

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 565**

51 Int. Cl.:

B01D 69/02 (2006.01)

B01D 69/06 (2006.01)

B01D 69/08 (2006.01)

A61M 1/16 (2006.01)

B01D 67/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2008 E 08854177 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2231313**

54 Título: **Membrana de polímero con múltiples zonas y dializador**

30 Prioridad:

30.11.2007 US 948754

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

25.04.2016

73 Titular/es:

**BAXTER INTERNATIONAL INC. (50.0%)
One Baxter Parkway
Deerfield, IL 60015-4633, US y
BAXTER HEALTHCARE SA (50.0%)**

72 Inventor/es:

STERNBERG, SHMUEL

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 567 565 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

Membrana de polímero con múltiples zonas y dializador

Antecedentes

5 La presente invención se refiere en general a procedimientos de separación. Más específicamente, la presente invención se refiere a membranas de separación para su uso en tratamientos médicos con fluidos, tales como el tratamiento de insuficiencia renal y la eliminación de líquido de personas cuyos riñones no funcionan bien.

10 La hemodiálisis utiliza en general la difusión para eliminar las sustancias de desecho de la sangre de un paciente. Un gradiente difusivo que se produce a través del dializador semipermeable entre la sangre y una solución de electrolitos llamada dializado provoca la difusión. La hemofiltración es una terapia alternativa de sustitución renal basada en una diferencia en la presión y por consiguiente un transporte convectivo de toxinas desde la sangre del paciente. Esta terapia se realiza añadiendo un líquido de sustitución o reposición al circuito extracorpóreo durante el tratamiento (generalmente de diez a noventa litros de dicho líquido). Este líquido de sustitución y el líquido acumulado por el paciente entre los tratamientos se ultrafiltra en el transcurso del tratamiento de hemofiltración, proporcionando un mecanismo de transporte por convección que resulta particularmente beneficioso para eliminar moléculas medias y grandes (en hemodiálisis existe una pequeña cantidad de residuos eliminados junto con el líquido adquirido entre sesiones de diálisis, no obstante, el arrastre de soluto a partir de la eliminación de ese ultrafiltrado no es suficiente para proporcionar una depuración convectiva).

15 La hemodiafiltración es una técnica de tratamiento que combina las depuraciones convectiva y difusiva. La hemodiafiltración emplea un dializado para que fluya a través de un dializador, similar a la hemodiálisis convencional, proporcionando una depuración difusiva. Además, se suministra una solución de sustitución directamente al circuito extracorpóreo, produciendo una depuración convectiva.

20 La hemodiálisis domiciliaria ha disminuido en los últimos veinte años por el aumento de los costos, aunque la cobertura del reembolso o de seguro no ha aumentado, a pesar de que los resultados clínicos de esta técnica son más interesantes que la hemodiálisis convencional. Uno de los inconvenientes de la hemodiálisis domiciliaria es la necesidad de un tratamiento destinado de agua, que incluye el equipo, la conexión de agua y el drenaje. Instalar y utilizar estos componentes es una tarea difícil e incómoda que puede requerir la modificación del domicilio del paciente. Aun así, resultan ventajosos los tratamientos diarios de hemodiálisis frente a las visitas bi o trisemanales a un centro de tratamiento.

25 El documento GB-2.230.205 desvela un elemento de filtro tubular que comprende una red de material de filtro cuyas propiedades de filtrado varían en una dirección de flujo radial. El tamaño de los poros de la red varía en la dirección radial.

30 El documento WO 2005/047857 desvela un material compuesto poroso que comprende un primer y segundo material polimérico con poros de diferentes tamaños.

35 En particular, un paciente que recibe tratamientos más frecuentes elimina más toxinas y sustancias de desecho que un paciente que recibe tratamientos con menos frecuencia pero tal vez tratamientos más extensos, lo que conlleva a una persona más saludable, más dinámica. Es necesaria una mejor manera para limpiar la sangre de un paciente de moléculas pequeñas e incluso medias, una mejor manera que podría implicar una combinación de un transporte convectivo y difusivo conocido y fiable de las moléculas pequeñas y medianas por medio de las membranas de diálisis.

40 Sumario

La presente invención proporciona un procedimiento para la fabricación de una membrana semipermeable según la reivindicación 1, un procedimiento de fabricación de un dializador según la reivindicación 7 y una membrana de polímero según la reivindicación 8.

45 Las realizaciones de la invención proporcionan un filtro de fibra hueca, muy útil para los procedimientos de separación, tales como los procedimientos de diálisis, incluyendo hemodiálisis y hemodiálisis domiciliaria. Las fibras poseen poros de tamaños diferentes en dos partes diferentes de la fibra, tales como un tamaño mayor de poro en una parte y un tamaño menor de poro en otra parte. Esta diferencia de tamaño permite que las diferentes moléculas o especies de tamaños diferentes presenten diferentes velocidades de permeación a través de las dos partes diferentes. Las realizaciones de la invención no requieren ser fibras huecas largas, aunque también pueden encontrarse en forma de membranas de lámina, tales como cuadradas o rectangulares. Los filtros de la membrana de lámina con áreas con al menos dos tamaños de poros pueden ser tan útiles como los filtros de fibra hueca. Dichos filtros de membrana de lámina pueden enrollarse asimismo en forma de espiral para fabricar un separador enrollado en espiral. Obviamente, el separador enrollado en espiral también incluirá componentes adicionales, tales como espaciadores o separadores, al igual que otros separadores fabricados de membranas de lámina o de membranas de fibra hueca pueden tener también componentes adicionales.

En una realización, el procedimiento comprende además: la exposición de una segunda parte separada longitudinalmente de la membrana a una segunda temperatura, la segunda parte separada longitudinalmente de la membrana es inferior a la longitud longitudinal total de la membrana e inferior o igual a la primera parte separada longitudinalmente, la segunda temperatura es superior a la primera temperatura, en la que la membrana forma una

5 tercera pluralidad de poros en la segunda parte separada longitudinalmente de la membrana calentada a la segunda temperatura, siendo un tamaño de los poros de la tercera pluralidad más pequeño que un tamaño de los poros de la segunda pluralidad

En una realización, la etapa de exposición de la segunda parte separada longitudinalmente de la membrana a la segunda temperatura se realiza eliminando la membrana del primer entorno e inmergiendo la segunda parte separada longitudinalmente de la membrana, la segunda parte separada longitudinalmente es diferente de la primera parte separada longitudinalmente total, en un segundo entorno a la segunda temperatura, lo que resulta en un intervalo de tamaños de poros que oscilan del tamaño de poro formado en la primera temperatura a un tamaño de poros formado en la segunda temperatura

10

Otra realización es una membrana de polímero con múltiples zonas para hemodiálisis.

15 Se describen en el presente documento características y ventajas adicionales, y resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las figuras.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es una vista despiezada de un dializador con membranas con múltiples zonas porosas;

Las Figuras 2-3 son vistas más próximas de realizaciones de la membrana con múltiples zonas porosas;

20 Las Figuras 4-5 son diagramas de flujo de dos procedimientos de fabricación de membranas porosas;

La Figura 6 es un diagrama de flujo que representa un procedimiento para utilizar membranas con múltiples zonas para hemodiálisis; y

La Figura 7 es una vista en perspectiva de un dispositivo de procesamiento de separación enrollado de forma radial.

Descripción detallada

Las primeras técnicas para producir membranas semipermeables para los procedimientos de separación utilizaban técnicas de fundición en moldes o placas diferentes, descritas en las patentes de Estados Unidos n.º 3.133.132 y 3.344.214. En general, las membranas de fibra hueca de separación se fabrican actualmente mediante técnicas más eficaces que utilizan un procedimiento de hilado para producir una fibra hueca con una forma generalmente tubular.

30 Por ejemplo, el procedimiento de Lipps para fibras huecas celulósicas de diacetato de celulosa y un plastificante se desvela en la patente de Estados Unidos n.º 3.546.209. En otro ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4.276.173 desvela las mezclas de hilado por fusión de acetato de celulosa, glicerina, y polietilenglicol (PEG) para formar fibras capilares huecas. Tras enfriarse, generalmente a 0 °C, se utiliza agua para lixiviar la glicerina y el polietilenglicol. El procedimiento de cupramonio, descrito en la patente de Estados Unidos n.º 4.933.084, se conoce adecuadamente y proporciona fibras huecas para diálisis en diversas formas transversales, incluyendo circular, elíptica, polígonos redondeados, tales como triángulos y cuadrados redondeados, formas renales, y otras formas. Las dimensiones de las fibras acabadas incluyen grosores de la pared de aproximadamente 10-20 micrómetros, diámetros internos (eje transversal) de 150 a 200 micrómetros, y eje longitudinal de 250 micrómetros a 350 micrómetros. Un ejemplo es una forma elíptica con un grosor de la pared de aproximadamente 17 micrómetros y dimensiones internas para los ejes longitudinal y transversal de 290 y 160 micrómetros, respectivamente. Todas estas membranas son unitarias, es decir, sin costuras o fabricadas como un continuo, es decir, un tubo continuo de polímero formado por un procedimiento de hilado en el que una fundición de polímeros u otra solución o mezcla se bombea a través de una o más boquillas con aire u otro gas en el centro para evitar el colapso del tubo. Las membranas también pueden fabricarse por cualquier otro procedimiento apto para formar una membrana unitaria o continua.

45 Las membranas de fibra hueca no se limitan a materiales celulósicos, y los procedimientos de hilado en húmedo pueden emplearse para formar membranas de fibra hueca a partir de muchas otras composiciones. Como se desvela en la patente de Estados Unidos n.º 5.656.372, otros materiales adecuados incluyen polímeros termoplásticos, polímeros termofraguantes, geles, e hidrogeles. Los materiales específicos que pueden utilizarse, además de materiales celulósicos, incluyen copolímeros acrílicos, fluoruro de polivinilideno, isocianatos de poliuretano, alginatos, polisulfonas, alcoholes polivinílicos, poliacrilonitrilos, y sus mezclas. Aunque el material que forma la membrana puede ser una masa fundida, resulta preferente una solución. Los disolventes adecuados para su uso en la formación de la solución incluyen disolventes orgánicos solubles en agua, tales como dimetilacetamida, dimetilformamida, acetona, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, acetonitrilo, y sus mezclas, así como otros disolventes tales como hexano, éter dietílico, cloruro de metileno, y sus mezclas.

55 Las propiedades de las membranas incluyen debidamente una elevada velocidad de transferencia o permeabilidad, así como la selectividad a la que atraviesa la membrana. La selectividad se expresa a veces como el peso molecular de corte (PMC), es decir, el peso o el tamaño molecular de las moléculas que la membrana permitirá atravesar. Una membrana con un elevado PMC presentará poros de mayor tamaño y será menos selectiva, permitiendo atravesar

las moléculas de mayor tamaño. Por ejemplo, es deseable permitir que la mayoría de las moléculas de beta-2-microglobulina (PM de aproximadamente 11.600 a 11.800 Da) atraviesen, al tiempo que casi no se permite que pase seroalbúmina (PM de aproximadamente 66.400 Da) de la sangre del paciente a través de la membrana y en el dializado. Una membrana con un PMC inferior presenta poros de menor tamaño y es más selectiva, o selectivamente permeable, permitiendo que solo las moléculas de menor tamaño, moléculas con un peso molecular inferior, atraviesen. Las membranas o fibras huecas discutidas en el presente documento son semipermeables, debido a que sus tamaños de poro permiten que solo las moléculas o especies de determinados tamaños o formas atraviesen. Sin embargo, tales membranas se denominan más fácilmente como permeables, en lugar de semipermeables, a diferencia de las sustancias sólidas, tales como una lámina metálica sólida, por medio de las cuales nada puede permear. Por consiguiente, como se utiliza en el presente documento, las membranas permeables o semipermeables permiten que especies o moléculas seleccionadas atraviesen, en función del tamaño particular del poro y la especie o molécula particular que intenta pasar.

Un ejemplo de fibras de acetato de celulosa con diversos tamaño de poros se hallan en la literatura, *Effect of Dialyzer Membrane Pore Size on Plasma Homocysteine Levels in Haemodialysis Patients*, An S. De Vriese y col., *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 18, págs. 2596-2600 (2003). Este artículo desvela tres fibras diferentes de acetato disponibles comercialmente, todas ellas con un diámetro interno de aproximadamente 200 micrómetros y un grosor de la pared de aproximadamente 15 micrómetros. Las tres fibras presentaban tamaños de poros de 5,0 nm, 7,0 nm, y 7,8 nm, respectivamente y, una relación de poros abiertos de 63, 70 y 84 por ciento. Los coeficientes de cribado de beta-2-microglobulina eran 0,36, 0,88 y una unidad, respectivamente. El coeficiente de ultrafiltración de los tres era, 12,8, 29,8, y 66,9 ml/h/mm de Hg, respectivamente. Estos datos demuestran el intervalo apropiado de tamaños de poros y también demuestran que el tamaño de los poros afecta a la eliminación de toxinas de la sangre, incluyendo beta-2-microglobulina. Además, las membranas con los poros de mayor tamaño eran eficaces en reducir los niveles de homocisteína plasmática en sangre, mientras no pasen cantidades excesivas de seroalbúmina. Los niveles elevados de homocisteína plasmática en sangre pueden ser un factor de enfermedad cardiovascular, incluyendo hipertensión y ataques cardíacos. Resulta evidentemente deseable que una membrana de diálisis incluya al menos algunos poros de mayor tamaño, al menos con el fin de reducir la homocisteína en sangre.

La polivinilpirrolidona (PVP) puede emplearse igualmente en la fabricación de membranas de fibra hueca de polietersulfona (PES). PES se abrevia a veces de forma incorrecta como "polisulfona". Asimismo pueden fabricarse membranas adecuadas de poliariletersulfona. Un estudio halló que las membranas ideales de fibra hueca se prepararon a partir de soluciones de PES/PVP (18 partes con respecto a 3 partes o 18 partes con respecto a 6 partes, en peso, respectivamente), en N,N-dimetilacetamida. Véase *Characterization of Polyethersulfone Hemodialysis Membrane by Ultrafiltration and Atomic Force Microscopy*, de Jalal Barzin y col., *J. Membrane Science*, v. 237, ediciones 1-2, 1 de julio de 2004, págs. 77-85. Una vez creadas las fibras por hilado, se trataron o en agua caliente a 95 °C durante 30 minutos o en aire a 150 °C durante 5 minutos. Las fibras sin tratar presentaban diámetros de poros de aproximadamente 12-16 nm. Las fibras tratadas en agua a 95 °C durante 30 minutos presentaban tamaños de poros de aproximadamente 15-19 nm. Este aumento se explica probablemente por la simple eliminación de disolvente y la compleción de la polimerización. Un conjunto diferente de membranas se calentó en aire a 150 °C durante 5 minutos, y se determinó presentar poros con diámetros de 3,1-3,8 nm, lo que indica un PMC muy inferior.

Las fibras de polivinilideno fluoruro (PVDF) también pueden prepararse por procedimientos de hilado y tratamiento, descritos en la patente de Estados Unidos n.º 5.013.339. Las fibras se preparan al hilar una mezcla de polímero de PVDF, acetato o acetatos de glicerol, y opcionalmente, glicerol. El acetato de glicerol puede ser monoacetato, diacetato, triacetato, o sus mezclas. Se prepararon fibras de membrana aptas para diálisis. Una vez hiladas las fibras, se enfriaron o coagularon en un líquido, tal como agua, en uno o más de los acetatos de glicerol, o en glicerol, a una temperatura constante durante menos de aproximadamente 30 segundos. Las membranas se secan a continuación. El grosor de la pared varió de 10 a 30 micrómetros, con un diámetro externo de aproximadamente 175 a 300 micrómetros.

Una forma para modificar el tamaño de poros y en consecuencia el PMC es añadir bloqueadores de poros durante el procesamiento. Como ya se ha señalado en la patente de Estados Unidos n.º 4.239.714, esta técnica añade agentes bloqueadores de poros de peso molecular particular, tales como proteínas y enzimas. El procedimiento implica fabricar una membrana porosa y rellenar los poros con un líquido volátil, tal como alcoholes, ésteres, cetonas y sustancias aromáticas. El líquido volátil se evapora entonces parcialmente para formar huecos en las entradas a los poros. Una solución concentrada del material bloqueador de poros se aplica pues a los poros. El material bloqueador de poros es insoluble en el líquido volátil y se configura para producir poros del tamaño deseado. A continuación se elimina el exceso del agente bloqueador de poros y el resto se fija en su posición mediante curado, reticulación, u otra técnica. Esta técnica resulta obviamente muy cara y tediosa. Otros procedimientos también intentan influir en el tamaño de los poros utilizando disolventes, tales como en las patentes de Estados Unidos n.º 4.430.278 y 5.120.594.

Como se ha mencionado previamente, las membranas de fibra hueca para diálisis se fabrican normalmente por hilado a una temperatura, se forman, y después se coagulan y se secan. Las realizaciones de la presente invención utilizan variantes de temperatura como forma de inducir PMC en diferentes zonas en una etapa final de fabricación. Por ejemplo, una fibra puede fabricarse mediante cualquiera de los procedimientos descritos previamente, finalizando con la inmersión en un baño de agua helada a 0 °C. Como ya se ha señalado, esto producirá una

membrana con un diámetro externo, un diámetro interno, y un tamaño de poros determinados. La fibra se inmerge a continuación de forma parcial en un baño caliente, tal como un baño caliente a 60 °C o 95 °C, u otra temperatura adecuada. Por ejemplo, las fibras de acetato de celulosa fabricadas según las patentes de Estados Unidos n.º 3.133.132 o 3.344.214, y tratadas a aproximadamente 77-83 °C, son capaces de retener sal. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que el tratamiento térmico adicional consolida el polímero y provoca que los poros o las áreas abiertas se consoliden y se reduzcan. Por consiguiente, una membrana formada a una primera temperatura más fría presentará un PMC más elevado y permitirá que las moléculas de mayor tamaño atraviesen sus poros de mayor tamaño. Una parte de la membrana tratada a una temperatura superior presentará entonces poros de menor tamaño y un PMC inferior. Conviene destacar también que las dos zonas del baño caliente han de exponerse a una temperatura superior a la temperatura de uso contemplado de la membrana, tal como el uso de la temperatura corporal, 37 °C, para hemodiálisis. Si no, la membrana se expondrá a esta temperatura más elevada durante su uso, y entonces se producirá la consolidación aunque la membrana se encuentre en uso, es decir, todos los poros se reducirán o consolidarán al tamaño de poros comparable a la temperatura particular.

Una realización de una membrana formada por un procedimiento de este tipo, y un dializador que utiliza tales membranas, se representa en las Figs. 1-2. El dializador 10 incluye una carcasa 11, con entrada para el dializado y orificios de salida 11b, 11a. El tapón de entrada 12 incluye un orificio de entrada 12a y el tapón de salida 14 incluye un orificio de salida 14a. El dializador incluye una pluralidad de membranas 18 que se sellan a las placas tubulares 16a, 16b en ambos extremos de las membranas. La sangre entra y sale del dializador por los tapones y los orificios del extremo y fluye en el interior de las membranas. Como se muestra en la Fig. 2, cada membrana 20 tiene una parte superior 21 y una parte inferior 22. En la realización de la Fig. 2, los poros 23 de la parte superior presentan diámetros o aberturas de mayor tamaño, y los poros 24 de la parte inferior presentan diámetros o aberturas de menor tamaño. En una realización, los poros 23 presentan un PMC medio de 50.000 daltons, mientras que los poros 24 presentan un PMC medio de aproximadamente 10.000 daltons.

Se reconocerá que los poros formados en las membranas no gozan generalmente de una distribución restringida de tamaños o diámetros. Por consiguiente, un tamaño cualquiera abarcará necesariamente un intervalo de tamaños o diámetros. Al hablar de una parte con un tamaño particular, se entiende que cualquier tamaño es en realidad un promedio de lo que puede ser una amplia distribución de tamaños. Cuando se habla de diferencias, tales como diferentes tamaños de poros de partes diferentes de una membrana, se entiende que se tiene por objeto un promedio u otra medida.

Las zonas de poros de diferentes tamaños se disponen a lo largo de un eje longitudinal de las membranas. En membranas de fibra hueca, como se muestra en las Figs. 1-3, una parte o extremo de la membrana puede presentar poros con un tamaño menor o mayor. Por ejemplo, en una fibra hueca de 10 cm, los 5 cm superiores pueden presentar poros con un mayor tamaño. En membranas planas con una forma cuadrada o rectangular, tales como las utilizadas en las membranas enrolladas en espiral, una parte de la membrana, definida a lo largo del ancho o longitud de la membrana, presenta poros con un tamaño menor o mayor. Por ejemplo, los 5 cm inferiores de una membrana rectangular que tiene 15 cm de largo y 5 cm de ancho puede presentar poros con un mayor tamaño a lo largo del ancho de la membrana. El espaciado longitudinal del área o parte con un tamaño de poros diferente es adecuado para procesar las fibras, membranas, o haces de fibras o membranas. El procesamiento puede tener lugar mediante la inmersión de la parte separada longitudinalmente en un baño caliente, en aire caliente, o en un revestimiento, como se describirá a continuación. Igualmente es posible disponer el espaciado radial de las zonas de diferentes poros, tal como una distribución anular, una parte circular interna con poros de un tamaño y una parte externa con poros de un tamaño diferente. Otra posible distribución radial sería tener zonas o partes curvadas, p. ej., un arco de 45°, o una zona con forma de división en radios, en una membrana con forma circular o elíptica.

Es posible fabricar fibras con más de dos zonas. Por ejemplo, las membranas de la realización de las Figs. 1-2, pueden fabricarse con una única inmersión de la zona inferior en un baño de agua a alta temperatura. También es posible variar la profundidad de inmersión y la temperatura de inmersión, o ambas, para fabricar así múltiples zonas en una membrana. Por ejemplo, la membrana 30 en la Fig. 3 se ha fabricado por inmersión en un baño frío, seguido de inmersión en un baño más caliente de las zonas 32, 33, y 34, en la que la zona 31, la parte superior de la membrana no se inmergió. Transcurrido un periodo de tiempo, normalmente unos pocos minutos, la membrana o membranas se retiran adicionalmente de manera que las zonas 31 y 32 ya no están inmersas, y la temperatura del baño se eleva, fomentando así una mayor consolidación de las zonas 33 y 34. Después de otro periodo de tiempo, la membrana se retira aún más, de modo que la zona 33 ya no está inmergida, solo la zona 34, y la temperatura se eleva aún más. Esta retirada graduada da lugar a una serie o intervalo graduado de tamaños de poros, desde el mayor en un extremo al menor en el extremo opuesto.

Puede conseguirse el mismo resultado por inmersión secuencial, en lugar de la retirada, en baños de disminución gradual de la temperatura. Por consiguiente, la membrana 30 puede fabricarse inmergiendo primero la membrana, solamente a una profundidad que incluye la zona 34, en un baño a la temperatura más elevada contemplada, tal como 94 °C, si la membrana 30 es una fibra de acetato de celulosa. Pasados unos minutos a esta temperatura, la membrana se retira y luego se inmerge en un segundo baño de temperatura inferior, tal como 75 °C, a una profundidad que incluye las zonas 33 y 34. Ya que la zona 34 se ha sometido a una temperatura superior, no se produce una consolidación adicional de los poros en la temperatura inferior utilizada para ambas zonas 33 y 34. Los poros de la zona 33 se consolidan ahora, pero debido a que la temperatura es menor que la utilizada en la zona 34,

la consolidación no reduce el tamaño de poros al del los poros de la zona 34. El procedimiento se repite entonces en la zona 32, se inmergen las zonas 32, 33 y 34 en un baño con una temperatura aún inferior a la utilizada en las zonas 33 y 34. Los poros de la zona 31 pueden consolidarse también en un baño final, o pueden dejarse sin consolidar.

5 En términos generales, el líquido utilizado para reforzar la membrana y reducir el tamaño de poros y el PMC es un líquido que plastifica el polímero cuando está tibio o caliente. Por consiguiente, el agua es un medio de transferencia térmica adecuado para las membranas celulósicas, pero por supuesto se limita a 100 °C a presión atmosférica. El polietilenglicol y la glicerina, o sus mezclas con agua, también serían adecuados para el tratamiento térmico de las membranas celulósicas. Las fibras de poliacrilonitrilo (PAN) pueden tratarse al menos con dimetilsulfóxido (DMSO) acuoso. Las fibras de polipropileno u otras membranas de tipo olefina pueden tratarse con aceite mineral. Las fibras de PVDF pueden tratarse con dimetilformamida acuosa u otro material adecuado. Otras fibras incluyen acrílicos, copolímeros acrílicos, policarbonato, poliuretanos, polímeros de tipo PTFE, y mezclas adecuadas, compatibles de cualquiera de estos.

15 PVP resulta útil para tratar PES u otros polímeros basados en polisulfona. Como se ha señalado previamente en el documento sobre membranas de PES/PVP, el tratamiento térmico también puede producirse sometiendo las membranas a una temperatura superior en la que la transferencia térmica tiene lugar mediante aire u otro medio gaseoso. Un baño de líquido es más fácil de controlar, aunque las cortinas de aire pueden separar partes de las membranas. Alternativamente, el tratamiento secuencial de una primera parte a la temperatura superior contemplada, seguido de tratamiento de las partes de mayor tamaño a temperaturas intermedias, funcionará bien.

20 Las Figs. 4 y 5 son diagramas de flujo que representan procedimientos tales como estos. La Fig. 4 representa un procedimiento en el que la mayor parte de la membrana se inmerge primero en un baño líquido o se inmerge en un entorno de aire, seguido de una o más etapas de retirada. Alternativamente pueden utilizarse múltiples baños, o cámaras de aire de temperaturas secuencialmente superiores en los que cada vez se inmergen o tratan menos membranas. En la Fig. 4, las membranas de polímero porosas se forman por la primera inmersión o tratamiento de toda la membrana, o dos o más partes, del tratamiento. En una primera etapa 41 del procedimiento, las membranas porosas se forman a partir de un polímero a una temperatura. Esta temperatura es generalmente la de agua helada, o aproximadamente 0 °C. Las membranas se cortan a una longitud y se ensamblan 42 en una pluralidad de membranas, que pueden ser un haz de membranas. La pluralidad de membranas o de haces se tratan térmicamente 43 por inmersión en un líquido, tal como agua u otro líquido de transferencia térmica. Alternativamente, se tratan térmicamente por exposición al aire u otro medio gaseoso de transferencia térmica a esa temperatura. En el presente procedimiento, esta primera etapa de tratamiento térmico se lleva a cabo a una temperatura inferior a la etapa posterior 44, que será a una temperatura superior. En consecuencia, la primera etapa de tratamiento ajusta al menos dos zonas o longitudes de las membranas, de las cuales se retira una zona antes de elevar la temperatura. Si se utilizan múltiples baños, las membranas no se inmergen tan profundamente en el segundo o baño posterior, que está a una temperatura superior. Lo mismo se aplica para el tratamiento del aire, salvo que el aire u otro medio gaseoso generalmente puede calentarse más rápido que un baño de líquido. El procedimiento continúa para tantas zonas como se deseen.

La Fig. 5 representa un procedimiento similar al de la Fig. 4 en el que solo una parte de las membranas se inmerge primero en el baño a la temperatura más alta contemplada, seguido por la inmersión adicional en baños de temperaturas secuencialmente inferiores. Esta técnica también puede aplicarse para el tratamiento de aire, exponiendo solo una parte de las membranas a la primera temperatura superior del medio. En la Fig. 5, la primera etapa 51 sirve para formar las membranas porosas a una primera temperatura. Las membranas se cortan en una longitud y se ensamblan 52 en una pluralidad de membranas para su posterior procesamiento. Una o más zonas de las membranas se tratan térmicamente mediante su inmersión en un líquido de transferencia térmica, tal como agua, u otro disolvente en el que el polímero del cual se compone la membrana y cuyo disolvente no disuelve el polímero (o mezcla de polímeros). Este líquido está a la temperatura superior contemplada para el tratamiento de las membranas. Transcurrido un breve periodo de tiempo, la temperatura se reduce o las membranas se eliminan y luego se inmergen 54 en un segundo baño a una temperatura inferior a la temperatura superior. Las membranas se inmergen posteriormente, la inmersión incluye la zona de inmersión de la primera zona y una segunda zona. Debido a que el segundo baño está a una temperatura inferior al primer baño, que está a la temperatura superior, no se produce consolidación adicional para la primera zona a la temperatura inferior. Sin embargo, la segunda zona, no se ha sometido a esta temperatura elevada, y por consiguiente se consolidará, pero no en la medida en que se llevó a cabo con la zona sometida a la temperatura superior. El procedimiento puede continuar en tantas zonas como se desee. En lugar de baños líquidos, pueden utilizarse mejor aire filtrado purificado u otro medio gaseoso, tal como nitrógeno.

Estos procedimientos tienen la ventaja de separar las etapas que determinan el tamaño final de los poros de las etapas que fabrican la membrana y el tamaño inicial de los poros. Es decir, el fabricante tiene ahora un mayor grado de libertad para determinar el tamaño de poros, y las variantes del tamaño de poros de membranas fabricadas prácticamente por cualquiera de los procedimientos descritos previamente.

60 Procesar diferentes partes de las membranas a diferentes temperaturas no es la única forma de producir una membrana con múltiples zonas de tamaños de poros. También hay procedimientos que pueden ser procedimientos

denominados en general de revestimiento, que pueden utilizarse en diferentes zonas o áreas de una membrana para producir zonas con diferentes tamaños de poros. Por ejemplo, una parte de una longitud de una membrana formada puede revestirse con una sustancia y después se hace reaccionar con una segunda sustancia para formar un revestimiento fino en la membrana. El revestimiento actúa parcialmente para cerrar los poros de la membrana, y por consiguiente reduce el tamaño de los poros en las áreas revestidas. En otras técnicas, una membrana hidrófoba ya formada recibe un revestimiento hidrófilo para modificar los tamaños de los poros. Existen varias técnicas que pueden utilizarse. En términos generales, una membrana, o una parte de una membrana, se reviste con una o más sustancias, que se secan o reaccionan químicamente con otra sustancia para alterar el diámetro o tamaño de los poros en esa parte de la membrana. El revestimiento puede aplicarse asimismo por pulverización.

En una técnica, descrita en la patente de Estados Unidos n.º 4.039.440, se reviste una membrana formada con poros con un primer polímero, y luego se reticula para completar la reacción y limitar los tamaños de los poros a un tamaño más pequeño que el del tamaño de poro formado. Por ejemplo, un PES o membrana de cloruro de polivinilo clorado se inmerge en una solución de polietilenoimina (PEI), una amina muy ramificada. Se deja que la membrana se seque y se inmerge en una solución de un agente de reticulación adecuado, tal como toluendiisocianato (TDI) o cloruro de isoftaloilo (ICL). También pueden emplearse otros agentes de curado o agentes de reticulación adecuados, tales como cloruro de tereftaloilo, cloruro de disulfonilo, cloruro de cianuro (2,4,6-tricloro-s-triazina), y cloruro de difenildisulfonil. En términos generales, los agentes de reticulación son heterocíclicos o aromáticos, y son polifuncionales, con grupos cloruro de ácido o funcionales de isocianato.

Las membranas se secan a continuación a temperatura ambiente o a una temperatura elevada. La cantidad de "cierres" de los poros puede ajustarse mediante la selección de la concentración de PEI, la selección y concentración del agente de reticulación, la temperatura de inmersión de la membrana en el agente de reticulación, y la temperatura y duración de la etapa de secado final, que puede fluctuar desde una temperatura ambiente a 130 °C o superior, durante periodos de 5 a 30 minutos. Pueden utilizarse otros tiempos y temperaturas. La concentración adecuada de PEI oscila de aproximadamente 0,3 % en agua a aproximadamente 2 % en agua. La inmersión de la membrana en PEI puede realizarse con un tiempo de contacto de aproximadamente 1 minuto. Las concentraciones del agente de reticulación pueden ser de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 % en un disolvente aprótico, tal como un alcano, cuyo n-heptano es un ejemplo. Mediante el tratamiento de una única parte de una longitud de una membrana de fibra hueca por medio de estas técnicas, se obtiene un efecto similar y se pueden obtener membranas con múltiples zonas de tamaños de poros. Las membranas, o partes de las membranas tratadas con tales revestimientos, presentan reducciones significativas en el tamaño de los poros, como se ha demostrado con los ensayos para la desalinización de agua.

Otras técnicas de revestimiento se revelan en la patente de Estados Unidos n.º 4.824.568 en las que las membranas de polivinilideno fluoruro (PVDF) reciben un revestimiento de la membrana de ultrafiltración, que se precipita en realidad a partir de una solución aplicada a la membrana. En esta técnica, una membrana ya formada se reviste con un agente protector líquido. Se cree que el agente protector ayuda a proteger la superficie de la membrana de un ataque realizado por el disolvente polímero utilizado más tarde en el procedimiento y para evitar la penetración de la membrana por el disolvente. Un ejemplo es una membrana fabricada de PVDF revestida con otra película fabricada de PVDF. La membrana se reviste con un agente protector, es decir, un polímero disuelto en un disolvente. Un ejemplo es una solución de glicerina aproximadamente al 15-40 % disuelta en alcohol isopropílico (AIP). Otros agentes protectores incluyen etilenglicol, propilenglicol, trietilenglicol, y similares, disueltos en agua. Las ceras solubles en agua, tales como óxidos de polietileno, también pueden utilizarse. El agua es el disolvente preferente, ya que es de reducido costo y se elimina fácilmente.

La membrana a tratar se reviste con la solución del agente protector. El disolvente se evapora o se seca, y la membrana se trata a continuación con una solución de una membrana de ultrafiltración. Un ejemplo es una solución de PVDF al 10 % en dimetilacetamida, con cloruro de litio al 3 % como agente de precipitación. El tiempo de inmersión es breve, aproximadamente 1 segundo. La membrana revestida se inmerge en un baño de agua o un baño de otro disolvente, en el que el disolvente es miscible pero no es un disolvente de la membrana. El tiempo de contacto de aproximadamente un minuto es suficiente, después de lo cual se seca la membrana revestida. La temperatura de secado ayuda a determinar el tamaño final de los poros y puede llevarse a cabo a temperaturas que alcanzan el tamaño deseado de poros o porosidad, p. ej., 130 °C u otra temperatura adecuada. Puede utilizarse aire caliente.

Esta técnica puede utilizarse en otras combinaciones además de un revestimiento de PVDF en una membrana de PVDF, y puede combinarse con las técnicas de temperatura y de zona descritas previamente. Otras combinaciones de membrana y revestimiento incluyen tereftalato de polietileno (PET)/PVDF, PVDF/Kynar 741 y PVDF/PES. Kynar es una marca de PVDF de Arkema, Inc., Filadelfia, PA, EE. UU. En estos ejemplos, las soluciones de PVDF comprendían Kynar 741 al 20 %, LiCl al 3 %, el disolvente de equilibrio de dimetilacetamida, PES al 18 % (Victrex de ICI), LiCl al 5 %, y el disolvente de equilibrio de N-metil-pirrolidona (NMP). Otras soluciones adecuadas para esta técnica se describen en la patente de Estados Unidos n.º 7.208.200. Estas incluyen PVDF en NMP, diacetato de celulosa en acetona, metil-2,4-pentanodiol (MPD), PES en NMP y trietilenglicol. El polímero está presente generalmente aproximadamente al 9-20 %. Pueden utilizarse otras concentraciones. Las técnicas descritas previamente para crear zonas en las membranas de fibra hueca con diferentes tamaños de poros pueden utilizarse en combinación con esta técnica de aplicación para crear membranas para diálisis u otros fines que tienen dos o

más zonas con poros de diferentes tamaños.

También se describen técnicas similares para modificar el tamaño de los poros en la patente de Estados Unidos n.º 5.017.292, y la patente de Estados Unidos n.º 5.228.994. En la primera de estas, se prepara una solución de revestimiento a partir de PVDF al 20,5 % y LiCl al 4,9 % en NMP, y se aplicó a una membrana de PVDF. Tras la aplicación, la membrana revestida se inmergió en un baño de agua con 25 % en peso de glicerina a 7 °C durante un periodo muy breve, se inmergió en un baño de agua a 25 °C durante 1 minuto, y después se secó en una corriente de aire de 140 °C. También se describen otras variantes de esta técnica, todas ellas se incorporan en el presente documento por referencia, como si cada una se expusiese en el presente documento textualmente.

Una vez fabricadas las membranas con partes que presentan poros de diferentes tamaños, un dializador u otro separador puede ensamblarse utilizando las membranas. Un procedimiento para llevar a cabo la diálisis se desvela en la Fig. 6. En una primera etapa del procedimiento, un usuario proporciona 61 un dializador con una carcasa y un haz de tubos fabricado de membranas porosas, cada membrana presenta dos zonas, una zona con poros con una dimensión o tamaño mayor, y otra zona con poros con una dimensión o tamaño menor. El dializador se utiliza en un aparato para hemodiálisis, que bombea 62 la sangre en el dializador mediante el orificio de entrada de sangre del dializador que se encuentra más próximo a la zona de la membrana con los poros de mayor tamaño. El aparato de hemodiálisis también bombea 63 el dializado en el dializador en un lado opuesto de las membranas permeables mediante el orificio de entrada de diálisis.

El dializador fluye la sangre y el dializado de una manera en contracorriente, de modo que el dializado limpio de la entrada fluye en dirección opuesta a la de la sangre. Al final del tratamiento de diálisis, la sangre restante se devuelve 64 al paciente, y el líquido de dializado se elimina 65 del dializador y de la carcasa del dializador.

Durante un procedimiento de diálisis, la sangre se encuentra generalmente siempre a una presión mayor que el dializado. En el flujo en contracorriente, la sangre que entra en el dializador se encuentra en su presión mayor y está en el interior de las membranas. El dializado, fuera de las membranas, se encuentra en su presión inferior a medida que sale del dializador en un punto cercano a la entrada de la sangre. Con poros de mayor tamaño, el líquido de dializado, que incluye normalmente agua con glucosa u otro agente osmótico, puede fluir a través de los poros de mayor tamaño, en menor grado, entre la membrana, y en la sangre. Esta es una forma de diafiltración, en la que se introduce el líquido de diálisis en la sangre con el fin de mejorar la diálisis. El exceso de líquido diluye la sangre y permite que las toxinas en la sangre fluyan en el dializado y el agua que ha cruzado la membrana se ha añadido a la sangre.

A lo largo de la longitud de la membrana, el tamaño de los poros disminuye y es más difícil que el dializado cruce la sangre. Sin embargo, la sangre permanece a una presión más alta que el dializado, y la hemodiálisis continúa produciéndose, al igual que las sustancias de bajo peso molecular que se dispersan a través y convectan entre las membranas. El procedimiento se potencia por el pequeño volumen de líquido de diálisis que ha cruzado la membrana, y ha reducido la viscosidad y la tensión superficial de la sangre. En un entorno en contracorriente, la entrada de dializado está en su presión más elevada, mientras que la salida de sangre está en su presión más baja, aunque aún más alta que la del dializado en cualquier punto a lo largo del dializador. Las membranas fabricadas por este procedimiento, y realizaciones de membrana, también pueden utilizarse en aplicaciones en co-corriente, con la sangre y el dializado que entran en el mismo extremo del dializador, y ambos dejan el extremo opuesto. Las bombas pueden controlarse para proporcionar aproximadamente una misma caída de presión a lo largo de toda la longitud del dializador, la presión arterial es más alta que la presión de dializado por una cantidad constante, o la caída de presión podría de lo contrario adaptarse como se desee para el flujo co-corriente.

Además de la membrana de fibras huecas que por lo general resultan preferentes para aplicaciones de diálisis, las láminas de membrana plana preparadas por cualquiera de las técnicas descritas previamente también pueden prepararse. Estas láminas planas encuentran uso en numerosos tipos de separadores, tales como intercambiadores tipo placas y marcos en los que las capas de alimentación impermeables se alternan con membranas permeables o semipermeables para efectuar la separación. Otro ejemplo es un módulo de separación enrollado en espiral, tal como el representado en la patente de Estados Unidos n.º 5.538.642.

Un separador típico enrollado en espiral, tal como se utiliza en muchos procedimientos de separación, se representa en la Fig. 7. El separador 70 enrollado en espiral incluye una primera placa 71 del extremo de un tubo de alimentación perforado central, una segunda placa 72 del extremo, y una cubierta exterior 73. La alimentación entra a través de la primera placa 71 del extremo y se dirige al tubo central 79 perforado. La alimentación se dirige entonces entre una o más capas impermeables 76 en las que entran en contacto con una membrana de separación 75. Las capas pueden separarse por espaciadores de canal 74. La parte que puede atravesar la membrana, tal como filtrado, ultrafiltrado o permeado, pasa a través y se dirige a la salida del permeado como se muestra. El resto, el concentrado o el retenido, permanece en el primer lado de la membrana de separación, y se dirige a la salida del retenido como se muestra. Las membranas de separadores en espiral, con una primera zona que presenta poros de un primer tamaño, y una segunda zona que presenta poros de un segundo tamaño diferente, pueden fabricarse por cualquiera de las técnicas previas.

5 Las membranas y las técnicas de procesamiento discutidas previamente se han desarrollado principalmente para diálisis, en particular para hemodiálisis. Sin embargo, estas membranas también pueden utilizarse para separaciones generales de otros tipos, tales como filtración de agua u otros disolventes, procesamiento de alimentos, procedimientos de separación química, purificación de baño galvánico, etcétera. Como ya se ha discutido, el término permeable y semipermeable se utiliza indistintamente para las membranas cuyas características de permeabilidad se adaptan según las realizaciones de la presente invención.

Se entiende que diversos cambios y modificaciones en las realizaciones actualmente preferentes descritos en el presente documento resultarán evidentes para los expertos en la materia.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación de una membrana (20, 30) semipermeable para un dializador, comprendiendo el procedimiento:
 - 5 formar una membrana (20, 30) con un eje longitudinal, la membrana comprende un continuo de polímero con una primera pluralidad de poros (23), la primera pluralidad de poros presenta un peso molecular de corte de 50.000 daltons; y
 - 10 sumergir una primera parte (22, 32) separada longitudinalmente de la membrana formada que es inferior a la longitud longitudinal total de la membrana en un primer entorno que presenta una primera temperatura que es superior a una temperatura de formación de la membrana para formar una segunda pluralidad de poros (24) en la primera parte de la membrana sometida al primer entorno, siendo un tamaño de la segunda pluralidad de poros más pequeño que un tamaño de la primera pluralidad de poros.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además: la exposición de una segunda parte (33) separada longitudinalmente de la membrana (30) a una segunda temperatura, la segunda parte separada longitudinalmente de la membrana es inferior a la longitud longitudinal total de la membrana e inferior o igual a la primera parte (32) separada longitudinalmente, la segunda temperatura es superior a la primera temperatura, en la que la membrana forma una tercera pluralidad de poros en la segunda parte separada longitudinalmente de la membrana calentada en la segunda temperatura, siendo un tamaño de los poros de la tercera pluralidad más pequeño que un tamaño de los poros de la segunda pluralidad.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la etapa de exposición de la segunda parte (33) separada longitudinalmente de la membrana (30) a la segunda temperatura se realiza retirando la membrana del primer entorno e inmergiendo la segunda parte separada longitudinalmente de la membrana, la segunda parte separada longitudinalmente es diferente de la primera parte (32) separada longitudinalmente total, en un segundo entorno a la segunda temperatura, lo que resulta en un intervalo de tamaños de poro que oscilan del tamaño de poro formado a la primera temperatura a un tamaño de poro formado en la segunda temperatura.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el primer entorno es un baño de líquido o una atmósfera gaseosa controlado por temperatura a una temperatura superior a una temperatura de formación de la membrana (20, 30).
5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la membrana (20, 30) semipermeable presenta una forma de lámina (75).
6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la membrana semipermeable es una membrana de polímero para hemodiálisis.
7. Un procedimiento de fabricación de un dializador (10) que comprende:
 - 35 la fabricación de una pluralidad de membranas (20, 30) semipermeables de fibra hueca que utiliza un procedimiento reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 6;
 - el ensamblaje de la pluralidad de membranas semipermeables de fibra hueca en un haz (18); y
 - el ensamblaje del haz en una carcasa (11) para formar el dializador (10).
8. Una membrana (20, 30) de polímero que puede obtenerse por el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende:
 - 40 una primera parte (21, 31) que comprende una primera pluralidad de poros (23) con un peso molecular de corte de 50.000 daltons; y
 - una segunda parte (22, 32) que comprende una segunda pluralidad de poros (24) con un peso molecular de corte de 10.000 daltons.
9. La membrana de polímero de la reivindicación 8, que comprende además una tercera parte (33) que presenta una tercera pluralidad de poros, en la que un tamaño de la tercera pluralidad de poros es más pequeño que el tamaño de la segunda pluralidad de poros.
10. La membrana (20, 30) de polímero de la reivindicación 8 o 9, en la que la membrana es una membrana (75) de lámina.
11. La membrana (20, 30) de polímero de la reivindicación 8 o 9, en la que la membrana se forma en continuo con forma de fibra hueca.
- 50 12. Una pluralidad de membranas de polímero (20, 20) según una cualquiera de las reivindicaciones 8, 9 u 11, en la que la pluralidad de membranas comprende un haz (18), y comprende además:
 - una primera placa (16a) tubular en la que se sella un primer extremo de cada pluralidad de membranas;
 - una segunda placa (16b) tubular en la que se sella un segundo extremo de cada pluralidad de membranas; y

una carcasa (11) que contiene el haz y las placas tubulares, la carcasa comprende, además, una entrada (12a) de sangre, una salida (12b) de sangre, una entrada (11b) para el dializador y una salida (11a) para el dializador.

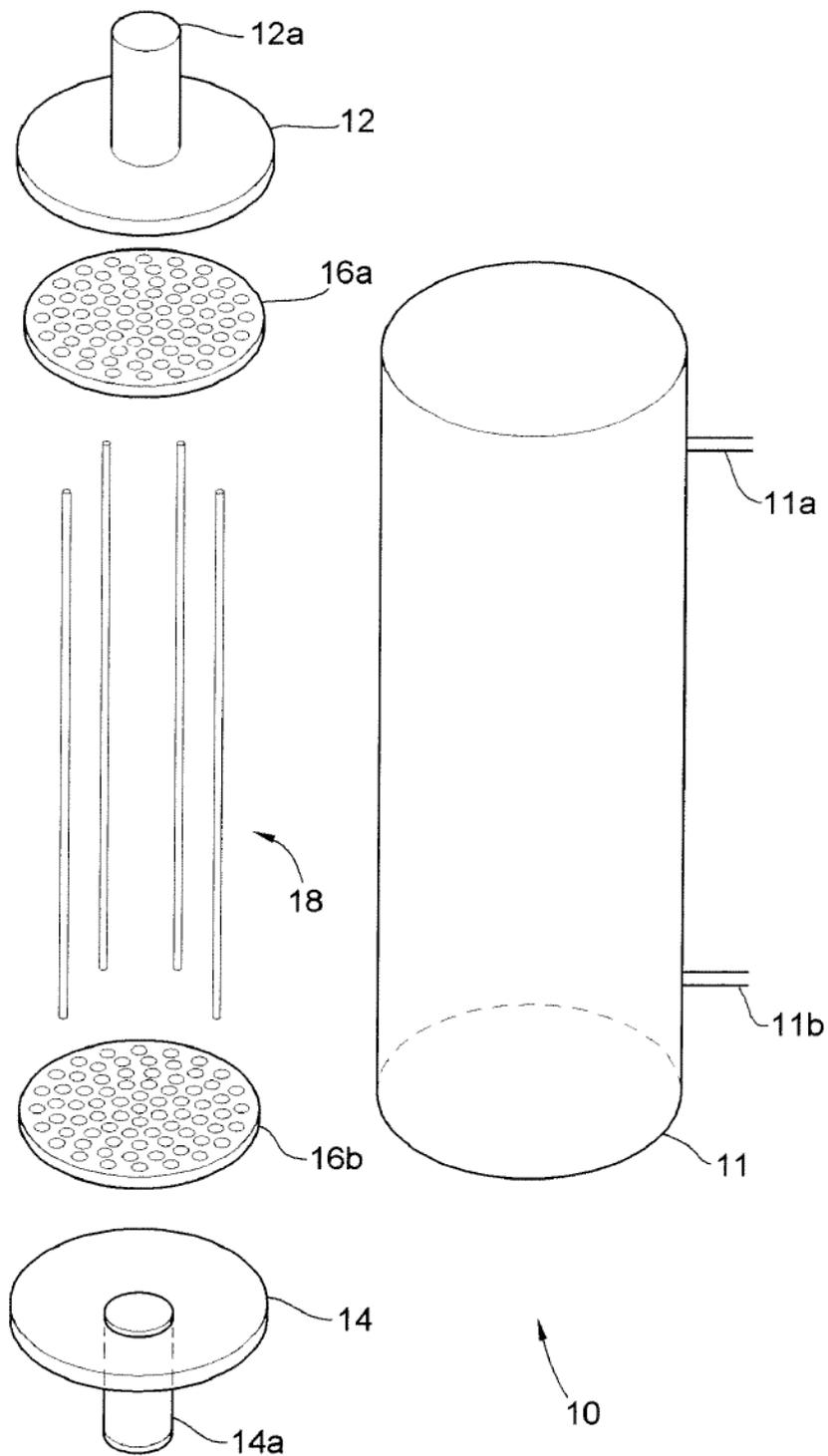


FIG. 1

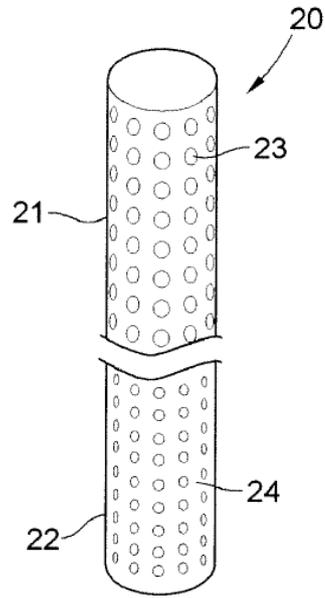


FIG. 2

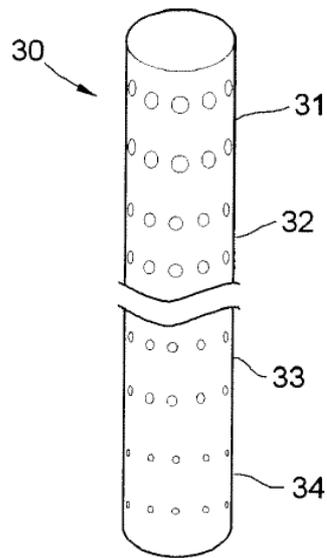


FIG. 3

Fig. 4

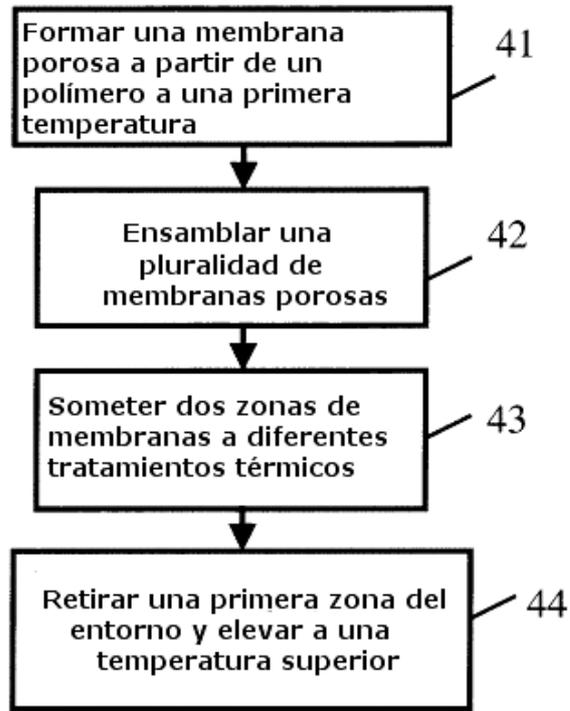


Fig. 5

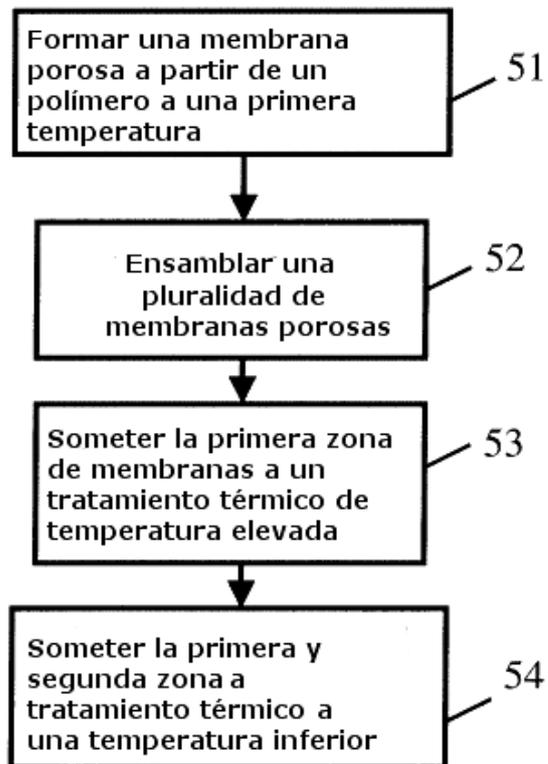
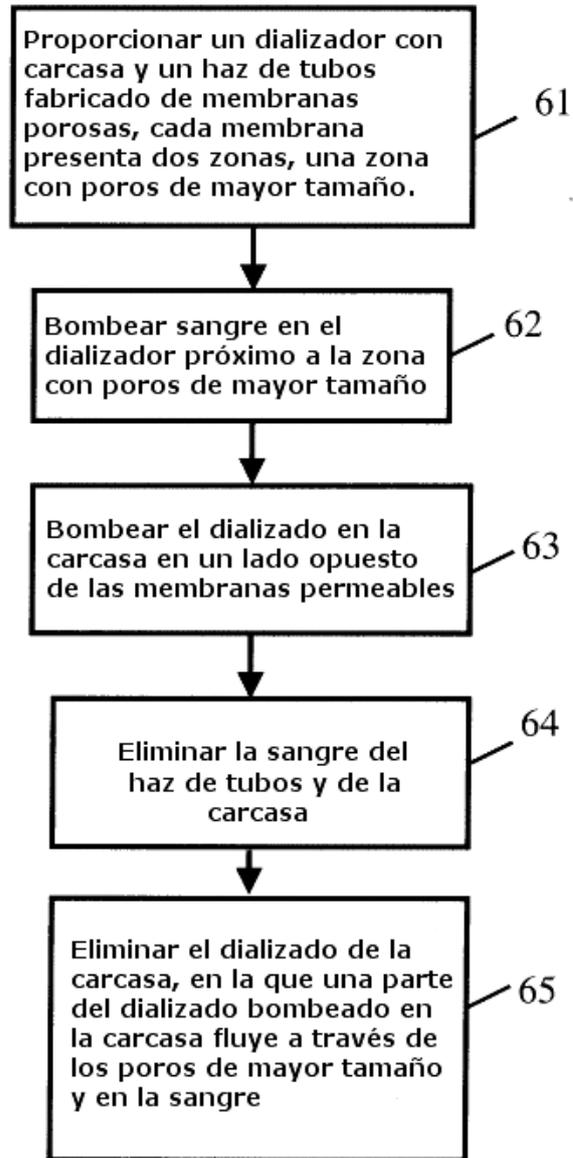


Fig. 6



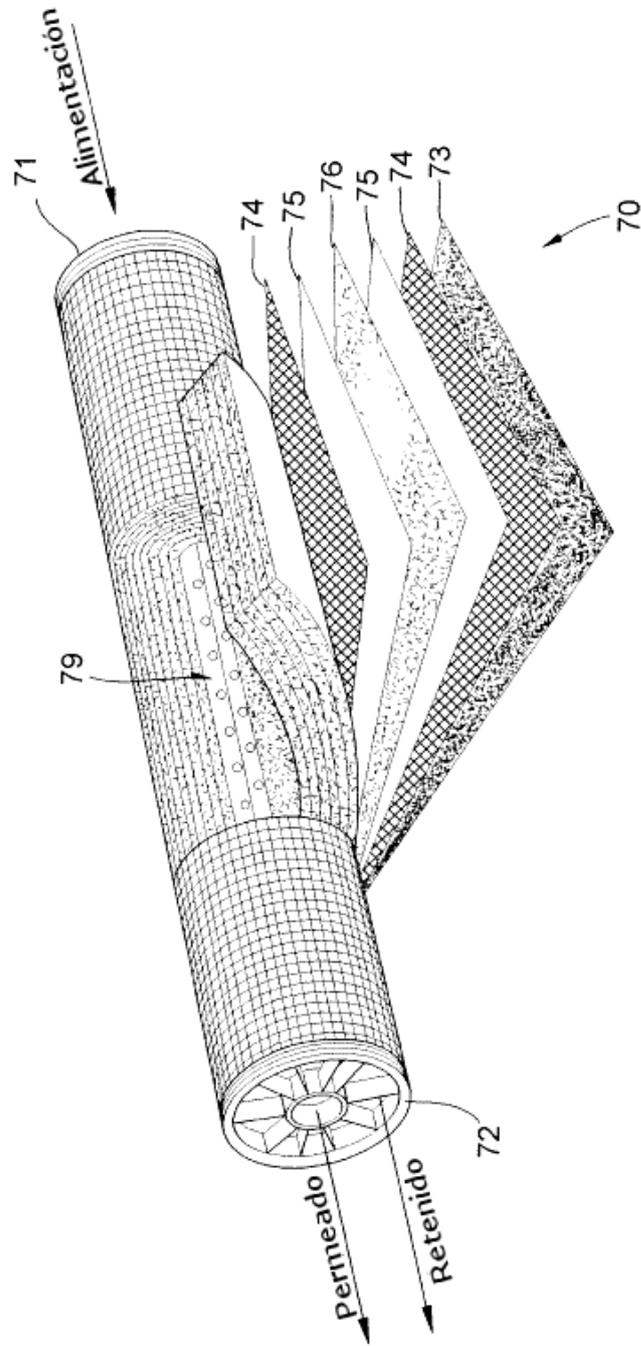


FIG. 7