

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 119**

51 Int. Cl.:

**B01D 63/02** (2006.01)

**B01D 69/08** (2006.01)

**B01D 71/44** (2006.01)

**B01D 71/68** (2006.01)

**A61M 1/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2015 PCT/EP2015/052364**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015 WO15118045**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2015 E 15702768 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 3102314**

54 Título: **Membrana para purificación sanguínea**

30 Prioridad:

**06.02.2014 EP 14154175**

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

**14.02.2019**

73 Titular/es:

**GAMBRO LUNDIA AB (100.0%)**

**P.O. Box 10101**

**220 10 Lund, SE**

72 Inventor/es:

**BOSCHETTI-DE-FIERRO, ADRIANA;**

**VOIGT, MANUEL;**

**KRAUSE, BERND;**

**HORNUNG, MARKUS;**

**STORR, MARKUS;**

**BEHR, HEINRICH;**

**BECK, WERNER;**

**ZWEIGART, CARINA;**

**BUCK, REINHOLD;**

**HERBST, PHILIPP;**

**LOERCHER, JOACHIM y**

**WOCHNER, ARND**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 700 119 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 para purificación sanguínea

## 5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere a membranas semipermeables que son adecuadas para la purificación sanguínea, por ejemplo, por hemodiálisis, que tienen una mayor capacidad para eliminar moléculas más grandes mientras que al mismo tiempo retienen la albúmina. La invención también se refiere a un proceso simplificado para la producción de las membranas y a su uso en aplicaciones médicas.

Descripción de la técnica relacionada

15 Hoy en día, las membranas de diálisis están diseñadas para realizar eliminación de toxinas urémicas y el exceso de agua de la sangre de pacientes con insuficiencia renal crónica, al tiempo que equilibran el contenido de electrolitos en la sangre con el fluido de diálisis. Las toxinas urémicas generalmente se clasifican de acuerdo con su tamaño (figura 1) y las características fisicoquímicas en pequeños compuestos solubles en agua (por ejemplo, urea y creatinina), solutos unidos a proteínas (por ejemplo, sulfato de p-cresilo) y moléculas medianas (por ejemplo, b2-microglobulina e interleucina-6). Aunque la eliminación de moléculas pequeñas tiene lugar principalmente por difusión debido a diferencias de concentración entre el torrente sanguíneo y el flujo de fluido de diálisis, la eliminación de moléculas medianas se consigue principalmente por convección a través de ultrafiltración. El grado de difusión y convección depende del modo de tratamiento (hemodiálisis, hemofiltración o hemodiafiltración), así como del tipo de membrana actualmente disponible (membranas de bajo flujo, alto flujo, con fugas de proteínas o valor de corte alto).

25 La propiedad de tamizado de una membrana, es decir, su permeabilidad a los solutos, está determinada por el tamaño de poro y establece el tamaño máximo para los solutos que se pueden arrastrar a través de la membrana con el flujo de fluido. El coeficiente de tamizado para una sustancia dada podría describirse simplemente como la relación entre la concentración de sustancia en el filtrado y su concentración en la alimentación (es decir, la sangre o el plasma) y, por lo tanto, es un valor entre 0 y 1. Suponiendo que el tamaño de un soluto es proporcional a su peso molecular, una forma común de ilustrar las propiedades de las membranas es mediante la construcción de una curva de tamizado, que representa el coeficiente de tamizado en función del peso molecular. La expresión "valor de corte de peso molecular" o "MWCO" o "valor de corte de peso molecular nominal" como se usan indistintamente en el presente documento es un valor para describir las capacidades de retención de una membrana y se refiere a la masa molecular de un soluto donde las membranas tienen un rechazo del 90 %, que corresponde a un coeficiente de tamizado de 0,1. El MWCO se puede describir, como alternativa, como la masa molecular de un soluto, tal como, por ejemplo, dextranos o proteínas donde las membranas permiten el paso del 10 % de las moléculas. La forma de la curva depende, en gran medida, de la distribución del tamaño de poro y de la forma física de la apariencia de la membrana y su estructura de poros, que por lo demás solo se puede describir de manera inadecuada. Las curvas de tamizado son, por lo tanto, una buena descripción no solo del rendimiento de una membrana, sino que también describen la estructura submacroscópica específica de la membrana.

45 La caracterización in vitro de las membranas de purificación sanguínea incluye la determinación de la tasa de eliminación de moléculas pequeñas y medianas, así como para la albúmina. Para este fin, se llevan a cabo experimentos de filtración con diferentes solutos marcadores, entre los cuales el dextrano se ha usado ampliamente ya que no es tóxico, es estable, inerte y está disponible en un amplio intervalo de pesos moleculares. (Michaels AS. Analysis and Prediction of Sieving Curves for Ultrafiltration Membranes: A Universal Correlation? Sep Sci Technol. 1980; 15(6): 1305-1322. Leyboldt JK, Cheung AK. Characterization of molecular transport in artificial kidneys. Artif Organs. 1996; 20(5): 381-389.). Dado que los dextranos son cadenas aproximadamente lineales, su tamaño no corresponde al de una proteína con un peso molecular similar. Sin embargo, las comparaciones son posibles una vez que se calcula el radio de la cadena helicoidal de dextrano. La curva de tamizado determinada para una mezcla de dextrano polidisperso se puede considerar una técnica de caracterización estándar para una membrana, y varias publicaciones recientes han analizado esta metodología (Bakhshayeshi M, Kanani DM, Mehta A, y col. Dextran sieving test for characterization of virus filtration membranes. J Membr Sci. 2011; 379(1-2): 239-248. Bakhshayeshi M, Zhou H, Olsen C, Yuan W, Zydney AL. Understanding dextran retention data for hollow fiber ultrafiltration membranes. J Membr Sci. 2011; 385-386(1): 243-250. Hwang KJ, Sz PY. Effect of membrane pore size on the performance of cross-flow microfiltration of BSA/dextran mixtures. J Membr Sci. 2011; 378(1-2): 272-279. 11. Peeva PD, Million N, Ulbricht M. Factors affecting the sieving behavior of antifouling thin-layer cross-linked hydrogel polyethersulfone composite ultrafiltration membranes. J Membr Sci. 2012; 390-391: 99-112. Boschetti-de-Fierro A y col. Extended characterization of a new class of membranes for blood purification: The high cut-off membranes. Int J Artif Organs 2013; 36(7), 455-463).

65 Las membranas de diálisis convencionales se clasifican como de "flujo bajo" o "flujo alto", dependiendo de su permeabilidad. Un tercer grupo, llamado membranas con fugas de proteínas, también está disponible en algunos mercados. Estos tres grupos de membranas se describieron en una revisión realizada por Ward en 2005 (Ward RA. Protein-leaking membranes for hemodialysis: a new class of membranes in search of an application? J Am Soc

Nephrol. 2005; 16(8): 2421-2430). Las membranas de alto flujo usadas en dispositivos como, por ejemplo, Polyflux® 170H (Gambro), Revaclear® (Gambro), Ultraflux® EMIC2 (Fresenius Medical Care), Optiflux® F180NR (Fresenius Medical Care) han estado en el mercado desde hace varios años. Las membranas de alto flujo usadas en el presente documento son principalmente membranas basadas en polisulfona o polietersulfona y los métodos para su producción se han descrito, por ejemplo, en los documentos US 5.891.338 y EP 2 113 298 A1. Otra membrana conocida se usa en el filtro Phylther® HF 17G de Bellco Societa unipersonale a r.l. Generalmente se denomina membrana de alto flujo y se basa en polifenileno. En membranas a base de polisulfona o polietersulfona, La solución polimérica a menudo comprende entre el 10 y el 20 % en peso de polietersulfona o polisulfona como polímero hidrófobo y entre el 2 y el 11 % en peso de un polímero hidrófilo, en la mayoría de los casos PVP, en la que dicha PVP generalmente consiste en un componente de PVP de bajo y alto peso molecular. Las membranas de tipo de alto flujo resultantes generalmente consisten en el 80-99 % en peso de dicho polímero hidrófobo y el 1-20 % en peso de dicho polímero hidrófilo. Durante la producción de la membrana, la temperatura de la hilera generalmente está en el intervalo de 25-55 °C. Las combinaciones de polímeros, los parámetros de proceso y los datos de rendimiento pueden, por lo demás, recuperarse de las referencias mencionadas o pueden tomarse de fichas de datos disponibles públicamente. La expresión "membrana o membranas de alto flujo" como se usa en el presente documento se refiere a membranas que tienen un MWRO entre 5 kDa y 10 kDa y un MWCO entre 25 kDa y 65 kDa, según lo determinado por mediciones de tamizado de dextrano de acuerdo con Boschetti y col. (2013). El radio de poro promedio está en el intervalo de 3,5 a 5,5 nm, en el que el tamaño de poro se determina a partir del MWCO basándose en coeficientes de tamizado de dextrano de acuerdo con Boschetti-de-Fierro y col. (2013) y Granath y col. (1967). Molecular weight distribution analysis by gel chromatography on sephadex. J Chromatogr A. 1967; 28(C): 69-81. La principal diferencia entre las membranas de alto flujo y las membranas de bajo flujo es una mayor permeabilidad al agua y la capacidad de eliminar moléculas pequeñas a medianas como la  $\beta$ 2-microglobulina.

Las membranas con fugas de proteínas, por otro lado, tienen una permeabilidad al agua similar a la de membranas de bajo flujo, la capacidad de eliminar moléculas pequeñas a medianas, similar a las membranas de alto flujo, y muestran una pérdida de albúmina que generalmente es mayor que la de las membranas de alto flujo.

Últimamente ha surgido un cuarto tipo, llamado membranas de "alto valor de corte", que forman un nuevo grupo además de los mencionados anteriormente. Este tipo de membrana se describió por primera vez en el documento WO 2004/056460 A1, en el que se describen ciertas membranas tempranas de alto valor de corte que se destinaron principalmente al tratamiento de la sepsis mediante la eliminación de mediadores inflamatorios asociados con la sepsis. Los dializadores avanzados que usan membranas de tipo de alto valor de corte que están actualmente en el mercado son, por ejemplo, HCO1100®, septex™ y Theralite®, todos disponibles de Gambro Lundia AB. Los usos conocidos de dichas membranas avanzadas de alto valor de corte incluyen el tratamiento de la sepsis (EP 2 281 625 A1), la inflamación crónica (EP 2 161 072 A1), la amiloidosis y la rabdomiolisis y el tratamiento de la anemia (US 2012/0305487 A1), siendo la terapia más explorada hasta la fecha el tratamiento de pacientes con mieloma renal (US 7.875.183 B2). Debido a la pérdida de hasta 40 g de albúmina por sesión de tratamiento, las membranas de alto valor de corte hasta el momento se han usado solo para aplicaciones agudas, aunque algunos médicos han contemplado los beneficios de usarlas en aplicaciones crónicas, posiblemente junto con la sustitución de albúmina y/o además o en orden alternativo con dializadores estándar de alto flujo. La expresión "membrana de alto valor de corte" o "membranas de alto valor de corte" como se usa en el presente documento se refiere a membranas que tienen un MWRO de entre 15 y 20 kDa y un MWCO de entre 170-320 kDa. Las membranas también se pueden caracterizar por un radio de poro, en la superficie de la capa selectiva de la membrana, de entre 8-12 nm. Para evitar dudas, la determinación de MWRO y MWCO para una membrana dada y como se usa en el presente documento es de acuerdo con los métodos de Boschetti-de-Fierro y col. (2013); véase la sección "Materiales y métodos" de la referencia y el ejemplo 3 de esta descripción. Por consiguiente, las expresiones "según lo determinado por tamizado de dextrano" o "basándose en tamizado de dextrano" también se refieren al método de tamizado de dextrano como se describe en Boschetti-de-Fierro y col. (2013) y como se describe adicionalmente en el presente documento (ejemplo 3). Procesos para producir membranas de alto valor de corte se han descrito, por ejemplo, en las referencias mencionadas anteriormente. Como ya se ha desvelado en el documento WO 2004/056460 A1, un elemento clave para su generación es un control cuidado de la temperatura del proceso de hilado, es decir, la temperatura de la hilera, la temperatura del hueco de hilado y la temperatura del baño de coagulación, con respecto a las condiciones de hilado para producir una membrana de alto flujo con aproximadamente la misma composición de polímeros. Además, para la producción de las últimas membranas de alto valor de corte tales como la membrana Theralite®, la relación de agua y disolvente (H<sub>2</sub>O/disolvente) en la solución polimérica también se cambia ligeramente a valores más bajos mientras que el contenido de polímero en dicha solución puede ser, por lo demás, similar a o igual que el usado para producir membranas de alto flujo tales como, por ejemplo, la membrana Revaclear®.

Los valores de MWCO y MWRO usados para describir las membranas de la técnica anterior y las membranas de acuerdo con la invención se han medido antes del contacto con la sangre o el plasma, debido a que las propiedades de tamizado de las membranas sintéticas pueden cambiar tras dicho contacto. Este hecho puede atribuirse a la adhesión de proteínas a la superficie de la membrana y, por lo tanto, está relacionado con el material de la membrana y las características del medio. Cuando las proteínas se adhieren a la superficie de la membrana, se crea una capa de proteínas en la parte superior de la membrana. Esta capa secundaria actúa también como una barrera para el transporte de sustancias a la membrana, y el fenómeno se conoce comúnmente como ensuciamiento. La

clasificación general y el rendimiento típico de las membranas de purificación sanguínea siguiendo la referencia anterior se resumen en la tabla I.

Tabla I: clasificación general y rendimiento típico de membranas de hemodiálisis

Tipo de dializador	Permeabilidad al agua <sup>a</sup> ml/ (m <sup>2</sup> hmm Hg)	Coeficiente de tamizado <sup>b</sup>		Aclaramiento de FLC <sup>c</sup>		Pérdida de albúmina (g) <sup>d</sup>
		β2-Microglobulina	Albúmina	Kappa	Lambda	
Bajo flujo	10-20	n.d.	<0,01	n.d.	n.d.	0
Alto flujo	200-400	0,7-0,8	<0,01	<10	<2	<0,5
Fuga de proteínas	50-500	0,9-1,0	0,02-0,03	n.d.	n.d.	2-6
Alto valor de corte	862-1436	1,0	0,1-0,2	14-38	12-33	22-28

<sup>a</sup> con el 0,9 % en peso de cloruro sódico a 37±1 °C y Q<sub>B</sub> 100-500 ml/min  
<sup>b</sup> de acuerdo con la norma EN1283 con Q<sub>B</sub> max y UF 20%  
<sup>c</sup> Cadenas ligeras libres del suero, aclaramiento in vitro, Q<sub>B</sub> 250 ml/min y Q<sub>D</sub> 500 ml/min, UF 0 ml/min, plasma bovino, 60 g/l, 37 °C, nivel del plasma: κ humana 500 mg/l, λ humana 250 mg/l. Todos los aclaramientos en ml/min, medidos para áreas de membrana entre 1,1 y 2,1 m<sup>2</sup>  
<sup>d</sup> medida en hemodiálisis convencional, después una sesión de 4 h, con Q<sub>B</sub> 250 ml/min y Q<sub>D</sub> 500 ml/min, para áreas de membrana entre 1,1 y 2,1 m<sup>2</sup>.

5 Como ya se mencionó, las curvas de tamizado proporcionan información relevante en dos dimensiones: la forma de la curva describe la distribución del tamaño de poro, mientras que su posición en el eje de peso molecular indica el tamaño de los poros. El valor de corte de peso molecular (MWCO) limita el análisis de la curva de tamizado a una sola dimensión, es decir, al tamaño de los poros donde el coeficiente de tamizado es 0,1. Para mejorar la caracterización de la membrana, el inicio de retención de peso molecular (MWRO) se usa en el presente documento para caracterizar las membranas de acuerdo con la invención. Usando tanto MWCO como MWRO, se vuelve evidente cómo las membranas de la invención se distinguen de las membranas de la técnica anterior para representantes típicos de los cuales MWCO y MWRO se han determinado en las mismas condiciones.

15 El MWRO se define como el peso molecular al que el coeficiente de tamizado es 0,9 (véase la figura 4 de Boschetti-de-Fierro y col (2013)). Por lo demás, es análogo al MWCO, pero describe cuándo comienza a disminuir el coeficiente de tamizado. Definir dos puntos en las curvas de tamizado permite una caracterización mejor y más concisa de la curva sigmoidea, dando una indicación de los tamaños de poro y también de la distribución del tamaño de poro y, por lo tanto, de los parámetros físicos más relevantes que determinan una membrana. La expresión "inicio de retención de peso molecular", "MWRO" o " inicio de retención de peso molecular nominal" como se usan indistintamente en el presente documento se refieren, por lo tanto, la masa molecular de un soluto donde las membranas tienen un rechazo del 10 %, o, en otras palabras, permiten el paso del 90 % del soluto, que corresponde a un coeficiente de tamizado de 0,9. Los datos de dextrano de las fracciones de peso molecular también están directamente relacionados con el tamaño de las moléculas y son una medida indirecta de los tamaños de poro en las membranas. Por lo tanto, el MWRO también está directamente relacionado con una propiedad física de la membrana. Se puede interpretar este valor como una referencia de dónde comienza la distribución del tamaño de poro, mientras que el MWCO indica dónde termina.

30 El uso de curvas de tamizado de dextrano junto con los valores respectivos de MWCO y MWRO basados en ellas permite diferenciar los tipos de dializador existentes de bajo flujo, alto flujo, fugas de proteínas o alto valor de corte (véase la figura 5 de Boschetti-de-Fierro y col (2013)) y las membranas nuevas y mejoradas que se describen en el presente documento. Comparados, por ejemplo, con los dializadores de alto flujo, que son el estándar para el tratamiento de diálisis actual, los dializadores de bajo flujo se representan en un grupo con MWRO y MWCO bajos (figura 2). Las otras dos familias conocidas, dializadores con fugas de proteínas y de alto valor de corte, tienen características diferentes. Mientras que los dializadores con fugas de proteínas se caracterizan principalmente por un alto MWCO y un bajo MWRO, la familia de alto valor de corte se puede diferenciar fuertemente debido a los altos valores *in vitro* tanto de MWRO como de MWCO (tabla II).

TABLA II: clasificación general de membranas de hemodiálisis actuales basándose en tamizado de dextrano

Tipo de dializador	Características estructurales		
	MWRO [kDa]	MWCO [kDa]	Radio de poro [nm]
Bajo flujo	2-4	10-20	2-3
Alto flujo	5-10	25-65	3,5-5,5
Fuga de proteínas	2-4	60-70	5-6
Alto valor de corte	15-20	170-320	8-12

40 Es obvio a partir de la figura 5 de Boschetti y col. (2013) que existe una brecha entre las membranas de alto valor de corte y de alto flujo conocidas actualmente, que hasta el momento no podía ser abordada por las membranas

disponibles actualmente. Sin embargo, las membranas que se ubicarían en esta brecha serían altamente deseables, ya que formarían el nexo entre una eliminación cada vez más importante de los solutos urémicos más grandes como se realizó en las presentes membranas de alto valor de corte, y una retención suficiente de albúmina y otras proteínas esenciales que actualmente ponen un límite a una usabilidad aún más amplia de las características beneficiosas de las membranas de alto valor de corte, por ejemplo en aplicaciones crónicas. Sin embargo, hasta la fecha, no se han descrito ni preparado dichas membranas, aunque se han realizado intentos continuos para producir dichas membranas (véase, por ejemplo, el documento EP 2 253 367 A1). Hasta ahora, ninguna membrana disponible era capaz de cumplir con las expectativas descritas anteriormente con respecto a MWRO y MWCO. Las membranas que se acercan a dicha brecha (EP 2 253 367 A1) solo se pueden preparar por medio de procesos que no son factibles para la producción industrial.

#### Sumario

El objetivo de la presente invención fue desarrollar una clase de membranas con propiedades de tamizado mejoradas, que permitan la eliminación de solutos urémicos medianos y grandes que las membranas actuales no pueden abordar con pérdidas de albúmina aceptables para pacientes crónicos, y que puedan prepararse mediante procesos de producción factibles desde el punto de vista industrial, específicamente sin tratar las membranas con una solución salina antes del secado como se describe en el documento EP 2 243 367 A1. En la presente invención, se desvelan membranas semipermeables que se caracterizan por un inicio de retención molecular (MWRO) de entre 9,0 kDa y 14,0 kDa y un valor de corte de peso molecular (MWCO) de entre 55 kDa y 130 kDa según lo determinado por curvas de tamizado de dextrano antes de que la membrana haya tenido contacto con sangre o un producto sanguíneo, y durante la producción de la membrana semipermeable, dicha membrana no se trata con una solución salina antes del secado.

Como resultado, las nuevas membranas producibles industrialmente extienden significativamente la gama eliminable de solutos urémicos al tiempo que retienen la albúmina de manera suficiente para un uso seguro en aplicaciones crónicas con pacientes que sufren insuficiencia renal (figura 1). Las membranas en el contexto de la presente invención son membranas sintéticas a base de polisulfona, a base de polietersulfona o a base de poli(aril)etersulfona, que comprenden, además, un componente hidrófilo tal como, por ejemplo, PVP y opcionalmente bajas cantidades de polímeros adicionales, tales como, por ejemplo, poliamida o poliuretano. La presente invención también se refiere a un método para preparar dichas membranas, en el que la temperatura de hilado aumenta en relación con las temperaturas de hilado elegidas para obtener membranas sintéticas de alto flujo a base de polisulfona, a base de polietersulfona o a base de poli(aril)etersulfona con una composición polimérica dada, y aumentando, al mismo tiempo, la proporción de H<sub>2</sub>O y disolvente en la solución central en relación con las relaciones que de otro modo se usarían para obtener membranas sintéticas de alto valor de corte a base de polisulfona, a base de polietersulfona o a base de poli(aril)etersulfona. En contraste con membranas similares, como se desvelan en el documento EP 2 243 367 A1, las presentes membranas pueden prepararse sin tratar las membranas de la invención con una solución salina antes de la etapa de secado, que además de haber hecho accesible un proceso que puede ser usado a escala industrial conduce a membranas que muestran ventajas aún más pronunciadas con respecto a MWCO y MWRO. La presente invención también se refiere a métodos de uso de la membrana en aplicaciones de purificación sanguínea, en particular en métodos de hemodiálisis para tratar insuficiencia renal avanzada y permanente.

#### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una representación general y esquemática de solutos moleculares pequeños, medianos y grandes que son eliminados por diversas membranas de purificación sanguínea y modos de operación en comparación. HD representa hemodiálisis. HDF representa hemodiafiltración. Las moléculas más grandes serán eliminadas por membranas de alto valor de corte (modo de hemodiálisis). Las membranas de alto flujo, en modo de hemodiálisis, pueden eliminar moléculas pequeñas y ciertas moléculas medianas en HD, mientras que las mismas membranas eliminarán moléculas medianas más grandes en modo de hemodiafiltración. Las membranas de acuerdo con la invención también pueden eliminar moléculas grandes tales como IL-6 y  $\lambda$ -FLC en modo de hemodiálisis. Proteínas esenciales como, por ejemplo, la albúmina son esencialmente retenidas.

La figura 2 muestra los resultados de las mediciones de tamizado de dextrano en las que el MWRO (inicio de retención de peso molecular) se representa frente al MWCO (valor de corte de peso molecular). Cada punto de medición representa tres mediciones de tamizado de dextrano de una membrana dada. Las mediciones de tamizado de dextrano se realizaron de acuerdo con el ejemplo 3. Los valores respectivos de MWCO y MWRO se midieron y el valor promedio para una membrana dada se introdujo en el gráfico mostrado. Las membranas marcadas con un triángulo (A) y contenidas en dos recuadros de tamaños variables son membranas de acuerdo con la invención y se han preparado en general de acuerdo con lo que se describe en el ejemplo 1. Los puntos de datos fuera del o de los recuadros son membranas de la técnica anterior que son membranas de bajo flujo (●; a-c), membranas de alto flujo (○; 1-13), membranas de alto valor de corte ( $\Delta$ ;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\phi$ ) o las llamadas membranas con fugas de proteínas ( $\blacktriangledown$ ). Es evidente a partir del gráfico que las membranas de acuerdo con la invención (A; A-G) forman un grupo de membranas que, en la representación de MWRO contra MWCO, está

ubicado entre las membranas de flujo alto y de alto valor de corte de la técnica anterior. Las membranas respectivas, los procesos para prepararlas y/o su identidad se proporcionan con mayor detalle en el ejemplo 1.

5 La figura 3 es una representación esquemática de la configuración experimental para los experimentos de filtración según el ejemplo 3, que muestra: (1) conjunto con solución de dextrano, (2) bomba de alimentación, (3) manómetro, lado de alimentación Pin, (4) manómetro, lado de material retenido Pout, (5) manómetro, lado de filtrado PUF, (6) bomba de filtrado (con menos de 10 ml/min), (7) placa de calentamiento/agitación.

10 La figura 4 muestra de manera ejemplar las curvas de tamizado de dextrano para una selección de membranas tomadas de diferentes clases. La curva de tamizado de la membrana A (-) (ejemplo 1.1) de acuerdo con la invención en comparación con las membranas de tipo de alto valor de corte de la técnica anterior (membrana  $\beta$  y membrana  $\phi$ , ejemplos 1.8 y 1.11, respectivamente) muestra aproximadamente la misma capacidad para eliminar moléculas de manera más eficiente con un peso molecular más alto en comparación con, por ejemplo, la membrana de alto flujo 6 (ejemplo 1.17). Al mismo tiempo, la membrana A muestra una pendiente más pronunciada que la membrana  $\beta$  y la membrana, lo que demuestra una retención más eficiente de la albúmina en comparación con las membranas de alto valor de corte.

20 Las figuras 5A a F muestran de manera ejemplar microfotografías electrónicas de barrido de la membrana A de acuerdo con la invención. Los aumentos usados se indican en cada figura. La figura 5A muestra un perfil de la membrana de fibra hueca, mientras que la figura 5B una sección transversal en primer plano a través de la membrana, donde la estructura general de la membrana es visible. Las figuras 5C y 5D representan aumentos adicionales de la pared de la membrana, en las que la capa selectiva interna es visible. La figura 5E muestra la capa selectiva interna de la membrana, la figura 5F muestra la superficie externa de la membrana de fibra hueca.

25 Las figuras 6A a F muestran de manera ejemplar microfotografías electrónicas de barrido de la membrana F de acuerdo con la invención. Los aumentos usados se indican en cada figura. La figura 6A muestra un perfil de la membrana de fibra hueca, mientras que la figura 6B una sección transversal en primer plano a través de la membrana, donde la estructura general de la membrana es visible. Las figuras 6C y 6D representan aumentos adicionales de la pared de la membrana, en las que la capa selectiva interna es visible. La figura 6E muestra la capa selectiva interna de la membrana, la figura 6F muestra la superficie externa de la membrana de fibra hueca.

#### Descripción detallada

35 Las moléculas medianas, que consisten principalmente en péptidos y proteínas pequeñas con pesos moleculares en el intervalo de 500-60.000 Da, se acumulan en la insuficiencia renal y contribuyen al estado tóxico urémico. Estos solutos no se aclaran bien mediante diálisis de bajo flujo. La diálisis de alto flujo aclarará las moléculas medianas, en parte por filtración interna. Muchos estudios observacionales en los últimos años han apoyado, de hecho, la hipótesis de que las toxinas de mayor peso molecular (figura 1) son responsables de una serie de comorbilidades de diálisis, que incluyen, por ejemplo, inflamación crónica y enfermedades cardiovasculares relacionadas, disfunciones inmunitarias, anemia, etc., influyendo también en el riesgo de mortalidad de los pacientes con hemodiálisis crónica. Es posible mejorar el componente convectivo de diálisis de alto flujo por hemodiafiltración (HDF). Sin embargo, en el caso de HDF postdilución, el aumento del flujo sanguíneo por encima de los valores rutinarios comunes puede crear problemas de adecuación del acceso vascular en muchos pacientes rutinarios y, por lo tanto, no es accesible a todos los pacientes que lo necesitan. La HDF predilución permite tasas más altas de infusión y ultrafiltración. Sin embargo, esta ventaja en términos de aclaramientos convectivos se ve frustrada por la dilución de la concentración de soluto disponible para difusión y convección, lo que da como resultado la reducción de la transferencia acumulativa. Por lo tanto, existe un interés creciente en el desarrollo de nuevas membranas que, en el modo de hemodiálisis, permitan un transporte mejorado de moléculas medianas e incluso grandes, comparables o superiores a las membranas de alto flujo cuando se usan en el modo HDF, al mismo tiempo que retienen la albúmina y proteínas esenciales más grandes tales como factores de coagulación, factores de crecimiento y hormonas. En resumen, dichas membranas deseadas deben reproducir aún mejor la ultrafiltración glomerular fisiológica en comparación con las membranas ya disponibles en la actualidad.

55 Ahora se proporcionan membranas semipermeables que son adecuadas para la purificación sanguínea en modo de hemodiálisis, y que tienen una mayor capacidad para eliminar moléculas más grandes que es comparable o superior a la hemodiafiltración, mientras que al mismo tiempo la albúmina es retenida eficientemente. Las membranas se caracterizan por un inicio de retención molecular (MWRO) de entre 9,0 kDa y 14,0 kDa y un valor de corte de peso molecular (MWCO) de entre 55 kDa y 130 kDa según lo determinado por tamizado de dextrano (figura 2), con la condición de que se excluyan las membranas que se han preparado tratando las membranas con una solución salina antes del secado como se describe en el documento EP 2 243 367 A1. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto de la presente invención, las membranas se caracterizan por un MWRO de entre 9000 y 14000 Daltons según lo determinado por mediciones de tamizado de dextrano, lo que indica que las membranas de acuerdo con la invención tienen la capacidad de dejar pasar el 90 % de las moléculas que tienen un peso molecular de 9,0 a 14,0 kDa. Notablemente, dicho MWRO se consigue en modo de hemodiálisis (HD). Las moléculas de dicho intervalo de peso molecular pertenecen al grupo de moléculas generalmente denominadas moléculas medianas que, de lo contrario, solo pueden ser eliminadas eficazmente por ciertas membranas de alto valor de corte a costa de alguna

pérdida de albúmina o por ciertas membranas de alto flujo que son usadas en modo HDF. Según otro aspecto de la invención, las membranas se caracterizan además por un MWCO de entre 55 kDa y 130 kDa Daltons según lo determinado por tamizado de dextrano, lo que indica que las membranas son capaces de retener efectivamente componentes sanguíneos más grandes, tales como albúmina (67 kDa) y moléculas más grandes que dicha albúmina. En contraste, el intervalo de MWRO promedio de membranas de alto flujo está en el intervalo de aproximadamente 4 kDa a 10 kDa según lo determinado por tamizado de dextrano, combinado con un MWCO de aproximadamente 19 kDa a aproximadamente 65 kDa según lo determinado por tamizado de dextrano. Membranas de alto valor de corte se caracterizan por un MWCO significativamente mayor, según lo determinado por tamizado de dextrano, o de aproximadamente 150-320 kDa, y un MWRO, según lo determinado por tamizado de dextrano de entre 15-20 kDa.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, las membranas de la invención tienen un MWRO, según lo determinado por tamizado de dextrano, en el intervalo de 9,0 kDa a 12,5 kDa y un MWCO, según lo determinado por tamizado de dextrano, en el intervalo de 55 kDa a 110 kDa. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, las membranas de la invención tienen un MWRO, según lo determinado por tamizado de dextrano, en el intervalo de 9,0 kDa a 12,5 kDa y un MWCO, según lo determinado por tamizado de dextrano, en el intervalo de 68 kDa a 110 kDa. De acuerdo con aún otro aspecto de la presente invención, las membranas tienen un MWRO, según lo determinado por tamizado de dextrano, en el intervalo de 10 kDa a 12,5 kDa y un MWCO, según lo determinado por tamizado de dextrano, en el intervalo de 68 kDa a 90 kDa. De acuerdo con aún otro aspecto de la presente invención, las membranas tienen un MWRO, según lo determinado por tamizado de dextrano, de más de 10,0 kDa pero menos de 12,5 kDa y un MWCO, según lo determinado por tamizado de dextrano, de más de 65,0 kDa y menos de 90,0 kDa.

Como se ha mencionado anteriormente, las membranas de la invención son capaces de controlar la pérdida de albúmina y la pérdida de otros componentes sanguíneos de mayor peso molecular esenciales. En general, las membranas de la invención limitan la pérdida de proteínas *in vitro* (plasma bovino con una concentración total de proteínas de  $60 \pm 5$  g/l,  $Q_B = 300$  ml/min, TMP = 300 mmHg) después de 25 minutos a un máximo de 1,0 a 2,0 g/l en un filtro de diálisis que tiene un área de membrana efectiva de 1,8 m<sup>2</sup>. De acuerdo con una realización de la invención, las membranas de la invención limitan la pérdida de proteínas *in vitro* (plasma bovino con una concentración total de proteínas de  $60 \pm 5$  g/l,  $Q_B = 300$  ml/min, TMP = 300 mmHg) después de 25 minutos a un máximo de 1,2 a 1,4 g/l en un filtro de diálisis que tiene un área de membrana efectiva de 1,8 m<sup>2</sup>. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, la membrana de la invención limitará la pérdida de albúmina por tratamiento (240 min  $\pm$  20 %) con un filtro de hemodiálisis que comprende dicha membrana, un flujo sanguíneo de entre 200-600 ml/min, un flujo de dializado de entre 300-1000 ml/min y una tasa de ultrafiltración de entre 0 y 30 ml/min a un máximo de 10 g (ejemplo 5). De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la pérdida de albúmina en las mismas condiciones está limitada a 7 g. De acuerdo con aún otro aspecto de la presente invención, la pérdida de albúmina en las mismas condiciones está limitada a 4 g. De acuerdo con una realización de la invención, la tasa de ultrafiltración usada con un hemodializador que comprende la membrana de la invención está entre 0 y 20 ml/min. De acuerdo con otra realización de la invención, la tasa de ultrafiltración usada con un hemodializador que comprende la membrana de la invención está entre 0 y 15 ml/min. De acuerdo con aún otra realización de la invención, la tasa de ultrafiltración es 0 ml/min. El intervalo de flujo sanguíneo usado con un hemodializador que comprende la membrana de la invención de acuerdo con otra realización de la invención estará en el intervalo de entre 350-450 ml/min, y el flujo de dializado estará en el intervalo de entre 500 y 800 ml/min.

El paso por la membrana de un soluto tal como una proteína que es necesario eliminar de la sangre o que es necesario retener, según pueda ser el caso, se describe por medio del coeficiente de tamizado S. El coeficiente de tamizado S se calcula de acuerdo con  $S = (2C_F)/(C_{Bin} + C_{Bout})$ , donde  $C_F$  es la concentración del soluto en el filtrado y  $C_{Bin}$  es la concentración de un soluto en el lado de entrada de sangre del dispositivo en ensayo, y  $C_{Bout}$  es la concentración de un soluto en el lado de salida de sangre del dispositivo en ensayo. Un coeficiente de tamizado de  $S = 1$  indica transporte sin restricciones mientras que no hay transporte en absoluto a  $S = 0$ . Para una membrana dada, cada soluto tiene su coeficiente de tamizado específico. Por ejemplo, las membranas de acuerdo con la invención tienen un coeficiente de tamizado promedio para albúmina, medido en plasma bovino de acuerdo con la norma DIN EN ISO8637:2014 a  $Q_B = 400$  ml/min y UF = 25 ml/min (véase también el ejemplo 4) de entre 0,01 y 0,2. De acuerdo con otro aspecto de la invención, las membranas de acuerdo con la invención tienen un coeficiente de tamizado promedio para albúmina, medido en plasma bovino de acuerdo con la norma DIN EN ISO8637:2014 a  $Q_B = 400$  ml/min y UF = 25 ml/min de entre 0,02 y 0,1.

De acuerdo con aún otro aspecto de la invención, las membranas de acuerdo con la invención tienen un coeficiente de tamizado promedio para albúmina, medido en plasma bovino de acuerdo con la norma DIN EN ISO8637:2014 a  $Q_B = 400$  ml/min y UF = 25 ml/min de entre 0,02 y 0,08. De acuerdo con otro aspecto de la invención, las membranas de acuerdo con la invención tienen un coeficiente de tamizado promedio para albúmina, medido en plasma bovino de acuerdo con la norma EN1283 a  $Q_B = 600$  ml/min y UF = 120 ml/min de entre 0,01 y 0,1. De acuerdo con aún otro aspecto de la invención, las membranas de acuerdo con la invención tienen un coeficiente de tamizado promedio para albúmina, medido en plasma bovino de acuerdo con la norma EN1283 a  $Q_B = 600$  ml/min y UF = 120 ml/min de entre 0,01 y 0,06.

La membrana de hemodiálisis semipermeable de acuerdo con la invención comprende al menos un polímero hidrófilo y al menos un polímero hidrófobo. En una realización, dicho al menos un polímero hidrófilo y al menos un polímero hidrófobo están presentes como dominios coexistentes en la superficie de la membrana de diálisis. De acuerdo con una realización de la invención, la solución polimérica puede contener un polímero hidrófobo adicional, tal como, por ejemplo, poliamida, que se añade a la composición polimérica en bajas cantidades.

El polímero hidrófobo se puede seleccionar del grupo que consiste en poli(aril)etersulfona (PAES), polisulfona (PSU) y polietersulfona (PES) o combinaciones de los mismos. En una realización específica de la invención, el polímero hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en poli(aril)etersulfona (PAES) y polisulfona (PSU). El polímero hidrófilo se seleccionará del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA) y un copolímero de óxido de polipropileno y óxido de polietileno (PPO-PEO). En otra realización de la invención, el polímero hidrófilo se puede seleccionar del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG) y alcohol polivinílico (PVA). En una realización específica de la invención, el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona (PVP).

Las membranas de acuerdo con la invención pueden producirse como membranas de lámina plana o como membranas de fibra hueca. Las membranas de lámina plana pueden producirse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Preferentemente, la membrana de diálisis de acuerdo con la invención es una membrana de fibra hueca que tiene una estructura similar a espuma o esponja asimétrica y/o una estructura dactilar con una capa de separación presente en la capa más interna de la fibra hueca. De acuerdo con una realización de la invención, la membrana de la invención tiene una estructura similar a una esponja asimétrica (figura 6). En otra realización de la invención, la membrana de la invención tiene una estructura dactilar asimétrica con al menos tres capas, en la que la capa de separación tiene un grosor de menos de 0,5  $\mu\text{m}$ . En una realización, la capa de separación contiene canales de poro que tienen un tamaño de poro (radio) efectivo promedio antes del contacto con la sangre de entre aproximadamente 5,0 y 7,0 nm según lo determinado a partir del MWCO basándose en coeficientes de tamizado de dextrano de acuerdo con Boschetti-de-Fierro y col. (2013) y Granath y col. (1967). El tamaño de poro (radio) efectivo promedio de este tipo de membrana antes del contacto con la sangre está generalmente por encima de 5,0 nm y por debajo de 7,0 nm, y específicamente por encima de 5,0 nm y por debajo de 6,7 nm. La siguiente capa en la membrana de fibra hueca es la segunda capa, que tiene la forma de una estructura de esponja y que sirve como soporte para dicha primera capa. En una realización preferida, la segunda capa tiene un grosor de aproximadamente 1 a 15  $\mu\text{m}$ . La tercera capa tiene la forma de una estructura de dedo. Como un marco, proporciona estabilidad mecánica por un lado; Por otro lado, una muy baja resistencia al transporte de moléculas a través de la membrana, debido al alto volumen de huecos. La tercera capa, en una realización de la invención, tiene un grosor de 20 a 30  $\mu\text{m}$ . En otra realización de la invención, las membranas también incluyen una cuarta capa, que es la superficie externa de la membrana de fibra hueca. Esta cuarta capa tiene un grosor de aproximadamente 1 a 10  $\mu\text{m}$ . Como se puede entender fácilmente, una combinación de los intervalos anteriores siempre se añadirá a un grosor de pared dentro de los intervalos mencionados anteriormente para los grosores de pared de las membranas de fibra hueca de acuerdo con la presente invención.

La fabricación de una membrana de acuerdo con la invención sigue un proceso de inversión de fase, en el que un polímero o una mezcla de polímeros se disuelve en un disolvente para formar una solución polimérica. La solución se desgasifica y se filtra antes del hilado. La temperatura de la solución polimérica se ajusta durante el paso por boquilla de hilado (o boquilla de hendidura) cuya temperatura se puede regular y se supervisa estrechamente. La solución polimérica se extruye a través de dicha boquilla de hilado (para fibras huecas) o una boquilla de hendidura (para una película plana) y, después del paso a través del llamado hueco de hilado, entra en dicho baño de precipitación que contiene un no disolvente para el polímero y opcionalmente también un disolvente en una concentración de hasta el 20 % en peso. Para preparar una membrana de fibra hueca, la solución polimérica preferentemente se extruye a través de una hendidura anular externa de una boquilla que tiene dos aberturas concéntricas. Simultáneamente, un fluido central se extruye a través de una abertura interna de la boquilla de hilado. En la salida de la boquilla de hilado, el fluido central entra en contacto con la solución polimérica y, en este momento, se inicia la precipitación. El proceso de precipitación es un intercambio del disolvente de la solución polimérica con el no disolvente del fluido central. Por medio de este intercambio la solución polimérica invierte su fase desde el fluido en una fase sólida. En la fase sólida, la estructura de poro y la distribución del tamaño de poro se genera mediante la cinética del intercambio de disolvente/no disolvente. El proceso funciona a una cierta temperatura que influye en la viscosidad de la solución polimérica. Para preparar membranas de acuerdo con la invención, la temperatura de la boquilla de hilado y, en consecuencia, de la solución polimérica y el fluido central, así como la temperatura del hueco de hilado, deben controlarse cuidadosamente. En principio, las membranas de la invención se pueden preparar en un intervalo de temperatura comparativamente amplio. Por lo tanto, la temperatura puede estar en el intervalo de entre 30 y 70 °C. Sin embargo, para producir una membrana de la invención, la temperatura definitiva debe seleccionarse teniendo en cuenta la composición polimérica y la temperatura que, por lo demás, se usaría para producir una membrana estándar de alto flujo con aproximadamente la misma composición polimérica y que se puede usar como punto de partida para la producción de una membrana de acuerdo con la invención. En general, hay dos parámetros en los que se puede influir de manera efectiva para llegar a las membranas de la presente invención. En primer lugar, la temperatura en la boquilla de hilado debe elevarse ligeramente dentro de un intervalo de 0,5 °C a 4 °C en relación con las temperaturas usadas para producir las membranas comunes de alto flujo que tienen aproximadamente la misma composición polimérica, dando como

resultado un aumento de la temperatura de la solución polimérica. En segundo lugar, el contenido de agua en la solución central debe reducirse ligeramente en un intervalo del 0,5 % en peso al 4 % en peso, preferentemente del 0,5 % en peso al 3 % en peso. Debe ser obvio que la composición polimérica para preparar una membrana de acuerdo con la invención no tiene que ser completamente idéntica a una composición polimérica típica para preparar una membrana de alto flujo, como, por ejemplo, la membrana 6. Por consiguiente, expresiones tales como "aproximadamente la misma composición polimérica" que se usa en el presente contexto, se refiere a las composiciones poliméricas que tienen la misma composición básica, por ejemplo, una combinación de PS, PES o PAES, por una parte, y PVP, por otra parte, en concentraciones normalmente usadas para la producción de membranas de tipo de alto flujo y/o membranas de acuerdo con la presente invención.

Como se ha mencionado anteriormente, la temperatura influye en la viscosidad de la solución de hilado, determinando de este modo la cinética del proceso de formación de poros a través del intercambio de disolvente con no disolvente. La viscosidad de una solución de hilado para preparar membranas de acuerdo con la invención debe estar, generalmente, en el intervalo de 3000 a 7400 mPas a 22 °C. De acuerdo con una realización de la invención, la viscosidad está en el intervalo de 4900 a 7400 mPas (22 °C). De acuerdo con aún otra realización de la invención la viscosidad estará en el intervalo de 4400 a 6900 mPas (22 °C). Para llegar a estructuras similares a espuma o esponja, la viscosidad puede, por ejemplo, incrementarse a valores de hasta 15000 mPas, incluso aunque dichas estructuras también se pueden obtener con valores más bajos en los intervalos indicados anteriormente.

Otro aspecto de la preparación de una membrana de acuerdo con la invención concierne a la temperatura del fluido central. El fluido central generalmente comprende del 45 al 60 % en peso de un medio de precipitación, seleccionado de agua, glicerol y otros alcoholes, y del 40 al 55 % en peso de disolvente. En otras palabras, el fluido central no comprende ningún polímero hidrófilo. La temperatura del fluido central es, en principio, la misma que la temperatura seleccionada para la boquilla de hilado dado que la temperatura del fluido central se determinará cuando pasa a través de dicha boquilla. De acuerdo con una realización de la invención, el fluido central está compuesto por agua y NMP, en el que el agua está presente en una concentración del 50 al 58 % en peso.

De acuerdo con una realización adicional de la invención, la solución polimérica que sale a través de las aberturas de hendidura externas es, en el extremo de la fibra que precipita, expuesta a una mezcla de vapor húmedo/aire. Preferentemente, la mezcla de vapor húmedo/aire en el hueco de hilado tiene una temperatura de entre 50 °C y 60 °C. De acuerdo con una realización de la invención, la temperatura en el hueco de hilado está en el intervalo de 53 °C a 58 °C. La distancia entre las aberturas en hendidura y el baño de precipitación se puede variar, pero, generalmente, debe estar en un intervalo de 500 mm to 1200 mm, en la mayoría de los casos entre 900 mm y 1200 mm. De acuerdo con una realización de la invención la humedad relativa es >99 %.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, después del paso a través del hueco de hilado, las fibras huecas entran un baño de precipitación que generalmente consiste en agua que tiene una temperatura de 12 °C a 30 °C. Para preparar las membranas de acuerdo con la invención, la temperatura del baño de precipitación se puede elevar ligeramente de 1 a 10 °C en comparación con la temperatura que, en caso contrario, se seleccionaría para preparar una membrana de alto flujo o de alto valor de corte. De acuerdo con una realización de la invención un aumento de 2 °C a 10 °C y, más específicamente, un aumento de hasta 6 °C puede ser recomendable para llegar a membranas de la presente invención.

De acuerdo con una realización específica de la invención, la temperatura del baño de precipitación está entre 23 °C y 28 °C. La membrana de acuerdo con la presente invención se lavará a continuación en baños de agua consecutivos para eliminar los componentes de desecho, y a continuación se puede enviar directamente, por ejemplo, al secado en línea a temperaturas de entre 150 °C y 280 °C.

Con el fin de ilustrar lo que se ha dicho antes, se puede producir una membrana de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sigue. Para una composición basada en poli(aril)etersulfona, polietersulfona o polisulfona y PVP, la temperatura de la boquilla de hilado, por ejemplo, se puede seleccionar para estar en un intervalo de 56 °C a 59 °C, y la temperatura del hueco de hilado está entonces en el intervalo de 53 °C a 56 °C con el fin de llegar de forma fiable a una membrana de acuerdo con la invención. Preferentemente, la temperatura de la boquilla de hilado está en el intervalo de 57 °C a 59 °C, más preferentemente en un intervalo de 57 °C a 58 °C, y la temperatura en el hueco de hilado está a continuación en el intervalo de 54 °C a 56 °C. En cada caso, la viscosidad de la solución de hilado después de la preparación debe estar en el intervalo de 3000 a 7400 mPas a 22 °C. Dicha composición, puede comprender, por ejemplo, entre el 12 y el 15 % en peso de poli(aril)etersulfona, polietersulfona o polisulfona, entre el 5 y el 10 % en peso de PVP, entre el 72 y el 81 % en peso de un disolvente, tal como NMP, y entre el 2 y el 3 % en peso de agua. Por lo tanto, una composición típica comprendería el 14 % en peso de poli(aril)etersulfona, polietersulfona o polisulfona, el 7 % en peso de PVP, el 77 % en peso de un disolvente y el 2 % en peso de agua. Al mismo tiempo, la solución central debe comprender, por ejemplo, del 54,0 al 55 % en peso de agua y del 46,0 al 45,0 % en peso de disolvente, por ejemplo, NMP, respectivamente. Por ejemplo, la solución central puede contener el 54,5% de agua y el 45,5 de disolvente, tal como NMP.

La velocidad de hilado puede incluir a menudo en las propiedades de las membranas resultantes. En el presente caso, la velocidad se puede seleccionar para que esté en un intervalo relativamente amplio de aproximadamente 10

a 60 m/min sin alejarse de la invención, incluso aunque velocidades de hilado más altas que aún proporcionan un proceso de producción estable sean deseables por razones económicas. De acuerdo con una realización de la invención, la velocidad de hilado para llegar a membranas de acuerdo con la invención estará, por lo tanto, en el intervalo de 30 a 50 m/min. De acuerdo con otra realización de la invención, la velocidad de hilado para llegar a membranas como se usan para conseguir hemodializadores de acuerdo con la invención estará en el intervalo de 40 a 55 m/min.

De acuerdo con una realización de la invención, la solución polimérica usada para preparar la membrana preferentemente comprende del 10 al 20 % en peso del polímero hidrófobo, del 2 al 11 % en peso del polímero hidrófilo, así como agua y un disolvente, tal como, por ejemplo, NMP. Opcionalmente, se pueden añadir bajas cantidades de un segundo polímero hidrófobo a la solución polimérica. La solución de hilado para preparar una membrana de acuerdo con la presente invención comprende entre el 12 y el 15 % en peso de polietersulfona o polisulfona como polímero hidrófobo y del 5 al 10 % en peso de PVP, en la que dicha PVP puede consistir en un componente de PVP de bajo y de alto peso molecular. La PVP total contenida en la solución de hilado puede consistir de este modo en entre el 22 y el 34 % en peso y preferentemente de entre el 25 y el 30 % en peso de un componente de alto peso molecular y de entre el 66 y el 78 % en peso, preferentemente de entre el 70 y el 75 % en peso de un componente de bajo peso molecular. Ejemplos de PVP de alto y bajo peso molecular son, por ejemplo, PVP K85/K90 y PVP K30, respectivamente. El disolvente se puede seleccionar del grupo que comprende N-metilpirrolidona (NMP), dimetilacetamida (DMAC), dimetilsulfóxido (DMSO) dimetilformamida (DMF), butirrolactona y mezclas de dichos disolventes. De acuerdo con una realización de la invención, el disolvente es NMP.

Como se ha mencionado anteriormente, el tipo, la cantidad y la relación de polímeros hidrófilos e hidrófobos usados para producir membranas de acuerdo con la invención pueden ser similares o iguales a los que se usarían, en caso contrario, para la producción de membranas de alto flujo que son conocidas en la técnica. Sin embargo, es importante para llegar a membranas de acuerdo con la invención ajustar la relación de agua y disolvente ( $H_2O$ /disolvente) en la solución polimérica en comparación con las recetas estándar de alto flujo a valores ligeramente más bajos, es decir, disminuir ligeramente la concentración total de agua en la solución polimérica en de aproximadamente el 0,5 % en peso al 4 % en peso y ajustar la cantidad de disolvente en consecuencia, aumentando ligeramente la concentración total del disolvente respectivo. En otras palabras, en una composición polimérica dada, la cantidad de agua se reducirá ligeramente y la cantidad de disolvente aumentará al mismo tiempo ligeramente en comparación con las composiciones poliméricas usadas para las membranas estándar de alto flujo.

Como una forma alternativa de llegar a membranas de acuerdo con la invención, también es posible seleccionar, como punto de partida, las recetas y procesos conocidos para preparar membranas de alto valor de corte. En este caso, la composición polimérica, que incluye agua y disolvente, generalmente se mantendrá aproximadamente igual a una composición normalmente usada para preparar membranas de alto valor de corte, tal como las mostradas para membranas  $\alpha$  o  $\beta$ . Sin embargo, la proporción de  $H_2O$  y disolvente en la solución central debe incrementarse en comparación con la solución central típica usada para preparar una membrana de alto valor de corte, tal como, por ejemplo, para las membranas  $\alpha$  y  $\beta$ , es decir el contenido de agua se incrementa levemente en aproximadamente del 0,5 % en peso al 4,0 % en peso.

El ligero aumento del contenido de agua en la solución central debe ir acompañado de una adaptación de la boquilla de hilado y la temperatura del hueco de hilado. Un aumento del contenido de agua generalmente estará acompañado por una apropiada adaptación de la temperatura de la hilera y el hueco de hilado en hasta 4 °C, preferentemente en aproximadamente entre 0,5 °C y 3 °C en relación con las temperaturas respectivas usadas para producir una membrana de tipo de alto valor de corte. Dependiendo de las características aspiradas de las membranas de acuerdo con la invención en términos de los valores de MWRO y MWCO, el cambio del contenido de agua de la solución central puede ir acompañado, por ejemplo, por un aumento de la temperatura de la hilera y el hueco de hilado de hasta 4 °C, preferentemente de 0,5 °C a 3 °C, lo que da como resultado una especie de membrana de poro bastante abierto que se ubicaría en la esquina superior derecha de recuadro que se muestra en la figura 2. También puede ir acompañado de una ligera disminución de la temperatura de la hilera y del hueco de hilado de aproximadamente 0,5 °C a 3 °C, preferentemente de 0,5 °C a 2 °C, respectivamente, lo que da como resultado una especie de membrana de acuerdo con la invención de poros menos abiertos y con un flujo más alto, que a continuación se ubicaría en la esquina inferior izquierda del recuadro que se muestra en la figura 2.

Por consiguiente, es un aspecto de la presente invención, que las membranas de acuerdo con la invención se puedan obtener disolviendo al menos un componente polimérico hidrófobo y al menos un polímero hidrófilo en al menos un disolvente para formar una solución polimérica que tiene una viscosidad de 3000 a 7400 mPas a una temperatura de 22 °C, extrudir dicha solución polimérica a través de una hendidura anular externa de una boquilla de hilado con dos aberturas concéntricas y extrudir un fluido central que comprende al menos un disolvente y agua a través de la abertura interna de la boquilla, hacer pasar la solución polimérica a través de un hueco de hilado al interior de un baño de precipitación, en el que la distancia entre las aberturas en hendidura y el baño de precipitación está entre 500 mm y 1200 mm, preferentemente entre 900 mm y 1200 mm, y en el que la humedad relativa de la mezcla de vapor/aire en el hueco de hilado está entre el 60 % y el 100 %, lavar la membrana obtenida, secar dicha membrana y, opcionalmente, esterilizar dicha membrana mediante tratamiento con vapor, en el que el contenido de agua en la solución central aumenta en entre el 0,5 % en peso y el 4 % en peso con respecto al contenido de agua

que se usa para preparar una membrana de alto valor de corte que tiene la misma composición polimérica, y en el que la temperatura de la boquilla de hilado y el hueco de hilado se disminuye en hasta 3 °C, preferentemente en de 0,5 °C a 2 °C, con respecto a la temperatura que se usaría para preparar una membrana de alto valor de corte que tiene la misma composición polimérica, o se incrementa en de 0,5 °C a 4 °C, preferentemente de 0,5 °C a 3 °C, con respecto a la temperatura que se usaría para preparar una membrana de alto valor de corte que tiene la misma composición polimérica, o que esencialmente sigue siendo la misma.

La membrana después del lavado y sin sumergirse en ningún baño de sal puede someterse directamente a una etapa de secado, tal como secado en línea, y a continuación se esteriliza con vapor a temperaturas superiores a 121 °C durante al menos 21 minutos. Sin embargo, también es posible usar otros métodos conocidos en la técnica para esterilizar la membrana y/o el dispositivo de filtro que la comprende.

Una membrana de acuerdo con la invención que se basa, por ejemplo, en poli(aril)etersulfona y PVP, después de la preparación comprende de entre el 2,0 % en peso al 4,0 % en peso de PVP y poli(aril)etersulfona que suma hasta el 100 %, respectivamente

Se pueden producir membranas de fibra hueca de acuerdo con la invención con diámetros internos y externos diferentes y el grosor de pared de dichas membranas de fibra hueca puede variar a lo largo de cierto intervalo. Las membranas de alto valor de corte conocidas en la técnica, tales como Theralite® y HCO1100®, tienen un diámetro interno comparativamente grande de la fibra de 215 µm y un grosor de pared de 50 µm. Las membranas de alto flujo conocidas tales como las usadas, por ejemplo, en el filtro Revaclear®400 tienen diámetros internos de 190 µm y un grosor de pared de 35 µm, o, en el caso de los hemodiafiltros FX CorDiax, un diámetro interno de 210 µm. Las membranas de acuerdo con la invención se preparan preferentemente con un grosor de pared de por debajo de 55 µm, generalmente con un grosor de pared de 30 a 49 µm. Las membranas pueden producirse, sin embargo, con un grosor de pared de por debajo de 40 µm, generalmente en el intervalo de aproximadamente 30 a 40 µm, tal como, por ejemplo, con un grosor de pared de 35 µm. El diámetro interno de las membranas de fibra hueca de la presente invención puede estar en el intervalo de 170 µm a 200 µm, pero puede reducirse generalmente a por debajo de 200 µm o incluso por debajo de 190 µm, por ejemplo, a de aproximadamente 175 µm a 185 µm para eficiencia completa en el contexto de la presente invención.

Las membranas usadas en hemodializadores de acuerdo con la invención se pueden caracterizar por un coeficiente de tamizado promedio para β<sub>2</sub>-M, medido en plasma bovino (proteína total 60 ± 5 g/l de proteína total) de acuerdo con la norma EN1283 (Q<sub>B</sub>max, UF = 20 %) con caudales sanguíneos de entre 400 ml/min y 600 ml/min de entre 0,7 y 1 (ejemplo 4). De acuerdo con otra realización de la invención los coeficientes de tamizado para β<sub>2</sub>-M en las mismas condiciones están entre 0,8 y 1. De acuerdo con aún otra realización de la invención, los coeficientes de tamizado para β<sub>2</sub>-M en las mismas condiciones están entre 0,9 y 1. De acuerdo con otra realización de la invención, los coeficientes de tamizado para β<sub>2</sub>-M medido de acuerdo con la norma DIN EN ISO8637:2014 a Q<sub>B</sub> = 400 ml/min y UF = 25 ml/min están entre 0,8 y 1. De acuerdo con aún otra realización de la invención, los coeficientes de tamizado para β<sub>2</sub>-M en las mismas condiciones están entre 0,9 y 1.

Las membranas también pueden caracterizarse mediante un coeficiente de tamizado promedio para mioglobina, medido en plasma bovino de acuerdo con la norma EN1283 (Q<sub>B</sub>max, UF = 20 %) con caudales sanguíneos de entre 400 ml/min y 600 ml/min de entre 0,7 y 1 (ejemplo 4). De acuerdo con otra realización de la invención, los coeficientes de tamizado para mioglobina en las mismas condiciones están entre 0,8 y 1, más específicamente entre 0,9 y 1. De acuerdo con otra realización de la invención, los coeficientes de tamizado para mioglobina, medidos de acuerdo con la norma DIN EN ISO8637:2014 a Q<sub>B</sub> = 400 ml/min y UF = 25 ml/min están entre 0,8 y 1. De acuerdo con aún otra realización de la invención, los coeficientes de tamizado para mioglobina en las mismas condiciones están entre 0,9 y 1.

Debido a su combinación específica de MWRO y MWCO, las membranas de acuerdo con la invención son especialmente beneficiosas para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica, pero también aguda, por hemodiálisis. Sus nuevas características permiten la eliminación altamente eficiente de moléculas urémicas que tienen un peso molecular de mediano a grande (figura 1) por hemodiálisis, mientras que las membranas de la técnica consiguen un rendimiento similar solo en los modos de tratamiento con HDF.

Los caudales sanguíneos que pueden usarse con dispositivos que comprenden las membranas de acuerdo con la invención están en el intervalo de 200 ml/min a 600 ml/min. Los caudales de dializado para uso con las membranas de acuerdo con la invención están en el intervalo de 300 ml/min a 1000 ml/min. Habitualmente, se usarán caudales sanguíneos de 300 ml/min a 500 ml/min, caudales de diálisis de 500 ml/min a 800 ml/min y caudales de UF de 0 a 15 ml/min. Por ejemplo, un caudal estándar usado es Q<sub>B</sub> = 300 ml/min, Q<sub>D</sub> = 500 ml/min y UF = 0ml/min.

Será fácilmente evidente para un experto en la materia que pueden realizarse diversas sustituciones y modificaciones a la invención desvelada en el presente documento sin alejarse del alcance de la invención.

La presente invención se ilustrará ahora a modo de ejemplos no limitantes con el fin de facilitar aún más la comprensión de la invención.

## Ejemplos

5

### Ejemplo 1

#### Preparación de membranas

##### 10 1.1 Membrana A

Se usaron dos soluciones para la formación de una membrana, la solución polimérica que consiste en componentes poliméricos hidrófobos e hidrófilos disueltos en N-metil-pirrolidona, y siendo la solución central una mezcla de N-metil-pirrolidona (NMP) y agua. La solución polimérica contenía poli(aril)etersulfona (PAES 14,0 % en peso) y polivinilpirrolidona (2 % en peso de PVP K85 y 5 % en peso de PVP K30, una concentración total de PVP en la solución polimérica del 7 % en peso). La solución contenía además NMP (77,0 % en peso) y agua (2,0 % en peso). La viscosidad de la solución polimérica, medida a una temperatura de 22 °C, era de entre 5500 y 5700 mPas. La hilera se calentó a una temperatura de 59 °C. La solución central contenía agua (54,5 % en peso) y NMP (45,5 % en peso). Se aplicó un régimen de temperatura definida y constante para apoyar el proceso. La solución central se precalentó a 59 °C y se bombeó hacia la hilera de fibra hueca de dos componentes. La solución polimérica salía de la hilera a través de una hendidura anular con un diámetro externo de 500 mm y un diámetro interno de 350 mm/hendidura de solución central de 180 mm. El fluido central salía de la hilera en el centro del tubo de solución polimérica anular con el fin de iniciar la precipitación de la solución polimérica desde el interior y de determinar el diámetro interno de la fibra hueca. Los dos componentes (solución polimérica y fluido central) entraban en un espacio separado de la atmósfera ambiente al mismo tiempo. Este espacio se conoce como hueco de hilado. Se inyectó una mezcla de vapor (~100 °C) y aire (22 °C) en el hueco de hilado. La temperatura en el hueco de hilado se ajustó mediante la relación de vapor y aire a 56 °C. La humedad relativa del vapor es >99 %. La longitud del hueco de hilado era de 1050 mm. Con la ayuda de la gravedad y un rodillo motorizado, la fibra hueca se estiró de arriba a abajo, desde la hilera a través del hueco de hilado al interior de un baño de agua. El baño de agua tenía una temperatura de 25 °C en dirección vertical. La velocidad de hilado era de 45 m/min. La fibra hueca se llevó posteriormente a través de una cascada de baños de agua con temperaturas que aumentaron de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 76 °C. La membrana de fibra hueca húmeda que sale del baño de aclarado con agua se secó en una etapa de secado en línea consecutiva. La fibra hueca se recogió en una ruceta en forma de haz. En algunos lotes, se añadió una etapa adicional de texturización antes de que se preparara el haz. Como alternativa, se formaron haces a mano de acuerdo con el ejemplo 2 para experimentos adicionales (véase también la figura 2). Las microfotografías de barrido de la superficie externa y de la fibra hueca de acuerdo con el ejemplo 1.1 se muestran en la figura 5. La membrana tiene una estructura dactilar. El diámetro interno de la membrana A se ajustó a 180 µm y el grosor de pared se seleccionó para que fuera de 35 µm.

##### 40 1.2 Membrana B

La membrana B se basa en las mismas soluciones polimérica y central que la membrana A del ejemplo 1.1 y se produjo de forma análoga a lo que se describe en él. Se introdujeron diferencias solamente con respecto a la temperatura de la hilera, que se ajustó a 58 °C, la temperatura del hueco de hilado, que se ajustó a 55 °C. La temperatura de la solución central se ajustó a 58 °C mediante la boquilla de hilado.

##### 1.3 Membrana C

50 La membrana C se basa en las mismas soluciones polimérica y central que la membrana A del ejemplo 1.1 y se produjo de forma análoga a lo que se describe en él. Se introdujeron diferencias solamente con respecto a la temperatura de la hilera, que se ajustó a 57 °C, y la temperatura del hueco de hilado, que se ajustó a 54 °C. La temperatura de la solución central se ajustó a 57 °C mediante la boquilla de hilado.

##### 1.4 Membrana D

55 La membrana D se basa en las mismas soluciones polimérica y central que en el ejemplo 1.1 y se produjo de forma análoga a lo que se describe en él. Se introdujeron diferencias solamente con respecto a la viscosidad del polímero que en este caso fue de 5071 mPas. La temperatura del fluido central era de acuerdo con la boquilla de hilado.

##### 60 1.5 Membrana E

La membrana E se basa en las mismas soluciones polimérica y central que las descritas en el ejemplo 1.1 y se produjo de forma análoga a lo que se describe en él. En este caso, los datos de tamizado obtenidos variaban ligeramente de datos obtenidos con membranas preparadas de acuerdo con el ejemplo 1.1.

65

## 1.6 Membrana F

Para obtener estructuras de membrana similares a una esponja, la solución polimérica en contraste con los ejemplos 1.1 a 1.5 contenía una composición ligeramente diferente, pero por lo demás se produjo de forma análoga a lo que se describe en el ejemplo 1.1. La solución contenía poli(aril)etersulfona (PAES 14,0 % en peso) y polivinilpirrolidona (2 % en peso de PVP K85 y 5 % en peso de PVP K30). La solución contenía además NMP (73,0 % en peso) y agua (6,0 % en peso). La hilera se calentó a una temperatura de 57 °C. La solución central contenía agua (49,0 % en peso) y NMP (51,0 % en peso). La solución central se mantuvo a 57 °C. La temperatura en el hueco de hilado se ajustó a 55 °C. La longitud del hueco de hilado fue de 1000 mm. La velocidad de hilado fue de 45 m/min. Microfotografías de barrido de la superficie externa y de la fibra hueca de acuerdo con el ejemplo 1.6 se muestran en la figura 6. El diámetro interno de la membrana F se ajustó de nuevo para que fuera de 180  $\mu\text{m}$  y el grosor de pared se seleccionó de nuevo para que fuera de 35  $\mu\text{m}$ .

## 1.7 Membrana G

La membrana G se basaba en la misma solución polimérica que la descrita en el ejemplo 1.6 (membrana F) y se produjo de forma análoga a lo que se describe en él. Se introdujeron diferencias con respecto a la temperatura de la hilera, que se ajustó a 58 °C, y la temperatura del hueco de hilado, que se ajustó a 56 °C. La temperatura de la solución central se ajustó a 58 °C mediante la boquilla de hilado. El diámetro interno de la membrana G se ajustó de nuevo para que fuera de 180  $\mu\text{m}$  y el grosor de pared se seleccionó de nuevo para que fuera de 35  $\mu\text{m}$ .

1.8 Ejemplo comparativo: membrana de alto valor de corte  $\beta$ 

La solución polimérica usada para preparar una membrana de alto valor de corte  $\beta$  (véase la figura 2) de acuerdo con la técnica anterior era idéntica a la solución polimérica usada para la preparación de la membrana A (ejemplo 1.1). Sin embargo, la solución central usada contenía el 53,0 % en peso de agua y el 47,0 % en peso NMP. Durante el proceso de formación de la membrana, la solución polimérica y la central se pusieron en contacto con una hilera y la membrana precipitó. La velocidad de hilado fue de 45 m/min. Se aplicó un régimen de temperatura definida y constante para apoyar el proceso, en el que la hilera se mantuvo a una temperatura de 58 °C. La fibra hueca precipitada cayó a través de un hueco de hilado que tenía una altura de 1050 mm que se llenó con vapor (>99 % de humedad relativa). La temperatura dentro del hueco se estabilizó a 54 °C. Finalmente, la fibra entró en un baño de lavado que contenía aproximadamente el 4 % en peso de NMP en agua, en el que el baño se mantuvo a una temperatura de 20 °C. La membrana se lavó adicionalmente en dos baños de agua adicionales (75 °C y 65 °C) con un flujo a contracorriente (250 l/h). El secado de la membrana se realizó en línea, en el que se eliminó el agua restante. Las fibras tenían un diámetro interno de 215  $\mu\text{m}$  y un grosor de pared de 50  $\mu\text{m}$ .

1.9 Ejemplo comparativo: Membrana de alto valor de corte  $\alpha$ 

La solución polimérica y la solución central, así como el proceso usado para preparar la membrana de alto valor de corte  $\alpha$  de acuerdo con la técnica anterior, era idéntica a la solución polimérica usada para la preparación de la membrana  $\beta$  (ejemplo 1.8). Existían diferencias con respecto a la velocidad de hilado, que era más baja que en el ejemplo 1.8 (29 m/min) y la etapa de secado en línea, que en este caso se omitió.

1.10 Ejemplo comparativo: membrana de alto valor de corte  $\gamma$ 

La solución polimérica y la solución central, así como el proceso usado para preparar la membrana de alto valor de corte  $\gamma$  de acuerdo con la técnica anterior, era idéntica a la solución polimérica usada para la preparación de la membrana  $\beta$  (ejemplo 1.8). Se introdujeron diferencias con respecto a la velocidad de hilado (34 m/min) y con respecto a la temperatura del hueco de hilado (56 °C).

1.11 Ejemplo comparativo: membrana de alto valor de corte  $\varphi$ 

La membrana  $\varphi$  (figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un hemodializador Phylther® (Phylther® HF 22 SD (2,2 m<sup>2</sup>, Bellco, Italia)). Las membranas de fibra hueca son a base de polifenileno. Las fibras huecas se usaron para preparar mini-módulos estandarizados de acuerdo con el ejemplo 2 para ensayos adicionales.

## 1.12 Ejemplo comparativo: membrana de alto flujo 1

La membrana 1 (figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un hemodializador PES-21D $\alpha^{\text{eco}}$  (Nipro, Japón). Las membranas de fibra hueca son membranas a base de polietersulfona (Polynephron®). Las fibras huecas se usaron para preparar mini-módulos estandarizados de acuerdo con el ejemplo 3 para ensayos adicionales.

1.13 Ejemplo comparativo: membrana de alto flujo 2

5 La membrana 2 (figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un hemodializador APS 21EA (2,1 m<sup>2</sup>, Asahi Kasei Medical Co., Ltd.). Las membranas de fibra hueca son membranas a base de polisulfona con un grosor de pared de 45 μm y un diámetro interno de 180 μm. Las fibras huecas se usaron para preparar mini-módulos estandarizados de acuerdo con el ejemplo 2 para ensayos adicionales.

1.14 Ejemplo comparativo: membrana de alto flujo 3

10 La membrana 3 (figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un Phylter® HF 17 G (1,7 m<sup>2</sup>, Bellco, Italia)). Las membranas de fibra hueca son a base de polifenileno. Las fibras huecas se usaron para preparar mini-módulos estandarizados de acuerdo con el ejemplo 2 para ensayos adicionales.

1.15 Ejemplo comparativo: membrana de alto flujo 4

15 La membrana 4 (figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un filtro FX-S 220 (2,2 m<sup>2</sup>, Fresenius Medical Care Japan KK) que es a base de polisulfona y tiene un grosor de pared de 35 μm y un diámetro interno de 185 μm. Las fibras huecas se usaron para preparar mini-módulos estandarizados de acuerdo con el ejemplo 2 para ensayos adicionales.

1.16 Ejemplo comparativo: membrana de alto flujo 5

20 La membrana 5 (figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un filtro Optiflux® F180NR (1,8 m<sup>2</sup>, Fresenius Medical Care North America) que es a base de polisulfona y tiene un grosor de pared de 40 μm y un diámetro interno de 200 μm. Las fibras huecas se usaron para preparar mini-módulos estandarizados de acuerdo con el ejemplo 2 para ensayos adicionales.

1.17 Ejemplo comparativo: membrana de alto flujo 6

30 La membrana 6 (figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se prepararon de acuerdo con el ejemplo 1 del documento EP 2 113 298 A1. Las temperaturas de la hilera y el hueco de hilado se seleccionaron para que fueran 56 °C y 53 °C, respectivamente, y la altura del hueco de hilado se ajustó a las mismas alturas que las seleccionadas en el ejemplo 1.1. La temperatura del baño de agua se ajustó a 20 °C. Las fibras huecas se ensamblaron en mini-módulos estandarizados de acuerdo con el ejemplo 2 para ensayos adicionales.

1.18 Ejemplo comparativo: membrana de alto flujo 7

35 La membrana 7 (figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un filtro FDY-210GW (2,1 m<sup>2</sup> de Nikkiso Co., LTD.) que comprende una llamada membrana PEPA® (aleación de poliéster-polímero, con PVP) que tiene un grosor de pared de 30 μm y un diámetro interno de 210 μm. El dializador se desarrolló para aplicaciones que requieren un perfil de coeficiente de tamizado extendido. Las fibras huecas se usaron para preparar mini-módulos estandarizados de acuerdo con el ejemplo 2 para ensayos adicionales.

1.19 Ejemplo comparativo: membrana de alto flujo 8

40 La membrana 8 (figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un filtro FDY-21GW (2,1 m<sup>2</sup> de Nikkiso Co., LTD.) que comprende una llamada membrana PEPA® (aleación de poliéster-polímero) que tiene un grosor de pared de 30 μm y un diámetro interno de 210 μm. Las fibras huecas se usaron para preparar mini-módulos estandarizados de acuerdo con el ejemplo 2 para ensayos adicionales.

1.20 Ejemplo comparativo: membrana de alto flujo 9

45 La membrana 9 (figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un filtro FLX-21 GW (2,1 m<sup>2</sup> de Nikkiso Co., LTD., sin PVP) que comprende una llamada membrana PEPA® (aleación de poliéster-polímero) que tiene un grosor de pared de 30 μm y un diámetro interno de 210 μm. Las fibras huecas se usaron para preparar mini-módulos estandarizados de acuerdo con el ejemplo 2 para ensayos adicionales.

1.21 Ejemplo comparativo: membrana de alto flujo 10

50 La membrana 10 (figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un hemodializador PES-21 SEα<sup>eco</sup> (Nipro, Japón). Las membranas de fibra hueca son membranas a base de polietersulfona. Las fibras huecas se usaron para preparar mini-módulos estandarizados de acuerdo con el ejemplo 2 para ensayos adicionales.

1.22 Ejemplo comparativo: membrana de alto flujo 11

La membrana 11 (figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca como las usadas en filtros Polyflux® 170H (1,7 m<sup>2</sup>, Gambro Lundia AB) que se basan en una mezcla de poliariletersulfona (PAES), polivinilpirrolidona (PVP) y poliamida y tienen un grosor de pared de 50 µm y un diámetro interno de 215 µm. Las fibras huecas se ensamblaron en mini-módulos estandarizados de acuerdo con el ejemplo 2 para ensayos adicionales.

1.23 Ejemplo comparativo: membrana de alto flujo 12

La membrana 12 (figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un filtro EMiC®2 (1,8 m<sup>2</sup> de Fresenius Medical Care Deutschland GmbH). Las fibras huecas respectivas son a base de polisulfona y tienen un grosor de pared de 35 µm y un diámetro interno de 220 µm. Las fibras huecas se usaron para preparar mini-módulos estandarizados de acuerdo con el ejemplo 2 para ensayos adicionales.

1.24 Ejemplo comparativo: membrana de alto flujo 13

La membrana 13 (figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un hemodializador PES-21 Sα<sup>eco</sup> (Nipro, Japón). Las membranas de fibra hueca son membranas a base de polietersulfona. Las fibras huecas se usaron para preparar mini-módulos estandarizados de acuerdo con el ejemplo 2 para ensayos adicionales.

1.25 Ejemplo comparativo: membrana de bajo flujo a

La membrana a (figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca como las usadas en filtros Polyflux® 21L (2,1 m<sup>2</sup>, Gambro Lundia AB) que se basan en una mezcla de poliariletersulfona (PAES), polivinilpirrolidona (PVP) y poliamida y tienen un grosor de pared de 50 µm y un diámetro interno de 215 µm. Las fibras huecas se ensamblaron en mini-módulos estandarizados de acuerdo con el ejemplo 2 para ensayos adicionales.

1.26 Ejemplo comparativo: membrana de bajo flujo b

La membrana b (figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un hemodializador APS 21E (2,1 m<sup>2</sup>, Asahi Kasei Medical Co., Ltd.). Las membranas de fibra hueca son membranas a base de polisulfona con un grosor de pared de 45 µm y un diámetro interno de 200 µm. Las fibras huecas se usaron para preparar mini-módulos estandarizados de acuerdo con el ejemplo 2 para ensayos adicionales.

1.27 Ejemplo comparativo: membrana de bajo flujo c

La membrana c (figura 2) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un hemodializador APS 21EL (2,1 m<sup>2</sup>, Asahi Kasei Medical Co., Ltd.). Las membranas de fibra hueca son membranas a base de polisulfona con un grosor de pared de 45 µm y un diámetro interno de 200 µm. Las fibras huecas se usaron para preparar mini-módulos estandarizados de acuerdo con el ejemplo 2 para ensayos adicionales.

1.28 Ejemplo comparativo: membrana con fuga de proteínas

La membrana con fuga de proteínas (figura 2, (▼)) se refiere a membranas de fibra hueca que se extrajeron de un filtro Filtryzer BK-1.6F (1,6 m<sup>2</sup> de Toray Industries, Inc.) que comprende una llamada membrana PMMA (poli(metil metacrilato)) que tiene un grosor de pared de 30 µm y un diámetro interno de 210 µm. Las fibras huecas se usaron para preparar mini-módulos estandarizados de acuerdo con el ejemplo 2 para ensayos adicionales.

Ejemplo 2

Preparación de filtros, haces a mano y mini-módulos

Los filtros se pueden preparar introduciendo un haz de fibra en una carcasa de dializador. El haz se rellena con poliuretano, los extremos se cortan, en ambos lados del dializador se fija un cabezal a la carcasa, el dializador se aclara con agua caliente y se seca con aire. Durante esta última etapa de secado, una cierta cantidad de aproximadamente 10 g y 30 g de agua residual por m<sup>2</sup> de área de membrana efectiva se deja en el dializador. Después de etiquetar y envasar, el dializador se puede esterilizar al vapor dentro del envase en un autoclave a 121 °C durante al menos 21 minutos.

La preparación de un haz a mano después del proceso de hilado es necesaria para preparar el haz de fibras para los siguientes ensayos de rendimiento con mini-módulos. 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 óptico asegura que todas las fibras estén bien fundidas. A continuación, los extremos del haz de fibras se transfieren a un capuchón de encapsulado. El capuchón de encapsulado se fija mecánicamente y se coloca un tubo de encapsulado sobre los capuchones de encapsulado. A continuación, las fibras se encapsulan con poliuretano.

Una vez que el poliuretano se ha endurecido, el haz de membranas encapsulado se corta a una longitud definida y se almacena en seco.

5 Los mini-módulos (haces de fibra en una carcasa) se preparan de manera similar. Los mini-módulos garantizan la protección de las fibras y se pueden usar para la esterilización por vapor. La fabricación de los mini-módulos comprende las siguientes etapas específicas:

(A) El número de fibras requerida se calcula para una superficie nominal A de 360 cm<sup>2</sup> de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$10 \quad A = \pi \times d_i \times l \times n,$$

en la que  $d_i$  es el diámetro interno de la fibra [cm],  $n$  representa la cantidad de fibras, y  $l$  representa la longitud de la fibra en la carcasa (17 cm).

(B) El haz de fibras se corta a una longitud definida.

(C) El haz de fibras es transferido a la carcasa antes del proceso de fusión.

15

Ejemplo 3

### Mediciones de tamizado de dextrano

#### 20 3.1 Soluciones de dextrano

Fracciones de dextrano suministradas por Fluka (Mw 6, 15-20, 40, 70, 100, 200, 500 kDa) y Sigma-Aldrich (Mw 9-11 kDa) (ambas de Sigma-Aldrich Co. LLC, St. Louis, EE. UU.) se usaron sin purificación adicional. Las soluciones de dextranos con las diferentes fracciones de peso molecular se combinaron en agua de Millipore (es decir, agua ultrapura tipo 1, como se define en la norma ISO 3696) a una concentración de 1 g/l para cada fracción, lo que da como resultado una concentración total de 8 g/l

25

#### 3.2 Dispositivos y preparación de muestras.

30 Para caracterizar las membranas de acuerdo con la invención y compararlas con las membranas conocidas de la técnica anterior, fue necesario eliminar las diferencias entre dispositivos causadas por tener diferentes áreas superficiales de membrana o números de fibras. Por lo tanto, los mini-módulos estandarizados con un área superficial de 280 cm<sup>2</sup> a 300 cm<sup>2</sup> se fabricaron a partir de las membranas de acuerdo con la invención o de membranas de acuerdo con la técnica anterior. En casos en que las membranas de la técnica anterior formaban parte de dispositivos de filtro completos, la membrana se extrajo de dichos dispositivos y se prepararon mini-módulos a partir de la misma. Cada mini-módulo tenía una longitud nominal de 170 mm, una longitud efectiva de aprox. 120 mm a 150 mm (sin encapsulado con PU) y un diámetro interno de 10 mm. El diámetro interno de las fibras variaba entre 170 μm y 220 μm, y el grosor se redujo entre 30 μm y 50 μm (dependiendo de las membranas específicas usadas, véase los ejemplos 1.1-1.28 para más detalles). Por lo tanto, la densidad de envasado también variaba entre el 23 % y el 31 %. Todos los mini-módulos se sumergieron en agua durante 30 minutos antes de los experimentos de filtración. Los mini-módulos a caracterizar después del contacto con la sangre primero deben perfundirse con sangre (bovina, 32 % de hematocritos, 60 g/l de contenido de proteínas y 1600 unidades/l de heparina) durante 40 minutos y a continuación aclararse con agua durante de 30 minutos a 60 minutos, como se propone en otra parte (Kunas GA, Burke RA, Brierton MA, Ofsthun NJ. The effect of blood contact and reuse on the transport properties of high-flux dialysis membranes. ASAIO J. 1996; 42(4): 288-294).

35

40

45

#### 3.3 Ensayos de coeficiente de tamizado de dextrano

50 Se llevaron ensayos de filtración a una tasa de cizallamiento constante ( $\gamma = 750 \text{ s}^{-1}$ ) y con la tasa de ultrafiltración ajustada al 20 % del flujo de entrada en el lado de la sangre  $Q_{Bin}$ , calculado como:

$$Q_{Bin} = \frac{\gamma \cdot n \cdot \pi \cdot d_i^3 \cdot 60}{32}$$

55

60

donde  $Q_{Bin}$  es el flujo en la entrada del lado de la sangre en ml/min;  $n$  es el número de fibras en el mini-módulo;  $d_i$  es el diámetro interno de las fibras en cm y  $\gamma$  es la tasa de cizallamiento constante mencionada anteriormente. En la figura 3 se muestra un esquema de la configuración experimental. Como puede verse, las condiciones de filtración son sin retrofiltración, contrariamente a las condiciones típicas de la hemodiálisis. Además, las condiciones seleccionadas aseguran un régimen de filtración ya que el número de Peclet para todas las membranas investigadas es muy superior a 3 incluso para moléculas en el intervalo de 0,1 kDa a 1 kDa. La solución de dextrano se recirculó a  $37 \text{ °C} \pm 1 \text{ °C}$ . Las muestras de alimentación (entrada del lado de la sangre), material retenido (salida del lado de la sangre) y filtrado (salida del dializado) se tomaron después de 15 min. La concentración relativa y el peso molecular de las muestras se analizaron mediante cromatografía de permeación en gel. El análisis se llevó a cabo en un dispositivo de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) (HP 1090A o Agilent 1200; Agilent, Santa Clara, CA, EE. UU.) Equipado con un detector RI (G1362 de Agilent) y columnas TSKgel (columna PWXL-Guard, G 3000

PWXL, G 4000 PWXL; Tosoh, Tessenderlo, Bélgica). Las muestras se filtraron a través de un filtro de 0,45 µm tipo OE67 de Schleicher y Schnell, Einbeck, Alemania. La calibración se realizó contra estándares de dextrano (Fluka). El coeficiente de tamizado SC se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$SC = \frac{2 \cdot c_F}{c_P + c_R}$$

donde  $c_F$  es la concentración del soluto en el filtrado,  $c_P$  su concentración en el permeado y  $c_R$  su concentración en el material retenido.

3.4 Resultados de los ensayos del coeficiente de tamizado de dextrano

Tabla III: valores de MWCO y MWRO

Membrana	Clasificación de la membrana	Promedio	
		MWRO (90 %)	MWCO (10 %)
		MW [D]	MW [D]
Membrana A (Ej. 1.1)	Invencción	12,100	99,000
Membrana B (Ej. 1.2)	Invencción	11,300	81,000
Membrana C (Ej. 1.3)	Invencción	10,000	64,000
Membrana D (Ej. 1.4)	Invencción	11,600	88,000
Membrana E (Ej. 1.5)	Invencción	11,700	90,000
Membrana F (Ej. 1.6)	Invencción	11,921	105,000
Membrana G (Ej. 1.7)	Invencción	10,223	71,000
Membrana de ejemplo comparativo β (Ej. 1.8)	Alto valor de corte	15,000	300,000
Membrana de ejemplo comparativo α (Ej. 1.9)	Alto valor de corte	19,300	200,000
Membrana de ejemplo comparativo γ (Ej. 1.10)	Alto valor de corte	17,000	300,000
Membrana de ejemplo comparativo φ (Ej. 1.11)	Alto valor de corte	12,020	150,000
Membrana de ejemplo comparativo 1 (Ej. 1.12)	Alto flujo	9,700	50,500
Membrana de ejemplo comparativo 2 (Ej. 1.13)	Alto flujo	6,600	33,000
Membrana de ejemplo comparativo 3 (Ej. 1.14)	Alto flujo	7,300	67,000
Membrana de ejemplo comparativo 4 (Ej. 1.15)	Alto flujo	5,800	28,000
Membrana de ejemplo comparativo 5 (Ej. 1.16)	Alto flujo	4,400	18,900
Membrana de ejemplo comparativo 6 (Ej. 1.17)	Alto flujo	5,300	43,000
Membrana de ejemplo comparativo 7 (Ej. 1.18)	Alto flujo	8,300	30,000
Membrana de ejemplo comparativo 8 (Ej. 1.19)	Alto flujo	7,000	32,600
Membrana de ejemplo comparativo 9 (Ej. 1.20)	Alto flujo	5,800	58,000
Membrana de ejemplo comparativo 10 (Ej. 1.21)	Alto flujo	8,300	45,000
Membrana de ejemplo comparativo 11 (Ej. 1.22)	Alto flujo	5,900	50,000
Membrana de ejemplo comparativo 12 (Ej. 1.23)	Alto flujo	7,300	40,000
Membrana de ejemplo comparativo 13 (Ej. 1.24)	Alto flujo	8,700	58,000
Membrana de ejemplo comparativo a (Ej. 1.25)	Bajo flujo	2,200	19,000
Membrana de ejemplo comparativo b (Ej. 1.26)	Bajo flujo	3,060	13,000
Membrana de ejemplo comparativo c (Ej. 1.27)	Bajo flujo	2,790	10,000
Membrana de ejemplo comparativo con fuga de proteínas (Ej. 1.28)	Fuga de proteínas	3,000	67,000

Ejemplo 4

Coeficientes de tamizado de albúmina, β2-M y mioglobina

Las moléculas medianas, que consisten principalmente en péptidos y proteínas pequeñas con pesos moleculares en el intervalo de 500-60.000 Da, se acumulan en la insuficiencia renal y contribuyen al estado tóxico urémico. La beta2-microglobulina (beta2-MG o β2-M) con un peso molecular de 11.000 se considera representativa de estas moléculas medias. La mioglobina tiene un peso molecular (MW) de aproximadamente 17 kDa que ya es más grande y no se aclarará de la sangre en la misma medida por los dializadores de alto flujo conocidos, mientras que los dializadores de alto valor de corte la eliminan fácilmente. Finalmente, la albúmina con un MW de aproximadamente 67 kDa es un elemento clave para describir las características de tamizado de las membranas, ya que no se debe permitir que la albúmina atraviese una membrana para hemodiálisis crónica en una medida significativo.

Los coeficientes de tamizado para dichas proteínas se determinaron para la membrana A de acuerdo con la invención, la membrana 6 y para la membrana β de acuerdo con la norma EN1283 ( $Q_{Bmax}$ , UF = 20 %) en plasma bovino con  $Q_B = 600$  ml/min y UF = 120 ml/min. Se llevaron a cabo mediciones adicionales a  $Q_B = 400$  ml/min y UF = 25 ml/min de acuerdo con la norma DIN EN ISO8637:2014 (véase la tabla IV). El plasma bovino usado tenía una

concentración total de proteínas de  $60 \pm 2$  g/l. La mioglobina de corazón de caballo (M1882) se adquirió de Sigma-Aldrich Co. LLC. La  $\beta$ 2-M purificada (PHP135) se obtuvo de Bio-Rad AbD Serotec GmbH o Lee Bio Solutions (St Louis, MO, EE. UU.) y se diluyó en plasma bovino. Las soluciones de ensayo resultantes tenían las siguientes concentraciones finales: albúmina según estaba contenida en el plasma bovino, mioglobina (100 mg/l),  $\beta$ 2-M (3 mg/l). Las soluciones de ensayo se agitaron suavemente a  $37 \pm 1$  °C. Los respectivos mini-módulos, como se describe en el ejemplo 2, se cebaron con una solución de NaCl al 0,9 %. La configuración para el ensayo fue de acuerdo con la norma DIN EN ISO8637:2014. La concentración final de proteína de la solución de ensayo fue de  $60 \pm 5$  g/l. La tabla IV resume el flujo sanguíneo y las tasas de ultrafiltración usadas y los coeficientes de tamizado promedio obtenidos.

Tabla IV: coeficientes de tamizado para albúmina,  $\beta$ 2-M y mioglobina

(a) Ejemplo comparativo: membrana de alto flujo (membrana 6)			
Ejemplo/ Tipo de membrana	Albúmina	$\beta$ 2-M	Mioglobina
Ej. 1.17 Membrana 6	$Q_B = 600$ ml/min; $UF = 120$ ml/min	$Q_B = 600$ ml/min; $UF = 120$ ml/min	$Q_B = 600$ ml/min; $UF = 120$ ml/min
	<0,01	0,70	n.d.
	$Q_B = 400$ ml/min; $UF = 25$ ml/min	$Q_B = 400$ ml/min; $UF = 25$ ml/min	$Q_B = 400$ ml/min; $UF = 25$ ml/min
	<0,01	0,85	0,81
(b) Ejemplo comparativo: Membrana de alto valor de corte (membrana $\beta$ )			
Ejemplo/ Tipo de membrana	Albúmina	$\beta$ 2-M	Mioglobina
Ej. 1.8 Membrana $\beta$	$Q_B = 600$ ml/min; $UF = 120$ ml/min	$Q_B = 600$ ml/min; $UF = 120$ ml/min	$Q_B = 600$ ml/min; $UF = 120$ ml/min
	0,2	n.d.	0,95
	$Q_B = 400$ ml/min; $UF = 25$ ml/min	$Q_B = 400$ ml/min; $UF = 25$ ml/min	$Q_B = 400$ ml/min; $UF = 25$ ml/min
	0,44	>0,9	1,0
(c) Membranas de acuerdo con la invención (membrana A, Membrana B, Membrana C)			
Ejemplo/ Tipo de membrana	Albúmina	$\beta$ 2-M	Mioglobina
	$Q_B = 600$ ml/min; $UF = 120$ ml/min	$Q_B = 600$ ml/min; $UF = 120$ ml/min	$Q_B = 600$ ml/min; $UF = 120$ ml/min
Ej. 1.1 Membrana A	0,03	0,78	0,81
Ej. 1.2 Membrana B	0,02	0,84	0,80
Ej. 1.3 Membrana C	0,02	0,76	0,75
	$Q_B = 400$ ml/min; $UF = 25$ ml/min	$Q_B = 400$ ml/min; $UF = 25$ ml/min	$Q_B = 400$ ml/min; $UF = 25$ ml/min
Ej. 1.1 Membrana A	0,06	>0,9	>0,9
Ej. 1.2 Membrana B	0,08	>0,9	>0,9
Ej. 1.3 Membrana C	n.d.	n.d.	n.d.

Ejemplo 5

Determinación de la pérdida de albúmina en un tratamiento simulado

El tratamiento simulado se realiza, por ejemplo, con una máquina de diálisis AK 200™ S. Durante el tratamiento, se aseguran muestras de 1 ml del lado de dializado del sistema después de 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210 y 240 minutos y se determina la concentración de albúmina en las muestras en mg/l. (BSA, albúmina de suero bovino). La pérdida de albúmina se calcula con la ayuda del software SigmaPlot estableciendo una curva de regresión del tipo  $f(x) = y_0 + ae^{-bx}$ . La pérdida de albúmina se puede calcular por integración de la curva de regresión,  $F(x)$  de 0 a 240 minutos, es decir  $F(x) = bxy_0 - ae^{-bx}$ .

El tratamiento simulado se realiza de la siguiente manera. Se conecta una bolsa con NaCl al 0,9 % (500 ml) al monitor de diálisis. Se pone en marcha la bomba sanguínea y el filtro de ensayo se aclara a  $Q_B = 100$  ml/min,  $Q_D = 700$  ml/min,  $UF = 0,1$  ml/min con dicha solución de cloruro sódico. Seguidamente, el dializador se llena usando el flujo de dializado prescrito. La sangre bovina ( $5000 \pm 50$  ml) se proporciona en un recipiente y se coloca en un baño de agua a  $38 \pm 1$  °C. Se añaden 5 ml de heparina al comienzo y luego cada hora. La sangre se agita cuidadosamente durante todo el tratamiento. El ensayo se puede ejecutar en modo HD o HDF. Los parámetros estándar son  $Q_B = 400$  ml/min,  $Q_D = 500$  ml/min,  $UF = 10$  ml/min. En caso de que  $UF$  sea  $>0$  ml/min, se debe usar un fluido de sustitución. El flujo sanguíneo, el flujo de dializado y la tasa de  $UF$  se inician y se toman muestras del lado del dializado en los momentos respectivos. La concentración de albúmina en las muestras se puede determinar de acuerdo con métodos conocidos.

## REIVINDICACIONES

1. Una membrana de fibra hueca semipermeable preparada a partir de una solución polimérica que comprende del 10 al 20 % en peso de al menos un componente polimérico hidrófobo seleccionado del grupo que consiste en polisulfona (PS), polietersulfona (PES) y poli(aril)etersulfona (PAES), del 5 al 10 % en peso de al menos un componente polimérico hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), y un copolímero de óxido de polipropileno y óxido de polietileno (PPO-PEO) y al menos un disolvente, caracterizada por que la membrana tiene un inicio de retención molecular (MWRO) de entre 9,0 kDa y 14,0 kDa y un valor de corte de peso molecular (MWCO) de entre 55 kDa y 130 kDa según lo determinado por tamizado de dextrano antes del contacto de la membrana con la sangre, en la que los parámetros MWRO y MWCO se determinan como se define en la descripción, y en la que durante la producción de las membranas semipermeables dicha membrana no se trata con una solución salina antes del secado.
2. Una membrana de fibra hueca de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la membrana tiene un inicio de retención molecular (MWRO) de entre 9,0 kDa y 12,5 kDa y un valor de corte de peso molecular (MWCO) de entre 55 kDa y 110 kDa.
3. Una membrana de fibra hueca de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el coeficiente de tamizado promedio para albúmina, medido en plasma bovino de acuerdo con la norma DIN EN ISO8637:2014 a un flujo sanguíneo  $Q_B=400$  ml/min y una tasa de ultrafiltración  $UF=25$  ml/min, está entre 0,01 y 0,2.
4. Una membrana de fibra hueca de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el coeficiente de tamizado promedio para mioglobina, medido en plasma bovino de acuerdo con la norma DIN EN ISO8637:2014 a un flujo sanguíneo  $Q_B=400$  ml/min y una tasa de ultrafiltración  $UF=25$  ml/min, está entre 0,8 y 1.
5. Una membrana de fibra hueca de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el coeficiente de tamizado promedio para  $\beta_2$ -M, medido en plasma bovino de acuerdo con la norma DIN EN ISO8637:2014 a un flujo sanguíneo  $Q_B=400$  ml/min y una tasa de ultrafiltración  $UF=25$  ml/min, está entre 0,8 y 1.
6. Una membrana de fibra hueca de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el tamaño de poro (radio) efectivo promedio en la capa selectiva de la membrana, como se deriva del MWCO basándose en tamizado de dextrano, está por encima de 5,0 nm y por debajo de 7,0 nm.
7. Una membrana de fibra hueca de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el diámetro interno de la membrana está por debajo de 200  $\mu$ m y el grosor de pared está por debajo de 40  $\mu$ m.
8. Una membrana de fibra hueca de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la pérdida de albúmina por tratamiento de 240 min  $\pm$  20 % con un filtro de hemodiálisis que comprende dicha membrana, un flujo sanguíneo de entre 200-600 ml/min, un flujo de dializado de entre 300-1000 ml/min y una tasa de ultrafiltración de entre 0 y 30 ml/min está limitada a un máximo de 10 g, y en la que la pérdida de albúmina se determina como se define en la descripción.
9. Un método para producir una membrana de fibra hueca de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende las etapas de
- disolver el al menos un componente polimérico hidrófobo y el al menos un polímero hidrófilo en el al menos un disolvente para formar una solución polimérica que tiene una viscosidad de 3000 a 7400 mPas a una temperatura de 22 °C;
  - extrudir dicha solución polimérica a través de una hendidura anular externa de una boquilla de hilado con dos aberturas concéntricas y extrudir un fluido central que comprende al menos un disolvente y agua a través de la abertura interna de la boquilla, en la que la boquilla tiene una temperatura de 56 °C y 59 °C y el fluido central consiste en del 54 % en peso al 55 % en peso de agua y del 45 % en peso al 46 % en peso de un disolvente;
  - hacer pasar la solución polimérica, a través de un hueco de hilado que tiene una temperatura de 53 °C a 56 °C, al interior de un baño de precipitación que tiene una temperatura de 23 °C a 28 °C, en el que la distancia entre las aberturas en hendidura y el baño de precipitación está entre 500 mm y 1200 mm y en el que la humedad relativa de la mezcla de vapor/aire en el hueco de hilado está entre el 60 % y el 100 %;
  - lavar la membrana de fibra hueca obtenida;
  - secar dicha membrana de fibra hueca y, opcionalmente, esterilizar dicha membrana de fibra hueca mediante tratamiento con vapor.

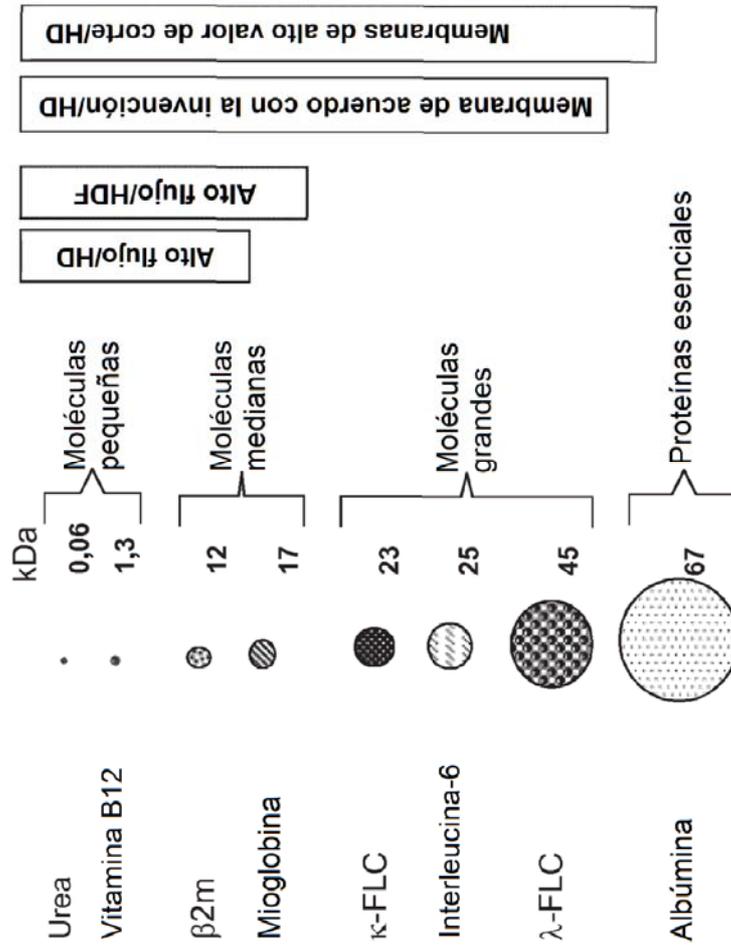


Figura 1

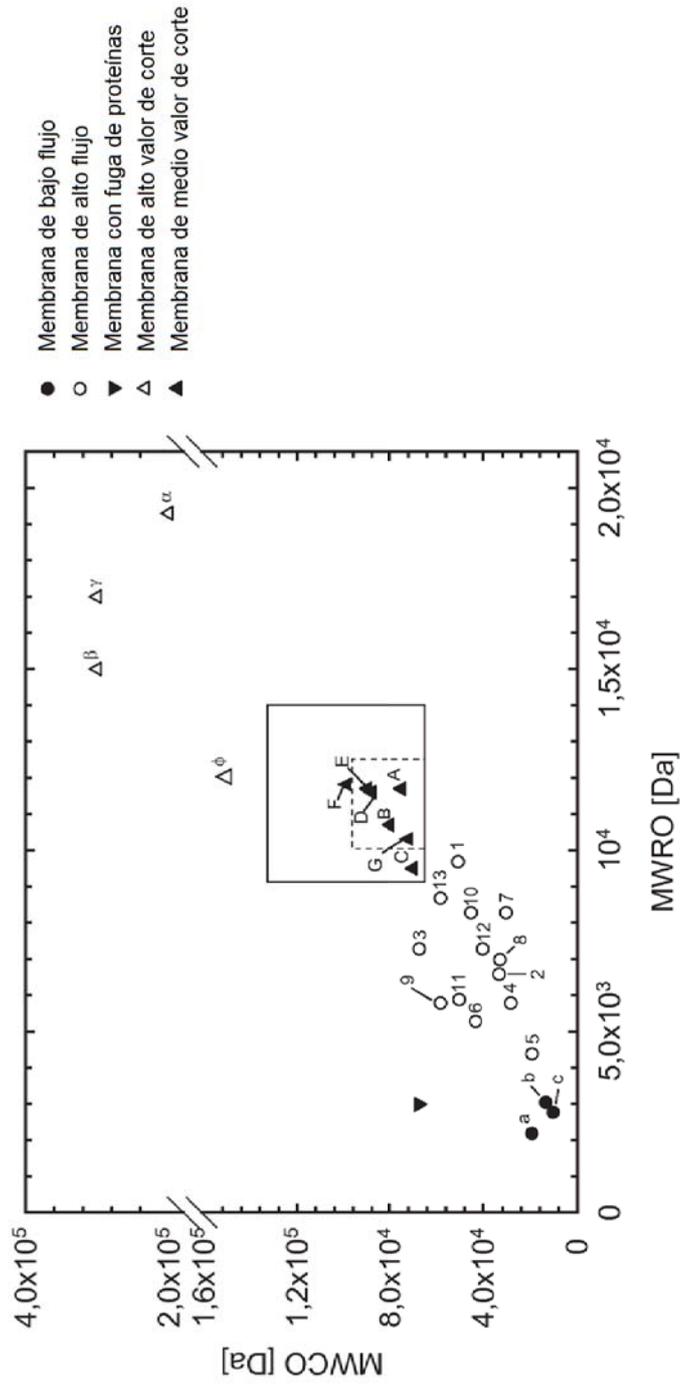


Figura 2

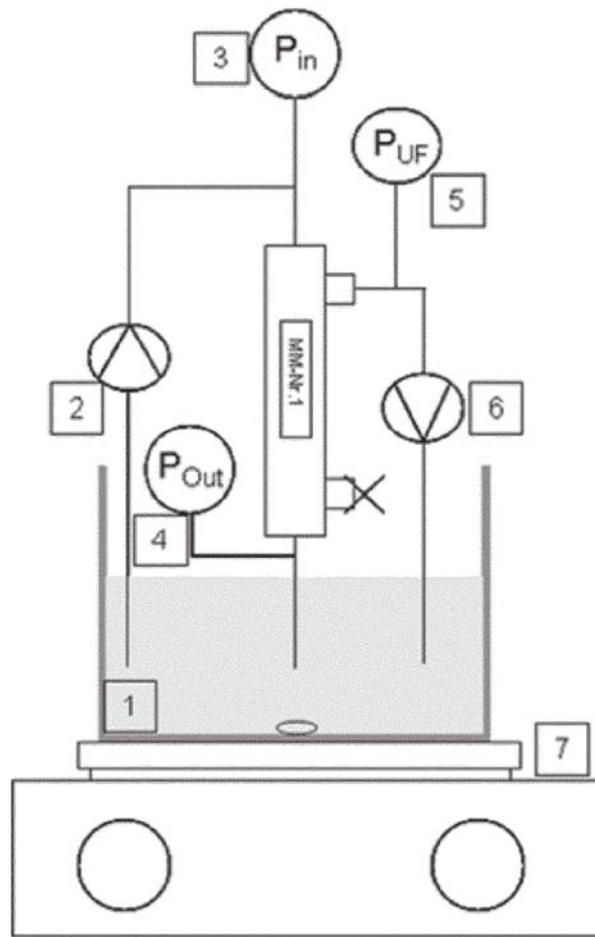
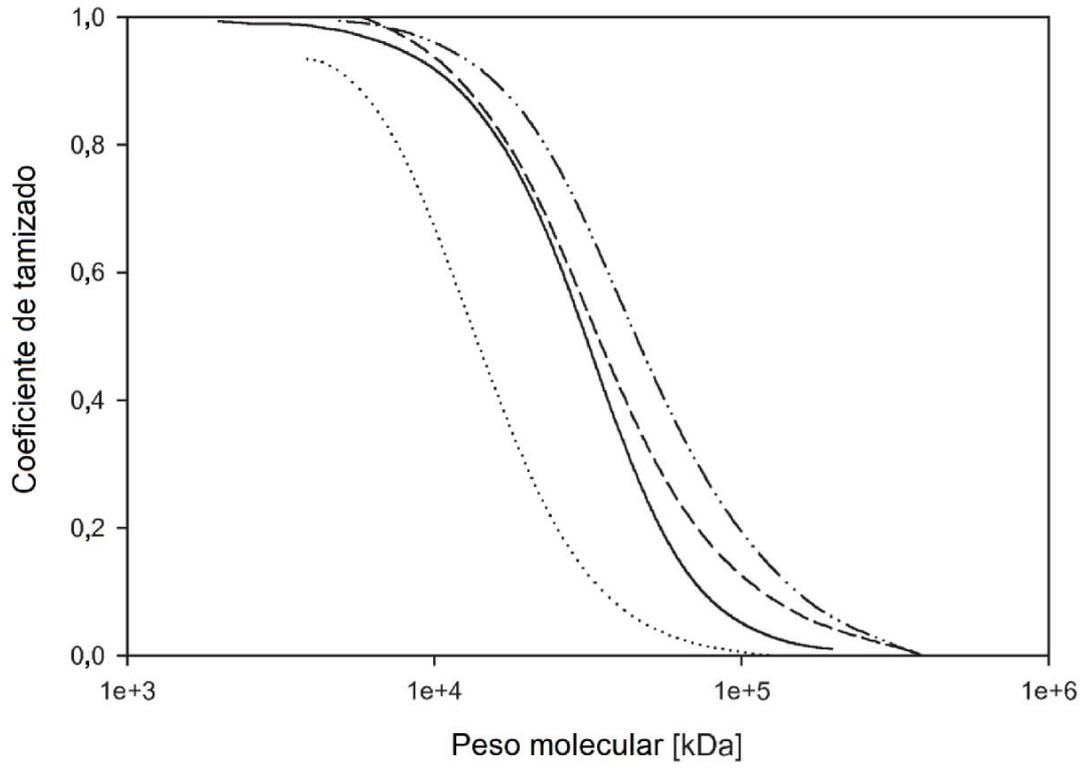


Figura 3



- Membrana A
- ..... Membrana comparativa 6
- Membrana comparativa  $\phi$
- .-.- Membrana comparativa  $\beta$

**Figura 4**

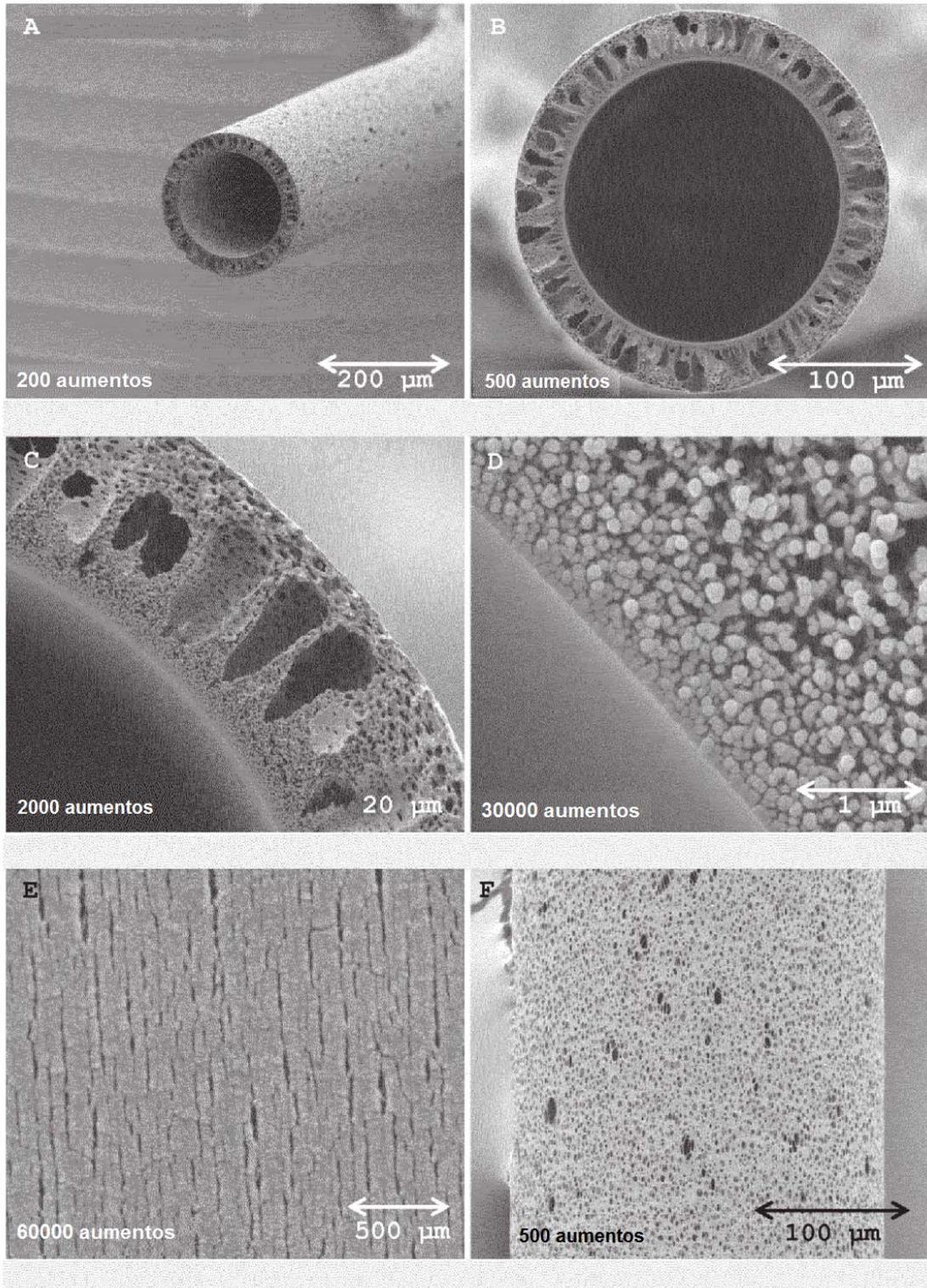


Figura 5

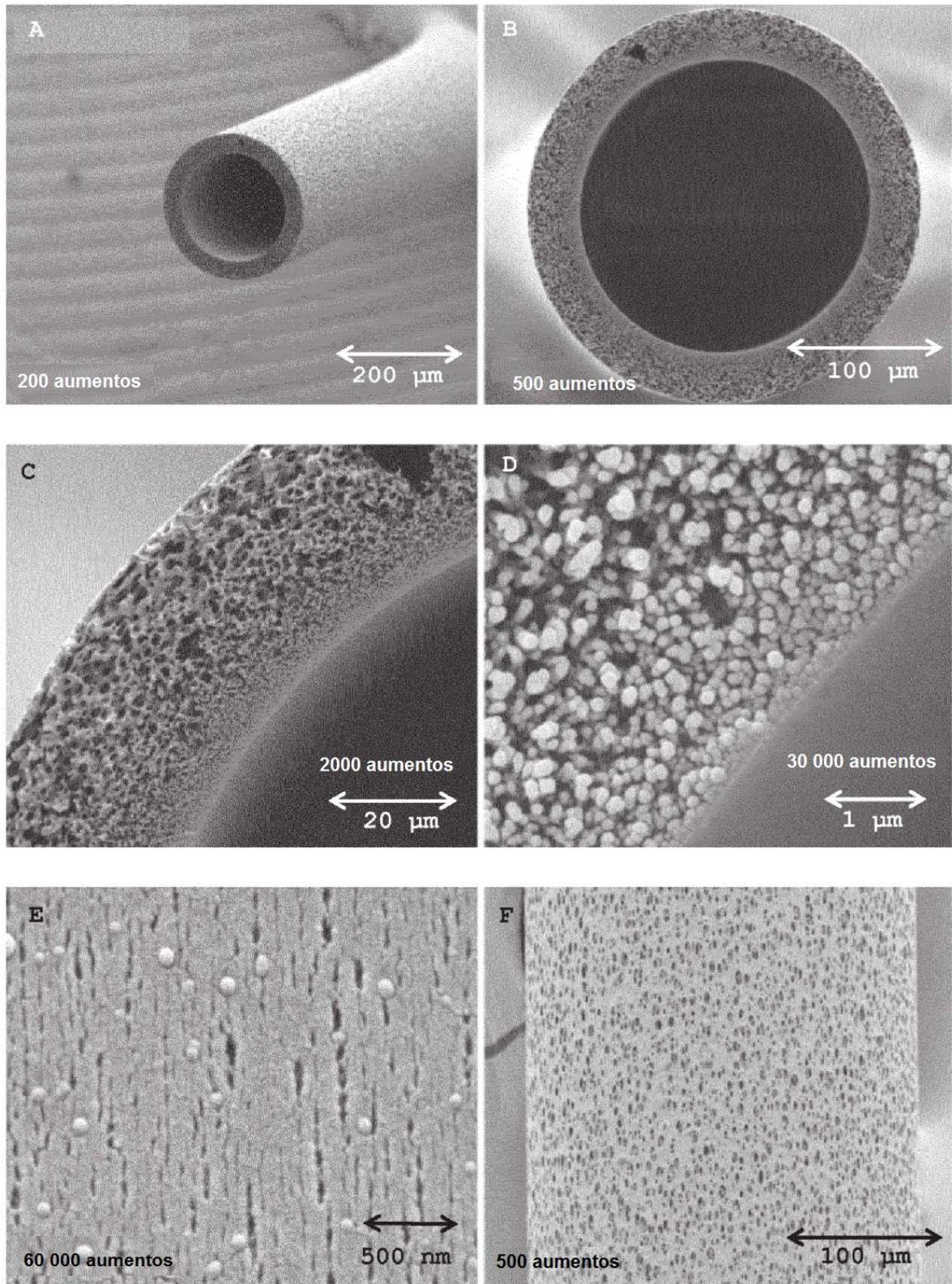


Figura 6