

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 291**

51 Int. Cl.:

B01D 69/08 (2006.01)

B01D 71/56 (2006.01)

B01D 71/68 (2006.01)

D01F 1/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2009 E 09006809 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2253367**

54 Título: **Membranas con rendimiento mejorado**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.02.2015

73 Titular/es:

GAMBRO LUNDIA AB (100.0%)
Magistratsvägen 16
220 10 Lund , SE

72 Inventor/es:

ZWEIGART, CARINA;
KRAUSE, BERND y
BEHR, HEINRICH

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 528 291 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

Membranas con rendimiento mejorado

5 **Campo técnico**

10 [0001] La presente invención se refiere a membranas asimétricas de permeabilidad selectiva que son adecuadas, por ejemplo, para hemodiálisis, hemodiafiltración y hemofiltración de sangre, y que presentan un rendimiento mejorado, permitiendo una eliminación potenciada de sustancias de peso molecular medio, por ejemplo, mediadores inflamatorios que tienen un peso molecular de entre 20 y 40 kDa. Las características de cribado mejoradas son debidas a una distribución estrecha del tamaño de los poros de las membranas, creada en el proceso de producción. La invención se refiere también a procesos para la preparación de dichas membranas, a dispositivos que comprenden dichas membranas, y al uso de dichas membranas en la hemodiálisis, la hemodiafiltración o la hemofiltración de sangre, así como en el bioprocesado, el fraccionamiento plasmático y la preparación de soluciones de proteína.

15

Antecedentes de la invención

20 [0002] El documento EP 0 305 787 A1 da a conocer una membrana asimétrica de permeabilidad selectiva adecuada para la hemodiálisis, la hemodiafiltración y la hemofiltración de sangre, compuesta por un primer polímero hidrófobo, por ejemplo, poliamida, un segundo polímero hidrófilo, por ejemplo, polivinilpirrolidona, y aditivos adecuados. La membrana tiene una estructura de tres capas, comprendiendo una primera capa en forma de piel densa, bastante fina, responsable de las propiedades de cribado, una segunda capa en forma de una estructura de esponja, con una alta permeabilidad difusiva y que sirve como soporte para dicha primera capa, y una tercera capa en forma de una estructura digitada, que confiere a la membrana una estabilidad mecánica.

25

30 [0003] El documento WO 204/056459 A1 da a conocer una membrana asimétrica de permeabilidad selectiva adecuada para hemodiálisis, que comprende por lo menos un polímero hidrófobo, por ejemplo, polietersulfona, y por lo menos un polímero hidrófilo, por ejemplo, polivinilpirrolidona. La superficie externa de la membrana de fibra hueca tiene poros en el intervalo de entre 0,5 y 3 μm y el número de poros en la superficie externa está en el intervalo de entre 10.000 y 150.000 poros por mm^2 .

35

40 [0004] El documento WO2004/056460 da a conocer membranas de fibra hueca y permeabilidad selectiva que presentan una diferencia en los coeficientes de cribado de interleucina (MW = 26.000) y albúmina (MW = 68.000), medidos en sangre total, de por ejemplo 0,95 con respecto a 0,011 respectivamente. La membrana se prepara por extrusión de una pasta de comprende poliarietersulfona, poliamida, polivinilpirrolidona, agua y NMP, y por precipitación en una solución acuosa, lavado en baños de agua y secado. El documento JP09029078 da a conocer la preparación de una membrana de fibra hueca para filtración de sangre, que comprende la extrusión de pasta de polisulfona, polietilenglicol (PEG) en DMF. El líquido central es polietilenglicol acuoso que contiene un 5% en peso o un 7,5% en peso de LiCl y el baño de coagulación es agua. Después de esto, las membranas se lavan para eliminar PEG y LiCl antes del secado. La sal se usa para obtener un tamaño uniforme de los poros. Aunque estas membranas ya presentan un rendimiento muy bueno en la hemodiálisis y una biocompatibilidad excelente, existe un deseo de mejorar adicionalmente su rendimiento para potenciar la eliminación de sustancias de peso molecular medio, por ejemplo, mediadores inflamatorios, que tienen un peso molecular de entre 20 y 40 kDa.

45 **Sumario de la invención**

50 [0005] Es un objetivo de la presente invención mejorar el rendimiento de membranas asimétricas de permeabilidad selectiva particulares, adecuadas para, por ejemplo, hemodiálisis, hemodiafiltración y hemofiltración de sangre, de manera que se potencie la eliminación de sustancias de peso molecular medio, por ejemplo, mediadores inflamatorios, que tienen un peso molecular de entre 20 y 40 kDa.

55 [0006] Este objetivo se ha logrado por medio de un proceso para preparar una membrana de acuerdo con la invención tal como se define en la reivindicación 1. Es esencial que la membrana se trate con una solución de sal que contiene entre un 0,5 y un 12% en peso de la sal antes de la etapa de secado y que la sal cristalice en los poros de la membrana durante el proceso de secado. La membrana correspondiente se define en la reivindicación 11.

Breve descripción de las figuras

60 [0007]

La Figura 1 presenta micrografías electrónicas de barrido de una membrana de la invención con cristales de sal en las entradas de los poros.

La Figura 2 muestra los perfiles de cribado de la membrana del Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1.

La Figura 3 muestra los perfiles de cribado de la membrana del Ejemplo 2 y el Ejemplo comparativo 1.

La Figura 4 muestra los perfiles de cribado de la membrana del Ejemplo 3 y el Ejemplo comparativo 1.

La Figura 5 muestra los perfiles de cribado de la membrana del Ejemplo 4 y el Ejemplo comparativo 1.

La Figura 6 muestra los perfiles de cribado de las membranas de los Ejemplos comparativos 1 a 4 (parte superior) y 5 a 8 (parte inferior).

Descripción detallada

[0008] La membrana asimétrica de permeabilidad selectiva se basa en por lo menos un polímero hidrófobo. Dicho por lo menos un polímero hidrófobo se selecciona del grupo compuesto por polisulfonas, polietersulfonas, poliamidas y poliacrilonitrilos. En una realización, dicho polímero hidrófobo es una polisulfona, una polietersulfona (PES) o una poliarietersulfona (PAES), opcionalmente en combinación con poliamida. La membrana comprende también por lo menos un polímero hidrófilo. Dicho por lo menos un polímero hidrófilo comprende polivinilpirrolidona (PVP). En una realización, para preparar la membrana se usa una polivinilpirrolidona que está compuesta por un componente de bajo peso molecular que tiene un peso molecular por debajo de 100 kDa y un componente de alto peso molecular que tiene un peso molecular de 100 kDa o mayor.

[0009] En una realización, la membrana de la presente invención comprende entre un 80 y un 99% en peso de polietersulfona y entre un 1 y un 20% en peso de polivinilpirrolidona (PVP).

[0010] Un ejemplo de una polietersulfona adecuada es un polímero que tiene la fórmula general $-\text{[O-Ph-SO}_2\text{-Ph]}_n-$, un peso molecular medio en peso de aproximadamente entre 60.000 y 65.000 Da, preferentemente entre 63.000 y 65.000 Da, y una Mw/Mn de aproximadamente entre 1,5 y 1,8.

[0011] Un ejemplo de una PVP adecuada que está compuesta por un componente de alto peso molecular (≥ 100 kDa) y de bajo peso molecular (< 100 kDa) comprende entre un 10 y un 45% en peso, sobre la base del peso total de PVP en la membrana, de un componente de alto peso molecular, y entre un 55 y un 90% en peso, sobre la base del peso total de PVP en la membrana, de un componente de bajo peso molecular.

[0012] En una realización, la membrana de la invención es una membrana de fibra hueca que tiene una estructura de cuatro capas muy específica.

[0013] La capa interna de la estructura de cuatro capas, es decir, la capa de contacto con la sangre y la superficie interna de la membrana de fibra hueca, es una capa de separación en forma de una capa densa, bastante fina, que tiene, en una realización, un grosor menor que $1 \mu\text{m}$ y un tamaño de poros en el intervalo de la escala nanométrica. Para lograr una alta selectividad, los canales de los poros con los diámetros de poros responsables son cortos, es decir, por debajo de $0,1 \mu\text{m}$. El diámetro de los canales de los poros presenta una variación baja en cuanto al tamaño. La estructura definida de los poros se logra mediante selección de la composición del polímero, la composición y la condición de los medios de precipitación en el fluido central y mediante la condición y composición del entorno circundante de la fibra que sale de la tobera de hilatura.

[0014] La siguiente capa en la membrana de fibra hueca es la segunda capa que adopta la forma de una estructura de esponja y, en una realización de la presente invención, tiene un grosor de aproximadamente entre 1 y $15 \mu\text{m}$, y sirve como soporte para dicha primera capa.

[0015] A continuación, está la tercera capa que adopta la forma de una estructura digitada. Por un lado proporciona estabilidad mecánica; por otro lado, gracias al alto volumen de huecos, presenta una resistencia muy baja de transporte de moléculas a través de la membrana. Durante el proceso, los huecos se llenan con agua, y el agua ofrece una resistencia menor para la difusión y la convección, que una matriz con una estructura llena de esponja que tiene un volumen de huecos menor. Por consiguiente, la tercera capa confiere estabilidad mecánica a la membrana y, en una realización de la presente invención, tiene un grosor de entre 20 y $60 \mu\text{m}$.

[0016] La cuarta capa en esta realización de la presente invención es la capa externa, la cual está caracterizada por una estructura de poros homogénea y abierta con una rugosidad superficial definida. Las aberturas de los poros se encuentran en el intervalo de tamaños de entre $0,5$ y $3 \mu\text{m}$, además el número de poros en la superficie externa está en el intervalo de entre 10.000 y 150.000 poros por mm^2 , por ejemplo, en el intervalo de entre 18.000 y 100.000 poros por mm^2 , o incluso en el intervalo de entre 20.000 y 100.000 poros por mm^2 . En una realización, esta cuarta capa tiene un grosor de aproximadamente entre 1 y $10 \mu\text{m}$.

- [0017] Este diseño de cuatro capas proporciona una alta selectividad, lo cual significa un elevado potencial de separación de moléculas, las cuales son de un tamaño parecido, por ejemplo, para separar albúmina, la cual quedará retenida, con respecto a β_2 -microglobulina y Factor D.
- 5 [0018] La membrana según la presente invención, debido a sus características específicas de preparación y membrana según se ha descrito anteriormente, está caracterizada especialmente por una alta permeabilidad convectiva L_p y una alta permeabilidad difusiva para moléculas pequeñas, tales como, por ejemplo, urea o cloruro (P_{Cl}). La L_p está en el intervalo de entre $50 \cdot 10^{-4}$ y $600 \cdot 10^{-4}$ cm/bar·s, por ejemplo entre 60 y $300 \cdot 10^{-4}$ cm/bar·s, o entre 100 y $180 \cdot 10^{-4}$ cm/bar·s. La permeabilidad de cloruro P_{Cl} está en el intervalo de entre $13 \cdot 10^{-4}$ y $23 \cdot 10^{-4}$ cm/s, por ejemplo, entre $19 \cdot 10^{-4}$ y $22 \cdot 10^{-4}$ cm/s, o entre $13 \cdot 10^{-4}$ y $16 \cdot 10^{-4}$ cm/s. La permeabilidad difusiva se puede determinar de acuerdo con E. Klein, F. Holland, A. Lebeouf, A. Donnaud, J. K. Smith, "Transport and Mechanical Properties of Hemodialysis Hollow Fibers", *Journal of Membrane Science* 1 (1976) 371-396, especialmente páginas 375 a 379.
- 10 [0019] La membrana está caracterizada además por una alta selectividad, es decir, una alta tasa de eliminación para moléculas medias. La diferencia del coeficiente de cribado de la membrana de la invención para la ovoalbúmina (MW = 44 kDa) en solución acuosa y el coeficiente de cribado de la membrana para la albúmina (MW = 66 kDa) en solución acuosa es por lo menos el 50%, por ejemplo por lo menos el 53%, o por lo menos el 56%, o incluso por lo menos el 59%. Los coeficientes de cribado se determinan usando soluciones de proteína en tampón PBS que tiene un pH de 7,2 y mantenido a una temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$.
- 15 [0020] La membrana se puede preparar mediante un proceso de hilatura con inversión de fase en disolvente, que comprende las etapas que se definen en la reivindicación 1.
- 20 [0021] La membrana se puede esterilizar opcionalmente mediante tratamiento con vapor, óxido de etileno o radiación. En una realización, la solución de sal es una solución de cloruro sódico.
- 25 [0022] Sin la intención de imponer limitaciones teóricas, se cree que la sal cristaliza en los poros de la membrana durante el proceso de secado, lo cual conduce a una estructura más abierta con tamaños de poro uniformes. La Figura 1 presenta micrografías electrónicas de barrido de una membrana de la invención. Pueden observarse cristales de sal que están situados en las entradas de los poros de la capa selectiva, es decir, la superficie interna. Se considera que los cristales de sal evitan el encogimiento de los poros durante el proceso de secado y se obtiene una membrana que tiene diámetros de poro más uniformes.
- 30 [0023] En una realización, la solución de hilatura para preparar una membrana según la presente invención comprende entre un 12 y un 16% en peso de polietersulfona como polímero hidrófobo y entre un 3 y un 12% en peso, por ejemplo entre un 5 y un 8% en peso, de PVP, en donde dicha PVP está compuesta por entre un 3 y un 8% en peso, por ejemplo entre un 4 y un 6% en peso, de un componente de PVP de bajo peso molecular (< 100 kDa) y entre un 0 y un 4% en peso, por ejemplo entre un 1 y un 3% en peso, de un componente de PVP de alto peso molecular (≥ 100 kDa). En una realización, la PVP total contenida en la solución de hilatura está compuesta por entre un 22 y un 34% en peso y, en particular, entre un 25 y un 30% en peso de un componente de alto peso molecular (≥ 100 kDa) y entre un 66 y un 78% en peso, en particular, entre un 70 y un 75% en peso de un componente de bajo peso molecular (< 100 kDa). Son ejemplos de PVP de alto y bajo peso molecular, por ejemplo, la PVP K85/K90 y la PVP K30, respectivamente.
- 35 [0024] En una realización particular, la solución polimérica usada en el proceso para preparar la membrana de la presente invención comprende además entre un 66 y un 81% en peso de disolvente y entre un 0 y un 10% en peso, por ejemplo, entre un 0 y un 5% en peso, de aditivos adecuados. Los aditivos adecuados se seleccionan, por ejemplo, del grupo de agua, glicerol y/u otros alcoholes. Se prefiere especialmente agua y la misma está presente en la solución de hilatura en una cantidad de entre el 0 y el 8% en peso, preferentemente en una cantidad de entre el 2 y el 6% en peso. En una realización, el disolvente usado en el proceso se selecciona del grupo compuesto por N-metilpirrolidona (NMP), N-etilpirrolidona, N-octilpirrolidona, dimetilacetamida (DMAC), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), butirólactona y mezclas de dichos disolventes. Se prefiere especialmente la NMP. La solución de hilatura se debería desgasificar y filtrar homogéneamente.
- 40 [0025] El fluido central o líquido central que se usa para preparar la membrana de acuerdo con la invención comprende por lo menos uno de los disolventes antes mencionados y un medio de precipitación seleccionado del grupo de agua, glicerol y otros alcoholes.
- 45 [0026] En ciertas realizaciones, el fluido central comprende adicionalmente otro aditivo para modificar la superficie de la membrana con el fin de incrementar adicionalmente el rendimiento de la misma. En una realización de la invención, la cantidad del aditivo en el fluido central está entre el 0,02 y el 2% en peso, por ejemplo entre el 0,05 y el 0,5% en peso, o entre el 0,05 y el 0,25% en peso, sobre la base del peso total del fluido central.
- 50
- 55
- 60

[0027] Los ejemplos de aditivos adecuados incluyen ácido hialurónico y polímeros zwitteriónicos así como copolímeros de un monómero polimerizable con vinilo que tiene un zwitterión en la molécula y otro monómero polimerizable con vinilo. Los ejemplos de (co)polímeros zwitteriónicos incluyen fosfobetaínas, sulfobetaínas, y carboxibetaínas.

5 **[0028]** Los ejemplos de fosfobetaínas adecuadas incluyen polímeros que comprenden grupos fosforil colina, por ejemplo copolímeros de 2-metacrililoixietilfosforilcolina (MPC) y otros monómeros polimerizables con vinilo, por ejemplo, vinilpiridina, vinilpirrolidona, estireno, o derivados de (met)acrilato como metacrilato de butilo, metacrilato de n-dodecilo, metacrilato de n-octadecilo, metacrilato de bencilo, metacrilato de hidroxipropilo, y metacrilato de (3-trimetoxisilil)propilo. Un ejemplo particular es poli((2-metacrililoixietil-2'-trimetilamonioetil fosfato, sal interna)-co-(metacrilato de hidroxipropilo)-co-(3-(trimetoxisilil propil metacrilato))), por ejemplo en una proporción de aproximadamente 76/18/5. Otro ejemplo particular es poli((2-(metacrililoixietil)-2'-trimetilamonioetil)fosfato, sal interna)-co-(n-dodecilmecacrilato)-co-(3-(trimetoxisilil)propilmetacrilato) –co-(hidroxipropilmetacrilato))), por ejemplo, en una proporción de aproximadamente 23/47/5/25. Otros ejemplos son productos de policondensación de un monómero de diamina que comprende un grupo fosforil colina, y, opcionalmente, otros monómeros de diamina, con un ácido dicarboxílico o sus derivados, por ejemplo copolímeros de 2-(3,5-diaminofenilcarbonilo)etil fosforil colina, 4,4'-diamino-3,3'-dimetildifenilmetano, y cloruro de isoftaloilo, tal como se describe en *Polym. J.*, vol. 39 (2007) 712-721.

20 **[0029]** Los ejemplos de sulfobetaínas adecuadas incluyen sulfobetaínas preparadas a partir de uno o más monómeros seleccionados del grupo compuesto por acrilatos de sulfobetaína, acrilamidas de sulfobetaína, compuestos vinílicos de sulfobetaína, epóxidos de sulfobetaína, y mezclas de los mismos; copolímeros de vinilpirrolidona y metacrilamidopropil dimetilamonio propil sulfobetaína (SPP); copolímeros de vinilpirrolidona y un (met)acrililoalquil dialquil amonio alquil sulfonato; o sulfobetaínas basadas en polivinilpiridinas o polivinilpirrolidona. Un ejemplo particular es poli(3-((2-metacrililoixietil)dimetilamonio)propil-1-sulfonato-co-vinilpirrolidona), un copolímero de vinilpirrolidona y 3-((2-metacrililoixietil)dimetilamonio)propil-1-sulfonato, conocido también como SPE, el cual está disponible comercialmente en Raschig GmbH, 67061 Ludwigshafen, Alemania, con el nombre comercial Ralu[®]Mer SPE. Otro ejemplo particular es un copolímero de vinilpirrolidona y 3-((2-acrililoixietil)dimetilamonio)propil-1-sulfonato, conocido también como SPDA, el cual está disponible comercialmente en Raschig GmbH, con el nombre comercial Ralu[®]Mer SPDA. Otro ejemplo particular es una polivinilpiridina que comprende fracciones de N-propilsulfonato de piridina y N-óxido de piridina.

30 **[0030]** Se pueden preparar carboxibetaínas adecuadas a partir de un o más monómeros seleccionados del grupo compuesto por acrilatos de carboxibetaína, acrilamidas de carboxibetaína, compuestos vinílicos de carboxibetaína, epóxidos de carboxibetaína, y mezclas de los mismos. Otros compuestos de policarboxibetaína adecuados son los productos de la reacción de un poli(vinilpirrolidona-co-vinilimidazol) con un ácido vinilcarboxílico o su derivado, por ejemplo ácido acrílico y sus ésteres, ácido metacrílico y sus ésteres, ácido crotónico y sus ésteres, ácido angélico y sus ésteres, etcétera. Otro ejemplo es el producto de la reacción de un poli(vinilpirrolidona-co-vinilimidazol) con un ácido halocarboxílico o un derivado del mismo. Un ejemplo particular es el producto de la reacción de un poli(vinilpirrolidona-co-vinilimidazol) con ácido acrílico, siendo el poli(vinilpirrolidona-co-vinilimidazol) un copolímero de vinilpirrolidona 50% molar y vinilimidazol 50% molar. Dicho copolímero está disponible comercialmente en BASF SE con el nombre comercial Luvitec[®] VPI 55, por ejemplo, Luvitec[®] VPI 55 K72W o Luvitec[®] VPI 55 K18P.

40 **[0031]** El fluido central comprende en general entre un 40 y un 100% en peso de medio de precipitación y entre un 0 y un 60% en peso de disolvente. En una realización, el fluido central comprende entre un 44 y un 69% en peso de medio de precipitación y entre un 29 y un 54% en peso de disolvente. En una realización particular, el fluido central comprende entre un 49% y un 61% en peso de agua y entre un 37 y un 49% en peso de NMP. En otra realización, el fluido central comprende entre un 53 y un 56% en peso de agua y entre un 44 y un 47% en peso de NMP. El fluido central también se debería desgasificar y filtrar.

50 **[0032]** La viscosidad de la solución polimérica, medida de acuerdo con la DIN EN ISO 1628-1 a 22° C, está habitualmente en el intervalo de entre 3.000 y 15.000 mPa·s, por ejemplo, entre 4.000 y 8.000 mPa·s, o incluso entre 4.900 y 5.900 mPa·s.

55 **[0033]** En una realización del proceso para preparar la membrana de la presente invención, la temperatura de la hilera está entre 50 y 70 °C, por ejemplo, entre 55 y 61 °C, la temperatura del hueco de hilatura (*spinning shaft*) está entre 25 y 65 °C, en particular entre 50 y 60 °C. La distancia entre la abertura de la tobera y el baño de precipitación está entre 30 y 110 cm, en particular entre 45 y 55 cm. El baño de precipitación tiene una temperatura de entre 10 y 80 °C, por ejemplo, entre 20 y 40 °C. En una realización, la velocidad de hilatura está en el intervalo de entre 15 y 100 m/min, en particular entre 25 y 45 m/min.

60 **[0034]** La solución polimérica que sale a través de la abertura de la ranura exterior de la matriz de hilatura está expuesta, por el exterior de la fibra que se precipita, a una mezcla de aire/vapor húmedo que comprende un disolvente en un contenido de entre el 0 y el 10% en peso, en relación con el contenido de agua.

- [0035] La temperatura de la mezcla de aire/vapor húmedo es por lo menos 15 °C, preferentemente por lo menos 30 °C, y como mucho 75 °C, aunque preferentemente no superior a 62 °C. Además, la humedad relativa en la mezcla de aire/vapor húmedo está entre el 60 y el 100%.
- 5 [0036] En otra realización del proceso, la mezcla de aire/vapor húmedo comprende un disolvente en una cantidad de entre el 0 y el 5% en peso, en relación con el contenido de agua. Preferentemente, la mezcla de aire/vapor húmedo comprende un disolvente en una cantidad de entre el 0 y el 3% en peso, en relación con el contenido de agua. El efecto del disolvente en la atmósfera de vapor controlada por temperatura es controlar la velocidad de precipitación de las fibras. Si se utiliza menos disolvente, la superficie externa obtendrá una superficie más densa, y si se usa más disolvente, la superficie externa tendrá una estructura más abierta. Controlando la cantidad de disolvente dentro de la atmósfera de vapor controlada por temperatura que rodea a la membrana en precipitación, se pueden modificar y controlar la cantidad y el tamaño de los poros en la superficie externa de la membrana.
- 10 [0037] En una realización de la invención, el baño de precipitación comprende entre un 85 y un 100% en peso de agua y entre un 0 y un 15% en peso de disolvente, por ejemplo, NMP. En otra realización, el baño de precipitación comprende entre un 90 y un 100% en peso de agua y entre un 0 y un 10% en peso de NMP.
- 15 [0038] A continuación, la membrana se lavará para eliminar componentes residuales y se tratará de manera simultánea o subsiguiente con una solución de sal. En una realización, la membrana en primer lugar se lava en por lo menos un baño de agua y, a continuación, se trata en un baño adicional que contiene la solución de sal. En una realización particular de un proceso continuo para producir la membrana de la invención, en primer lugar la membrana se guía a través de cinco baños de agua y a continuación a través de un sexto baño que contiene una solución de sal.
- 20 [0039] Según la invención, la concentración de la sal en la solución de sal acuosa está en el intervalo de entre el 0,5 y el 12% en peso, preferentemente entre el 0,5 y el 5% en peso. En una realización particular, se usa una solución de sal isotónica.
- 25 [0040] La sal de la solución salina acuosa es preferentemente una sal que es fisiológicamente tolerable. En una realización de la invención, la sal es un álcali o sal alcalinotérrica, por ejemplo, una sal de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. En otra realización, la sal es una sal de cinc o hierro. Son ejemplos de aniones adecuados haluro, por ejemplo, fluoruro, cloruro o bromuro, carbonato, sulfato, fosfato. En una realización, la sal es cloruro de magnesio. En otra realización, la sal es sulfato de sodio. Todavía en otra realización, la sal es cloruro de sodio. En una realización particular, se usa solución salina isotónica.
- 30 [0041] A continuación, la membrana se seca a temperaturas de entre 150 y 280 °C, preferentemente entre 180 y 260 °C. Dicho secado proporcionará una evaporación adecuada de agua y un encogimiento definido de poros. La membrana se puede secar de manera discontinua o continua, denominándose también a esto último "secado en línea". En el proceso de secado en línea, la membrana se alimenta continuamente a un secador. El secado se puede efectuar mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, la membrana se puede secar en un horno de convección o mediante una corriente de aire caliente, por ejemplo, proveniente de una tobera, por contacto con una superficie caliente, o por irradiación, por ejemplo, con radiación de infra-rojos o de micro-ondas.
- 35 [0042] El tratamiento final consiste en enjuagar la membrana en agua a una temperatura de entre 50 y 95 °C, preferentemente entre 80 y 90 °C y un secado subsiguiente a temperaturas de entre 30 y 65 °C, preferentemente entre 55 y 65 °C. Como alternativa, la membrana se puede secar después de la preparación de un haz de membranas.
- 40 [0043] En una realización, la membrana se esteriliza al vapor a temperaturas por encima de 121 °C durante por lo menos 21 minutos.
- 45 [0044] En una realización, la membrana de fibra hueca de la invención tiene un diámetro interno de entre 180 y 250 µm, por ejemplo, entre 186 y 194 µm. El grosor de la pared de la fibra hueca se encuentra habitualmente en el intervalo de entre 10 y 50 µm, por ejemplo, entre 34 y 36 µm.
- 50 [0045] Otro aspecto de la invención es un dispositivo de difusión y/o filtración que comprende la membrana de la invención. Son ejemplos de dichos dispositivos dializadores, hemofiltros, y ultrafiltros. Tales dispositivos están compuestos en general por una cubierta que comprende una sección tubular con tapones extremos que tapan las bocas de la sección tubular. Habitualmente, en la cubierta se dispone un haz de membranas de fibra hueca de tal manera que se proporciona un cierre hermético entre el primer espacio de flujo formado por las cavidades de las fibras y un segundo espacio de flujo que rodea las membranas en el exterior. Se dan a conocer ejemplos de estos dispositivos en los documentos EP 0 844 015 A2, EP 0 305 687 A1, y WO 01/60477 A2, incorporados todos ellos a la presente a título de referencia.
- 55 [0046] Otro aspecto de la invención es el uso de la membrana de la invención en hemodíalisis, hemodiafiltración o hemofiltración de sangre. La membrana de la invención se puede usar para estos fines en lugar de membranas
- 60

convencionales, aunque de una manera similar. Aquellos versados en la técnica deducirán fácilmente el *modus operandi* necesario.

5 [0047] Otro aspecto de la invención es el uso de la membrana de la invención en bioprocesado, fraccionamiento plasmático y la preparación de soluciones de proteína. La membrana de la invención se puede usar para estos fines en lugar de membranas que se utilizan convencionalmente para lo mismo. Aquellos versados en la técnica deducirán fácilmente un *modus operandi* adecuado para la aplicación deseada.

10 [0048] Se entenderá que las características antes mencionadas y las correspondientes que se describen posteriormente en la presente se pueden usar no solamente en la combinación especificada, sino también en otras combinaciones o por sí solas, sin desviarse con respecto al alcance de la presente invención.

15 [0049] A continuación se describirá la presente invención de forma más detallada en los siguientes ejemplos. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino que son meramente una ilustración de realizaciones particulares de la invención.

Métodos analíticos

i) Preparación de haces de membranas

20

[A] Preparación de haces manuales

25 [0050] La preparación del haz de membranas después del proceso de hilatura es necesario para preparar el haz de fibras para las siguientes pruebas de rendimiento. La primera etapa del proceso es cortar los haces de fibras a una longitud definida de 23 cm. La siguiente etapa del proceso consiste en fundir los extremos de las fibras. Un control visual garantiza que todas las fibras están bien fundidas. A continuación, los extremos del haz de fibras se transfieren a un tapón de encapsulado. El tapón de encapsulado se fija mecánicamente y se coloca un tubo de encapsulado sobre los tapones de encapsulado. A continuación, las fibras se encapsulan con poliuretano. Después de que el poliuretano se haya endurecido, el haz de membranas encapsulado se corta a una longitud definida y se almacena en seco antes de ser usado para las diferentes pruebas de rendimiento.

30

[B] Preparación de mini-módulos:

35 [0051] Se preparan mini-módulos [= haces de fibras en un receptáculo] de una manera similar. Los mini-módulos garantizan la protección de las fibras y se usan para la esterilización al vapor con agua residual en la fibra. La fabricación de los mini-módulos difiere en los siguientes puntos:

⇒ El número de fibras requerido se calcula para una superficie efectiva A de 360 cm² según la ecuación (1)

40

$$A = \pi \times d_i \times l \times n \text{ [cm}^2\text{]} \quad (1)$$

con

45

d_i = diámetro interior de la fibra [cm]

n = cantidad de fibras

l = longitud efectiva de la fibra [cm]

⇒ El haz de fibras se corta a una longitud definida de 20 cm

⇒ El haz de fibras se transfiere al receptáculo antes del proceso de fundición

50

⇒ El mini-módulo se coloca en un horno de secado al vacío durante la noche antes del proceso de encapsulado

[C] Preparación de filtros:

55 [0052] El filtro (= dializador) comprende entre aproximadamente 8.000 y 10.000 fibras con un área superficial efectiva de 1,4 m². Un filtro está caracterizado por un receptáculo cilíndrico con dos conectores para el fluido de dializado y tapones aplicados en los dos extremos, cada uno de ellos con un conector de sangre centrado. El proceso de fabricación (después del devanado) se puede dividir en las siguientes etapas principales:

60

⇒ los haces cortados (longitud aproximadamente de 30 cm) se transfieren al receptáculo con una garra especial para haces;

⇒ los dos extremos de los haces se cierran mediante un proceso de cierre

⇒ las fibras se encapsulan en el receptáculo con poliuretano (PUR);

⇒ los extremos se cortan para abrir las fibras;

⇒ los tapones se sueldan a los conectores de sangre usando soldadura por ultrasonidos;

- ⇒ el tratamiento final comprende: enjuague, prueba de integridad, secado final
- ⇒ los filtros se envasan en bolsas estériles y se esterilizan al vapor.

ii) Permeabilidad hidráulica (Lp) de haces manuales y mini-módulos

5

[0053] La permeabilidad hidráulica de un haz de membranas se determina empujando un volumen definido de agua a presión a través del haz de membranas, el cual se ha cerrado herméticamente por un lado, y midiendo el tiempo requerido. La permeabilidad hidráulica se puede calcular a partir de tiempo determinado, el área superficial efectiva de las membranas, la presión aplicada y el volumen de agua empujada a través de la membrana. A partir del número de fibras, la longitud de las fibras así como el diámetro interno de la fibra, se calcula el área superficial efectiva de las membranas. El haz de membranas se debe mojar 30 minutos antes de llevar a cabo la prueba de Lp. Con este fin, el haz de membranas se coloca en una caja que contiene 500 ml de agua ultrapura. Después de 30 minutos, el haz de membranas se transfiere al sistema de prueba. El sistema de prueba consiste en un baño de agua que se mantiene a 37 °C y un dispositivo en el que se puede montar el haz de membranas. La altura del baño de agua debe garantizar que el haz de membranas se sitúa por debajo de la superficie del agua en el dispositivo designado. Para evitar que una fuga de la membrana conduzca a un resultado erróneo de la prueba, debe realizarse con antelación una prueba de integridad del haz de membranas y el sistema de prueba. La prueba de integridad se lleva a cabo empujando aire a través del haz de membranas que está cerrado por un lado del haz. Burbujas de aire indican una fuga del haz de membranas o el dispositivo de prueba. Debe comprobarse si la fuga se debe a un montaje incorrecto del haz de membranas en el dispositivo de prueba o si existe una fuga verdadera de la membrana. El haz de membranas se debe descartar si se detecta una fuga de la membrana. La presión aplicada en la prueba de integridad debe ser por lo menos del mismo valor que la presión aplicada durante la determinación de la permeabilidad hidráulica, con el fin de garantizar que no se puede producir ninguna fuga durante la medición de la permeabilidad hidráulica debido a que la presión aplicada es demasiado alta.

25

iii) Permeabilidad hidráulica (Lp) de filtros

[0054] La permeabilidad hidráulica de un filtro se determina haciendo fluir un volumen definido de agua a través de la membrana y midiendo la presión trans-membrana. Antes de dar inicio a la medición, el filtro se debe llenar totalmente (en el interior de la membrana y el compartimento entre el receptáculo y las membranas) con el fluido de prueba. El aire se elimina dando unos golpecitos suaves. El fluido de prueba, una solución de cloruro sódico en agua pura que tiene una concentración del 0,9% en peso, se calienta a 38 °C, y a continuación se bombea a través de la entrada de sangre del filtro, mientras el conector de salida de sangre y la entrada de la conexión dializada están cerrados. La medición tarda 5 minutos y se calculan valores medios para las presiones. El cálculo de la permeabilidad hidráulica se lleva a cabo tal como se describe en el punto ii).

35

iv) Experimentos de difusión sobre haces manuales

[0055] Se llevan a cabo experimentos de difusión con solución de cloruro isotónica (0,9% en peso), vitamina B12 diluida en fluido de diálisis (100 mg/l) y albúmina en tampón PBS (100 mg/l) para determinar las propiedades de difusión de una membrana. Se coloca un haz manual en una célula de medición. La célula de medición permite el paso de la solución particular en el interior de la fibra hueca. Adicionalmente, la célula de medición se llena completamente con agua y se ajusta un flujo cruzado alto de agua destilada para llevarse los iones particulares que pasan por la sección transversal de la membrana desde el interior de la fibra hueca al exterior. Ajustando las relaciones de presión correctamente, se busca una filtración de cero, de manera que se determinen solamente las propiedades de difusión de la membrana (alcanzando el gradiente de concentración máximo del ion particular entre el interior de la fibra hueca y el entorno de la fibra hueca) y no una combinación de propiedades de difusión y de convección. Se toma una muestra del conjunto reservado (*pool*) en el inicio y se toma una muestra de la fracción retenida después de 10 y 20 minutos. A continuación las muestras de cloruro se titulan con solución de nitrato de plata para determinar la concentración de cloruro. Las muestras de vitamina B12 se analizan fotométricamente y las muestras de albúmina se analizan usando un Auto-analizador (Mira Plus, ABX Diagnostics, Cobas, Roche). A partir de las concentraciones determinadas, el área superficial efectiva de la membrana A y las condiciones del flujo, se puede calcular la permeabilidad P, respectivamente, del cloruro, la vitamina B12, o la albúmina de acuerdo con la siguiente ecuación (2):

$$P_x [10^{-4} \text{ cm/s}] = [Q_B/60/A] * \ln[(C_A - C_D)/C_R] * 10^4 \quad (2)$$

55

con

P = permeabilidad difusiva [cm/s]
 c = concentración [mmol]
 A = superficie efectiva de membrana [cm²] índices:

60

x = sustancia (en este caso: cloruro, vitamina B12 ó albúmina, respectivamente),
 A = concentración de partida (alimentación)

D = dializado
 R = fracción retenida
 Q_B = flujo sanguíneo [ml/min]

5 **v) Selectividad / Coeficiente de cribado (SC) para proteínas de haces manuales, mini-módulos y filtros**

10 **[0056]** La selectividad de una membrana se determina por mediciones del coeficiente de cribado. Con este fin, es de crucial importancia el medio en el cual se disuelve la proteína (en este caso mioglobina de corazón de caballo, MW = 17,5 kDa; ovoalbúmina, MW = 44 kDa; y albúmina, MW = 66 kDa). Los medios usados en este procedimiento de prueba son tampón PBS con un pH de 7,2. En general, el coeficiente de cribado de la molécula particular se obtiene de la manera siguiente: la solución de proteína particular se mantiene a una temperatura de $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ y se bombea bajo condiciones definidas (flujo sanguíneo (Q_B), TMP y velocidad de filtración (UF)) a través del dispositivo de prueba (haces manuales, mini-módulos o filtros). A continuación, se determina la concentración de la proteína en la alimentación (in), en la fracción retenida (r) y en la fracción filtrada (f), y se puede calcular entonces el coeficiente de cribado (SC) de acuerdo con la siguiente ecuación (3):

$$\text{SC} [\%] = 2 * c(f) / [c(\text{in})+c(r)] * 100\% \quad (3)$$

20 **[0057]** Si la concentración de la proteína en la fracción filtrada es cero, se obtiene un coeficiente de cribado de 0%. Si la concentración de la proteína en la fracción filtrada es igual a la concentración de la proteína en la alimentación y la fracción retenida, se obtiene un coeficiente de cribado de 100%.

[A] Coeficiente de cribado en solución acuosa sobre haces manuales y mini-módulos

25 **[0058]** Los experimentos del Coeficiente de Cribado en solución acuosa de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina se llevan a cabo usando dos configuraciones experimentales diferentes con soluciones independientes. En primer lugar, se determina el coeficiente de cribado o bien de la mioglobina o bien de la ovoalbúmina. A continuación se determina el coeficiente de cribado de la albúmina.

30 **[0059]** La concentración de mioglobina u ovoalbúmina, respectivamente, en el tampón PBS es 100 mg/l. La fecha de caducidad de la solución acuosa está entre 4 y 8 semanas. La solución se debe almacenar en el refrigerador. Antes del experimento del Coeficiente de Cribado, se lleva a cabo una prueba de Lp tal como se ha descrito anteriormente. El experimento del coeficiente de cribado para mioglobina u ovoalbúmina, respectivamente, se ejecuta en una sola pasada con condiciones de prueba definidas de la manera siguiente:

35 **[0060]** El caudal intrínseco (J_v en cm/s) y la velocidad de cizalla de la pared (γ en s^{-1}) son fijos mientras que el flujo sanguíneo (Q_B) y la velocidad de filtración (UF) se calculan usando respectivamente las ecuaciones (4) y (5):

$$Q_B [\text{ml} / \text{min}] = \gamma * n * \pi * d_i^3 * 60/32 \quad (4)$$

$$UF [\text{ml} / \text{min}] = J_v * A * 60 \quad (5)$$

con

45 n = cantidad de fibras
 d_i = diámetro interno de la fibra [cm]
 γ = velocidad de cizalla [s^{-1}]
 A = superficie efectiva de la membrana [cm^2]

50 en donde A se calcula de acuerdo con la ecuación (1).

[0061] Cuando se somete a prueba un haz manual o un mini-módulo, la velocidad de cizalla se ajusta a 500 s^{-1} y el caudal intrínseco se define de manera que sea $0,38 * 10^{-04} \text{ cm/s}$.

55 **[0062]** Las primeras muestras se toman después de 15 minutos (conjunto reservado, fracción retenida, y fracción filtrada) y una segunda vez después de 60 min. Al final, el haz de prueba se enjuaga durante algunos minutos con tampón PBS, y a continuación se detiene la prueba.

60 **[0063]** Posteriormente, se lleva a cabo la prueba del SC de albúmina. 60 g de albúmina se disuelven en tampón PBS y el experimento se ejecuta en recirculación, agitándose lentamente la solución de albúmina por medio de un agitador de barra magnética. En la configuración de prueba, el Q_B se calcula de acuerdo con la ecuación (4), se ajusta una TMP fija de 400 mmHg y la UF así como el flujo de la fracción retenida son un resultado de las condiciones de prueba y las propiedades de permeabilidad de la membrana. Después de 15 minutos, el flujo se conmuta a una sola pasada y se toman muestras (conjunto reservado, fracción retenida, fracción filtrada). Después de la prueba de SC, el haz de prueba

se puede enjuagar una vez más con tampón PBS y se puede usar para llevar a cabo una segunda prueba de Lp con el fin de obtener una indicación de la capacidad de adsorción de la membrana para la proteína.

[B] Coeficiente de cribado en solución acuosa en filtro

5

[0064] Por contraposición al punto [A], la medición del coeficiente de cribado de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina en filtros se lleva a cabo con la misma configuración de prueba aunque con soluciones independientes. La solución está en recirculación. La concentración de mioglobina y ovoalbúmina, respectivamente, es 125 mg/l y la concentración de albúmina es 250 mg/l. El caudal intrínseco (J_v en cm/s) y la velocidad de cizalla de la pared (γ en s^{-1}) son fijos mientras que el flujo sanguíneo (Q_B) y la velocidad de filtración (UF) se calculan usando respectivamente las ecuaciones (6) y (5):

10

$$Q_B [\text{ml} / \text{min}] = \gamma * n * \pi * d_i^3 * 60/32 + J_v * A * 30 \quad (6)$$

con

15

$$\gamma = 461 \text{ s}^{-1} \text{ y } J_v = 0,704 * 10^{-04} \text{ cm/s.}$$

[0065] La toma de muestras para las dos sustancias es igual que en el punto [A] con la diferencia de que la segunda muestra se toma después de 30 minutos (no después de 60 minutos).

20

vi) Aclaramiento de urea / vitamina B12 en filtros

[0066] El aclaramiento de urea (MW = 60 Da) y vitamina B12 (MW = 1.355 Da), respectivamente, en filtros se mide en una máquina de diálisis usando solución de diálisis (concentrado de diálisis diluido en agua desgasificada) calentada a $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ fluido de diálisis puro fluye en el compartimento de dializado, y se determina la transferencia de masa desde el lado de la sangre al dializado. Los dos flujos se accionan en una sola pasada. La concentración de partida de urea se ajusta a 1 g/l y la concentración de vitamina B12 se ajusta a 50 mg/l, diluida en el mismo fluido de diálisis. Los siguientes parámetros se ajustan:

25

30

$$\begin{aligned} Q_B &= 400 \text{ ml/min} \\ Q_D &= 500 \text{ ml/min} \\ UF &= 0 \text{ ml/min} \end{aligned}$$

[0067] Las primeras muestras se toman después de 10 minutos y se toman muestras de $Q_{B,in}$, $Q_{B,out}$ así como $Q_{D,out}$ (para verificar el balance de masas).

35

[0068] El aclaramiento CI se puede calcular de acuerdo con la ecuación (7):

40

$$CI = (Q_{B, in} * c_{B, in} - Q_{B, out} * c_{B, out}) / c_{B, in} \quad (7)$$

vii) UF Plasma / Pérdida de proteína en filtros

[0069] Está prueba de rendimiento determina la pérdida de proteína así como la velocidad de filtración para un flujo sanguíneo fijo de plasma en filtros. La concentración de proteína del plasma se ajusta a $60 \text{ g/l} \pm 2 \text{ g/l}$. El plasma debe tener una viscosidad de $1,59 \pm 0,05 \text{ mm}^2/\text{s}$ según se determina mediante un capilar, así como un hematocrito de $30 \pm 1\%$, y se calienta a $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$. Antes de iniciar la prueba, el filtro se enjuaga con solución salina isotónica. A continuación, el plasma se hace re-circular a través del lado de la sangre y comienza la medición. En 10 minutos, se ajustan $Q_B = 300 \text{ ml/min}$ y $TMP = 300 \text{ mmHg}$. Se toman muestras de la fracción filtrada después de 25 minutos y se determina la UF volumétricamente. A continuación, se analiza la concentración de proteína de la fracción filtrada Pct la cual está en relación con la pérdida de proteína.

45

50

Ejemplos

[0070] La viscosidad dinámica η de las soluciones poliméricas se determinó de acuerdo con la DIN ISO 1628-1 a una temperatura de 22°C usando un viscosímetro capilar (ViscoSystem[®] AVS 370, Schott-Geräte GmbH, Mainz, Alemania).

55

Ejemplo 1

[0071] Se preparó una solución polimérica disolviendo polietersulfona (Ultrason[®] 6020, BASF Aktiengesellschaft) y polivinilpirrolidona (K30 y K85, BASF Aktiengesellschaft) y agua destilada en N-metilpirrolidona (NMP). La fracción en peso de los diferentes componentes en la solución de hilatura polimérica era: PES - PVP K85 - PVP K30 - H₂O - NMP = 14 - 2 - 5 - 3 - 76. La viscosidad de la solución polimérica era $4.967 \text{ mPa} \cdot \text{s}$.

60

[0072] La secuencia de adicionar el material polimérico al disolvente, la temperatura y el tiempo de agitación son importantes. Subsiguientemente es necesaria una solución clara sin ninguna turbidez ni burbujas para obtener una morfología y un rendimiento uniformes de la membrana. Las partículas o burbujas en la solución polimérica perturban el proceso de coagulación y pueden conducir a efectos en la estructura de la membrana.

[0073] Para preparar la solución, en primer lugar se llenó con NMP y agua un matraz de tres cuellos con agitador de rastrillo (*finger-paddle agitator*) en el cuello central. La PVP se adicionó a la NMP y se agitó a 50°C hasta que se obtuvo una solución clara homogénea. Finalmente, se adicionó la polietersulfona. La mezcla se agitó a 50°C hasta que se obtuvo una solución altamente viscosa, clara. La solución caliente se enfrió a 20°C y se desgasificó. Para desgasificar completamente la solución, la solución polimérica de alta viscosidad se transfirió a un recipiente de acero inoxidable. Después de transferir la solución al recipiente, el recipiente se cerró de manera ajustada y se aplicó vacío al mismo. La solución se desgasificó a 50 mmHg durante 6 horas. Durante este procedimiento de desgasificación el recipiente se agitó para crear una superficie mayor y un grosor pelicular más fino de la solución polimérica en el recipiente con el fin de mejorar la desgasificación.

[0074] Se preparó un líquido central mezclando agua destilada y N-metilpirrolidona (NMP). La fracción en peso de los dos componentes en el fluido central fue: H₂O –NMP = 55% - 45%.

[0075] La preparación de líquido central se llevó a cabo de la manera siguiente:

- ⇒ Se llenó con agua destilada un matraz de vidrio y la misma se calentó a 50°C;
- ⇒ Se adicionó NMP y la misma se agitó durante aproximadamente 1 hora;
- ⇒ La mezcla clara se transfirió a un recipiente de acero inoxidable;
- ⇒ La mezcla se filtró y desgasificó a 50 mmHg

[0076] Se formó una membrana calentando la solución polimérica a 50°C y haciendo pasar la solución así como el líquido central a través de una matriz de hilatura. La temperatura de la matriz era 55°C y la del hueco de hilatura era 53°C. La membrana de fibra hueca se formó a una velocidad de hilatura de 25 m/min. El capilar líquido que salía de la matriz se dejó pasar a un baño de agua (temperatura ambiente). La distancia entre la matriz y el baño de precipitación era 50 cm. La membrana de fibra hueca formada se guió a través de 5 baños de agua diferentes y un sexto baño adicional con solución de NaCl al 0,9% en peso y a continuación se alimentó a un secador en línea.

[0077] La membrana de fibra hueca, seca, tenía un diámetro interno de 192 µm y un diámetro externo de 262 µm y una estructura de membrana completamente asimétrica. La capa de separación activa de la membrana estaba en el lado interno. La capa de separación activa se define como la capa con los poros más pequeños. Las membranas se devanaron sobre una rueda de devanado y se prepararon mini-módulos con 356 fibras según el método antes descrito.

Membranas no estériles (haces manuales):

[0078] Se midieron las permeabilidades difusivas de cloruro, vitamina B12 y albúmina en solución acuosa sobre haces manuales no estériles (n = 200) según se ha descrito anteriormente. Los resultados se ofrecen en la Tabla 13.

Membranas esterilizadas al vapor (mini-módulos):

[0079] El rendimiento de la membrana se midió sobre mini-módulos esterilizados al vapor (métodos descritos anteriormente). Se sometieron a prueba la permeabilidad hidráulica así como el coeficiente de cribado de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina en solución acuosa. En la Tabla 1 se muestran los resultados así como los datos de comparación del Ejemplo Comparativo 1.

Tabla 1: valor de Lp, SC de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina medidos en solución acuosa.

Membrana	Coeficiente de cribado en solución acuosa [%]					
	Lp	Mioglobina, 17 kD		Ovoalbúmina, 44 kD		Albúmina, 66 kD
	[10 ⁻⁴ cm/bar*s]	15'	60'	15'	60'	15'
Ejemplo Comparativo 1	85,7	94,1	93,0	49,1	31,9	3,4
Ejemplo 1	138,3	92,6	93,0	66,1	58,4	6,4

[0080] La Figura 2 muestra los perfiles de cribado de la membrana del Ejemplo 1 y el Ejemplo Comparativo 1, creados con los coeficientes de cribado medidos después de 15' en solución acuosa de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina, suponiendo que el coeficiente de cribado para una molécula de MW 100 Da es el 100% y el coeficiente de cribado de una molécula de MW 1.000 kDa es el 0%.

Ejemplo 2

[0081] Se produjo una membrana usando una solución polimérica que presenta la misma composición que en el Ejemplo 1 y una viscosidad de 5.371 mPa x s. La preparación de la solución polimérica se efectuó según se ha descrito en el Ejemplo 1. El procedimiento de formación de la membrana se cambió en los siguientes puntos:

Composición de líquido central: H₂O-NMP: 56%-44%;
 Temperatura de la matriz/hueco de hilatura: 57 / 55°C.

5

[0082] La membrana de fibra hueca, seca, tenía un diámetro interno de 192 µm y un diámetro externo de 262 µm y una estructura de membrana completamente asimétrica. La capa de separación activa de la membrana estaba en el lado interno.

10 Membranas no estériles (haces manuales):

[0083] Se midieron las permeabilidades difusivas de cloruro, vitamina B12 y albúmina en solución acuosa sobre haces manuales no estériles (n = 200) según se ha descrito anteriormente. Los resultados se ofrecen en la Tabla 13.

15 Membranas esterilizadas al vapor (mini-módulos):

[0084] El rendimiento de la membrana se midió sobre mini-módulos esterilizados al vapor (métodos descritos anteriormente). Se sometieron a prueba la permeabilidad hidráulica así como el coeficiente de cribado de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina en solución acuosa. En la Tabla 2 se muestran los resultados así como los datos de comparación del Ejemplo Comparativo 1.

20

Tabla 2: valor de Lp, valores de SC de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina medidos en solución acuosa.

Membrana	Coeficiente de cribado en solución acuosa [%]					
	Lp	Mioglobina, 17 kD		Ovoalbúmina, 44 kD		Albúmina, 66 kD
	[10 ⁻⁰⁴ *cm/bar*s]	15'	60'	15'	60'	15'
Ejemplo Comparativo 1	85,7	94,1	93,0	49,1	31,9	3,4
Ejemplo 2	129,5	95,5	94,9	62,0	43,5	5,3

25

[0085] La Figura 3 muestra los perfiles de cribado de la membrana del Ejemplo 2 y el Ejemplo Comparativo 1, creados con los coeficientes de cribado medidos después de 15' en solución acuosa de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina, suponiendo que el coeficiente de cribado para una molécula de MW 100 Da es el 100% y el coeficiente de cribado de una molécula de MW 1.000 kDa es el 0%.

Ejemplo 3

30

[0086] Se produjo una membrana usando una solución polimérica que presenta la misma composición que en el Ejemplo 1 y una viscosidad de 5.371 mPa x s. La preparación de la solución polimérica se efectuó según se ha descrito en el Ejemplo 1. El procedimiento de formación de la membrana se cambió en los siguientes puntos:

Composición de líquido central: H₂O-NMP: 56%-44%;
 Temperatura de la matriz/hueco de hilatura: 59 / 57°C.

35

[0087] La membrana de fibra hueca, seca, tenía un diámetro interno de 192 µm y un diámetro externo de 262 µm y una estructura de membrana completamente asimétrica. La capa de separación activa de la membrana estaba en el lado interno.

40 Membranas no estériles (haces manuales):

[0088] Se midieron las permeabilidades difusivas de cloruro, vitamina B12 y albúmina en solución acuosa sobre haces manuales no estériles (n = 200) según se ha descrito anteriormente. Los resultados se ofrecen en la Tabla 13.

45 Membranas esterilizadas al vapor (mini-módulos):

[0089] El rendimiento de la membrana se midió sobre mini-módulos esterilizados al vapor (métodos descritos anteriormente). Se sometieron a prueba la permeabilidad hidráulica así como el coeficiente de cribado de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina en solución acuosa. En la Tabla 3 se muestran los resultados así como los datos de comparación del Ejemplo Comparativo 1.

50

Tabla 3: valor de Lp, valores de SC de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina medidos en solución acuosa.

Membrana	Coeficiente de cribado en solución acuosa [%]					
	Lp	Mioglobina, 17 kD		Ovoalbúmina, 44 kD		Albúmina, 66 kD
	[10 ⁻⁰⁴ *cm/bar*s]	15'	60'	15'	60'	15'
Ejemplo Comparativo 1	85,7	94,1	93,0	49,1	31,9	3,4
Ejemplo 3	138,2	95,2	96,3	58,8	49,2	5,7

[0090] La Figura 4 muestra los perfiles de cribado de la membrana del Ejemplo 3 y el Ejemplo Comparativo 1, creados con los coeficientes de cribado medidos después de 15' en solución acuosa de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina, suponiendo que el coeficiente de cribado para una molécula de MW 100 Da es el 100% y el coeficiente de cribado de una molécula de MW 1.000 kDa es el 0%.

Ejemplo 4

[0091] Se produjo una membrana usando una solución polimérica que presenta la misma composición que en el Ejemplo 1 y una viscosidad de 5.822 mPa x s. La preparación de la solución polimérica se efectuó según se ha descrito en el Ejemplo 1. El procedimiento de formación de la membrana se cambió en los siguientes puntos:

Composición de líquido central: H₂O-NMP: 56%-44%;
 Velocidad de hilatura: 45 m/min;
 Temperatura de la matriz/hueco de hilatura: 59 / 57°C.

[0092] La membrana de fibra hueca, seca, tenía un diámetro interno de 191 µm y un diámetro externo de 261 µm y una estructura de membrana completamente asimétrica. La capa de separación activa de la membrana estaba en el lado interno.

Membranas no estériles (haces manuales):

[0093] Se midieron las permeabilidades difusivas de cloruro, vitamina B12 y albúmina en solución acuosa sobre haces manuales no estériles (n = 200) según se ha descrito anteriormente. Los resultados se ofrecen en la Tabla 13.

Membranas esterilizadas al vapor (mini-módulos):

[0094] El rendimiento de la membrana se midió sobre mini-módulos esterilizados al vapor (métodos descritos anteriormente). Se sometieron a prueba la permeabilidad hidráulica así como el coeficiente de cribado de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina en solución acuosa. En la Tabla 4 se muestran los resultados así como los datos de comparación del Ejemplo Comparativo 1.

Tabla 4: valor de Lp, valores de SC de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina medidos en solución acuosa.

Membrana	Coeficiente de cribado en solución acuosa [%]					
	Lp	Mioglobina, 17 kD		Ovoalbúmina, 44 kD		Albúmina, 66 kD
	[10 ⁻⁰⁴ *cm/bar*s]	15'	60'	15'	60'	15'
Ejemplo Comparativo 1	85,7	94,1	93,0	49,1	31,9	3,4
Ejemplo 4	177,0	98,1	98,0	61,3	51,5	5,6

[0095] La Figura 5 muestra los perfiles de cribado de la membrana del Ejemplo 4 y el Ejemplo Comparativo 1, creados con los coeficientes de cribado medidos después de 15' en solución acuosa de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina, suponiendo que el coeficiente de cribado para una molécula de MW 100 Da es el 100% y el coeficiente de cribado de una molécula de MW 1.000 kDa es el 0%.

Ejemplos comparativos

Ejemplo comparativo 1

[0096] Se preparó una solución polimérica disolviendo polietersulfona (BASF Ultrason 6020), polivinilpirrolidona (BASF K30 y K85) y agua destilada en N-Metilpirrolidona (NMP). La fracción en peso de los diferentes componentes en la solución de hilatura polimérica era: PES – PVP K85 – PVP K30 – H₂O – NMP: 14 – 2 – 5 – 3 – 76. La viscosidad de la solución polimérica era 5.010 mPa x s.

[0097] Las etapas restantes del proceso se mantuvieron como en el Ejemplo 1. El procedimiento de formación de la membrana se cambió en los siguientes puntos:

Composición de líquido central: H₂O-NMP: 54,5%-45,5%;
 Velocidad de hilatura: 50 m/min.
 Temperatura de la matriz 55 / 53°C

[0098] La membrana se secó en un secador en línea.

5 [0099] La membrana de fibra hueca, secada, tenía un diámetro interno de 190 µm y un diámetro externo de 260 µm y una estructura de membrana completamente asimétrica. La capa de separación activa de la membrana estaba en el lado interno.

Membranas no estériles (haces manuales):

10 [0100] Se midieron las permeabilidades difusivas de cloruro, vitamina B12 y albúmina en solución acuosa sobre haces manuales no estériles (n = 200) según se ha descrito anteriormente. Los resultados se ofrecen en la Tabla 13.

Membranas estériles (mini-módulos):

15 [0101] Se sometieron a prueba los coeficientes de cribado de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina en solución acuosa en mini-módulos esterilizados al vapor (métodos antes descritos). Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: valor de Lp, SC de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina medidos en solución acuosa.

Membrana	Coeficiente de cribado en solución acuosa [%]					
	Lp	Mioglobina, 17 kD		Ovoalbúmina, 44 kD		Albúmina, 66 kD
	[10 ⁻⁰⁴ *cm/bar*s]	15'	60'	15'	60'	15'
Ejemplo Comparativo 1	85,7	94,1	93,0	49,1	31,9	3,4

20 **Ejemplo comparativo 2**

[0102] Se preparó una solución polimérica disolviendo polietersulfona (BASF Ultrason 6020), polivinilpirrolidona (BASF K30 y K85) y agua destilada en N-Metilpirrolidona (NMP). La fracción en peso de los diferentes componentes en la solución de hilatura polimérica era: PES – PVP K85 – PVP K30 – H₂O – NMP: 14 – 2 – 5 – 2 – 77. La viscosidad de la solución polimérica era 5.378 mPa x s.

[0103] Las etapas restantes del proceso se mantuvieron como en el Ejemplo 1. El procedimiento de formación de la membrana se cambió en los siguientes puntos:

Composición de líquido central: H₂O - NMP: 53% - 47%;
 Velocidad de hilatura: 45 m/min;
 Temperatura de la matriz 58 / 54°C;

30 [0104] Las membranas se secaron en un secador en línea.

35 [0105] La membrana de fibra hueca, secada, tenía un diámetro interno de 215 µm y un diámetro externo de 315 µm y una estructura de membrana completamente asimétrica. La capa de separación activa de la membrana estaba en el lado interno.

Membranas no estériles (haces manuales):

40 [0106] Se midieron las permeabilidades difusivas de cloruro, vitamina B12 y albúmina en solución acuosa sobre haces manuales no estériles (n = 200) según se ha descrito anteriormente. Los resultados se ofrecen en la Tabla 13.

Membranas estériles (mini-módulos):

45 [0107] Se sometieron a prueba los coeficientes de cribado de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina en solución acuosa en mini-módulos esterilizados al vapor (métodos antes descritos). Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: valor de Lp, SC de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina medidos en solución acuosa.

Membrana	Coeficiente de cribado en solución acuosa [%]					
	Lp	Mioglobina, 17 kD		Ovoalbúmina, 44 kD		Albúmina, 66 kD
	[10 ⁻⁰⁴ *cm/bar*s]	15'	60'	15'	60'	15'
Ejemplo Comparativo 2	439,3	98,7	98,3	84,9	88,1	37,4

Ejemplo comparativo 3

5 [0108] Se recortaron membranas de un filtro disponible comercialmente Nipro PES-15Sα (Nipro Corp., 3-9-3 Honjo-Kishi, Kitaku, Osaka 531-8510, Japón) y se prepararon mini-módulos que comprendían 337 fibras ($A_{\text{eff}} = 360 \text{ cm}^2$). Las membranas tenían un diámetro interno de 200 μm y una anchura de 40 μm . Las membranas se sometieron a una esterilización gamma.

Membranas estériles (mini-módulos):

10 [0109] Se sometieron a prueba los coeficientes de cribado de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina en solución acuosa usando mini-módulos que comprendían membranas sacadas de un filtro estéril (métodos antes descritos). Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: valor de Lp, SC de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina medidos en solución acuosa.

Membrana	Coeficiente de cribado en solución acuosa [%]					
	Lp	Mioglobina, 17 kD		Ovoalbúmina, 44 kD		Albúmina, 66 kD
	[$10^{-04} \cdot \text{cm}/\text{bar} \cdot \text{s}$]	15'	60'	15'	60'	15'
Ejemplo Comparativo 3	111,2	94,4	95,5	67,4	56,8	19,4

15

Ejemplo comparativo 4

20 [0110] Se recortaron membranas de un filtro disponible comercialmente FX 100 (Fresenius Medical Care AG, 61346 Bad Homburg, Alemania) y se prepararon mini-módulos que comprendían 381 fibras ($A_{\text{eff}} = 360 \text{ cm}^2$). Las membranas tenían un diámetro interno de 177 μm y una anchura de 37 μm .

Membranas estériles (mini-módulos):

25 [0111] Se sometieron a prueba los coeficientes de cribado de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina en solución acuosa usando mini-módulos que comprendían membranas sacadas de un filtro estéril (métodos antes descritos). Los resultados se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: valor de Lp, SC de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina medidos en solución acuosa.

Membrana	Coeficiente de cribado en solución acuosa [%]					
	Lp	Mioglobina, 17 kD		Ovoalbúmina, 44 kD		Albúmina, 66 kD
	[$10^{-04} \cdot \text{cm}/\text{bar} \cdot \text{s}$]	15'	60'	15'	60'	15'
Ejemplo Comparativo 4	27,0	69,6	57,8	7,8	6,7	2,7

30

Ejemplo comparativo 5

35 [0112] Se recortaron membranas de un filtro disponible comercialmente Nipro Sureflux[®] 150 FH GA (Nipro Corp., 3-9-3 Honjo-Kishi, Kitaku, Osaka 531-8510, Japón) y se prepararon mini-módulos que comprendían 368 fibras ($A_{\text{eff}} = 360 \text{ cm}^2$). Las membranas tenían un diámetro interno de 183 μm y una anchura de 17 μm . Las membranas se someten a una esterilización gamma.

Membranas estériles (mini-módulos):

40 [0113] Se sometieron a prueba los coeficientes de cribado de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina en solución acuosa usando mini-módulos que comprendían membranas sacadas de un filtro estéril (métodos antes descritos). Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: valor de Lp, SC de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina medidos en solución acuosa.

Membrana	Coeficiente de cribado en solución acuosa [%]					
	Lp	Mioglobina, 17 kD		Ovoalbúmina, 44 kD		Albúmina, 66 kD
	[$10^{-04} \cdot \text{cm}/\text{bar} \cdot \text{s}$]	15'	60'	15'	60'	15'
Ejemplo Comparativo 5	77,9	93,1	98,1	54,6	51,8	19,6

45

Ejemplo comparativo 6

[0114] Se recortaron membranas de un filtro disponible comercialmente Baxter CA 150G (Baxter S.A., Renal Division, 78310 Maurepas, Francia) y se prepararon mini-módulos que comprendían 455 fibras ($A_{\text{eff}} = 360 \text{ cm}^2$). Las membranas tenían un diámetro interno de 148 μm y una anchura de 12 μm .

50

Membranas estériles (mini-módulos):

5 [0115] Se sometieron a prueba los coeficientes de cribado de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina en solución acuosa usando mini-módulos que comprendían membranas sacadas de un filtro estéril (métodos antes descritos). Los resultados se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: valor de Lp, SC de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina medidos en solución acuosa.

Membrana	Coeficiente de cribado en solución acuosa [%]					
	Lp	Mioglobina, 17 kD		Ovoalbúmina, 44 kD		Albúmina, 66 kD
	[10 ⁻⁰⁴ *cm/bar*s]	15'	60'	15'	60'	15'
Ejemplo Comparativo 6	1,7	4,9	5,3	<1,9*	<1,9*	<0,05*
* por debajo del límite de detección						

Ejemplo comparativo 7

10

[0116] Se recortaron membranas de un filtro disponible comercialmente Baxter Xenium® 210 (Baxter S.A., Renal Division, 78310 Maurepas, Francia) y se prepararon mini-módulos que comprendían 351 fibras ($A_{eff} = 360 \text{ cm}^2$). Las membranas tenían un diámetro interno de 192 μm y una anchura de 34 μm .

15

Membranas estériles (mini-módulos):

[0117] Se sometieron a prueba los coeficientes de cribado de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina en solución acuosa usando mini-módulos que comprendían membranas sacadas de un filtro estéril (métodos antes descritos). Los resultados se muestran en la Tabla 11.

20

Tabla 11: valor de Lp, SC de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina medidos en solución acuosa.

Membrana	Coeficiente de cribado en solución acuosa [%]					
	Lp	Mioglobina, 17 kD		Ovoalbúmina, 44 kD		Albúmina, 66 kD
	[10 ⁻⁰⁴ *cm/bar*s]	15'	60'	15'	60'	15'
Ejemplo Comparativo 7	61,3	64,9	52,4	<21,1*	<21,2*	0,7*
* por debajo del límite de detección						

Ejemplo comparativo 8

25

[0118] Se recortaron membranas de un filtro disponible comercialmente Hospal Nephral® AN69ST (Gambro Industries, 69330 Meyzieu, Francia) después de enjuagar el compartimento de sangre del filtro durante 1 hora mediante recirculación de 1 litro de solución de glicerol (60% peso/peso) a entre 50 y 100 ml/min mientras el compartimento de dializado estaba cerrado (para evitar la ultrafiltración) y el purgado subsiguiente del compartimento de sangre con aire durante 20 minutos. Se prepararon mini-módulos que comprendían 351 fibras ($A_{eff} = 360 \text{ cm}^2$) de acuerdo con el procedimiento de operación normalizado. Las membranas tenían un diámetro interno de 192 μm y una anchura de 38 μm .

30

Membranas estériles (mini-módulos):

35

[0119] Se sometieron a prueba los coeficientes de cribado de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina en solución acuosa usando mini-módulos que comprendían membranas sacadas de un filtro estéril (métodos antes descritos). Los resultados se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12: valor de Lp, SC de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina medidos en solución acuosa.

Membrana	Coeficiente de cribado en solución acuosa [%]					
	Lp	Mioglobina, 17 kD		Ovoalbúmina, 44 kD		Albúmina, 66 kD
	[10 ⁻⁰⁴ *cm/bar*s]	15'	60'	15'	60'	15'
Ejemplo Comparativo 8	5,6	61,0	65,6	<19,9*	<19,3*	9,4*
* por debajo del límite de detección						

40

[0120] La Tabla 13 muestra las permeabilidades difusivas de cloruro, vitamina B12 y albúmina, medidas en solución acuosa sobre haces manuales no estériles ($n = 200$) según se ha descrito anteriormente, para los Ejemplos Comparativos 1 y 2 y los Ejemplos 1 a 4.

45

Tabla 13: Permeabilidades difusivas de cloruro, vitamina B12 y albúmina medidas en solución acuosa.

Ejemplo	Permeabilidad			
	Lp	Cloruro	Vitamina B12	Albúmina
	[10 ⁻⁰⁴ *cm/bar*s]	[10 ⁻⁴ cm/s]	[10 ⁻⁴ cm/s]	[10 ⁻⁴ cm/s]
Ejemplo Comparativo 1	79,4	17,9	4,2	0,1
Ejemplo Comparativo 2	432,7	16,4	4,5	0,7
Ejemplo 1	86,9	18,5	4,5	0,0
Ejemplo 2	79,2	18,7	4,5	0,0
Ejemplo 3	102,8	18,7	4,4	0,1
Ejemplo 4	155,5	18,3	4,6	0,2

5 [0121] La Figura 6 muestra los perfiles de cribado de las membranas de los Ejemplos Comparativos 1 a 4 (parte superior) y 5 a 8 (parte inferior), creados con los coeficientes de cribado medidos después de 15' en solución acuosa de mioglobina, ovoalbúmina y albúmina, suponiendo que el coeficiente de cribado para una molécula de MW 100 Da es del 100% y el coeficiente de cribado de una molécula de MW 1.000 kDa es del 0%.

10 [0122] La Tabla 14 resume los valores de la diferencia del coeficiente de cribado para ovoalbúmina (MW = 44 kDa) y el coeficiente de cribado para albúmina (MW = 66 kDa) en solución acuosa para las membranas de los Ejemplos 1 a 4 y los Ejemplos Comparativos 1 a 8.

Tabla 14: diferencia de los coeficientes de cribado para ovoalbúmina y albúmina en solución acuosa.

Membrana	(SC _{Ov} -SC _{Alb}) [%]
Ejemplo 1	59,7
Ejemplo 2	56,7
Ejemplo 3	53,1
Ejemplo 4	55,7
Ejemplo comparativo 1	45,7
Ejemplo comparativo 2	47,5
Ejemplo comparativo 3	48,0
Ejemplo comparativo 4	5,1
Ejemplo comparativo 5	35,0
Ejemplo comparativo 6	1,8
Ejemplo comparativo 7	20,4
Ejemplo comparativo 8	10,5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Proceso para preparar una membrana de fibra hueca, asimétrica y de permeabilidad selectiva, en donde la diferencia del coeficiente de cribado de la membrana para ovoalbúmina en solución acuosa y el coeficiente de cribado de la membrana para albúmina en solución acuosa es por lo menos el 50%, que comprende las etapas de
- 10 a) disolver por lo menos un polímero formador de membrana que comprende por lo menos un polímero hidrófobo seleccionado del grupo compuesto por polisulfonas, polietersulfonas, poliamidas y poliacrilonitrilos; y un polímero hidrófilo que comprende polivinilpirrolidona; en por lo menos un disolvente para formar una solución polimérica;
- b) extruir dicha solución polimérica a través de una ranura anular exterior de una tobera con dos aberturas concéntricas;
- 15 c) extruir un fluido central a través de la abertura interna de la tobera; y después de esto
- d) lavar la membrana obtenida, secar dicha membrana y, opcionalmente, esterilizar dicha membrana;
- caracterizado por que la membrana se trata con una solución salina que contiene entre un 0,5 y un 12% en peso de la sal antes de la etapa de secado; y en donde la sal cristaliza en los poros de la membrana durante el proceso de secado.
- 20 2. Proceso de la reivindicación 1, en el que la membrana se esteriliza mediante tratamiento con vapor, óxido de etileno, o radiación.
3. Proceso de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que la sal es un álcali o sal alcalinotérrica.
- 25 4. Proceso de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que la sal es una sal de cinc o hierro.
5. Proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la sal es un haluro, carbonato, sulfato o fosfato.
6. Proceso de la reivindicación 5, en el que la sal es cloruro de magnesio.
- 30 7. Proceso de la reivindicación 5, en el que la sal es sulfato de sodio.
8. Proceso de la reivindicación 5, en el que la sal es cloruro de sodio.
- 35 9. Proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la membrana se seca a temperaturas de entre 150°C y 280°C.
- 40 10. Proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la membrana se enjuaga en agua a una temperatura de entre 50 y 95°C después de la etapa de secado; y posteriormente se seca a temperaturas de entre 30 y 65°C.
- 45 11. Membrana de fibra hueca, asimétrica y de permeabilidad selectiva, en la que la diferencia del coeficiente de cribado de la membrana para ovoalbúmina en solución acuosa y el coeficiente de cribado de la membrana para albúmina en solución acuosa es por lo menos el 50%, obtenida mediante el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Dispositivo de difusión y/o filtración que comprende una membrana según la reivindicación 11, o una membrana preparada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 50 13. Uso de una membrana según la reivindicación 11, o preparada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en hemodiálisis, hemodiafiltración, o hemofiltración de sangre.
14. Uso de una membrana según la reivindicación 11, o preparada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en bioprocesado; fraccionamiento plasmático; o la preparación de soluciones de proteína.
- 55

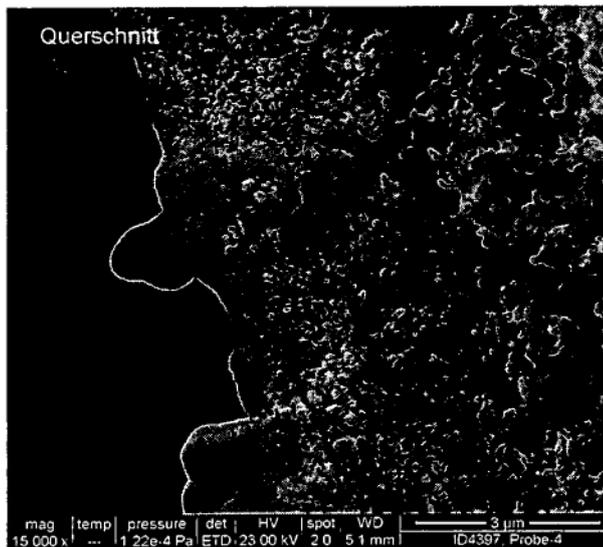
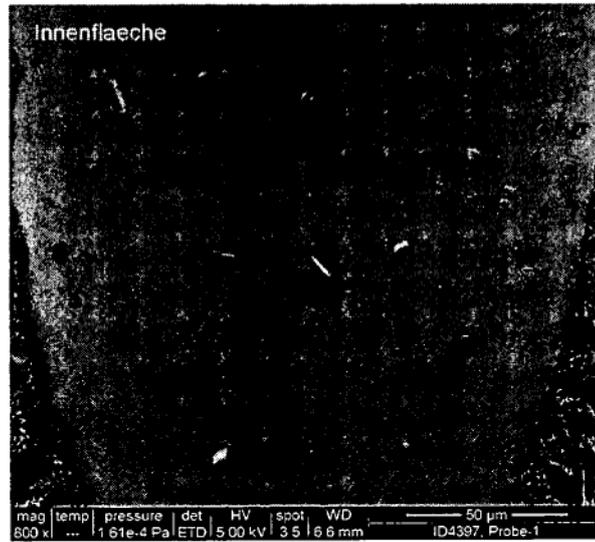


Figura 1

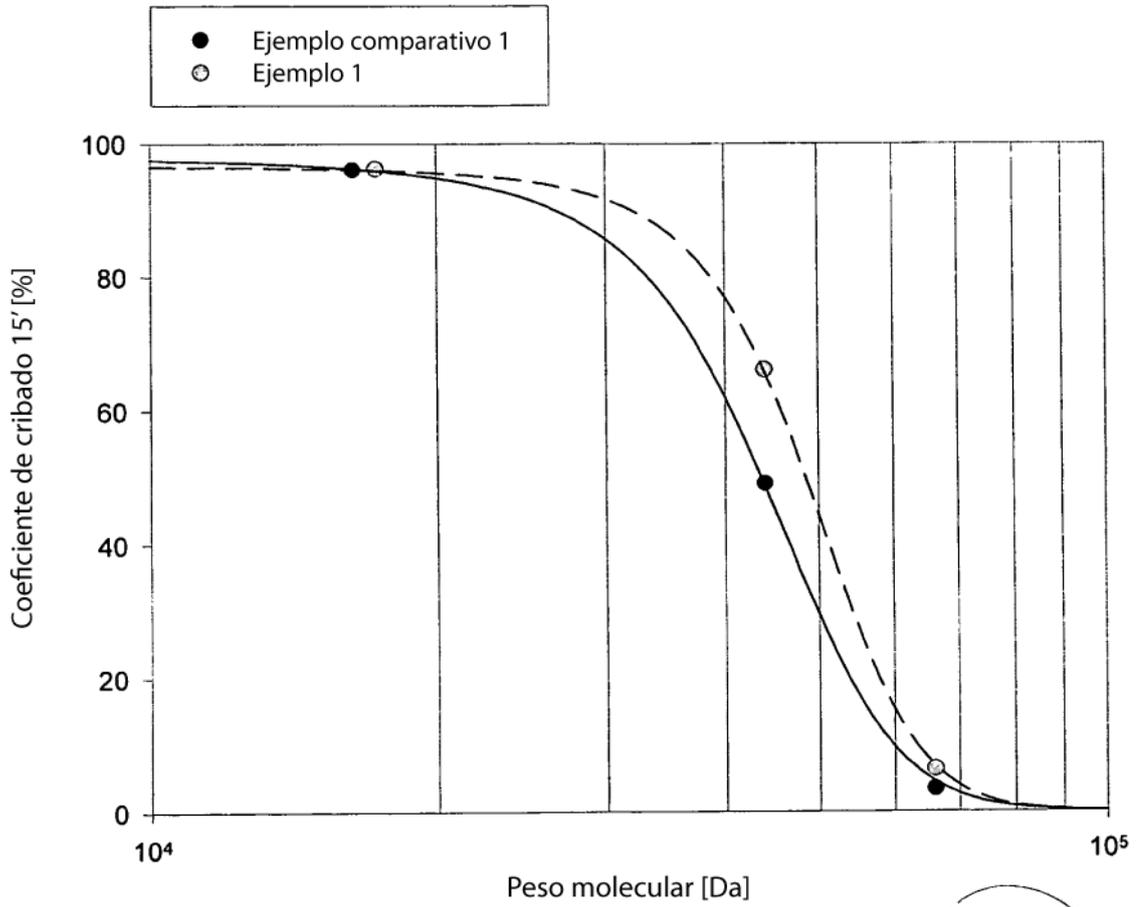


Figura 2

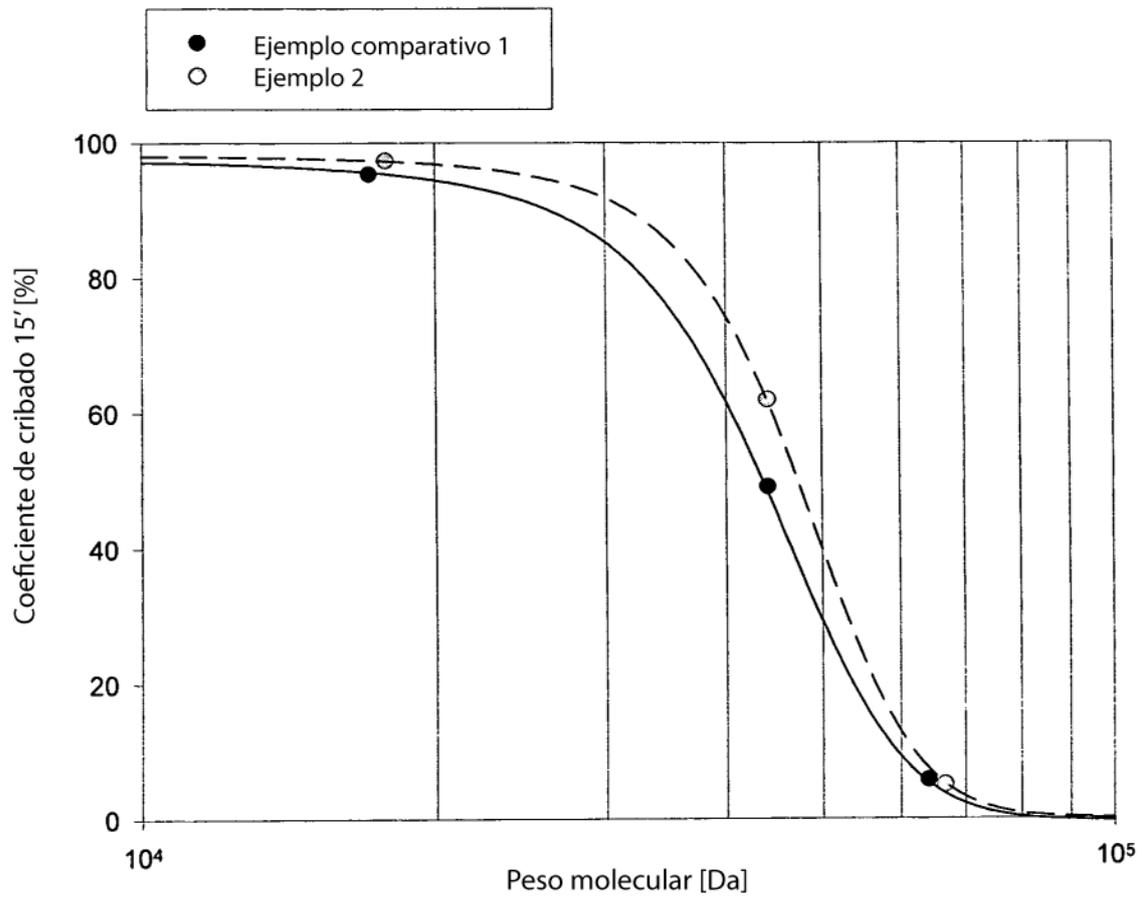


Figura 3

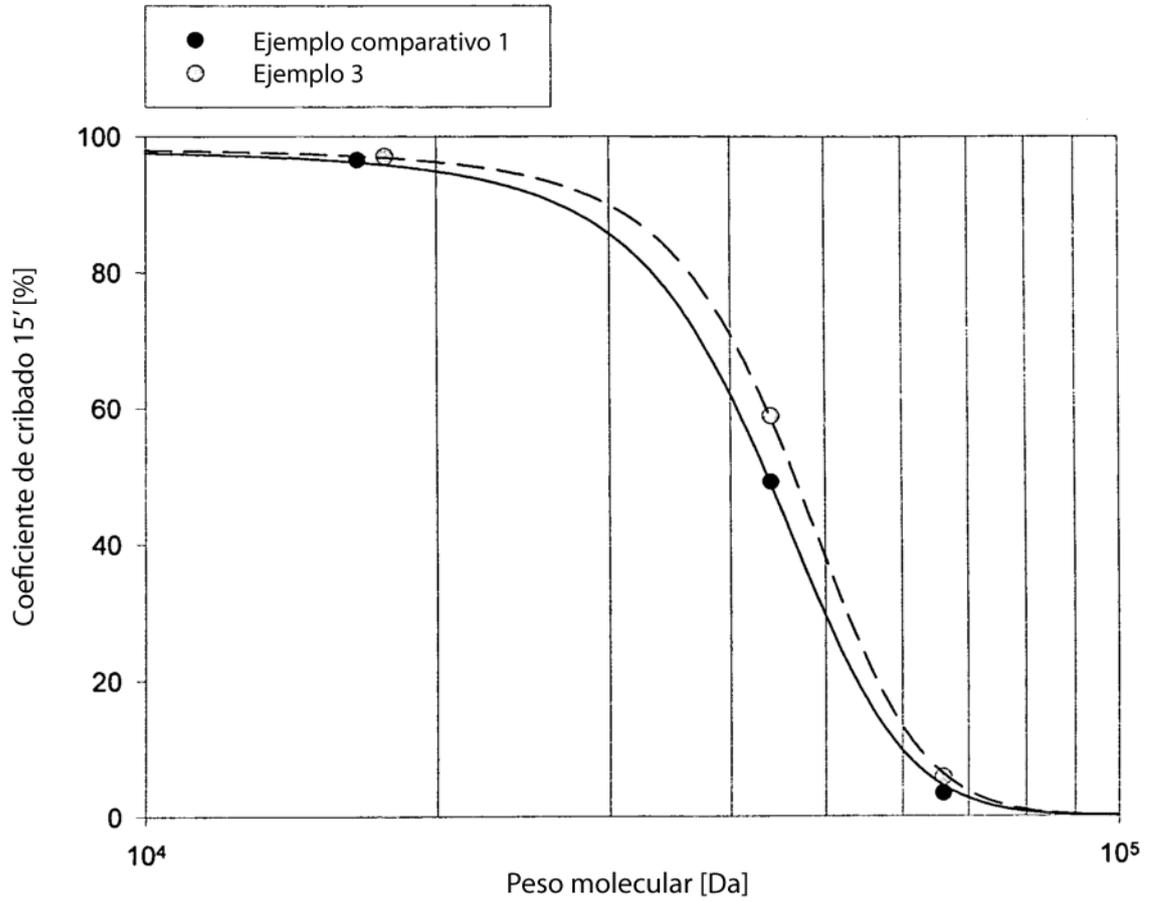


Figura 4

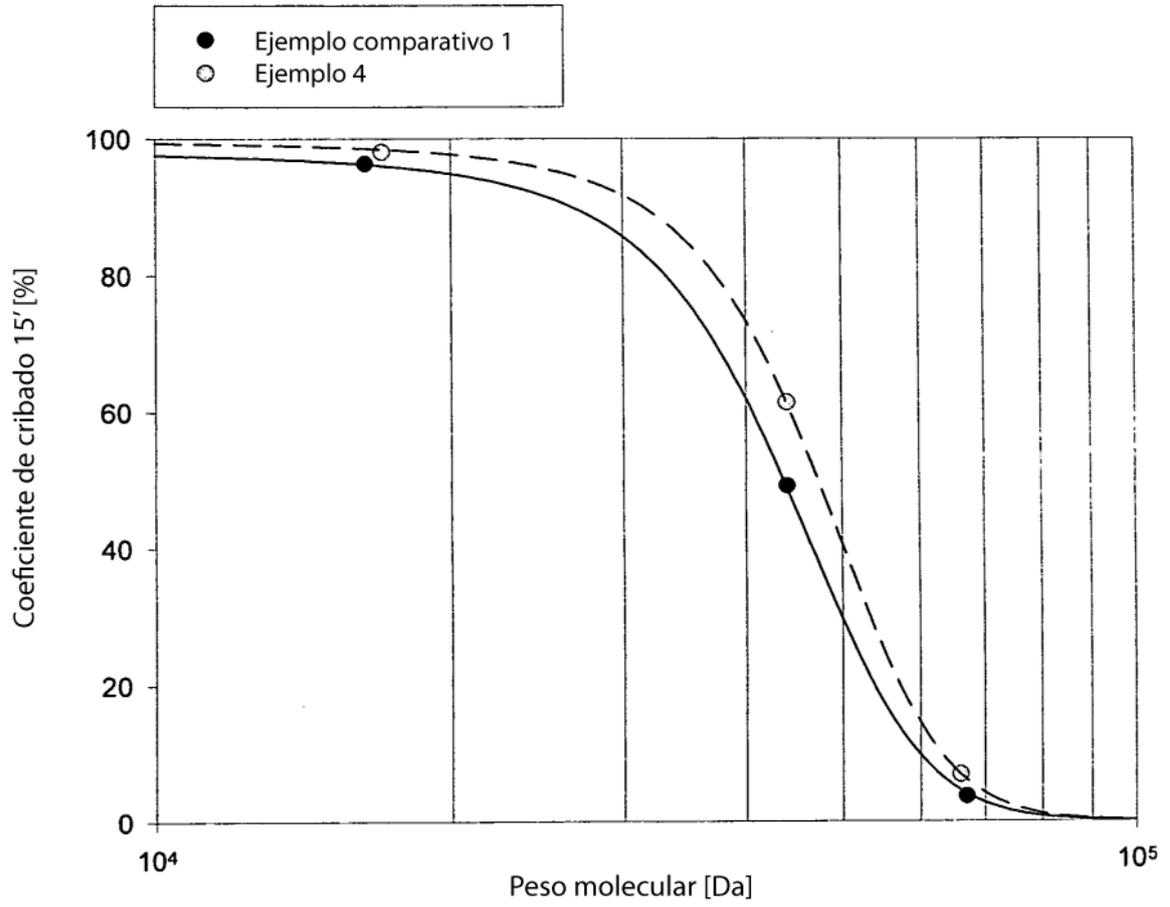


Figura 5

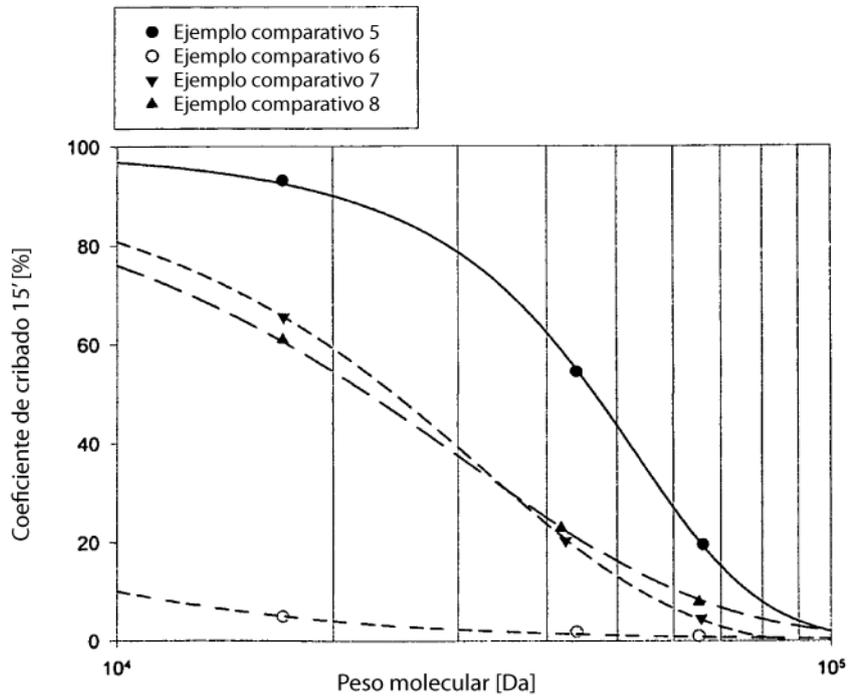
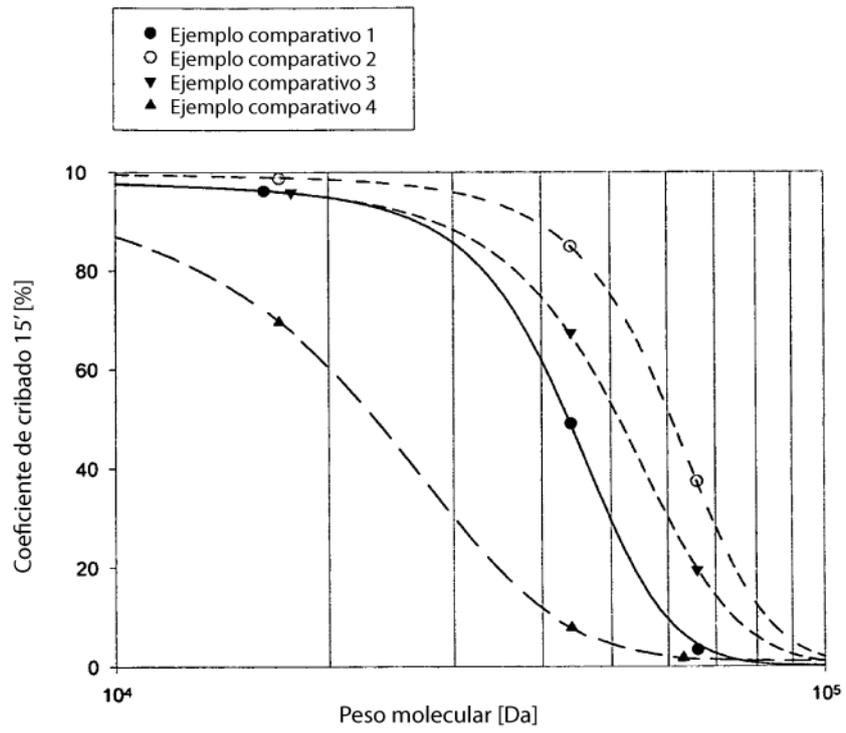


Figura 6