliza agentes químicos, dado que existe la posibilidad de que el agente químico utilizado se pueda administrar al cuerpo humano, puede ser necesario un proceso para eliminar el agente químico.

Se conoce la filtración con membrana como un método para eliminar virus físicamente. Dado que un procedimiento para la separación se realiza utilizando un sistema de filtración con membrana que depende del tamaño de las partículas del virus, es eficaz para todos los virus independientemente de la naturaleza química o térmica de los virus.

Un tipo de virus varía desde los virus más pequeños, tales como parvovirus, que tienen un diámetro de aproximadamente 18-24 nm, o poliovirus, que tienen un diámetro de aproximadamente 25-30 nm, hasta un virus relativamente grande, tal como el VIH, que tiene un diámetro de 80-100 nm. A efectos de eliminar dichos grupos de virus mediante medios físicos utilizando la filtración con membrana, se necesita una membrana microporosa que tiene un diámetro de poro máximo de 100 nm o menos. Recientemente, se ha incrementado la necesidad de un sistema que elimine virus pequeños, tales como parvovirus.

Las membranas para la eliminación de virus, que se pueden utilizar para la purificación de derivados del plasma y producto biofarmacéuticos mediante la eliminación del virus, no deben tener únicamente la capacidad de eliminación de virus, sino también una permeabilidad elevada para sustancias fisiológicamente activas, tales como albúmina y globulina. Para dichos objetivos, las membranas de ultrafiltración que tienen un diámetro de poro de varios nm y las membranas de ósmosis inversa que tienen un tamaño de diámetro de poro más pequeño no son adecuadas como membrana para la eliminación de virus.

Incluso si las membranas microporosas tienen un diámetro de poro adecuado para la eliminación viral, tal como una membrana de ultrafiltración, que tiene grandes oquedades en el interior de la membrana y que presenta las características de filtración apropiadas en una capa de piel de superficie, presentan una fiabilidad baja para la eliminación viral. La razón es que siempre existen deficiencias significativas, tales como agujeros o grietas en la capa de piel y grandes oquedades en el interior de la membrana. La capa de piel en la presente invención se refiere a una capa extremadamente delgada que existe en una cara o ambas caras de la membrana y que tiene una estructura más densa en comparación con la región interna de la membrana.

Una membrana construida con una estructura en gradiente con un diámetro de poro que aumenta de forma continua desde una cara de la superficie de la membrana a la otra no es adecuada para la eliminación viral. A efectos de realizar la eliminación viral de forma completa, la membrana debe tener una estructura en la que una región estructural homogénea que no tiene oquedades internas grandes y que tiene un cambio continuo en el diámetro de poro extremadamente pequeño o casi inexistente a lo largo de la dirección del grosor, está presente con un cierto grosor. En dicha estructura, se genera un mecanismo de filtración denominado en general "filtración de profundidad". Como resultado, se puede obtener una capacidad de eliminación viral muy fiable como suma de la eliminación viral en cada región muy pequeña del grosor de la membrana.

Durante el proceso final de fabricación, se trata la membrana microporosa a utilizar para la eliminación viral con cierto tratamiento de esterilización a efectos de garantizar la seguridad del producto. Los procesos de esterilización utilizados incluyen: un método que utiliza agentes químicos, un método que utiliza radiación ultravioleta o radiación

de rayos γ , un método que utiliza esterilización con vapor de agua, y similares. La utilización de agentes químicos puede ejercer efectos dañinos sobre el cuerpo humano causados por agentes químicos en trazas residuales que permanecen en una membrana microporosa. Un método de esterilización que utiliza radiación ultravioleta no es adecuado para la esterilización en el proceso final debido a la baja transmisividad de los rayos ultravioletas. Un método de esterilización que utiliza rayos γ no es fiable debido al daño por radiación causado en una membrana microporosa. Parece que la utilización de vapor de agua es el método más seguro, fiable y preferente. En este caso, se requiere que los materiales utilizados en una membrana microporosa tengan una estabilidad térmica, ya que la membrana debe tratarse mediante esterilización con vapor de agua a temperatura elevada.

A efectos de evitar la adsorción de proteínas, un componente de un preparado, a una membrana microporosa, la membrana debe ser preferentemente hidrofílica. Consecuentemente, es preferente utilizar materiales de membrana que sean originalmente hidrofílicos o introducir naturaleza hidrofílica en la membrana mediante un tratamiento posterior. Sin embargo, cuando se utilizan materiales hidrofílicos, existe la posibilidad de un deterioro destacado de las propiedades mecánicas de la membrana debido al hinchamiento de la membrana con agua. Consecuentemente, es preferente preparar una membrana microporosa hidrofílica mediante la construcción en primer lugar de una estructura física de la membrana con materiales hidrofóbicos, y posteriormente la hidrofiliación de la superficie de microporos de la membrana construida.

En el caso de la producción industrial de derivados de plasma y productos biofarmacéuticos, es preferente utilizar una membrana que tiene una velocidad de permeación elevada para una solución que contiene sustancias fisiológicamente activas a efectos de incrementar la productividad. Sin embargo, una solución que contiene sustancias fisiológicamente activas, tales como globulina, contiene grandes cantidades de sustancias suspendidas como polímeros, tales como dímeros o más. Estas sustancias suspendidas provocan la obturación de los poros de una membrana microporosa. Como resultado, la velocidad de filtración disminuye rápidamente. Cuanto más pequeño sea el tamaño del diámetro de microporo, más aumenta de manera significativa esta tendencia. Como resultado, la resistencia a la filtración a veces aumenta rápidamente debido a la acumulación de los materiales suspendidos en una superficie de la membrana. A efectos de reducir el problema, se utiliza de forma conveniente un prefiltro con un diámetro de poro mayor para eliminar las sustancias suspendidas. Sin embargo, es difícil eliminar las sustancias suspendidas de forma completa mediante la utilización de un prefiltro. Además, dado que la utilización de dos tipos de filtros da lugar a un gasto incrementado, se necesita ansiosamente una membrana que no de lugar a la obturación en presencia de las sustancias suspendidas.

El documento JP-A-7-265674 da a conocer una membrana de fluoruro de polivinilideno que se puede utilizar para la eliminación viral de una solución y se utiliza el término "isotrópico" en las reivindicaciones del mismo. Sin embargo, la membrana "isotrópica" presentaba a menudo un problema de disminución brusca en la cantidad del tratamiento debido a la obturación o acumulación de las sustancias suspendidas sobre la superficie de la membrana, ya que un líquido para el que se utiliza la membrana porosa con el objetivo de la eliminación viral contiene, en general, sustancias fisiológicamente activas y, por tanto, una variedad de sustancias suspendidas.

El documento WO 99/47593 da a conocer una membrana de fluoruro de polivinilideno que tiene una capa de superficie con una proporción de poros abiertos mejorado mediante la utilización de un medio de enfriamiento específico, y describe que dicha capa de superficie puede tener una función de prefiltración. Sin embargo, el grosor de dicha capa de superficie no es superior a 3 μm , lo que da lugar al problema de no mostrar un efecto de prefiltración suficiente durante la filtración de un líquido que contiene una variedad de sustancias suspendidas, tales como soluciones de proteínas.

El documento JP-A-7-173323 da a conocer una membrana microporosa de fluoruro de polivinilideno fabricada variando entre sí las velocidades de enfriamiento en ambas superficies de membrana en un proceso de enfriamiento. Bajo esta condición, el diámetro de poro en la superficie enfriada a velocidades más lentas se hace más grande y, de este modo, existe una diferencia entre los diámetros de poro en cada superficie de la membrana. En las reivindicaciones de dicha publicación se especifica una proporción de diámetro de poro de ambas superficies de membrana de 4-10. En el método, según dicha publicación, la velocidad de enfriamiento varía de manera continua a lo largo de la dirección de grosor de la membrana, proporcionando un cambio continuo en la estructura de la membrana a lo largo de la dirección de grosor de la membrana, y además una estructura en gradiente perceptible que tiene una diferencia en el diámetro de poro de más de cuatro veces entre ambas superficies de la membrana. En dicho método de fabricación, no se puede obtener una capa de estructura fina que tiene una homogeneidad altamente precisa, para llevar a cabo una filtración de profundidad requerida para la eliminación viral.

El documento WO 91/16968 da a conocer, como membrana de fluoruro de polivinilideno a utilizar para la eliminación viral de una solución, una membrana microporosa que comprende un cuerpo de soporte, una piel de superficie y una región porosa intermedia presente entre el cuerpo de soporte y la piel, fabricada mediante el recubrimiento y la coagulación de una solución polimérica en el cuerpo de soporte que tiene poros y que forma, de este modo, la capa de piel y la capa porosa intermedia sobre dicho cuerpo de soporte. Sin embargo, dicha membrana microporosa no tiene una estructura de una pieza ni la capa de estructura fina de la presente invención.

El documento WO 01/28667 (correspondiente al documento EP 1230970) da a conocer membranas con, como mínimo, dos capas de porosidad diferente, es decir, con oquedades interesferulíticas e intraesferulíticas.

El documento EP 1063256 da a conocer una membrana microporosa fabricada enfriando una solución que comprende un homopolímero o copolímero de fluoruro de vinilideno que tiene un peso molecular promedio en peso de 1×10^5 o más y un disolvente para la misma, para formar un gel de dos fases, comprendiendo dicha membrana microporosa una fase polimérica que comprende dicho homopolímero o copolímero de fluoruro de vinilideno, y oquedades intercomunicantes que tienen un tamaño de poro promedio medido por el método de semisecado de 0,005 a 5 μm y se extienden desde una cara de la membrana hasta la otra cara, y teniendo dicha membrana microporosa la estructura de percolación definida en (A) a continuación, como su estructura interna: (A) una estructura en la que la fase polimérica forma una estructura en red isotrópica mediante la ramificación en tres dimensiones en direcciones arbitrarias, las oquedades están formadas en un área rodeada por dicha fase polimérica de la estructura en red y se intercomunican entre sí, y la proporción del tamaño máximo de poro medido por el método del punto de burbuja con respecto al tamaño de poro promedio medido por el método de semisecado es de 2,0 o menos.

Descripción de la invención

Un objetivo de la presente invención es dar a conocer una membrana microporosa con una permeabilidad superior. Otro objetivo de la presente invención es dar a conocer una membrana microporosa que muestre un rendimiento suficiente para eliminar virus y similares y que tenga una permeabilidad superior para sustancias fisiológicamente activas, tales como proteínas.

Después de un estudio entusiasta para resolver los problemas descritos anteriormente, los presentes inventores observaron que se podía obtener una membrana microporosa que muestra un rendimiento suficiente para eliminar virus y que tiene una permeabilidad superior para sustancias fisiológicamente activas, tales como proteínas, mediante la formación de una estructura en multicapas que comprende una capa de estructura gruesa con una proporción de poros abiertos grande y una capa de estructura fina con una proporción de poros abiertos pequeño, y finalmente llevar a cabo la presente invención.

De este modo, la presente invención da a conocer:

[1] Una membrana microporosa multicapas que contiene una resina termoplástica, comprendiendo dicha membrana;

una capa de estructura gruesa con una proporción de poros abiertos más elevada y una capa de estructura fina con una proporción de poros abiertos inferior,

en la que

dicha capa de estructura gruesa está presente, como mínimo, en una superficie de la membrana y tiene un grosor no inferior a 5,0 μm y un gradiente de la proporción de poros abiertos que disminuye de manera continua desde la superficie de la membrana hacia dicha capa de estructura fina y que tiene una proporción de poros abiertos no inferior a la proporción promedio de poros abiertos del grosor de toda la membrana + 2,0%;

dicha capa de estructura fina es una capa que tiene una proporción de poros abiertos inferior a la proporción promedio de poros abiertos del grosor de toda la membrana + 2,0% y tiene un grosor no inferior al 50% del grosor de toda la membrana y que tiene una estructura homogénea en la que la proporción de poros abiertos se encuentra en el intervalo de [un valor promedio de una proporción de poros abiertos de la membrana microporosa a excepción de la capa de estructura gruesa] $\pm$ 2,0% , incluyendo ambos límites;

dicha capa de estructura gruesa y dicha capa de estructura fina están formadas en una pieza; y

el diámetro de poro promedio de una superficie de la membrana de dicha capa de estructura gruesa no es inferior a dos veces del diámetro de poro máximo determinado mediante el método del punto de burbuja según la norma ATSM F316-86.

[2] La membrana microporosa multicapas, según el punto [1], en la que dicha capa de estructura gruesa está presente sólo en una cara de la superficie de la membrana.

[3] La membrana microporosa multicapas, según el punto [1] ó [2], en la que dicha resina termoplástica es una resina de fluoruro de polivinilideno.

[4] La membrana microporosa multicapas, según cualquiera de los puntos [1] a [3], en la que el diámetro de poro máximo determinado mediante el método del punto de burbuja es de 10 a 100 nm.

[5] La membrana microporosa multicapas, según cualquiera de los puntos [1] a [4], en la que dicha membrana es una fibra hueca.

5 [6] La membrana microporosa multicapas, según cualquiera de los puntos [1] a [5], en la que las superficies de la membrana y la superficie interna de microporo de la misma están hidrofílicas.

[7] Un método para la fabricación de una membrana microporosa multicapas, según el punto [2], que comprende las siguientes etapas (a) – (c):

10 (a) una etapa de formación de una membrana mediante el calentamiento de una composición que comprende una resina termoplástica y un plastificante a una temperatura no inferior a la temperatura de fusión cristalina de dicha resina termoplástica para disolverlos de manera homogénea y, a continuación, la extrusión de dicha composición de una abertura de descarga;

15 (b) una etapa de formación de una capa de estructura gruesa y una capa de estructura fina mediante el contacto de dicha membrana con un líquido no volátil que tiene una solubilidad parcial con dicha resina termoplástica, siendo dicho líquido no volátil un líquido que puede formar una solución homogénea sólo a una temperatura no inferior a 100°C y no superior a 250°C cuando se mezcla con dicha resina termoplástica a una concentración del 50% en peso, a una superficie de dicha membrana bajo un estado calentado a una temperatura no inferior a 100°C y el enfriamiento de la otra superficie de dicha membrana hasta que la composición se solidifique, mientras dicha membrana se recoge a una velocidad de estirado tal que la proporción de estirado definida a continuación no es inferior a 1 y no es superior a 12:

25 **Proporción de estirado: (velocidad de estirado de la membrana)/(velocidad de descarga de la composición en la abertura de descarga);**

y

(c) una etapa de eliminación de una parte sustancial de dicho plastificante y dicho líquido no volátil.

30 [8] El método, según el punto [7], en el que dicha resina termoplástica es una resina de fluoruro de polivinilideno.

[9] El método, según el punto [8], en el que dicho plastificante es, como mínimo, uno seleccionado del grupo que comprende ftalato de dicitlohexilo, fosfato de trifenilo, fosfato de difenilcresilo y fosfato de tricresilo.

35 [10] El método, según el punto [8], en el que dicho líquido no volátil es, como mínimo, uno seleccionado del grupo que comprende ésteres de ftalato, ésteres de adipato y ésteres de sebacato, cuyas cadenas de los ésteres tienen una longitud en la cadena de carbonos no superior a 7, y ésteres de fosfato y ésteres de citrato, cuyas cadenas de los ésteres tienen una longitud en la cadena de carbonos no superior a 8.

40 [11] Utilización de la membrana microporosa multicapas, según cualquiera de las reivindicaciones [1] a [6], para la eliminación viral de un líquido que contiene sustancias fisiológicamente activas.

[12] Un método de eliminación viral de un líquido que contiene sustancias fisiológicamente activas, que comprende la utilización de la membrana microporosa multicapas, según cualquiera de las reivindicaciones [1] a [6].

45 Descripción breve de los dibujos

La figura 1 es una fotografía mediante microscopio de barrido electrónico de una sección transversal de una membrana de tipo fibra hueca obtenida en el ejemplo 1, observada a 1.000 aumentos.

50 La figura 2 es una fotografía mediante microscopio de barrido electrónico de una superficie interna próxima a una membrana de tipo fibra hueca obtenida en el ejemplo 1, observada a 15.000 aumentos.

55 La figura 3 es una fotografía mediante microscopio de barrido electrónico de una superficie interna (cara de la capa de estructura gruesa) de una membrana de tipo fibra hueca obtenida en el ejemplo 1, observada a 6.000 aumentos.

Modo óptimo para llevar a cabo la invención

60 La forma de la membrana microporosa de la presente invención es un tipo de membrana plana, un tipo de fibra hueca y similares, y es aplicable cualquier forma de la misma, pero es preferente una fibra hueca en virtud de la facilidad de fabricación.

65 El grosor de la membrana microporosa multicapas de la presente invención es preferentemente 15-1000 µm, más preferentemente 15-500 µm y de la forma más preferente es 20-100 µm. Un grosor de membrana menor de 15 µm no es preferente debido a la tendencia de la membrana microporosa a mostrar una resistencia insuficiente. Un

grosor de membrana por encima de 1.000 μm tampoco es preferente debido a la tendencia a mostrar un rendimiento a la permeación insuficiente.

Es esencial que la membrana microporosa de la presente invención tenga una capa de estructura gruesa con una proporción de poros abiertos más elevada y una capa de estructura fina con una proporción de poros abiertos inferior, así como una estructura multicapas, en la que dicha capa de estructura gruesa está presente, como mínimo, en una superficie de la membrana. Dicha capa de estructura gruesa es una parte que tiene una proporción de poros abiertos relativamente elevada en el grosor de toda la membrana, y aumenta la capacidad de procesamiento de la membrana mediante la disposición de una función de prefiltración para sustancias suspendidas contenidas en una solución de proteínas, y similares. Además, dicha capa de estructura fina es una parte que tiene una proporción de poros abiertos relativamente baja en el grosor de toda la membrana, lo que especifica sustancialmente el diámetro de poro de la membrana. En una membrana microporosa destinada al objetivo de eliminar partículas muy pequeñas, tales como virus, esta parte es una capa cuya función es atrapar dichas partículas muy pequeñas.

La porosidad y la proporción de poros abiertos en la presente invención son el mismo concepto fundamental, correspondiendo ambos a una proporción en volumen de las partes huecas en una membrana microporosa. Sin embargo, el primero es un valor obtenido a partir de un volumen aparente calculado en base al área de sección transversal y la longitud de la membrana, el peso de dicha membrana y la densidad verdadera del propio material de la membrana, mientras que el último es una proporción del área ocupada por las partes huecas en un área de sección transversal de una membrana, obtenida mediante un análisis de la imagen de una fotografía por microscopio electrónico de una sección transversal de la membrana. En la presente invención, el último se mide para cada grosor específico a lo largo de la dirección del grosor de la membrana, y se utiliza para examinar la variación en la proporción en volumen de las partes huecas a lo largo de la dirección del grosor de la membrana. La proporción de poros abiertos se mide para cada grosor de 1 μm en virtud de la precisión de medición para una membrana con el diámetro de poro máximo no superior a 300 nm.

De manera más específica, la proporción de poros abiertos se obtuvo dividiendo una estructura de sección transversal observada a lo largo de la dirección perpendicular contra una superficie de la membrana de la membrana microporosa en regiones con un grosor de 1 μm cada una a lo largo de la dirección del grosor, y a continuación, calculando la fracción del área ocupada por las oscuridades en cada región dividida mediante un análisis de la imagen. La proporción promedio de poros abiertos se obtiene promediando la proporción de poros abiertos de cada región dividida para un cierto intervalo de grosor de membrana, y la proporción promedio de poros abiertos para el grosor de toda la membrana se obtiene promediando la proporción de poros abiertos obtenida para cada región dividida para el grosor de toda la membrana.

La porosidad de una membrana microporosa de la presente invención es preferentemente del 30-90%, más preferentemente del 40-85% y de la forma más preferente del 50-80%. Una porosidad inferior al 30% no es preferente debido a una velocidad de filtración insuficiente y una porosidad por encima del 90% tampoco es preferente debido no sólo a la pérdida de fiabilidad en la eliminación de virus y similares, sino también a una resistencia insuficiente de la membrana microporosa.

El grosor de la capa de estructura gruesa de la presente invención no es inferior a 5,0 μm . Un grosor de la capa de estructura gruesa no inferior a 5,0 μm puede mostrar una función de prefiltración suficiente. El grosor de la capa de estructura gruesa es preferentemente no inferior a 7,0 μm y más preferentemente no inferior a 10,0 μm . Además, un grosor de la capa de estructura fina ocupa no menos del 50% del grosor de toda la membrana. Una membrana con un grosor de la capa de estructura fina no inferior al 50% del grosor de toda la membrana se puede utilizar sin disminuir el rendimiento de eliminación de virus y similares. Preferentemente, no es inferior al 55% y más preferentemente no es inferior al 60%.

La capa de estructura gruesa de la presente invención es una capa que está presente de forma adyacente a una superficie de la membrana y tiene una proporción de poros abiertos más elevada medida a lo largo de la dirección del grosor, y es una capa que tiene una proporción de poros abiertos (A) no inferior a la proporción promedio de poros abiertos del grosor de toda la membrana + 2,0% [se refiere a continuación como la capa de estructura gruesa (A)], más preferentemente + 2,5% y de la forma más preferente + 3,0%. El límite superior de la proporción de poros abiertos de la capa de estructura gruesa es preferentemente no superior a la proporción promedio de poros abiertos del grosor de toda la membrana + 30%, más preferentemente no superior a la proporción promedio de poros abiertos del grosor de toda la membrana + 25%, y de la forma más preferente no superior a la proporción promedio de poros abiertos del grosor de toda la membrana + 20%. Una proporción de poros abiertos de la capa de estructura gruesa no inferior a la proporción promedio de poros abiertos del grosor de toda la membrana + 2,0% proporciona una diferencia estructural suficientemente amplia de la capa de estructura fina, y puede mostrar efectos de prefiltración y aumentar la capacidad de procesamiento de la membrana microporosa. En cambio, una proporción de poros abiertos de la capa de estructura gruesa superior a la proporción promedio de poros abiertos del grosor de toda la membrana + 30% no es preferente debido a una estructura más gruesa de la capa de estructura gruesa que la necesaria y una función de prefiltración insuficiente.

La capa de estructura gruesa de la presente invención tiene una estructura en gradiente con una proporción de poros abiertos que disminuye de manera continua desde una superficie de la membrana hacia la capa de estructura fina. Como justificación para esta preferencia, se supone que una disminución continua en el diámetro de poro junto con una disminución continua en la proporción de poros abiertos permite la eliminación de sustancias suspendidas más grandes en la proximidad de la superficie, así como la eliminación por etapas de sustancias suspendidas más pequeñas en una zona más interna, aumentando de este modo la función de prefiltración de la capa de estructura gruesa. Un cambio discontinuo notable en la proporción de poros abiertos en el límite entre la capa de estructura gruesa y la capa de estructura fina no es preferente debido al descenso en la velocidad de filtración por la acumulación de sustancias suspendidas en la proximidad del límite. Una estructura en gradiente descrita en la presente invención con una disminución continua en la proporción de poros abiertos significa una tendencia general a lo largo de la dirección de grosor de la membrana, y, de este modo, puede estar presente más o menos una inversión local en la proporción de poro promedio causada por la inconsistencia estructural o el error de medición.

La capa de estructura gruesa de la presente invención comprende preferentemente una capa con una proporción de poros abiertos no inferior a la proporción promedio de poros abiertos del grosor de toda la membrana + 5,0%, más preferentemente comprende una capa con una proporción de poros abiertos no inferior a la proporción promedio de poros abiertos del grosor de toda la membrana + 8,0%. Una capa de estructura gruesa que comprende una capa con una proporción de poros abiertos no inferior a la proporción promedio de poros abiertos del grosor de toda la membrana + 5,0% significa tener una capa con un diámetro de poro suficientemente más grande que la capa de estructura fina, permitiendo que la capa de estructura gruesa muestre una función de prefiltración suficiente. Una capa con la proporción máxima de poro abierto está presente preferentemente en la superficie de la membrana o en la proximidad de la misma.

Cuando la membrana microporosa de la presente invención se utiliza para la eliminación viral en un líquido, es preferente que la capa de piel no esté presente en la superficie de dicha membrana microporosa y que el diámetro de poro máximo determinado por el método del punto de burbuja sea preferentemente no inferior a 10 nm, más preferentemente no inferior a 15 nm en virtud de la permeabilidad de sustancias fisiológicamente activas, tales como globulina, o la velocidad de filtración. La presencia de una capa de piel puede causar una disminución brusca de la permeabilidad debido a una acumulación de sustancias suspendidas contenidas en una solución de proteínas y similares en la superficie. La capa de piel en la presente invención significa una capa que está presente de forma adyacente a una superficie de la membrana y tiene un diámetro de poro más pequeño que en una región interna de la membrana, y un grosor de la misma, en general, no es superior a 1 μm . Además, el límite superior del diámetro máximo de poro determinado por el método del punto de burbuja depende del tamaño del objetivo a eliminar, tal como los virus. Sin embargo, es preferente que no sea superior a 100 nm, más preferentemente no superior a 70 nm y preferentemente no superior a 50 nm en un caso particular para eliminar virus pequeños. El diámetro máximo de poro en la presente invención es un valor medido mediante el método del punto de burbuja según la norma ASTM F316-86.

En dicha membrana microporosa, un diámetro promedio de poro en la superficie de la membrana, en la que la capa de estructura gruesa está presente de forma adyacente a la misma, es, como mínimo, dos veces el diámetro máximo de poro determinado por el método del punto de burbuja, más preferentemente, como mínimo, tres veces el diámetro máximo de poro determinado por el método del punto de burbuja. Un diámetro promedio de poro en la superficie de la membrana, en la que la capa de estructura gruesa está presente de forma adyacente a la misma, inferior a dos veces el diámetro máximo de poro determinado por el método del punto de burbuja no es preferente, ya que el diámetro de poro es demasiado pequeño para evitar la acumulación de sustancias suspendidas en la superficie y el descenso de la velocidad de filtración. Cuando dicha membrana microporosa se utiliza para la eliminación viral, el diámetro promedio de poro en la superficie de la membrana, en la que la capa de estructura gruesa está presente de forma adyacente a la misma, es preferentemente no superior a 3 μm , más preferentemente no superior a 2 μm . Dicho diámetro promedio de poro por encima de 3 μm no es preferente debido a la tendencia a disminuir la función de prefiltración.

En la presente invención, la capa de estructura fina es una capa con un diámetro de poro abierto inferior y es una capa que tiene una proporción de poros abiertos (B) inferior a la proporción de poros abiertos promedio del grosor de toda la membrana + 2,0% y en el intervalo de un valor promedio de la proporción de poros abiertos de la capa que tiene una proporción de poros abiertos de la membrana microporosa a excepción de la capa de estructura gruesa $\pm 2,0\%$ (incluyendo ambos límites) [se refiere a continuación como capa de estructura fina (B)]. Una proporción de poros abiertos de la capa de estructura fina en el intervalo de un valor promedio de la proporción de poros abiertos de la membrana microporosa a excepción de la capa de estructura gruesa $\pm 2,0\%$ (incluyendo ambos límites) significa que la capa de estructura fina tiene una estructura relativamente homogénea, lo cual es importante en la eliminación de virus y similares mediante filtración profunda. Es más preferente una homogeneidad más elevada de la capa de estructura fina y el intervalo de variación de la proporción de poros abiertos es preferentemente $\pm 2\%$, y más preferentemente, $\pm 1\%$. El ejemplo preferente de una capa de estructura fina es la estructura de oquedades intraesferulíticas dada a conocer en el documento WO01/28667, y similares.

Otra característica estructural requerida para la filtración de profundidad es un conjunto de etapas de filtración, lo cual corresponde a un grosor de la capa de estructura fina en la presente invención. Un grosor de la capa de

estructura fina es esencialmente no inferior al 50%, más preferentemente no inferior al 55%, y aún más preferentemente no inferior al 60% del grosor de toda la membrana. Un grosor de la capa de estructura fina inferior al 50% del grosor de toda la membrana no es preferente porque el grosor puede disminuir el rendimiento de eliminación de virus, aunque depende del grosor de la membrana.

En la membrana microporosa de la presente invención, puede estar presente una región intermedia que no pertenece ni a dicha capa de estructura gruesa (A) o dicha capa de estructura fina (B). Una región intermedia en la presente invención es una capa con una proporción de poros abiertos inferior a la proporción de poros abiertos promedio de toda la membrana + 2,0%, pero fuera del intervalo de [un valor promedio de la proporción de poros abiertos de la capa que tiene una proporción de poros abiertos inferior a la proporción de poros abiertos promedio del grosor de toda la membrana + 2,0%] $\pm$ 2,0% (incluyendo ambos límites). Dicha capa está presente en general en una parte limítrofe entre la capa de estructura gruesa (A) y la capa de estructura fina (B).

Además, en la membrana microporosa de la presente invención, la capa de estructura gruesa y la capa de estructura fina están formadas esencialmente de una pieza. La formación en una pieza de la capa de estructura gruesa y la capa de estructura fina significa en la presente invención que la capa de estructura gruesa y la capa de estructura fina se forman simultáneamente en la fabricación de la membrana microporosa. En este caso, puede estar presente una región intermedia en la parte limítrofe de la capa de estructura gruesa y la capa de estructura fina. Por lo tanto, una membrana fabricada mediante el recubrimiento de una capa con un diámetro de poro relativamente pequeño sobre un cuerpo de soporte con un diámetro de poro grande y una membrana fabricada mediante la laminación de varias membranas con diferentes diámetros de poro no están incluidas en la membrana microporosa multicapa de la presente invención. Las membranas fabricadas mediante el recubrimiento o la laminación de varias membranas con diferentes diámetros de poro presentan inconvenientes, tales como que las sustancias suspendidas tienden a acumularse entre el cuerpo de soporte y las capas recubiertas, ya que disminuye la conexión de los poros o el diámetro de poro varía bruscamente y de manera discontinua entre las dos capas.

La velocidad de permeación del agua de la membrana microporosa de la presente invención varía dependiendo del diámetro de poro, pero es preferentemente de 2×10^{-11} a 3×10^{-8} , más preferentemente de 5×10^{-11} a $1,5 \times 10^{-8}$ y de la forma más preferente de 8×10^{-11} a $8,5 \times 10^{-9}$. Dicha velocidad de permeación del agua es un valor convertido a una velocidad para un grosor de membrana de 25 μm en unidades de $\text{m}^3/\text{m}^2/\text{s}/\text{Pa}/25 \mu\text{m}$. Una velocidad de permeación de agua inferior a 2×10^{-11} no es preferente porque no se puede obtener a la práctica una velocidad de permeación de agua como membrana de separación. Además, una velocidad de permeación de agua superior a 3×10^{-8} no se puede obtener a la práctica al considerar el mantenimiento de la resistencia de la membrana microporosa o la fiabilidad de la eliminación viral.

La resistencia a la tracción en el punto de ruptura de la membrana microporosa de la presente invención es preferentemente de 1×10^6 a $1 \times 10^8 \text{ N/m}^2$, más preferentemente de $1,5 \times 10^6$ a $8 \times 10^7 \text{ N/m}^2$ y de forma más preferente de 2×10^6 a $5 \times 10^7 \text{ N/m}^2$, como mínimo, en una dirección axial. Una resistencia a la tracción en el punto de ruptura por debajo de $1 \times 10^6 \text{ N/m}^2$ no es preferente porque tiende a provocar problemas en la membrana microporosa, tales como daños por flexión, fricción y materias extrañas o una ruptura por una presión aplicada en la filtración. En cambio, una resistencia a la tracción en el punto de ruptura por encima de $1 \times 10^8 \text{ N/m}^2$ no presenta ningún problema particular, aunque dicha membrana microporosa fuerte es a la práctica difícil de fabricar.

El alargamiento en el punto de ruptura por tracción de la membrana microporosa de la presente invención es preferentemente de 10 a 2.000%, más preferentemente de 20 a 1.500% y de forma más preferente de 30 a 1.000%, como mínimo, en una dirección axial. Un alargamiento en el punto de ruptura por tracción por debajo del 10% no es preferente porque tiende a provocar problemas en la membrana microporosa, tales como daños por flexión, fricción y materias extrañas o una ruptura por una presión aplicada en la filtración. En cambio, un alargamiento en el punto de ruptura por tracción por encima del 2.000% no presenta ningún problema particular. Sin embargo, dicha membrana microporosa es en la práctica difícil de fabricar.

La membrana microporosa de la presente invención contiene resina termoplástica y la proporción de dicha resina termoplástica en la membrana es preferentemente no inferior al 50% en peso, más preferentemente no inferior al 70% en peso y de forma más preferente no inferior al 80% en peso en base a la cantidad total de resina. Una proporción de resina termoplástica en la membrana inferior al 50% en peso en base a la cantidad total de resina no es preferente porque provoca problemas, tales como una menor resistencia mecánica de la membrana.

Las resinas termoplásticas utilizadas para fabricar la membrana microporosa de la presente invención son resina termoplástica cristalina utilizada en compresión, extrusión, inyección, inflado y modelo por soplado convencionales, e incluye resinas de poliolefina, tales como resina de polietileno, resina de polipropileno y resina de poli(4-metil-1-penteno); resinas de poliéster, tales como resina de poli(etilen tereftalato), resina de poli(butilen tereftalato), resina de poli(etilen terenaftalato), resina de poli(butilen naftalato) y resina de poli(ciclohexilendimetilen tereftalato); resinas de poliamida, tales como nylon 6, nylon 66, nylon 610, nylon 612, nylon 11, nylon 12 y nylon 46; fluororesinas, tales como resina de fluoruro de polivinilideno, resina de etileno/tetrafluoroetileno y resina de poli(clorotrifluoroetileno); resinas de polifenilén éter; resinas de poliacetal, y similares.

Además, en virtud de la resistencia térmica requerida para la aplicación de esterilización con vapor de agua, como mínimo, un tipo de resina termoplástica que constituye la membrana microporosa de la presente invención es una resina termoplástica que tiene un punto de fusión cristalino, preferentemente a 140-300°C, más preferentemente a 145-250°C y de forma más preferente a 150-200°C. Además, a efectos de conseguir una resistencia térmica de la propia membrana en la mezcla con la resina que tiene un punto de fusión cristalino inferior a 140°C, la cantidad de resina termoplástica que tiene un punto de fusión cristalino a 140-300°C es preferentemente no inferior al 50% en peso, más preferentemente no inferior al 70% en peso y aún más preferentemente no inferior al 80% en peso en base a la cantidad total de resina.

La mezcla de, como mínimo, un tipo de resina termoplástica que tiene un punto de fusión cristalino a 140-300°C puede proporcionar una resistencia térmica a una membrana microporosa para un proceso de esterilización con vapor de agua adoptado de manera adecuada en aplicaciones para una membrana de separación médica o un proceso de filtración a temperatura elevada requerido como una acción importante en otras aplicaciones industriales. Por otro lado, la utilización de una resina termoplástica que tiene un punto de fusión cristalino por encima de 300°C dificulta la disolución homogénea por calentamiento de la resina y un plastificante en un método de fabricación de la presente invención y, de este modo, deteriora la capacidad de procesado.

Entre dichas resinas termoplásticas, las resinas de fluoruro de polivinilideno son particularmente preferentes debido al buen equilibrio entre la resistencia térmica y la capacidad de procesado. La resina de fluoruro de polivinilideno descrita en la presente invención significa una fluororesina que contiene una unidad de fluoruro de de vinilideno en un esqueleto básico y es una resina denominada, en general, como PVDF para abreviar. Como estas resinas de fluoruro de polivinilideno, se pueden utilizar un homopolímero de fluoruro de vinilideno (VDF) y copolímeros de fluoruro de vinilideno (VDF) con uno o dos tipos de monómeros seleccionados del grupo de monómeros de hexafluoropropileno (HFP), pentafluoropropileno (PFP), tetrafluoroetileno (TFE), clorotrifluoroetileno (CTFE) y perfluorometil vinil éter (PFVME). Dicho homopolímero también se puede utilizar mediante la mezcla con dicho copolímero. En la presente invención, es preferente la utilización de una resina de fluoruro de polivinilideno que contiene el 30-100% en peso del homopolímero debido a la mejor cristalinidad y a una resistencia elevada de la membrana microporosa y es más preferente la utilización de homopolímero solo.

La membrana microporosa de la presente invención puede ser hidrofílica o hidrofóbica. Sin embargo, para la filtración de una solución que contiene sustancias fisiológicamente activas, tales como proteínas, la superficie de la membrana o la superficie de microporo son preferentemente hidrofílicas. En general, se puede evaluar el grado de naturaleza hidrofílica mediante el ángulo de contacto. Un valor promedio del ángulo de contacto de avance y el ángulo de contacto de retroceso a 25°C es preferentemente no superior a 60 grados, más preferentemente no superior a 45 grados y de forma más preferente no superior a 30 grados. Como método de evaluación simple, si el agua penetra de manera espontánea en un poro cuando la membrana microporosa entra en contacto con el agua, la membrana microporosa se puede considerar como suficientemente hidrofílica.

Un peso molecular promedio de una resina termoplástica utilizada en la presente invención es preferentemente 50.000-5.000.000, más preferentemente 100.000-2.000.000 y de forma más preferente 150.000-1.000.000. Dicho peso molecular significa un peso molecular promedio en peso obtenido mediante la medición por cromatografía de permeación en gel (GPC). Para una resina con un peso molecular por encima de 1.000.000, dado que, en general, es difícil realizar una medición precisa por GPC, se puede adoptar como alternativa un peso molecular promedio en viscosidad mediante un método de viscosidad. Un peso molecular promedio inferior a 50.000 no es preferente debido a la tensión de fusión inferior en un procesado por fusión que da lugar a una capacidad de procesado deficiente o una resistencia mecánica inferior de la membrana. Un peso molecular promedio superior a 5.000.000 no es preferente debido a la dificultad en el mezclado homogéneo en fusión.

A continuación, se describirá un método de fabricación habitual para una membrana microporosa de la presente invención.

Un método de fabricación habitual para la membrana microporosa de la presente invención comprende las siguientes etapas (a) – (c):

(a) una etapa de formación de una membrana mediante el calentamiento de una composición que comprende una resina termoplástica y un plastificante a una temperatura no inferior al punto de fusión cristalino de dicha resina termoplástica para disolverlos de manera homogénea y, a continuación, la extrusión de dicha composición de una abertura de descarga;

(b) una etapa de formación de una capa de estructura gruesa y una capa de estructura fina mediante el contacto de dicha membrana con un líquido no volátil que tiene una solubilidad parcial con dicha resina termoplástica, a una superficie de dicha membrana bajo un estado calentado a una temperatura no inferior a 100°C y el enfriamiento de la otra superficie de dicha membrana, mientras dicha membrana se recoge a una velocidad de estirado tal que la proporción de estirado definida a continuación no es inferior a 1 y no es superior a 12:

Proporción de estirado: (velocidad de estirado de la membrana)/(velocidad de descarga de la composición en la abertura de descarga);

y

- 5 (c) una etapa de eliminación de una parte sustancial de dicho plastificante y dicho líquido no volátil.

10 La concentración de polímero de una resina termoplástica utilizada en la presente invención es preferentemente del 20-90% en peso, más preferentemente del 30-80% en peso y de forma más preferente del 35-70% en peso en una composición que contiene una resina termoplástica y un plastificante. Una concentración de polímero inferior al 20% en peso da lugar a desventajas, tales como una menor propiedad formadora de membrana y una resistencia mecánica insuficiente. Además, como membrana para la eliminación de virus, el diámetro de poro de la membrana microporosa obtenida resulta demasiado grande dando lugar a un rendimiento insuficiente en la eliminación viral. Una concentración de polímero por encima del 90% en peso hace que el diámetro de poro, así como la porosidad de la membrana microporosa obtenida, sean demasiado pequeños y, de este modo, disminuye la velocidad de filtración hasta un nivel no práctico.

20 Como plastificante utilizado en la presente invención, se utiliza un disolvente no volátil que puede formar una solución homogénea a una temperatura no inferior al punto de fusión cristalino de una resina en mezcla con una resina termoplástica en una composición para fabricar una membrana microporosa. Un disolvente no volátil mencionado en la presente invención es un disolvente que tiene un punto de ebullición no inferior a 250°C a presión atmosférica. La forma del plastificante puede ser líquida o sólida a una temperatura ambiente alrededor de 20°C. A efectos de fabricar una membrana que tenga un diámetro de poro pequeño y una capa de estructura fina homogénea a utilizar para la eliminación viral, es preferente la utilización de un tipo de plastificante denominado "separación de fases sólido-líquido", tal como un plastificante que tiene un punto de separación de fases sólido-líquido del tipo inducido térmicamente a una temperatura no inferior a la temperatura ambiente en el enfriamiento de una solución homogénea con una resina termoplástica. Entre ellos, aunque algunos plastificantes tienen un punto de separación de fases líquido-líquido inducida térmicamente a una temperatura no inferior a la temperatura ambiente en el enfriamiento de una solución homogénea con una resina termoplástica, la utilización del tipo de plastificante de separación de fases líquido-líquido tiende a hacer el diámetro de poro de una membrana microporosa obtenida más grande. Un plastificante de la presente invención se puede utilizar de forma individual o como una mezcla de un conjunto de sustancias.

35 El punto de separación de fases sólido-líquido inducida térmicamente se puede determinar midiendo la temperatura máxima exotérmica de dicha resina mediante un análisis térmico (DSC), utilizando una muestra preparada por adelantado mediante la mezcla en fundido de una composición que contiene concentraciones específicas de una resina termoplástica y un plastificante. Además, el punto de cristalización de dicha resina se puede determinar de manera similar mediante un análisis térmico utilizando una muestra preparada por adelantado mediante la mezcla en fundido de dicha resina.

40 Los plastificantes preferentes en la fabricación de una membrana que tiene un diámetro de poro pequeño y una capa de estructura fina homogénea para utilizar en la eliminación viral incluyen los descritos en el documento WO 01/28667. Es decir, son plastificantes que tienen una constante de depresión α en el punto de separación de fases de una composición, definida a continuación, de 0-40°C, preferentemente un plastificante que tiene una constante de 1-35°C y más preferentemente un plastificante que tiene una constante de 5-30°C. Una constante de depresión en el punto de separación de fases por encima de 40°C no es preferente debido a la uniformidad reducida del diámetro de poro o a la menor resistencia.

$$\alpha = 100 \times (T_c^\circ - T_c) + (100 - C)$$

50 [en la que, α es la constante de depresión en el punto de separación de fases (°C), T_c° es el punto de cristalización de una resina termoplástica, T_c es el punto de separación de fases sólido-líquido inducida térmicamente (°C) y C es la concentración de una resina termoplástica en una composición (% en peso)].

55 Por ejemplo, cuando se selecciona una resina de fluoruro de polivinilideno como resina termoplástica, un plastificante particularmente preferente es ftalato de dicitclohexilo (DCHP), fosfato de trifenilo (TPP), fosfato de difenilcresilo (CDP) y fosfato de tricresilo (TCP).

60 El primer método para disolver de manera homogénea una composición que contiene una resina termoplástica y un plastificante en la presente invención comprende introducir dicha resina en un aparato de amasado continuo de resina, tal como un extrusor, y a continuación, introducir un plastificante en una proporción determinada, como fundidor por calor de la resina para llevar a cabo el amasado con husillos de los mismos, obteniendo de este modo una solución homogénea. La forma de la resina cargada puede ser cualquiera entre polvo, gránulo o pélet. La forma del plastificante es preferentemente líquida a temperatura ambiente en el caso de disolverse de manera homogénea por dicho método. Como extrusor, se pueden utilizar un extrusor del tipo de husillo individual, un extrusor del tipo de doble husillo contrarrotatorio y un extrusor del tipo de doble husillo corrotatorio.

El segundo método para disolver de manera homogénea una composición que contiene una resina termoplástica y un plastificante comprende mezclar previamente y dispersar una resina y un plastificante utilizando un agitador, tal como un mezclador Henschel, e introducir la composición obtenida de esta manera en un aparato de amasado continuo de resina, tal como un extrusor, para amasar la composición, obteniendo de este modo una solución homogénea. La forma de la composición introducida puede ser una emulsión en el caso de que el plastificante sea líquido a temperatura ambiente, y polvo o gránulo en el caso de que el plastificante sea sólido a temperatura ambiente.

El tercer método para disolver de manera homogénea una composición que contiene una resina termoplástica y un plastificante es un método para utilizar un aparato de amasado simple de resina, tal como Brabender o un molinillo, o un método para realizar un amasado fundido en otro tipo de recipientes para amasado del tipo por lotes. Este método, aunque no es bueno en la productividad debido al proceso por lotes, presenta ventajas, tales como la simplicidad y flexibilidad elevada.

En la presente invención, se calienta una composición que contiene una resina termoplástica y un plastificante a una temperatura no inferior al punto de fusión cristalino de la resina termoplástica, seguido de la extrusión a partir de una abertura de descarga de una matriz en forma de T, una matriz circular o una tobera circular en una forma, tal como una membrana plana o una fibra hueca en la etapa (a), y a continuación, se transfiere a la etapa (b) para enfriamiento y solidificación para formar un producto conformado, en la que se forma una capa de estructura fina, así como una capa de estructura gruesa de forma adyacente a la superficie de la membrana.

En la presente invención, se extruye una composición calentada y disuelta de manera homogénea que contiene una resina termoplástica y un plastificante a partir de una abertura de descarga, y se forman una capa de estructura gruesa y una capa de estructura fina mediante el contacto de dicha membrana con un líquido no volátil, que tiene una solubilidad parcial con dicha resina termoplástica, en una superficie de una membrana bajo un estado calentado a una temperatura no inferior a 100°C y el enfriamiento de la otra superficie de la membrana, mientras dicha membrana se estira a una velocidad de estirado tal que la proporción de estirado definida a continuación no es inferior a 1 y no es superior a 12:

Proporción de estirado: (velocidad de estirado de la membrana)/(velocidad de descarga de la composición en la abertura de descarga).

Dicha proporción de estirado es preferentemente no inferior a 1,5 y no superior a 9, más preferentemente no inferior a 1,5 y no superior a 7. Una proporción de estirado por debajo de 1 disminuye la capacidad de procesamiento porque no se proporciona tensión a la membrana y una proporción de estirado por encima de 12 dificulta la formación de la capa de estructura gruesa con un grosor suficiente ya que la membrana se extiende demasiado. En la presente invención se da a conocer la velocidad de extrusión de una composición en una abertura de descarga mediante la siguiente ecuación:

Velocidad de extrusión de la composición en una abertura de descarga = (volumen de composición extrudida por unidad de tiempo)/(área de la abertura de descarga)

El intervalo de la velocidad de extrusión es preferentemente de 1 a 60 m/min, más preferentemente de 3-40 m/min. Una velocidad de extrusión inferior a 1 m/min provoca problemas, tales como una disminución de la productividad y un aumento de la fluctuación en la cantidad de extrusión. En cambio, una velocidad de extrusión por encima de 60 m/min puede causar turbulencias en la abertura de descarga debido a que la cantidad de extrusión es demasiado grande, dando lugar a inestabilidad en el estado de extrusión.

La velocidad de estirado se puede fijar dependiendo de la velocidad de extrusión, pero es preferentemente de 1-200 m/min, más preferentemente de 3-150 m/min. Una velocidad de extrusión inferior a 1 m/min disminuye la productividad y la propiedad de formación de membranas, mientras que una velocidad de estirado por encima de 200 m/min tiende a provocar la fractura de la membrana debido a un tiempo de enfriamiento más corto y a la proporción de una mayor tensión a la membrana.

Un método preferente para formar una capa de estructura gruesa es un método para extrudir una composición que contiene una resina termoplástica y un plastificante desde abertura de descarga a una membrana plana o una membrana del tipo de fibra hueca, a continuación poner en contacto, como mínimo, una superficie de una membrana no endurecida formada de este modo con un líquido no volátil que tiene una solubilidad parcial con la resina termoplástica. En este método, se forma la capa de estructura gruesa mediante la difusión del líquido en contacto con el interior de la membrana y la disolución parcial de la resina termoplástica. En la presente invención, el líquido que tiene una solubilidad parcial con la resina termoplástica es un líquido que sólo puede formar una solución homogénea a una temperatura no inferior a 100°C y no superior a 250°C, y preferentemente, un líquido que puede formar una solución homogénea a una temperatura no inferior a 120°C y no superior a 200°C. La utilización de un líquido que se disuelve de manera homogénea a una temperatura por debajo de 100°C como líquido de contacto puede provocar inconvenientes, tales como la disminución de la propiedad de formación de membranas debido a un enfriamiento insuficiente y a la solidificación de la solución de la composición que contiene la resina termoplástica y

el plastificante, un aumento del grosor de la capa de estructura gruesa mayor del necesario y un diámetro de poro demasiado grande. Un líquido que no puede formar una solución homogénea a una temperatura por debajo de 250°C dificulta la formación de la capa de estructura gruesa con un grosor suficiente debido a la menor solubilidad con una resina termoplástica. Además, el líquido no volátil descrito en la presente invención es un líquido que tiene un punto de ebullición por encima de 250°C a 1 atmósfera de presión.

Por ejemplo, cuando se seleccionan resinas de fluoruro de polivinilideno como resina termoplástica, se pueden utilizar, preferentemente, ésteres de ftalato, ésteres de adipato y ésteres de sebacato, cuyas cadenas tienen una longitud de cadena de carbonos no superior a 7, y ésteres de fosfato y ésteres de citrato, cuyas cadenas tienen una longitud de cadena de carbonos no superior a 8; y son particularmente preferentes el ftalato de diheptilo, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, adipato de dibutilo, sebacato de dibutilo, fosfato de tri(2-etilhexilo), fosfato de tributilo y citrato de tributil acetilo. Sin embargo, un plastificante cuya cadena de éster tiene una estructura cíclica, tal como un grupo fenilo, cresilo o ciclohexilo, por ejemplo ftalato de dicitclohexilo (DCHP), fosfato de trifenilo (TPP), fosfato de difenilcresilo (CDP) y fosfato de tricresilo (TCP) y similares, es excepcionalmente no preferente, ya que dicho plastificante tiene una capacidad menor de formar la capa de estructura gruesa.

La temperatura del líquido de contacto utilizado para introducir la capa de estructura gruesa no es inferior a 100°C, preferentemente no es inferior a 120°C y no es superior a la temperatura de una solución homogénea de la resina termoplástica y el plastificante, más preferentemente no inferior a 130°C y no superior a [la temperatura de una solución homogénea de la resina termoplástica y el plastificante - 10°C]. Una temperatura de dicho líquido de contacto por debajo de 100°C tiende a dificultar la formación de la capa de estructura gruesa con un grosor suficiente debido a la menor solubilidad con la resina termoplástica. Una temperatura por encima [de la temperatura de una solución homogénea de la resina termoplástica y el plastificante] disminuye la propiedad de formación de membranas.

Cuando la capa de estructura gruesa se introduce únicamente en una superficie de la membrana microporosa, un método de enfriamiento de la otra superficie, que corresponde a una cara de la capa de estructura fina, puede ser según métodos convencionales. Es decir, se puede utilizar un método para enfriar mediante el contacto con un cuerpo conductor de calor. Como cuerpo conductor de calor, se pueden utilizar metal, agua, aire o el propio plastificante. De manera más específica, dicho método para introducir una capa de estructura gruesa es posible extrudiendo una solución homogénea que contiene una resina termoplástica y un plastificante a través de una matriz en forma T, y similares, como una lámina, enfriando mediante el contacto con un rollo metálico y poniendo en contacto la otra superficie de la membrana, que no está en contacto con el rollo, con un líquido no volátil que tiene una solubilidad parcial con la resina termoplástica. De manera alternativa, también es posible un método, tal como extrudiendo una solución homogénea que contiene una resina termoplástica y un plastificante de una matriz circular o una tobera circular en una forma del tipo de fibra tubular o fibra hueca, pasando un líquido no volátil que tiene una solubilidad parcial con la resina termoplástica a través del interior de dicho tubo o fibra hueca para formar una capa de estructura gruesa en una cara de la superficie interna, y enfriando una cara externa mediante el contacto con un medio de enfriamiento, tal como agua.

Cuando las capas de estructura gruesa se introducen en ambas superficies de una membrana microporosa, se extrude la solución homogénea que contiene la resina termoplástica y el plastificante de la matriz en forma de T, la matriz circular o la tobera circular en una forma específica, a continuación se ponen en contacto en ambas superficies de dicha solución con un líquido no volátil que tiene una solubilidad parcial con la resina termoplástica para formar las capas de estructura gruesa, a continuación se enfrían y solidifican. Un método de enfriamiento en este proceso puede ser según métodos convencionales. Si se alarga el tiempo desde el contacto con un líquido no volátil que tiene una solubilidad parcial con la resina termoplástica hasta el inicio del enfriamiento, pueden surgir inconvenientes, tales como una propiedad de formación de membranas disminuida y una menor resistencia de la membrana. Por lo tanto, el tiempo desde el contacto con el líquido hasta el inicio del enfriamiento es preferentemente no superior a 30 segundos, más preferentemente no superior a 20 segundos y de forma más preferente no superior a 10 segundos.

En un método de fabricación de la membrana microporosa de la presente invención, la velocidad de enfriamiento en el enfriamiento y la solidificación es preferentemente suficientemente rápida para formar una capa de estructura fina uniforme con un diámetro de poro pequeño. La velocidad de enfriamiento es preferentemente no inferior a 50°C/min, más preferentemente 100 - 1×10^5 °C/min y más preferentemente 200 - 2×10^4 °C/min. De manera más concreta, se utiliza de manera adecuada un método para poner en contacto con un rollo de enfriamiento de base metálica o agua, y en particular, poner en contacto con agua es un método preferente, ya que se puede conseguir un enfriamiento rápido mediante la evaporación del agua.

En la presente invención, se utiliza un disolvente de extracción para eliminar el plastificante. Preferentemente, un disolvente de extracción es un disolvente no apto para la resina termoplástica y un disolvente apto para el plastificante, además tiene un punto de ebullición inferior al punto de fusión de una membrana microporosa. Entre dicho disolvente de extracción se incluye hidrocarburos, tales como hexano y ciclohexano; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno y 1,1,1-tricloroetano; alcoholes, tales como etanol e isopropanol; éteres, tales como dietil éter y tetrahidrofurano; cetonas, tales como acetona y 2-butanona; y agua.

El primer método para eliminar el plastificante en la presente invención se realiza sumergiendo la membrana microporosa cortada con un tamaño determinado en un recipiente que contiene un disolvente de extracción, lavándola de manera suficiente, y a continuación secando el disolvente adherido mediante secado al aire o secado con aire caliente. Es preferente repetir dichas operaciones de inmersión y lavado para reducir el plastificante residual en la membrana microporosa. Es preferente fijar ambos extremos de la membrana microporosa durante la serie de operaciones de inmersión, lavado y secado para evitar la contracción de la membrana microporosa. El segundo método para eliminar el plastificante en la presente invención se realiza mediante la alimentación continua de una membrana microporosa en un tanque lleno de disolvente de extracción, la inmersión en un tanque durante un tiempo suficiente para eliminar el plastificante, y a continuación el secado del disolvente adherido. En este proceso, es preferente, para mejorar la eficiencia de la extracción, adoptar medios conocidos, tales como un método de etapas múltiples en el que el interior del tanque está dividido en un conjunto de tanques pequeños y la membrana microporosa se alimenta de manera secuencial en los tanques pequeños con concentraciones decrecientes, o un método a contracorriente en el que se alimenta el disolvente de extracción contra la dirección de flujo de la membrana microporosa para obtener una concentración en gradiente. Tanto en el primero como en el segundo método, es importante eliminar sustancialmente el plastificante de la membrana microporosa. "Eliminar sustancialmente" significa en la presente invención eliminar el plastificante de la membrana microporosa hasta un grado en el que no se perjudique el rendimiento de la membrana de separación. La cantidad residual del plastificante en la membrana microporosa es preferentemente no superior al 1% en peso, y más preferiblemente no superior a 100 ppm en peso. La cantidad residual de plastificante en la membrana microporosa se puede determinar de manera cuantitativa mediante cromatografía de gases o cromatografía líquida. También es preferente calentar el disolvente de extracción a una temperatura en un intervalo por debajo del punto de ebullición de dicho disolvente, preferentemente por debajo del punto de ebullición - 5°C, para acelerar las difusiones del plastificante y el disolvente y, de este modo, mejorar la eficiencia de la extracción.

En la presente invención, si se aplica un tratamiento con calor a una membrana microporosa antes, después o antes y después de la etapa de eliminación del plastificante, se pueden obtener efectos, tales como una menor contracción durante el proceso de eliminación del plastificante y mejoras en la resistencia de la membrana y la resistencia al calor. El método para el tratamiento con calor incluye colocar la membrana microporosa en aire caliente, sumergir la membrana microporosa en un medio para el calentamiento y poner en contacto la membrana microporosa con un rollo metálico a una temperatura elevada y regulada. Es preferente un tratamiento con calor bajo un estado de dimensiones fijas para evitar en particular la destrucción de los microporos.

La temperatura para el tratamiento con calor varía dependiendo del objeto o del punto de fusión de la resina termoplástica, pero para la membrana de fluoruro de polivinilideno utilizada para la eliminación viral, la temperatura es preferentemente 121-170°C, y más preferentemente 125°C-165°C. Se adopta, en general, una temperatura de 121°C como temperatura para la esterilización con vapor de agua a alta presión y el tratamiento con calor a una temperatura no inferior a ésta posibilita evitar la contracción o deformación durante la esterilización con vapor de agua a alta presión. Una temperatura por encima de 170°C puede provocar problemas, tales como la fractura de la membrana y la destrucción de los microporos durante el tratamiento con calor, ya que la temperatura está próxima al punto de fusión del fluoruro de polivinilideno.

Cuando la membrana microporosa de la presente invención se utiliza para una aplicación de eliminación viral, resulta necesario proporcionar naturaleza hidrofílica a la membrana para evitar la obturación causada por la adsorción de proteínas. El método para la hidrofiliación incluye, por ejemplo, sumergir la membrana microporosa en una solución que contiene un tensoactivo, seguido de secado, y permitir que el tensoactivo permanezca en la membrana microporosa; injertar un monómero acrílico, monómero metacrílico, o similar, hidrofílicos, sobre la superficie de los poros de la membrana microporosa mediante la irradiación de radiación actínica, tal como un haz de electrones o rayos gamma o mediante la utilización de un peróxido; mezclar el polímero hidrofílico en la formación de la membrana por avanzado; y sumergir la membrana microporosa en una solución que contiene el polímero hidrofílico, seguido de secado para fabricar una película recubierta de polímero hidrofílico en la superficie de los poros de la membrana microporosa. El método por injertos es el más preferente en virtud de la durabilidad de la propiedad hidrofílica o el posible riesgo de pérdidas de aditivos hidrofílicos. En particular, el tratamiento de hidrofiliación por el método de polimerización con injertos inducidos por radiación dado a conocer en los documentos JP-A-62179540, JP-A-62-258711 y USP No. 4.885.086 es preferente en virtud de la formación de una capa hidrofílica uniforme en la superficie interna de los microporos en toda la región de la membrana.

El tratamiento de hidrofiliación por el método de polimerización con injertos inducidos por radiación de la presente invención comprende una etapa de generar radicales en la membrana microporosa que consiste en la resina y una etapa de poner en contacto la membrana microporosa con el monómero o monómeros hidrofílicos. Es posible tanto el método de generación de radicales y a continuación el contacto con los monómeros hidrofílicos, como el método del orden inverso de las mismas, pero el método de generación de radicales y a continuación el contacto con los monómeros hidrofílicos es preferente desde el punto de vista de que se forma menos oligómero libre a partir del monómero o monómeros hidrofílicos.

En el contacto de la membrana microporosa con el monómero o monómeros hidrofílicos, el monómero o monómeros hidrofílicos puede estar en cualquier estado de gas, líquido o solución, pero son preferentes en estado líquido o en solución, y el estado en solución es particularmente preferente a efectos de formar una capa hidrofílica uniforme.

Como monómero hidrofílico, se pueden utilizar de manera adecuada monómeros acrílico y metacrílico que tienen un grupo sulfona, grupo carboxílico, grupo amida y grupo hidroxilo neutro, pero los monómeros con un grupo hidroxilo neutro son particularmente preferentes en la filtración de una solución que contiene proteínas. Además, en el injerto de monómero o monómeros hidrofílicos, es preferente la adición de un monómero que tiene dos o más grupos vinilo como agente reticulante para eliminar el hinchamiento de la capa hidrofílica.

En la presente invención, se puede llevar a cabo adicionalmente un tratamiento adicional siempre y cuando no perjudique a la membrana microporosa de la presente invención. El tratamiento adicional incluye un tratamiento reticulante mediante una radiación ionizante y similares, y la introducción de un grupo funcional utilizando la modificación química de la superficie.

En una composición utilizada en la presente invención, se pueden mezclar adicionalmente aditivos adicionales dependiendo del objeto, tales como un antioxidante, un agente nucleante de cristales, un agente antiestático, un agente retardante de llama, un lubricante y un agente absorbente de UV.

La membrana microporosa con resistencia al calor de la presente invención se puede utilizar en una amplia gama de aplicaciones, tales como una membrana de separación para utilización médica para la eliminación de virus y bacterias, espesantes o medio de cultivo; un filtro para un proceso industrial para eliminar partículas muy pequeñas de productos químicos, agua tratada, o similares; una membrana de separación para la separación aceite/agua o una separación líquido/gas; una membrana de separación para la purificación del suministro de agua y aguas residuales; un separador para baterías de ion litio y similares; y un cuerpo de soporte sólido de electrolitos para celdas poliméricas, y similares.

La presente invención se describirá a continuación en detalle mediante la utilización de ejemplos. Los métodos de prueba mostrados en los ejemplos son los siguientes:

(1) Diámetro externo, diámetro interno y grosor de membrana de una fibra hueca

Se determinaron el diámetro externo y diámetro interno de una membrana microporosa del tipo de fibra hueca fotografiando una sección transversal cortada verticalmente de dicha membrana utilizando un microscopio estereoscópico. El grosor de membrana se calculó como 1/2 de la diferencia entre el diámetro externo y el diámetro interno de la fibra hueca.

(2) Porosidad

La porosidad se calculó utilizando la siguiente ecuación a partir de los resultados de la medición del volumen y el peso de una membrana microporosa.

$$\text{Porosidad (\%)} = [1 - \text{peso} + (\text{densidad de la resina} \times \text{volumen})] \times 100$$

(3) Velocidad de permeación de agua

La cantidad de permeación de agua para agua pura se midió a 25°C mediante filtración de extremo muerto bajo presión constante. La velocidad de permeación de agua se calculó utilizando la siguiente ecuación basada en el área de la superficie de la membrana, la presión de filtración (0,1 MPa), el tiempo de filtración y el grosor de membrana.

$$\text{Velocidad de permeación de agua (m}^3\text{/m}^2\text{/s/Pa/25 } \mu\text{m)} = \text{cantidad de permeación} \div [\text{área de la superficie de la membrana} \times \text{diferencia de presión} \times \text{tiempo de filtración} \times (25 \mu\text{m/grosor de la membrana)}]$$

(4) Diámetro de poro máximo

El diámetro de poro máximo (nm) se obtuvo mediante la conversión de punto de burbuja (Pa) determinada por el método del punto de burbuja según la norma ASTM F316-86. Como solución de prueba para sumergir la membrana se utilizó un fluorocarbono líquido con una tensión superficial de 12 mN/m (refrigerante de perfluorocarbono FX-3250 (nombre comercial) fabricado por Sumitomo 3M Ltd.).

(5) Resistencia a la tracción en el punto de ruptura y alargamiento en el punto de ruptura por tracción

La prueba de tracción se realizó utilizando el "Modelo Autógrafo AG-A" fabricado por Shimadzu Corp. bajo las condiciones de una longitud de la pieza de prueba: 100 mm; distancia entre los cabezales giratorios (longitud estándar): 50 mm; velocidad del cabezal transversal: 200 mm/min; y temperatura de medición: 23 ± 2°C. La

resistencia a la tracción en el punto de ruptura y el alargamiento en el punto de ruptura por tracción se calcularon mediante las siguientes ecuaciones a partir de una carga en la ruptura, la tensión en la ruptura y el área de la sección transversal de la membrana.

5 **Resistencia a la tracción en el punto de ruptura (N/m^2) = carga en la ruptura ÷ área de la sección transversal de la membrana**

Alargamiento en el punto de ruptura por tracción (%) = (tensión en la ruptura ÷ distancia entre los cabezales giratorios) x 100

10

(6) Observación estructural de una membrana microporosa

Se fijó una membrana microporosa cortada con un tamaño apropiado en soporte para muestras utilizando una cinta adhesiva eléctricamente conductora por ambos lados y se recubrió con oro para proporcionar una muestra para observación. La observación estructural se realizó en una superficie y una sección transversal de la membrana microporosa utilizando un microscopio de barrido electrónico de alta resolución (HRSEM) bajo un voltaje de aceleración de 5,0 kV y un aumento determinado.

15

(7) Proporción de poros abiertos y proporción promedio de poros abiertos

20

Tal como se ha descrito anteriormente, se obtuvo la proporción de poros abiertos dividiendo el resultado de la observación de la estructura en sección transversal a lo largo de la dirección vertical contra una superficie de la membrana de la membrana microporosa entre las regiones con un grosor de $1\ \mu\text{m}$ cada una a lo largo de la dirección de grosor, y a continuación se calcula la fracción de área ocupada por las oquedades en cada región dividida por el análisis de imagen. En este procedimiento, la toma de fotografías mediante el microscopio electrónico se realizó a 15.000 aumentos. La proporción promedio de poros abiertos es un valor promedio de las proporciones de poro abierto para regiones en un grosor de membrana determinado.

25

(8) Grosor de la capa de estructura gruesa y proporción de la capa de estructura fina con respecto al grosor de toda la membrana

30

En la medición descrita anteriormente de la proporción de poros abiertos, se decidió si cada región dividida cumplía las definiciones de una capa de estructura fina y una capa de estructura gruesa definidas en la presente memoria. Es decir, una capa de estructura gruesa es una región continua que está presente de forma adyacente a una superficie de la membrana y tiene una proporción de poros abiertos medida a lo largo de la dirección del grosor no inferior al 2% más grande que la proporción promedio de poros abiertos para el grosor de toda la membrana. Una capa de estructura fina es una región diferente de una capa de estructura gruesa, que tiene una proporción de poros abiertos medida a lo largo de la dirección del grosor en un intervalo inferior a la proporción promedio de poros abiertos para una región que excluye la capa de estructura gruesa $\pm 2\%$. Una proporción de la capa de estructura fina con respecto al grosor de toda la membrana es un valor obtenido sumando el grosor de cada región dividida satisfactoriamente y a continuación dividiendo la suma por el grosor de toda la membrana.

35

40

(9) Diámetro promedio de poro de una superficie en una cara de la capa de estructura gruesa

45

Se midió el número y el área de los poros presentes en una superficie mediante un análisis de la imagen a partir de los resultados de la observación estructural en una superficie en una cara de la capa de estructura gruesa. Se obtuvo un diámetro equivalente a un círculo a partir del área promedio por poro, asumiendo cada poro como un círculo. Este diámetro equivalente a un círculo se utilizó como el diámetro promedio de poro de una superficie en una cara de la capa de estructura gruesa. La toma de fotografías mediante un microscopio electrónico para esta medición se realizó a 6.000 aumentos.

50

(10) Velocidad de enfriamiento

55

En una etapa de enfriamiento y solidificación, se determinó la velocidad de enfriamiento en el caso de un baño de refrigerante, tal como agua, de la siguiente manera utilizando un termómetro infrarrojo. Se enfrió con aire frío una composición transparente incolora en un estado fundido, y se determinó la temperatura de solidificación midiendo la temperatura de la composición utilizando un termómetro infrarrojo cuando la composición empezó a blanquearse mediante la cristalización y la solidificación. A continuación, dicha composición se introdujo en un baño de refrigerante para enfriarse y solidificarse, y se midió la temperatura de la composición justo antes de entrar en contacto con el baño de refrigerante utilizando un termómetro infrarrojo, como temperatura inicial. A continuación, se midió el tiempo de solidificación como el periodo de tiempo desde el punto en que dicha composición entra en contacto con el baño de refrigerante hasta el punto en que dicha composición se blanquea mediante el enfriamiento y la solidificación. Se calculó la velocidad de enfriamiento según la siguiente ecuación:

60

Velocidad de enfriamiento ($^{\circ}\text{C}/\text{min}$) = $60 \times (\text{temperatura inicial} - \text{temperatura de solidificación}) + \text{tiempo de solidificación (s)}$

(11) Prueba de filtración de una solución de inmunoglobulina bovina al 3%

Se utilizó como líquido de prueba para filtración una solución de inmunoglobulina bovina que fue fabricada por Life Technology Co. Ltd y diluida hasta el 3% en peso con solución salina fisiológica (fabricada por Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd) especificada por la Farmacopea Japonesa y, a continuación, prefiltrada con PLANOVA 35N fabricado por Asahi Kasei Corp. para eliminar la materia extraña. Como resultado de la medición de la distribución de pesos moleculares para la inmunoglobulina bovina en dicho líquido de prueba para filtración mediante cromatografía líquida, se observó que la proporción de multímeros, tales como dímeros o más, era del 20%. Dicho líquido de prueba para filtración se filtró mediante filtración de extremo muerto bajo una presión de filtración de 0,3 MPa y una temperatura de filtración de 25°C para medir la cantidad de permeación integrada para un tiempo de filtración de 3 horas y velocidades de permeación a 5 minutos, 30 minutos y 60 minutos después del inicio de la filtración.

Ejemplo 1

Se mezcló una composición que consistía en el 44% en peso de una resina de fluoruro de polivinilideno (SOFEF1012 fabricada por SOLVAY, punto de fusión cristalino de 173°C) y el 56% en peso de ftalato de dicitclohexilo (fabricado por Osaka Org. Chem. Ind. Ltd., grado industrial) bajo agitación utilizando un mezclador Henschel a 70°C , seguido de enfriamiento para obtener un material de tipo polvo, que se cargó en una tolva de un extrusor de doble husillo (Laboplastmill Modelo 50C 150 fabricado por Toyo Seiki Seisaku-Syo, Ltd.) y se mezcló fundida a 210°C para conseguir una disolución homogénea. Posteriormente, la composición se extruyó en forma de fibra hueca a partir de una tobera que consistía en un orificio circular con un diámetro interno de 0,8 mm y un diámetro externo de 1,2 mm a una velocidad de extrusión de 12 m/min, mientras se suministraba ftalato de diheptilo (fabricado por Sanken Chem. Co. Ltd.) a 130°C en la parte hueca a una velocidad de 7 ml/min. El extrudato se enfrió y se solidificó en un baño de agua con un control de la temperatura a 40°C y se enrolló en una madeja a una velocidad de 60 m/min (una velocidad de estirado de 5 veces). A continuación, se extrajeron el ftalato de dicitclohexilo y el ftalato de diheptilo mediante extracción con metanol y etanol desnaturalizado al 99% (fabricado por Imazu Chem. Co., Ltd., grado industrial) y el etanol adherido se sustituyó por agua. A continuación, la membrana resultante se trató térmicamente a 125°C durante 1 hora utilizando un equipo de esterilización con vapor de agua a presión elevada (HV-85 fabricada por Hirayama Seisaky-Syo Co., Ltd.) en un estado sumergido en agua. La membrana se fijó a una longitud constante durante el tratamiento térmico para evitar la contracción. Después de esto, la membrana se secó en un horno a 110°C para obtener una membrana microporosa del tipo de fibra hueca. El diámetro de poro máximo de la membrana microporosa obtenida de este modo fue de 40 nm y los resultados de la observación de la estructura de sección transversal de la membrana mediante microscopio electrónico de barrido mostraron que el grosor de la capa de estructura gruesa formada de forma adyacente a una cara de la superficie interna era de $12\text{ }\mu\text{m}$ y la proporción de la capa de estructura fina con respecto al grosor de toda la membrana era del 82%. En la figura 1, figura 2 y figura 3, respectivamente, se muestran una imagen completa de la sección transversal, una fotografía ampliada de las proximidades de la superficie interna y una fotografía de la superficie interna en la cara de la capa de estructura gruesa de la membrana del tipo de fibra hueca. En la tabla 1 y la tabla 2, respectivamente, se muestran el diámetro de poro abierto para cada región dividida de un grosor de $1\text{ }\mu\text{m}$ a lo largo de la dirección del grosor desde una cara de la superficie interna de la membrana microporosa y las propiedades físicas de dicha membrana microporosa.

Ejemplo 2

Se obtuvo una membrana microporosa del tipo de fibra hueca según el ejemplo 1 a excepción de que se mezclaron fundidos una resina de fluoruro de polivinilideno y ftalato de dicitclohexilo para obtener una solución disuelta de manera homogénea, la cual se extruyó en forma de fibra hueca a partir de una tobera a una velocidad de extrusión de 9,5 m/min (una proporción de estirado de 6,3 veces). El diámetro de poro máximo de la membrana microporosa obtenida de este modo fue de 40 nm y los resultados de la observación de la estructura de sección transversal de la membrana mediante microscopio de barrido electrónico mostraron que el grosor de la capa de estructura gruesa formada de forma adyacente a la cara interna de la superficie era de $9\text{ }\mu\text{m}$ y la proporción de la capa de estructura fina con respecto al grosor de toda la membrana era del 82%. Las propiedades físicas de esta membrana microporosa se muestran en la tabla 2.

Ejemplo 3

Se obtuvo una membrana microporosa del tipo de fibra hueca según el ejemplo 1 a excepción de que se mezclaron fundidos una resina de fluoruro de polivinilideno y ftalato de dicitclohexilo para obtener una solución disuelta de manera homogénea, la cual se extruyó en forma de fibra hueca a partir de una tobera a una velocidad de extrusión de 5,5 m/min (una proporción de estirado de 10,9 veces). El diámetro de poro máximo de la membrana microporosa obtenida de este modo fue de 39 nm y los resultados de la observación de la estructura de sección transversal de la membrana mediante microscopio de barrido electrónico mostraron que el grosor de la capa de estructura gruesa

formada de forma adyacente a la cara interna de la superficie era de 7 μm y la proporción de la capa de estructura fina con respecto al grosor de toda la membrana era del 84%. Las propiedades físicas de esta membrana microporosa se muestran en la tabla 2.

5 Ejemplo comparativo 1

Se obtuvo una membrana microporosa del tipo de fibra hueca según el ejemplo 3 a excepción de que se suministró fosfato de difenilcresilo (fabricado por Daihachi Chem. Ind. Co. Ltd., grado industrial) a la parte hueca a 7 ml/min. El diámetro de poro máximo de la membrana microporosa obtenida de este modo fue de 38 nm y los resultados de la observación de la estructura de sección transversal de la membrana mostraron que el grosor de la capa de estructura gruesa formada de forma adyacente a la cara interna de la superficie era de 3 μm y la proporción de la capa de estructura fina con respecto al grosor de toda la membrana era del 90%. Las propiedades físicas de esta membrana microporosa se muestran en la tabla 2.

15 Ejemplo comparativo 2

Se obtuvo una membrana microporosa del tipo de fibra hueca según el ejemplo 3 a excepción de que se suministró fosfato de di(2-etilhexilo) (fabricado por Daihachi Chem. Ind. Co. Ltd., grado industrial) a la parte hueca a 7 ml/min. El diámetro de poro máximo de la membrana microporosa obtenida de este modo fue de 39 nm y los resultados de la observación de la estructura de sección transversal de la membrana mostraron que el grosor de la capa de estructura gruesa formada de forma adyacente a la cara interna de la superficie era más delgado que 1 μm y la proporción de la capa de estructura fina con respecto al grosor de toda la membrana era aproximadamente del 90%.

25 Ejemplo 4

Se mezcló una composición que consistía en el 44% en peso de una resina de fluoruro de polivinilideno (SOFEF1012 fabricada por SOLVAY, punto de fusión cristalino de 173°C) y el 56% en peso de ftalato de dicitclohexilo (fabricado por Osaka Org. Chem. Ind. Ltd., grado industrial) bajo agitación utilizando un mezclador Henschel a 70°C, seguido de enfriamiento para obtener un material de tipo polvo, que se cargó en una tolva de un extrusor de doble husillo (Laboplastmill Modelo 50C 150 fabricado por Toyo Seiki Seisaku-Syo, Ltd.) y se mezcló fundida a 220°C para conseguir una disolución homogénea. Posteriormente, la composición se extruyó en forma de fibra hueca a partir de una tobera que consistía en un orificio circular con un diámetro interno de 0,8 mm y un diámetro externo de 1,2 mm a una velocidad de extrusión de 5,5 m/min, mientras se suministraba ftalato de diheptilo (fabricado por Sanken Chem. Co. Ltd.) a 120°C en la parte hueca a una velocidad de 7 ml/min. El extrudato se enfrió y se solidificó en un baño de agua con un control de la temperatura a 40°C y se enrolló en una madeja a una velocidad de 60 m/min (una velocidad de estirado de 10,9 veces). La velocidad de enfriamiento en el enfriamiento y la solidificación fue de aproximadamente 5.000°C/min. A continuación, se extrajeron el ftalato de dicitclohexilo y el ftalato de diheptilo mediante extracción con n-hexano (fabricado por Kishida Chem. Co., Ltd., grado especial) y el hexano adherido se eliminó mediante secado. A continuación, la membrana resultante se trató térmicamente a 130°C durante 1 hora en un horno para obtener una membrana microporosa del tipo de fibra hueca. La membrana se fijó a una longitud constante durante el tratamiento térmico para evitar la contracción. El diámetro de poro máximo de la membrana microporosa obtenida de este modo fue de 38 nm y los resultados de la observación de la estructura de sección transversal de la membrana mediante microscopio electrónico de barrido mostraron que el grosor de la capa de estructura gruesa formada de forma adyacente a una cara de la superficie interna era de 7 μm y la proporción de la capa de estructura fina con respecto al grosor de toda la membrana era del 75%. Las propiedades físicas de esta membrana microporosa se muestran en la tabla 3.

Ejemplo 5

Se obtuvo una membrana microporosa del tipo de fibra hueca según el ejemplo 4 a excepción de que se suministró ftalato de dibutilo en la parte hueca a 7 ml/min. El diámetro de poro máximo de la membrana microporosa obtenida de este modo fue de 39 nm y los resultados de la observación de la estructura de sección transversal de la membrana mediante microscopio de barrido electrónico mostraron que el grosor de la capa de estructura gruesa formada de forma adyacente a la cara interna de la superficie era de 12 μm y la proporción de la capa de estructura fina con respecto al grosor de toda la membrana era del 60%. Las propiedades físicas de esta membrana microporosa se muestran en la tabla 3.

Ejemplo comparativo 3

Se obtuvo una membrana microporosa del tipo de fibra hueca según el ejemplo 4 a excepción de que se suministró aire a la parte hueca a 7 ml/min. El diámetro de poro máximo de la membrana microporosa obtenida de este modo fue de 37 nm y los resultados de la observación de la estructura de sección transversal de la membrana mostraron que la estructura era homogénea a lo largo de la dirección del grosor de la membrana, no estaba presente la capa de estructura gruesa y la proporción de la capa de estructura fina con respecto al grosor de toda la membrana era

del 100%. Además, se había formado una capa de piel con un diámetro de poro abierto bajo en la superficie interna de esta membrana microporosa. Las propiedades físicas de esta membrana microporosa se muestran en la tabla 3.

Ejemplo 6

Se obtuvo una membrana microporosa del tipo de fibra hueca según el ejemplo 4 a excepción de que se utilizó fosfato de trienilo como plastificante y se suministró fosfato de tri(2-etilhexilo) en la parte hueca a 7 ml/min. El diámetro de poro máximo de la membrana microporosa obtenida de este modo fue de 40 nm y los resultados de la observación de la estructura de sección transversal de la membrana mediante microscopio de barrido electrónico mostraron que el grosor de la capa de estructura gruesa formada de forma adyacente a la cara interna de la superficie era de 9 μm y la proporción de la capa de estructura fina con respecto al grosor de toda la membrana era del 69%. Las propiedades físicas de esta membrana microporosa se muestran en la tabla 3.

Ejemplo 7

La membrana microporosa obtenida mediante el ejemplo 1 se hidrofizó utilizando un método de injertos. Se preparó un líquido de reacción mediante la disolución de acrilato de hidroxipropilo y (etilenglicol dimetacrilato) en un 25% en volumen de una solución acuosa de 3-butanol, de manera que las concentraciones de la primera y última sustancia química resultaron de 1,1% en volumen y 0,6% en volumen, respectivamente, y se sometió a burbujeo con nitrógeno durante 20 minutos, mientras se mantenía a 40°C antes de la utilización. En primer lugar, dicha membrana microporosa se irradió con 100 kGy de rayos γ Co60 bajo atmósfera de nitrógeno. La membrana irradiada se dejó a una presión reducida no superior a 13,4 Pa durante 15 minutos, a continuación se puso en contacto con el líquido de reacción descrito anteriormente a 40°C y se dejó durante dos horas más. Después de esto, la membrana se lavó con etanol, se secó al vacío a 60°C durante 4 horas para obtener una membrana microporosa hidrofílica. El incremento del peso de la membrana resultante fue del 14%. Se observó que la membrana obtenida de este modo mostraba una penetración espontánea del agua en los poros cuando se ponía en contacto con el agua. Una prueba de filtración para una solución de inmunoglobulinas bovinas al 3% utilizando esta membrana reveló que la disminución en la velocidad de filtración era pequeña y que la obturación de la membrana también era pequeña, tal como se muestra en la Tabla 4.

Ejemplo 8

Se obtuvo una membrana microporosa hidrofílica mediante un método similar al del ejemplo 7 utilizando la membrana obtenida en el ejemplo 2. El incremento del peso de la membrana obtenida de este modo fue del 13%. Se observó que la membrana resultante mostraba una penetración espontánea del agua en los poros cuando se ponía en contacto con el agua. Una prueba de filtración para una solución de inmunoglobulinas bovinas al 3% utilizando esta membrana reveló que la disminución en la velocidad de filtración era pequeña y que la obturación de la membrana también era pequeña, tal como se muestra en la Tabla 4.

Ejemplo 9

Se obtuvo una membrana microporosa hidrofílica mediante un método similar al del ejemplo 7 utilizando la membrana obtenida en el ejemplo 3. El incremento del peso de la membrana obtenida de este modo fue del 12%. Se observó que la membrana resultante mostraba una penetración espontánea del agua en los poros cuando se ponía en contacto con el agua. Una prueba de filtración para una solución de inmunoglobulinas bovinas al 3% utilizando esta membrana reveló que la disminución en la velocidad de filtración era pequeña y que la obturación de la membrana también era pequeña, tal como se muestra en la Tabla 4.

Ejemplo comparativo 4

Se obtuvo una membrana microporosa hidrofílica mediante un método similar al del ejemplo 7 utilizando la membrana obtenida en el ejemplo comparativo 1. El incremento del peso de la membrana obtenida de este modo fue del 10%. Se observó que la membrana resultante mostraba una penetración espontánea del agua en los poros cuando se ponía en contacto con el agua. Una prueba de filtración para una solución de inmunoglobulinas bovinas al 3% utilizando esta membrana reveló que la disminución en la velocidad de filtración con el paso del tiempo era destacada, tal como se muestra en la Tabla 4. Se considera que esto está provocado por los multímeros de inmunoglobulina bovina que obturan los poros en la cara de la superficie interna de la membrana microporosa.

Tabla 1

Sitio regional a lo largo de la dirección de grosor de la membrana	Proporción de poros abiertos (%)	Asignación de cada capa
1	69,5	Capa de estructura gruesa
2	68,4	Capa de estructura gruesa
3	67,9	Capa de estructura gruesa
4	67,5	Capa de estructura gruesa
5	66,9	Capa de estructura gruesa
6	66,9	Capa de estructura gruesa
7	66,5	Capa de estructura gruesa
8	66,2	Capa de estructura gruesa
9	65,5	Capa de estructura gruesa
10	64,3	Capa de estructura gruesa
11	62,6	Capa de estructura gruesa
12	60,4	Capa de estructura gruesa
13	59,4	Región intermedia
14	56,6	Capa de estructura fina
15	56,3	Capa de estructura fina
16	56,5	Capa de estructura fina
17	56,2	Capa de estructura fina
18	56,3	Capa de estructura fina
33	56,8	Capa de estructura fina
34	56,0	Capa de estructura fina
35	56,5	Capa de estructura fina
36	57,6	Capa de estructura fina
37	55,4	Capa de estructura fina
38	54,2	Capa de estructura fina
69	55,9	Capa de estructura fina
70	56,9	Capa de estructura fina
71	57,0	Capa de estructura fina
72	57,0	Capa de estructura fina
73	56,7	Capa de estructura fina
Valor promedio para todo el grosor de toda la membrana	57,6	
Valor promedio excluyendo parte de la estructura gruesa	55,7	

Tabla 2

Propiedad	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo comparativo 1
Forma de membrana microporosa	Fibra hueca	Fibra hueca	Fibra hueca	Fibra hueca
Diámetro interno [μm]	304	306	309	301
Grosor de membrana [μm]	73	60	35	30
Grosor de la capa de estructura gruesa [μm]	12	9	7	3
Proporción de la capa de estructura fina (%)	82	82	84	90
Diámetro de poro promedio en la superficie en la cara de la capa de estructura gruesa [μm]	0,42	0,44	0,39	0,29
Porosidad [%]	55	57	57	53
Diámetro de poro máximo [nm]	40	40	38	38
Velocidad de permeación de agua (Valor reducido para el grosor de membrana de 25 μ) [$\text{m}^3/\text{m}^2/\text{s}/\text{Pa}$]	8,0E-10	7,5E-10	7,3E-10	6,9E-10

Tabla 3

5

Propiedad	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo 6
Forma de membrana microporosa	Fibra hueca	Fibra hueca	Fibra hueca	Fibra hueca
Diámetro interno [μm]	306	297	301	302
Grosor de membrana [μm]	32	34	29	32
Grosor de la capa de estructura gruesa [μm]	7	12	0	9
Proporción de la capa de estructura fina (%)	75	60	100	69
Porosidad [%]	58	60	58	55
Diámetro de poro máximo [nm]	38	39	37	40
Velocidad de permeación de agua (Valor reducido para el grosor de membrana de 25 μ) [$\text{m}^3/\text{m}^2/\text{s}/\text{Pa}$]	7,8E-10	10,8E-10	4,5E-10	6,9E-10
Resistencia a la tracción en el punto de ruptura [nm^2]	3,33E7	3,86E7	3,35E7	3,46E7
Alargamiento en el punto de ruptura por tracción [%]	343	385	360	365

Tabla 4

Propiedad	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo comparativo 4
Cantidad de permeación integrada de IgG al 3% (3 horas)	127	96	88	32
Velocidad de permeación 1 de IgG al 3% (5 min)	66	64	96	86
Velocidad de permeación 2 de IgG al 3% (30 min)	54	46	55	16
Velocidad de permeación 3 de IgG al 3% (60 min)	46	37	33	4
Velocidad de permeación 2 de IgG al 3%/ Velocidad de permeación 1 de IgG al 3%	0,82	0,72	0,57	0,19
Velocidad de permeación 3 de IgG al 3%/ Velocidad de permeación 1 de IgG al 3%	0,70	0,58	0,34	0,05

Aplicabilidad industrial

5

La membrana microporosa de la presente invención tiene un diámetro de poro adecuado, una capa de estructura gruesa con una proporción de poros abiertos más elevada y una capa de estructura fina homogénea con una proporción de poros abiertos inferior, y de este modo, puede proporcionar una membrana de separación que tiene una acción de eliminación viral, así como una acción de permeación, ambas bien equilibradas a nivel práctico, en una filtración de una solución de un fármaco o materias primas del mismo, sustancias fisiológicamente activas, que presentan el riesgo de contaminación viral.

10

REIVINDICACIONES

1. Membrana microporosa multicapas que contiene una resina termoplástica, comprendiendo dicha membrana:

5 una capa de estructura gruesa con una proporción de poros abiertos más elevada y una capa de estructura fina con una proporción de poros abiertos inferior,

en la que

10 dicha capa de estructura gruesa está presente, como mínimo, en una superficie de la membrana y tiene un grosor no inferior a 5,0 μm y un gradiente de la proporción de poros abiertos que disminuye de manera continua desde la superficie de la membrana hacia dicha capa de estructura fina y que tiene una proporción de poros abiertos no inferior a la proporción promedio de poros abiertos del grosor de toda la membrana + 2,0%;

15 dicha capa de estructura fina es una capa que tiene una proporción de poros abiertos inferior a la proporción promedio de poros abiertos del grosor de toda la membrana + 2,0% y tiene un grosor no inferior al 50% del grosor de toda la membrana y que tiene una estructura homogénea en la que la proporción de poros abiertos se encuentra en el intervalo de un valor promedio de una proporción de poros abiertos de la membrana microporosa a excepción de la capa de estructura gruesa +/- 2,0% , incluyendo ambos límites;

20 dicha capa de estructura gruesa y dicha capa de estructura fina están formadas en una pieza; y

25 el diámetro de poro promedio de una superficie de la membrana de dicha capa de estructura gruesa no es inferior a dos veces del diámetro de poro máximo determinado mediante el método del punto de burbuja según la norma ATSM F316-86.

2. Membrana microporosa multicapas, según la reivindicación 1, en la que dicha capa de estructura gruesa está presente sólo en una cara de la superficie de la membrana.

30 3. Membrana microporosa multicapas, según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicha resina termoplástica es una resina de fluoruro de polivinilideno.

35 4. Membrana microporosa multicapas, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el diámetro de poro máximo determinado mediante el método del punto de burbuja es de 10 a 100 nm.

5. Membrana microporosa multicapas, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha membrana es una fibra hueca.

40 6. Membrana microporosa multicapas, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que las superficies de la membrana y la superficie interna de microporo de la misma están hidrofílicas.

7. Método para la fabricación de una membrana microporosa multicapas, según la reivindicación 2, que comprende las siguientes etapas (a) – (c):

45 (a) una etapa de formación de una membrana mediante el calentamiento de una composición que comprende una resina termoplástica y un plastificante a una temperatura no inferior a la temperatura de fusión cristalino de dicha resina termoplástica para disolverlos de manera homogénea y, a continuación, la extrusión de dicha composición de una abertura de descarga;

50 (b) una etapa de formación de una capa de estructura gruesa y una capa de estructura fina mediante el contacto de dicha membrana con un líquido no volátil que tiene una solubilidad parcial con dicha resina termoplástica, siendo dicho líquido no volátil un líquido que puede formar una solución homogénea sólo a una temperatura no inferior a 100°C y no superior a 250°C cuando se mezcla con dicha resina termoplástica a una concentración del 50% en peso, a una superficie de dicha membrana bajo un estado calentado a una temperatura no inferior a 100°C y el enfriamiento de la otra superficie de dicha membrana hasta que la composición se solidifique, mientras dicha membrana se recoge a una velocidad de estirado tal que la proporción de estirado definida a continuación no es inferior a 1 y no es superior a 12:

60 **Proporción de estirado: (velocidad de estirado de la membrana)/(velocidad de descarga de la composición en la abertura de descarga);**

y

(c) una etapa de eliminación de una parte sustancial de dicho plastificante y dicho líquido no volátil.

65 8. Método, según la reivindicación 7, en el que dicha resina termoplástica es una resina de fluoruro de polivinilideno.

9. Método, según la reivindicación 8, en el que dicho plastificante es, como mínimo, uno seleccionado del grupo que comprende ftalato de diciclohexilo, fosfato de trifenilo, fosfato de difenilcresilo y fosfato de tricresilo.

5 10. Método, según la reivindicación 8, en el que dicho líquido no volátil es, como mínimo, uno seleccionado del grupo que comprende ésteres de ftalato, ésteres de adipato y ésteres de sebacato, cuyas cadenas de los ésteres tienen una longitud en la cadena de carbonos no superior a 7, y ésteres de fosfato y ésteres de citrato, cuyas cadenas de los ésteres tienen una longitud en la cadena de carbonos no superior a 8.

10 11. Utilización de la membrana microporosa multicapas, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la eliminación viral de un líquido que contiene sustancias fisiológicamente activas.

12. Método de eliminación viral de un líquido que contiene sustancias fisiológicamente activas, que comprende la utilización de la membrana microporosa multicapas, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

FIG. 1



FIG. 2

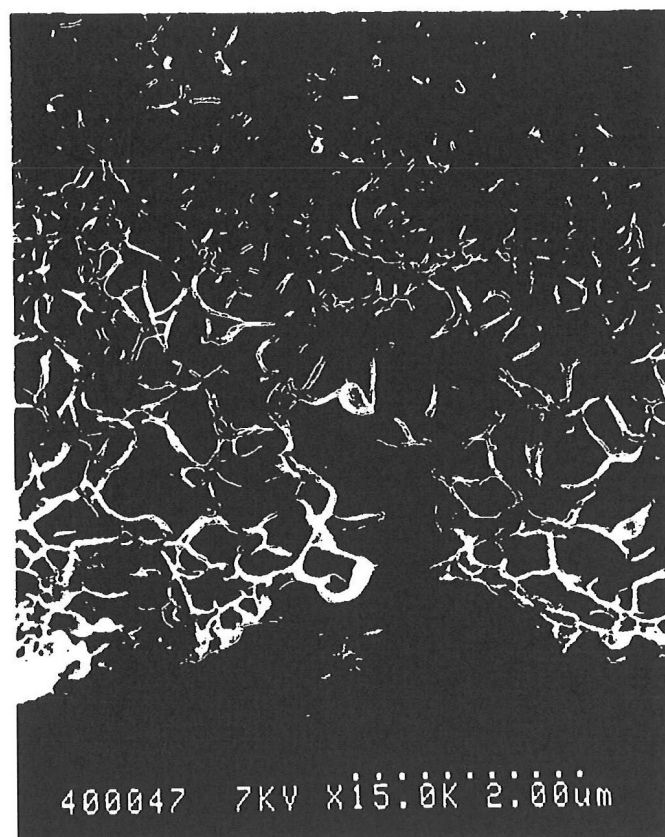


FIG. 3

