

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 357**

51 Int. Cl.:

<b>B01D 69/08</b>	(2006.01)
<b>B01D 61/02</b>	(2006.01)
<b>B01D 61/14</b>	(2006.01)
<b>B01D 69/02</b>	(2006.01)
<b>B01D 69/12</b>	(2006.01)
<b>B01D 71/44</b>	(2006.01)
<b>B01D 71/68</b>	(2006.01)
<b>A61M 1/16</b>	(2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2008 PCT/EP2008/003195**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2008 WO08128749**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2008 E 08749030 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019 EP 2155368**

54 Título: **Membrana capilar de fibras huecas y procedimiento para su fabricación**

30 Prioridad:

**23.04.2007 DE 102007129051**

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

**24.02.2020**

73 Titular/es:

**FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND  
GMBH (100.0%)  
Else-Kröner-Strasse 1  
61352 Bad Homburg, DE**

72 Inventor/es:

**FISLAGE, RAINER;  
HEILMANN, KLAUS;  
KELLER, TORSTEN;  
LICHAU, HOLGER;  
RAIKO, IGOR y  
SANDER, ROLAND**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 744 357 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 capilar de fibras huecas y procedimiento para su fabricación

La presente invención se refiere a una membrana capilar de fibras huecas y a un procedimiento para su fabricación así como a su uso en particular en la plasmaféresis.

5 Las membranas capilares de distintas composiciones se conocen en particular debido a su uso creciente en la técnica de diálisis o también en la plasmaféresis. El uso y la fabricación de membranas, en particular de membranas capilares en la técnica de diálisis se ha descrito por ejemplo en la publicación de Samtleben y Lysaght en: Hörl *et al.* Replacement of Renal Function by Dialysis 5ª ed., Kluwer, 2004, pág. 709 a 724.

10 Así describe el documento WO 96/37282 una membrana en particular para la hemodiálisis que presenta una capa separadora con un corte entre 500 y 500.000 Dalton, una capa de soporte y una capa que co-determina la permeabilidad hidráulica, ajustándose el límite de separación y la permeabilidad hidráulica independientemente entre sí. La estructura de la membrana con distintos tamaños de poro dentro de las capas individuales es sin embargo muy costoso.

15 El documento EP 1547628 A1 describe membranas de purificación de plasma y un sistema para la purificación de plasma, y tiene en cuenta en particular propiedades físicas específicas con respecto a la resistencia a la ruptura de la membrana debido a la fuerte sollicitación durante la purificación del plasma. A este respecto, esto depende en particular de la permeabilidad de proteína y de inmunoglobulina. A este respecto, en la membrana con una estructura de esponja se ajusta un gradiente del tamaño de poro, pudiéndose encontrar en la superficie externa un tamaño de poro más grande que en la superficie interna de la membrana.

20 El documento US 6.565.782 se refiere a materiales de membrana de microfiltración poliméricos sintéticos con alta porosidad de superficie que puede obtenerse mediante co-precipitación de un polímero de sulfona con un polímero hidrófilo tal como polivinilpirrolidona. Se producen inconvenientes en esta membrana en particular con respecto a la separación de partes constituyentes celulares de la sangre de la fase plasmática, dado que la presión sobre las células sanguíneas de manera condicionada por el uso de membranas de poro pequeño puede conducir al daño de las células sanguíneas.

25 El documento US 5 141 642 A da a conocer una membrana de fibras huecas, cuya pared está constituida por una poliimida aromática de doble capa y que presenta una excelente estabilidad frente al calor, resistencia química y una estabilidad frente a la presión.

30 La capa interna presenta un espesor de 10 a 500  $\mu\text{m}$  y es microporosa y está constituida por un primer polímero de imida aromático, que es soluble en disolventes orgánicos y la capa externa está constituida esencialmente por un segundo polímero de imida aromático, que igualmente es soluble en disolventes orgánicos y presenta un espesor de 2 a 200  $\mu\text{m}$ .

35 El documento US 5 472 607 A da a conocer una membrana de fibras huecas que comprende un soporte macroporoso a modo de tubo, sobre cuya superficie se ha aplicado mediante extrusión una película de plástico semipermeable delgada, que puede obtenerse mediante extrusión de una única solución que contiene polisulfona y polivinilpirrolidona.

40 El documento US 2003/232184 A1 da a conocer una membrana porosa que presenta una red tridimensional y una estructura esférica, encontrándose el diámetro promedio de la estructura esférica en el intervalo de 0,1 a 10  $\mu\text{m}$ . El tamaño de poro promedio de la red tridimensional se encuentra en el intervalo de 5 nm a 50  $\mu\text{m}$ . La superficie de la membrana porosa presenta un tamaño de poro promedio de 0,005 a 0,5  $\mu\text{m}$ .

El documento US 5 145 583 A se refiere a una membrana semipermeable asimétrica, que comprende al menos un polímero hidrófobo y al menos un copolímero que se basa en acrilonitrilo, al menos un monómero sulfónico y opcionalmente un monómero no iónico, ionizable, olefínico insaturado, y que se prepara por medio de coextrusión.

45 El documento US 2006/108288 A1 da a conocer una membrana de purificación de plasma en forma de una fibra hueca que se ha generado a partir de un polímero hidrófobo y un polímero hidrófilo y presenta una estructura a modo de esponja, y que puede contener como partes constituyentes polisulfona aromática y polivinilpirrolidona. La preparación de la membrana se realiza a partir de una única solución de hilatura.

50 Otras membranas se conocen en el estado de la técnica por los documentos US 5 863645 A, US 7 172 075 B1 y US 5 298 206 A. El documento JP2001038171 A da a conocer una membrana para hemodiálisis de fibras huecas de polietersulfona y polivinilpirrolidona.

Para la fabricación de membranas capilares de este tipo se usan con frecuencia las denominadas boquillas de fibras huecas. Un resumen de estas y otras técnicas para la fabricación de membranas de fibras huecas se han divulgado en M. Mulder, Basic Principles of Membrane Technology second ed., Kluwer 1996, pág. 71-91.

En la fabricación de una membrana de fibras huecas por medio de una boquilla de fibras huecas se fabrica la membrana de fibras huecas en un denominado proceso de hilado por precipitación, en el que los polímeros que van a precipitar salen de un espacio anular de una disposición de boquillas, mientras que el correspondiente agente de precipitación sale de un orificio central para agente de precipitación.

5 Una boquilla de fibras huecas del tipo mencionado se da a conocer por ejemplo en el documento DE 10211051 A1.

Los filtros de plasmaféresis típicos del estado de la técnica contienen en la mayoría de los casos membranas hidrófobas por ejemplo de polipropileno, polisulfona etc.

10 Dado que estas membranas hidrófobas no pueden humectarse con agua, se hidrofilizan los filtros que contienen estas membranas normalmente con agua con presión. Para el posterior tratamiento de sangre se garantiza por consiguiente que se han expulsado todas las inclusiones de aire dentro de los poros y por consiguiente no acceden a la circulación sanguínea. De manera desventajosa deben entregarse a los clientes y a los pacientes estos módulos de filtro con membranas de fibras huecas hidrófobas llenados con agua. Los costes de materia prima y de distribución y la dificultad de garantizar la esterilidad de tales módulos llenados son requerimientos que se pretenden evitar.

15 Los problemas en las membranas de plasma conocidas hasta ahora son su baja permeabilidad para grandes lipoproteínas así como daños inducidos por presión de células sanguíneas mediante la diferencia de presión transmembrana, es decir mediante las presiones negativas que actúan sobre una célula sanguínea adherida a la pared de membrana y que está en contacto con una abertura de poro. Cuanto más pequeño sea el tamaño de poro, más alta es la diferencia de presión que actúa sobre una célula sanguínea grande con respecto al tamaño de poro, con diferencia de presión transmembrana (TMP) dada, en la sección afectada de la célula sanguínea. En tales casos se ha mostrado con frecuencia que la presión que actúa sobre la correspondiente sección de la célula sanguínea es tan grande que las paredes de células sanguíneas revientan y se produce la hemolisis. Por tanto se pone empeño en crear en la superficie de pared de membrana en el lado de sangre una porosidad lo más alta posible, de modo que la acción de presión negativa sobre la pared de célula sanguínea se distribuya por un área de superficie más grande de la célula sanguínea.

20 Debido a la baja permeabilidad de las membranas conocidas por el estado de la técnica para lipoproteínas grandes se producen en éstas en particular dificultades durante la filtración de sangre lipémica mediante la disminución de los coeficientes de tamizado. Las membranas de plasma hidrófobas muestran en el tratamiento de sangre con frecuencia la propiedad negativa de bloquearse en el transcurso del tratamiento mediante interacción con las grasas sanguíneas no polares. Se observa por tanto con frecuencia una disminución del coeficiente de tamizado durante el desarrollo del tratamiento de sangre.

30 El objetivo de la presente invención era por tanto facilitar una membrana de fibras huecas, que permita en particular una cuidadosa plasmaféresis, en particular una cuidadosa filtración de plasma de sangre. Además, una membrana de fibras huecas de este tipo debía presentar además de orificios a ser posible grandes para una buena permeabilidad de lipoproteínas con al mismo tiempo alta selectividad también una alta porosidad para una compatibilidad de sangre mejorada.

35 El objetivo de acuerdo con la invención se soluciona mediante el objeto de las reivindicaciones independientes. De acuerdo con la invención se soluciona este objetivo mediante una membrana de fibras huecas integral, que está constituida por dos capas coextruidas A y B, presentando la capa B una estructura a modo de material no tejido con un ancho de malla de 0,1 a 10 µm y presentando la capa A una estructura de poros. Por el término "ancho de malla" ha de entenderse en este contexto en una estructura a modo de material no tejido o a modo de red la distancia más ancha entre las ramificaciones individuales de la estructura que forma el material no tejido o la red. El espesor de las almas de la ramificación asciende a este respecto a 0,1 - 0,5 µm.

40 Preferentemente, a este respecto, la capa B forma el denominado lado de contacto con la sangre y la capa A forma el lado del filtrado de la membrana de fibras huecas por ejemplo durante un tratamiento de la sangre, en el que se conduce la sangre por el interior de las fibras huecas.

45 En general, el lado de contacto con la sangre es la capa interna de la membrana de fibras huecas y la capa A, o sea el lado del filtrado es la capa externa de la membrana. En formas de realización menos preferentes es posible también sin embargo que la capa B sea la capa externa (el lado de contacto con la sangre) y la capa A sea la capa interna (lado del filtrado).

50 Mediante la membrana de acuerdo con la invención y en particular mediante la existencia de la capa interna B a modo de material no tejido actúa sobre una sección de una célula sanguínea, mediante la diferencia de presión transmembrana, una presión negativa más baja que en el caso de una membrana de poro pequeño del estado de la técnica, de modo que en particular las partes constituyentes celulares de la sangre puedan separarse de manera especialmente cuidadosa de la fase de plasma de la sangre.

55 Se prefiere que la capa A esté constituida por al menos tres zonas sucesivas A1, A2, A3 de distinta porosidad, en la que la zona A1 forma la superficie de la capa A y presenta poros con un tamaño de poro promedio de 0,7 a 2 µm. El

espesor de la zona A1 se encuentra normalmente en el intervalo de 9 a 11  $\mu\text{m}$ , preferentemente en 10  $\mu\text{m}$  con un espesor de pared preferente de aprox. 60  $\mu\text{m}$ .

A continuación de esto se encuentra la zona A2, que está dispuesta entre las zonas A1 y A3 y presenta un tamaño de poro superior a 200 nm.

- 5 El espesor de esta zona A2 asciende normalmente a aprox. 10  $\mu\text{m}$  con un espesor de pared total preferente de 60  $\mu\text{m}$ . Generalmente asciende el espesor de la zona A2 por tanto a aproximadamente 1/6 del espesor de pared total.

- 10 Una tercera zona A3 es directamente adyacente a la capa B y normalmente se encuentra en unión concluyente con la estructura a modo de material no tejido de la capa B. La zona A3 presenta un gradiente de tamaño de poro hacia la capa B, es decir el tamaño de poro aumenta hacia la capa B. El espesor de la zona A3 asciende a aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  con un espesor de pared total de 60  $\mu\text{m}$ . Generalmente asciende el espesor de la zona A3 por tanto a aprox. el 50 % del espesor de pared total.

- 15 Los espesores de capa de las zonas A1, A2, A3 están configurados en relación al espesor de pared total. Un aumento del espesor de pared total en por ejemplo un 100 % aumentará también el espesor de capa de las zonas individuales en aprox. el 100 %, permaneciendo constantes entre sí las relaciones de los espesores de capa. En la transición a espesores de capa aún más grandes del espesor de pared total se determinó sin embargo en la fabricación que las relaciones de las capas se modifican una con respecto a otra, en particular el espesor de capa de la capa A2 precipita de manera relativamente menos intensa que en el caso de membranas de pared más delgada.

- 20 En el caso de la membrana capilar de acuerdo con la invención, que está constituida por dos capas coextruidas A y B, es importante, tal como ya se ha dicho anteriormente, el tamaño de poro o bien el tamaño de malla distinto en las capas A y B, siendo mayor el tamaño de malla de la malla en la capa B no sólo en relación al tamaño de poro de la zona más externa mencionada anteriormente de la capa A de la zona A1, sino también en relación a todos los poros de toda la capa A.

Las dos capas A y B cumplen distintas funciones de acuerdo con la invención:

- 25 La capa A externa confiere a la membrana de fibras huecas de acuerdo con la invención mediante su densidad de masa mayor su estabilidad mecánica, en particular también durante la fabricación de la membrana de acuerdo con el procedimiento de acuerdo con la invención, que se describe a continuación en detalle. Además, esta capa presenta en toda la membrana la zona con diámetro de poro promedio más pequeño (superior a 200 nm) y es por consiguiente en cuanto a la filtración la capa determinante de la selección. La función de la capa A consiste, por consiguiente, en conferir la estabilidad y selectividad a la membrana de acuerdo con la invención.

- 30 La capa B dispuesta preferentemente de manera interna, es decir la capa dirigida a la sangre u otro líquido corporal presenta en su estructura a modo de red un ancho de malla que es mucho mayor que el ancho de poro de la capa A. Especialmente mediante su estructura a modo de red o a modo de material no tejido y la densidad de masa baja que resulta de esto, esta capa casi no presenta resistencia mecánica y por tanto debe soportarse por la capa A adicional. La capa B tiene la tarea de retener en el procedimiento de tratamiento de la sangre únicamente las partes constituyentes celulares del líquido que va a conducirse a través.

Mediante la estructura a modo de material no tejido de esta capa ha resultado sorprendente que ésta se desarrolla de manera inesperadamente cuidadosa con respecto a las células. Por consiguiente, esta capa tiene esencialmente la función de la compatibilización entre el líquido que va a filtrarse y la membrana.

- 40 La estructura a modo de material no tejido y la alta porosidad unida a ello de la capa B dan como resultado además de manera sorprendente un coeficiente de tamizado mejorado y constante durante el desarrollo del tratamiento para partes constituyentes de alto peso molecular de la sangre, tal como por ejemplo triglicéridos o lipoproteínas. Se ha mostrado a este respecto que los coeficientes de tamizado permanecen esencialmente constantes durante un desarrollo de tratamiento más largo, a diferencia de membranas de plasma conocidas hasta ahora. Así se determina en el caso de membranas de plasma conocidas hasta ahora que los poros de la superficie interna pueden bloquearse por partículas de grasa sanguíneas grandes existentes en la sangre. Como consecuencia se observa que los coeficientes de tamizado disminuyen, dado que está a disposición un paso de flujo total más bajo por la pared de membrana y disminuye la permeabilidad eficaz. Por el contrario, la porosidad de la membrana de acuerdo con la invención es en el lado de contacto con la sangre tan grande que incluso mediante adsorción de las partículas de grasa sanguíneas grandes se encuentran a disposición pasos de fluido de manera suficiente para mantener la permeabilidad deseada.

Para conferir a la membrana las propiedades óptimas en cuanto a la estabilidad y la selectividad, la relación de los espesores de capa de la capa A con respecto a la capa B asciende a de 4:1 a 6:1, de modo que la capa A pueda cumplir de manera especialmente bien en particular su función de estabilidad portante.

- 55 Se ha mostrado que un diámetro interno de 280 a 400  $\mu\text{m}$  es ventajoso para el uso planeado para soportar presiones más fuertes y diferencias de presión. Los espesores de pared total típicos de las membranas de fibras huecas de acuerdo con la invención se encuentran en de 40 a 80  $\mu\text{m}$ , de manera muy especialmente preferente de

60 µm. Las membranas de acuerdo con la invención de este tipo se usan normalmente en tamaños de haces de fibras de 1300 a 2600 fibras para la fabricación de filtros de plasma con superficie de membrana de 0,3 y 0,6 m<sup>2</sup>.

5 La superficie de membrana condiciona también los parámetros físicos de la membrana: Un filtro de plasma con un haz de una pluralidad de membranas de fibras huecas de acuerdo con la invención ("haz de fibras huecas") con una superficie de membrana total de 0,3 m<sup>2</sup> está previsto para su uso con flujos de sangre de 100 ml por minuto y flujos de filtrado de hasta 30 ml/m, el filtro de plasma con 0,6 m<sup>2</sup> de superficie de membrana para flujos de sangre de 200 ml por minuto y flujos de filtrado de hasta 3 ml/min.

Cada capa está constituida por una mezcla de polímeros de al menos dos polímeros.

De acuerdo con la invención es el material de las capas A y B una mezcla de polisulfona y polivinilpirrolidona.

10 La concentración de los dos componentes en las distintas capas puede ajustarse independientemente entre sí de manera correspondiente al requerimiento de la estructura de membrana. Una alta concentración de polímero para la capa externa da como resultado altas viscosidades en la membrana aún no precipitada y con ello en particular una baja porosidad y una baja concentración de polímero para la capa B interna da como resultado estructuras de membrana a modo de material no tejido altamente porosas.

15 El objetivo de la presente invención se soluciona además mediante un procedimiento para la fabricación de una membrana de fibras huecas de acuerdo con la invención, que comprende las etapas de

- (a) facilitar dos soluciones de masa de hilado A y B, siendo la viscosidad de la solución de masa de hilado A más alta que la viscosidad de la solución de masa de hilado B
- 20 (b) ajustar la temperatura del baño de precipitación hasta más de 70 °C,
- (c) poner en contacto las dos soluciones de masa de hilado A y B a través de una boquilla de fibras huecas con un agente de precipitación interno,
- (d) hacer precipitar la membrana de fibras huecas,

25 en el que la velocidad de hilado asciende a de 200 a 400 mm/s, caracterizado porque la viscosidad de la solución de masa de hilado A se encuentra en el intervalo de 8.000 a 15.000 mPa·s, en el que la viscosidad de la solución de masa de hilado B asciende a menos de 1.000 mPa·s, y en el que la altura de espacio de precipitación asciende a de 5 a 50 mm.

El ajuste de la temperatura de precipitación de más de 70 °C, en particular más de 75 °C permite una humedad más alta en el entorno del espacio de precipitación, de modo que se forman en el lado externo de la membrana poros con un bajo diámetro, en particular en la capa más externa descrita de acuerdo con la invención.

30 Dependiendo de la proporción de las partes constituyentes individuales se ajusta con ello también la viscosidad de masa de hilado. Ésta depende del peso molecular de los componentes individuales.

35 La viscosidad de la solución de masa de hilado A asciende de acuerdo con la invención a de 8.000 a 15.000 mPa·s, en particular a de 9.000 a 14.000 mPa·s, dependiendo de la estructura de membrana deseada. A este respecto contiene la solución de masa de hilado A normalmente del 15 al 25 % de polisulfona (PSU), del 4 al 8 % de polivinilpirrolidona (PVP) y del 81-67 % de disolvente (98-100 % de DMAC y 0-2 % de agua). Se prefieren del 17,5-22,5 % de PSU, del 5-8 % de PVP, el resto disolvente (80-100 % de DMAC y 0-20 % de agua). Se prefieren muy especialmente del 19-21 % de PSU, del 5,5-7 % de PVP, el resto disolvente (98-100 % de DMAC, 2-0 % de agua). Las indicaciones de porcentaje se refieren, en tanto que no se indique lo contrario, siempre a % en peso.

40 La determinación de la viscosidad se realizó por medio de un viscosímetro de rotación (VT 550 de la empresa Haake), que estaba calentado hasta 40 °C, por medio de las siguientes instrucciones: Durante la medición de la viscosidad se encontraba la sustancia de prueba en el espacio anular entre cilindros dispuestos de manera concéntrica, el "cuerpo giratorio" y "vaso de medición". El número de revoluciones se predeterminó y se midió la fuerza eficaz a este respecto (tensión de cizallamiento). En primer lugar se enroscaron el recipiente de calentamiento y el cuerpo giratorio MV-DIN con la estructura base. A continuación se comprobó o bien se ajustó el punto cero. El motor giratorio se desconectó y el indicador de momento de giro se ajustó a cero con la tecla prevista para ello. Para la verdadera medición se llenó el vaso de medición con la solución de prueba de manera libre de burbujas de aire hasta la correspondiente marcación de llenado y se fijó con la unión roscada de detención en el recipiente de calentamiento. A continuación se predeterminó el nivel de número de revoluciones. El programa se ajustó y se leyó la viscosidad tras el desarrollo del tiempo de medición.

45 50 Para la medición se seleccionó en el aparato el nivel de número de revoluciones 3. La medición duró 30 min. El valor de la viscosidad se leyó según la especificación del programa ajustado en el aparato. Para mediciones en el modo manual se seleccionó el programa S1.

55 La viscosidad de la solución de masa de hilado B asciende preferentemente a menos de 1000 mPa·s y contiene del 5 al 15 % de polisulfona, del 4 al 8 % de polivinilpirrolidona y del 91-77 % de disolvente (100 % de DMAC). Se prefieren del 7-13 % de PSU, del 4-7 % de PVP, el resto disolvente (100 % de DMAC). Se prefieren muy

especialmente del 8-12 % de PSU, del 5-7 % de PVP, el resto disolvente (100 % de DMAC).

La membrana acabada presenta tras las etapas de lavado y secado un contenido en PVP de aprox. el 3 %. Esta PVP está unida y puede eluirse sólo de manera mínima.

5 Es importante en este contexto, tal como se muestra anteriormente, la distinta viscosidad de las dos soluciones de masa de hilado A y B, de manera que resulta la distinta porosidad en las dos capas coextruidas A y B de la membrana de fibras huecas de acuerdo con la invención.

10 Con respecto a la viscosidad de la solución de masa de hilado B debe prestarse atención además a que la viscosidad no sea demasiado baja, normalmente no inferior a 300 mPa·s, dado que por el contrario se produce el fenómeno de la denominada capacidad de perlado, que representa un estadio previo al escurrimiento. A este respecto ya no fluye el agente de precipitación de igual forma, de manera que se modifica el diámetro interno en rápida sucesión, de modo que las fibras huecas aparecen como una cadena de perlas. Esto se produce en particular cuando la solución de masa de hilado B presenta una viscosidad inferior a 300, en particular inferior a 200 mPa·s y se precipita de manera blanda. En este contexto significa el término "precipita de manera blanda" que en el agente de precipitación del baño de precipitación o bien de coagulación está presente una alta proporción de disolvente, de lo que resulta una lenta coagulación de la fibra de polímero y conduce a poros, más grandes.

15 En el contexto de la invención puede variarse la dimensión de la membrana, es decir también el espesor de pared y el diámetro interno en intervalos proporcionalmente amplios, de manera que sea posible adaptar la membrana a los distintos fines de uso. Para la hemodiálisis, hemodiafiltración y hemofiltración así como en la plasmaféresis asciende el espesor de pared normalmente a de 10 a 70 µm y en la aplicación en la ultrafiltración puede ascender el espesor de pared a algunos 100 µm, por ejemplo 1000 µm, pudiéndose adaptar las dimensiones hacia arriba y hacia abajo por el experto.

20 Durante la precipitación con un agente de precipitación, por ejemplo una mezcla de dimetilacetamida (DMAC) y agua, por ejemplo el 70 % de DMAC y el 30 % de agua, preferentemente el 80 % de DMAC y el 20 % de agua, se produce por medio del procedimiento de acuerdo con la invención la estructura de poro grande, a modo de material no tejido de acuerdo con la invención deseada de la capa B.

De especial importancia es también la velocidad de la precipitación, que se ajusta mediante la velocidad de hilado de 200 a 400 mm por segundo, de manera muy especialmente preferente de 200 a 250 mm por segundo así como mediante una altura de espacio de precipitación de 5 a 50 mm.

30 Para generar los poros grandes necesarios en la capa B, debe precipitarse lentamente la masa de hilado, de modo que la membrana de fibras huecas producida en el espacio de precipitación sigue siendo muy blanda y mecánicamente inestable.

35 En el intervalo de la velocidad de hilado ajustada de acuerdo con la invención, el agente de precipitación blando no puede atravesar toda la pared de membrana y la membrana se introduce en el baño de precipitación (o baño de coagulación), sin que se hayan formado ya poros en el lado externo. La formación de los poros en el lado externo se inicia, tal como se ha explicado ya anteriormente, mediante una humedad a ser posible alta en el entorno del espacio de precipitación, que se ajusta mediante la temperatura del baño de precipitación. Tras la salida de la boquilla de extrusión se conduce la fibra de polímero preferentemente en un alojamiento (por ejemplo un tubo o similar) hasta la superficie del baño de precipitación. En el alojamiento puede regularse la humedad.

40 La membrana obtenida de acuerdo con la invención contiene cantidades aún grandes de polivinilpirrolidona libre que puede lixivarse en una cantidad de aprox. 1 g/m<sup>2</sup>. Ésta se separa por lavado en un baño de lavado con un disolvente, tal como por ejemplo agua.

45 La temperatura del baño de lavado se mantiene a este respecto normalmente en el intervalo de 60 a 80 °C. La membrana debe liberarse en tanto que sea posible de polivinilpirrolidona, dado que de lo contrario puede llegar la PVP que puede eluirse a la circulación sanguínea. Esto puede evitarse preferentemente también mediante temperaturas de secado de la membrana obtenida de acuerdo con la invención en el intervalo de 80 a 110, en particular de 90 a 100 °C.

Otros objetos de la presente invención son el uso de la membrana de fibras huecas de acuerdo con la invención para procesos de separación en el campo de la nanofiltración y en el campo de la ultrafiltración, en particular para la hemodiálisis y la hemodiafiltración y la hemofiltración.

50 Las membranas de dos componentes de acuerdo con la invención disponen de buenas propiedades mecánicas tal como resistencia, alto alargamiento de rotura en el estado seco. Las membranas pueden almacenarse en seco en el módulo de filtro y pueden transportarse en seco. De especial importancia para los procedimientos de aplicación de tratamiento de la sangre es el hecho de que módulos de filtro equipados con la fibra hueca de acuerdo con la invención pueden humedecerse sin más por la sangre.

55 La invención se explica en más detalle por medio de las figuras y de un ejemplo de realización, no debiéndose

entender éstos sin embargo como limitativos.

Muestran

la figura 1: un registro REM de la capa B en un aumento de 1000 veces,

la figura 2: un registro REM de la capa B en un aumento de 5000 veces,

5 la figura 3: un registro REM de la capa A de una membrana de fibras huecas de acuerdo con la invención,

la figura 4: un registro REM del corte transversal por una membrana de fibras huecas de acuerdo con la invención y

la figura 5: un registro REM de un corte longitudinal por una membrana de fibras huecas de acuerdo con la invención.

## 10 Ejemplo de realización

Se fabricó una membrana de fibras huecas de acuerdo con la invención, estando constituida la solución de masa de hilado A por el 20 % de polisulfona (empresa Solvay Udel P3500.LCD), el 6 % de polivinilpirrolidona (ISP, PVP-K90) y el 1 % de agua y el resto dimetilacetamida y estando constituida la solución de masa de hilado B para la capa interna B por el 10 % en peso de polisulfona, el 5,5 % de polivinilpirrolidona, el resto dimetilacetamida.

15 El agente de precipitación estaba constituido en un 80 % por dimetilacetamida y en un 20 % por agua.

Como boquillas de hilado se usó una boquilla de hilado de acuerdo con el documento DE 10211051, que estaba integrada en un bloque de hilado.

La temperatura del bloque de hilado se ajustó hasta 60 °C. La altura del espacio de precipitación ascendía a 30 mm y la velocidad de hilado a 250 mm por segundo.

20 La temperatura del baño de precipitación ascendía a aprox. 80 °C.

Tras la precipitación y el secado se sometió a estudio la membrana de fibras huecas de acuerdo con la invención así obtenida por medio de registros REM.

Los registros REM se crearon por medio de un microscopio electrónico de barrido habitual en el comercio.

25 Las figuras 1 y 2 muestran los registros REM en aumento de 1000 veces (figura 1) así como de 5000 veces (figura 2) de la capa B, es decir del lado interno de la membrana de fibras huecas de acuerdo con la invención.

Ambos registros muestran la estructura a modo de material no tejido de la capa B, que está formada de muchos arriostramientos (almas) a modo de red. Esta estructura a modo de material no tejido no es ninguna estructura de poros clásica en el sentido convencional tal como se encuentra por ejemplo en la capa A.

30 La figura 3 muestra un registro REM en un aumento de 5000 veces del lado externo de la membrana de fibras huecas de acuerdo con la invención (capa A) con un tamaño de poro promedio de aprox. 1 µm como resultado del alto contenido en humedad en el espacio de precipitación durante la precipitación. En total puede distinguirse una densidad de poros muy alta con una baja proporción de material de matriz.

35 En la figura 4 se muestra un registro REM en un aumento de 1600 veces del corte transversal por una membrana de fibras huecas de acuerdo con la invención, que se descubrió mediante la denominada "criofractura". El término "criofractura" significa que la membrana de fibras huecas de acuerdo con la invención se sumergió en nitrógeno líquido y a continuación se fracturó manualmente en dirección transversal.

40 La estructura de dos capas de la membrana de acuerdo con la invención es evidente a partir de la figura 4, no estando marcada muy intensamente una clara línea límite entre las dos capas A y B de manera condicionada por la estructura de zonas de la capa A, sino que ambas se convierten lentamente una en otra mediante los gradientes obtenidos de acuerdo con la invención en las zonas individuales de la capa A. Además se realizaron mediciones de la velocidad de ultrafiltración, de los coeficientes de tamizado y de la permeabilidad.

En la figura 5 se muestra un registro REM en un aumento de 200 veces del corte longitudinal por una membrana de fibras huecas de acuerdo con la invención.

45 El corte longitudinal se obtiene cortándose con un dispositivo de corte adecuado, por ejemplo una denominada cuchilla para micrótomos, la fibra hueca de acuerdo con la invención en dirección longitudinal.

En la figura provienen las estructuras irregulares en la pared de membrana de fibras huecas de marcas de corte de la cuchilla para micrótomos.

En la figura 5 puede distinguirse bien la estructura de red a modo de material no tejido del lado interno de la membrana de fibras huecas de acuerdo con la invención.

*Velocidad de ultrafiltración*

5 La velocidad de ultrafiltración acuosa de la membrana de fibras huecas de acuerdo con la invención se determinó de acuerdo con la siguiente ecuación

$$UF = V_{\text{filtrado}} \times 3600 / t \times ((p_{\text{entrada}} + p_{\text{salida}}) / 2) \times 0,75$$

10 por medio de un sistema de tubo flexible de diálisis conocido por el estado de la técnica, designando UF la velocidad de ultrafiltración en (ml/ (h x mm de Hg)),  $V_{\text{filtrado}}$  el volumen de filtrado en ml (en el presente caso: 1000 ml), t el tiempo en segundos (para filtrar 1000 ml),  $p_{\text{entrada}}$  la presión de la entrada en el lado de la sangre (mbar) y  $p_{\text{salida}}$  la presión de la salida en el lado de la sangre (mbar) en el dispositivo.

La salida de sangre (salida en el lado de la sangre) se cerró durante la medición, de modo que se realizó sólo la filtración.

Para las membranas de acuerdo con la invención (superficie 0,6 m<sup>2</sup>) se midió un valor de ultrafiltración (valor UF) en el intervalo de 4500 a 5000 ml/h x mm de Hg x m<sup>2</sup>.

15 *Coefficiente de tamizado*

20 Para un módulo con una superficie de 0,6 m<sup>2</sup> se usan 1000 ml de sangre completa lipémica con un contenido en triglicéridos de 200-300 mg/dl. Esta sangre se hace circular durante una hora con un flujo de sangre de 200 ml/min por el lumen de la fibra. Durante este tiempo se filtra simultáneamente un flujo de filtrado de 60 ml/min por la pared de fibra hacia fuera. El coeficiente de tamizado para LDL (*Low Density Lipoproteine*) se encuentra en estas condiciones en al menos el 90 %, normalmente en del 95-100 %, en la mayoría de los casos en el 99 %. El coeficiente de tamizado para LDL permanece durante constante un espacio de tiempo que corresponde al menos al espacio de tiempo de tratamiento de la sangre de una filtración de plasma corriente.

*Contenido en polivinilpirrolidona libre*

25 El residuo de polivinilpirrolidona de la membrana de acuerdo con la invención tras la extracción del producto final ascendía a < 1 mg. El último valor es por lo tanto ventajoso en particular, dado que se usa por consiguiente la membrana de fibras huecas de acuerdo con la invención en tratamientos de diálisis que se realizan durante espacios de tiempo muy largos. En particular puede usarse la membrana de acuerdo con la invención para tratamientos de membranaféresis, dado que en este caso son justificables los valores límite de hasta 5 mg de liberación de polivinilpirrolidona por filtro con 0,6 m<sup>2</sup> de superficie de membrana determinados según el procedimiento citado a continuación. La membrana de acuerdo con la invención se encuentra claramente por debajo de este valor límite.

30 Otros residuos distintos de polivinilpirrolidona no pudieron encontrarse en el extracto del filtro.

La extracción de la polivinilpirrolidona se realizó de acuerdo con las siguientes instrucciones:  
En la extracción se usaron dos filtros de plasma de la misma carga.

35 La muestra n.º 1 estaba constituida al igual que la muestra 2 por un haz de fibras (superficie de membrana total de 0,6 m<sup>2</sup>). Cada filtro de plasma se extrajo 1000 ml litro a 37 grados Celsius en recirculación durante 90 minutos.

El flujo en la entrada en el lado de la sangre del filtro de plasma ascendía a 200 ml. 60 ml/min del mismo se filtraron y 140 ml/min fluyeron de nuevo fuera del filtro en la salida en el lado de la sangre.

Tanto el agua en la salida del lado de la sangre como también el filtrado se recondujeron al recipiente de disolvente.

40 En el caso del volumen usado de 1000 ml de agua corresponden los valores de medición en mg/l también a los valores para mg/filtro.

Los resultados están representados en la tabla 1.

Tabla 1: Valores de análisis de membranas de fibras huecas de acuerdo con la invención

Parámetro	Procedimiento de medición	Unidad	Muestra n.º 2600-S-0847-1	Muestra n.º 2600-S-0847-2
PVP	IR cuantitativo	mg/filtro	0,86	0,90
sustancias volátiles en CG (como ciclohexanol)	GC-MSD	mg/l	< 0,10	< 0,10

## ES 2 744 357 T3

La concentración de polivinilpirrolidona se determinó por medio de espectroscopia IR cuantitativa y presentaba un valor de 0,86 a 0,90 mg/filtro. Para la evaluación se recurrió a las bandas de oscilación de CO en el intervalo de números de onda de 1630 - 1735  $\text{cm}^{-1}$ .

- 5 Tal como es evidente a partir de la tabla 1, ascienden los valores para PVP que puede eluirse en ambas muestras por consiguiente a menos de 1 mg/filtro, con lo que la membrana de fibras huecas de acuerdo con la invención cumple por consiguiente también instrucciones rigurosas en relación con PVP que puede eluirse.

Las cantidades de PVP que puede eluirse aceptables habituales de menos de 5 mg son aceptables, prefiriéndose valores inferiores a 3 mg/filtro, aún más preferentemente inferiores a 2 mg/filtro, de manera muy especialmente preferente inferiores a 1 mg/filtro.

- 10 El contenido en PVP total de la membrana de fibras huecas acabada se encuentra en aprox. el 3 % (porcentaje en peso). La determinación se realizó a este respecto por ejemplo a través de espectroscopia de infrarrojos o cromatografía de gases por pirólisis con nitrógeno y detección de azufre.

## REIVINDICACIONES

1. Membrana de fibras huecas, que está constituida por dos capas coextruidas A y B, en la que la capa B presenta una estructura a modo de material no tejido con un ancho de malla de 0,1 a 10  $\mu\text{m}$  y en la que el ancho de malla en la estructura a modo de material no tejido es la distancia más ancha entre las ramificaciones individuales de la estructura que forma el material no tejido o la red y en la que el espesor de las almas de la ramificación asciende a de 0,1 a 0,5  $\mu\text{m}$  y en la que la capa A presenta una estructura de poros, el material de las capas A y B es una mezcla de polisulfona (PS) y polivinilpirrolidona (PVP), en la que el ancho de malla de la malla en la capa B es más grande que todos los poros de toda la capa A.
2. Membrana de fibras huecas según la reivindicación 1, caracterizada porque el diámetro interno de la membrana de fibras huecas asciende a de 280 a 400  $\mu\text{m}$ .
3. Membrana de fibras huecas según la reivindicación 2, caracterizada porque el espesor de pared total de la membrana de fibras huecas asciende a de 40 a 80  $\mu\text{m}$ .
4. Membrana de fibras huecas según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la capa A está constituida por al menos 3 zonas A1, A2, A3 de distinta porosidad, en la que la zona A2 está dispuesta entre las zonas A1 y A3 y presenta tamaños de poro de  $> 200$  nm, la zona A1 forma las superficies de la capa A y presenta poros con un tamaño de poro promedio de 0,7-2  $\mu\text{m}$  y la zona A3 está adyacente a la capa B y presenta un gradiente de tamaño de poros hacia la capa B, en la que el tamaño de poro aumenta hacia la capa B, en la que el espesor de la zona A1 se encuentra en el intervalo de 9 a 11  $\mu\text{m}$ , el espesor de la zona A2 se encuentra en 10  $\mu\text{m}$  y el espesor de la zona A3 se encuentra en 30  $\mu\text{m}$  con un espesor de pared total de 60  $\mu\text{m}$ .
5. Membrana de fibras huecas según la reivindicación 3, caracterizada porque la relación de los espesores de capa de la capa A con respecto a la capa B se encuentra en el intervalo de 4:1 a 6:1.
6. Membrana de fibras huecas según la reivindicación 5, caracterizada porque la proporción que puede eluirse de polivinilpirrolidona residual libre en la membrana acabada asciende a menos de 5 mg/0,6  $\text{m}^2$  de superficie de membrana, medida tal como se describe en la sección de ejemplos de la descripción.
7. Membrana de fibras huecas según la reivindicación 6, caracterizada porque el coeficiente de tamizado de LDL (*Low Density Lipoprotein*) de la membrana de fibras huecas es mayor de 0,9, medido tal como se describe en la sección de ejemplos de la descripción.
8. Procedimiento para la fabricación de una membrana de fibras huecas según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas de
- (a) facilitar dos soluciones de masa de hilado A y B, que contienen en cada caso una mezcla de polisulfona (PS) y polivinilpirrolidona (PVP), siendo la viscosidad de la solución de masa de hilado A más alta que la viscosidad de la solución de masa de hilado B
  - (b) ajustar la temperatura del baño de precipitación hasta  $> 70$   $^{\circ}\text{C}$
  - (c) poner en contacto las dos soluciones de masa de hilado A y B a través de una boquilla de fibras huecas con un agente de precipitación interno
  - (d) hacer precipitar la membrana de fibras huecas
- en el que la velocidad de hilado asciende a de 200 a 400 mm/s, caracterizado porque la viscosidad de la solución de masa de hilado A se encuentra en el intervalo de 8.000 a 15.000 mPa·s, en el que la viscosidad de la solución de masa de hilado B asciende a menos de 1.000 mPa·s, y en el que la altura de espacio de precipitación asciende a de 5 a 50 mm, midiéndose las viscosidades tal como se describe en la descripción.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque la solución de masa de hilado A contiene del 15 al 35 % de polisulfona, del 4 al 8 % de polivinilpirrolidona y el resto agente de precipitación.
10. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque la solución de masa de hilado B contiene del 8 al 14 % de polisulfona, del 3 al 6 % de polivinilpirrolidona y el resto disolvente.
11. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque la temperatura de bloque de hilado se ajusta a de 50 a 90  $^{\circ}\text{C}$ .
12. Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque el agente de precipitación es una mezcla de dimetilacetamida y agua.
13. Uso de una membrana de fibras huecas según una de las reivindicaciones 1 a 7 para procesos de separación en el campo de la nanofiltración y ultrafiltración y para la hemodiálisis, hemodiafiltración y hemofiltración.

Figura 1

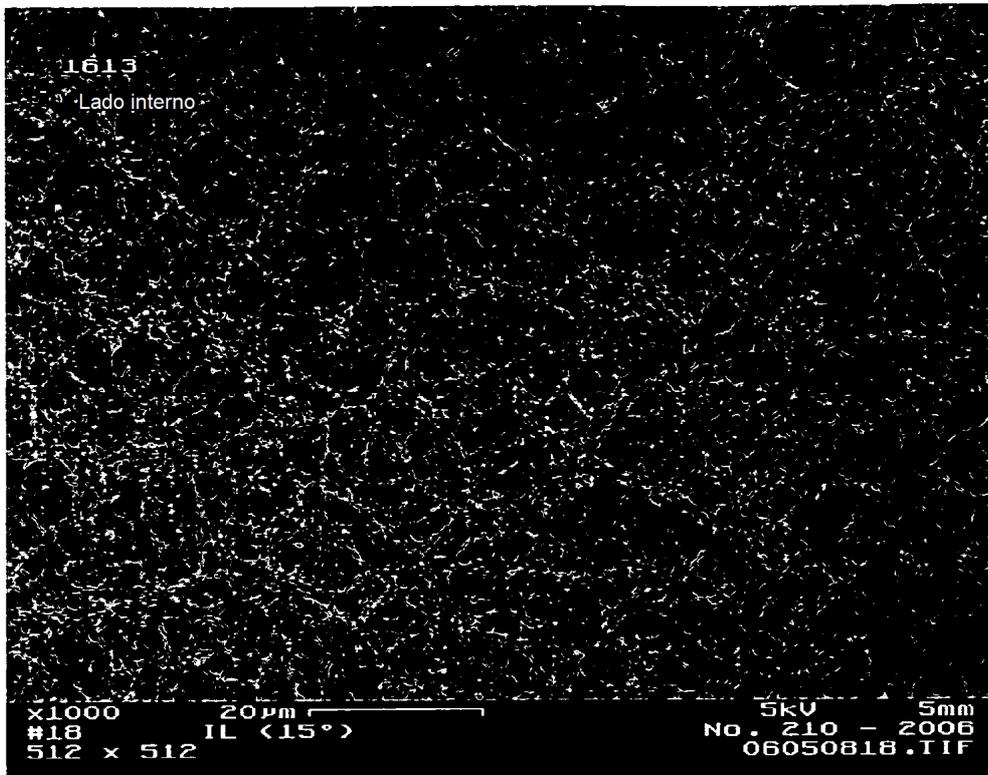


Figura 2

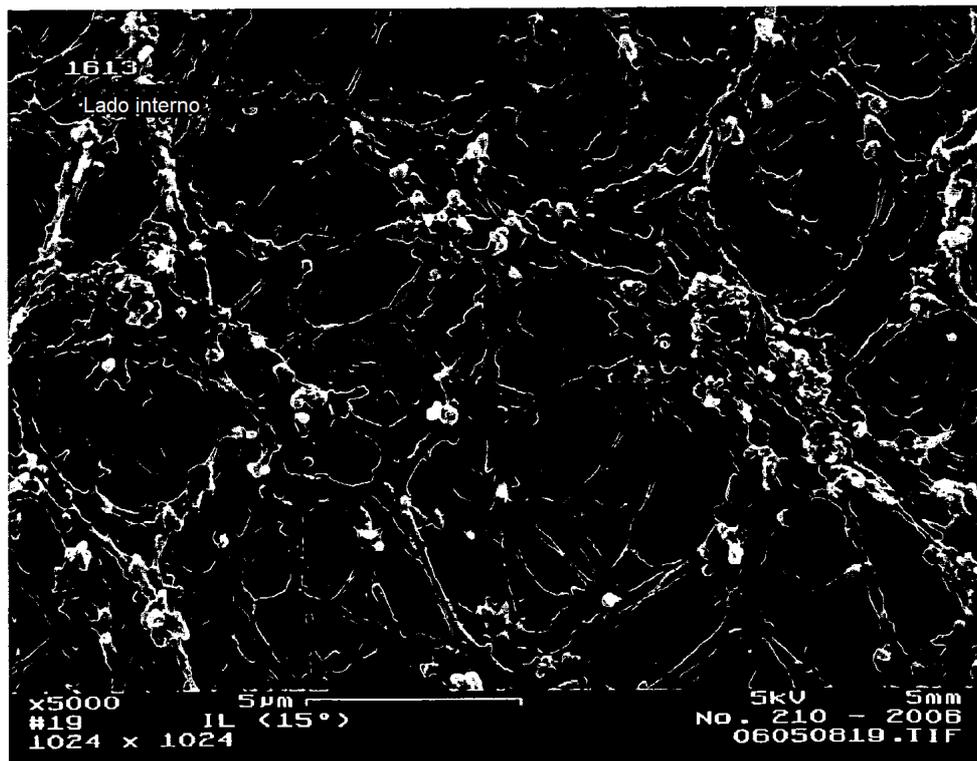


Figura 3

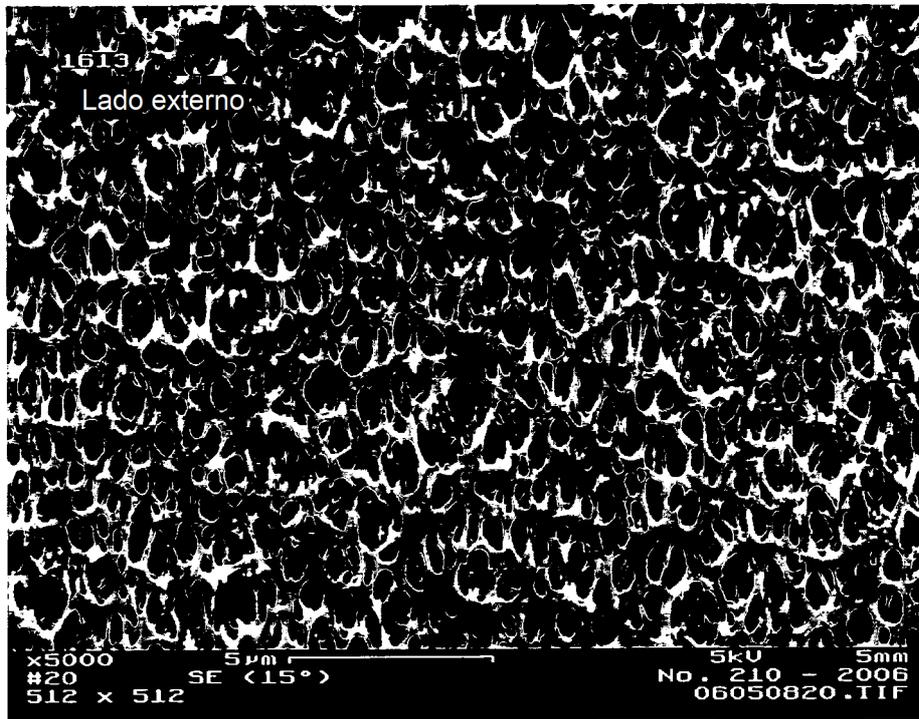


Figura 4

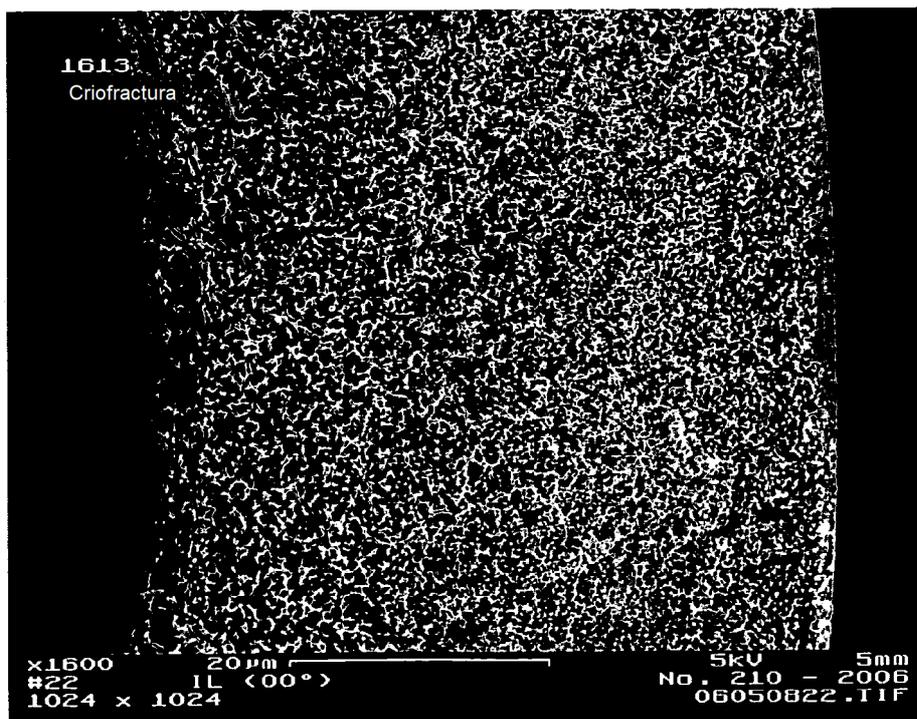


Figura 5

