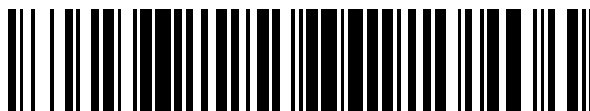


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 998**

51 Int. Cl.:

<b>B01D 65/00</b>	(2006.01)	<b>B29C 65/02</b>	(2006.01)
<b>B01D 67/00</b>	(2006.01)		
<b>B01D 69/02</b>	(2006.01)		
<b>B01D 65/02</b>	(2006.01)		
<b>B29K 105/00</b>	(2006.01)		
<b>B01D 29/11</b>	(2006.01)		
<b>B01D 29/13</b>	(2006.01)		
<b>B29L 31/14</b>	(2006.01)		
<b>B29K 81/00</b>	(2006.01)		
<b>B29K 105/04</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.03.2013 PCT/EP2013/000811**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13159855**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2013 E 13710306 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 2841188**

54 Título: **Elemento filtrante con capacidad de verificación mejorada después de la vaporización en seco**

30 Prioridad:  
**27.04.2012 DE 102012008471**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.05.2020**

73 Titular/es:  
**SARTORIUS STEDIM BIOTECH GMBH (100.0%)  
August-Spindler-Strasse 11  
37079 Göttingen, DE**

72 Inventor/es:  
**HANSMANN, BJÖRN;  
THOM, VOLKMAR y  
LOEWE, THOMAS**

74 Agente/Representante:  
**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 758 998 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

Elemento filtrante con capacidad de verificación mejorada después de la vaporización en seco

- 5 La presente invención se refiere a un elemento filtrante fundido, por ejemplo en forma de un cartucho de filtro, con una capacidad de verificación mejorada después de la vaporización en seco o alternativamente después de la esterilización por irradiación, a un proceso para producir el elemento filtrante de acuerdo con la invención, y al uso del elemento filtrante para la filtración de soluciones.
- 10 Los elementos filtrantes, por ejemplo, para su uso en la producción farmacéutica, generalmente son membranas encerradas en una carcasa de plástico o en insertos de plástico, que son atravesadas por medios líquidos por filtrar (ver, por ejemplo, el documento EP 0 096 306 A2). Un diseño típico son los soportes de plástico planos, con los que las membranas poliméricas planas están indisolublemente unidas por "unión térmica", es decir, fundiendo los materiales poliméricos y uniendo las zonas de fusión. Sin embargo, el área de membrana alcanzable es pequeña para este diseño y generalmente adecuada solo para el laboratorio o una escala de proceso más pequeña.
- 15 Para su uso en grandes escalas de proceso, otros diseños se han establecido otros diseños en forma de membranas plisadas en bandas, es decir, plegadas, que están conectadas en ambos extremos de la banda de membranas para formar un anillo cilíndrico. Este anillo cilíndrico de la membrana plisada está abierto en ambas caras finales. Por un lado, los dos extremos de la banda de membrana deben estar conectados entre sí, así como las dos caras finales resultantes de la banda de membrana plegada deben estar selladas o conectadas a una carcasa. En general, las membranas y/o los materiales de la carcasa se convierten directamente en masa polimérica fundida mediante calentamiento en la región de unión deseada en uno o en ambos lados. Esta masa polimérica fundida es al menos viscosa, por lo que ambos lados del compuesto por unir pueden unirse mediante presión.
- 20 Después de que la masa polimérica fundida se haya enfriado, se forma un compuesto estable (véase, por ejemplo, el documento US N° 3.457.339).
- En casos especiales, no es posible convertir ambos lados de un compuesto por unir al estado fundido. En particular, esto puede aplicarse a las membranas, si su estructura y forma en el estado fundido cambian para que una función deseada ya no esté presente después del proceso de unión. En estos casos, en un lado, el componente de la carcasa se puede transferir en el área de unión a la masa polimérica fundida. Cuando se une en este caso, la membrana fría se introduce en la masa polimérica fundida caliente del componente de la carcasa. Tal unión también es suficientemente estable si la junta se aplica correctamente y se produce una cantidad suficiente de masa polimérica fundida en el componente de la carcasa.
- 30 Independientemente del diseño, las membranas que están unidas al elemento filtrante a través de un proceso de unión por fusión experimentan estrés térmico en el área de la junta de fusión. Esta carga térmica depende de factores de diseño, pero en particular del punto de fusión del plástico con el que se unirá la membrana. Resulta que las membranas hidrófilas o hidrofílicas per se pueden dañarse por este estrés térmico durante la unión, lo que resulta en un cambio en el resultado de las propiedades de la membrana, lo que puede conducir en ciertas circunstancias a un deterioro de la humectabilidad en el área de la junta y, por lo tanto, la capacidad de verificación de los elementos filtrantes. Este es particularmente el caso cuando el elemento filtrante está sujeto a más cargas térmicas tales como, por ejemplo, por vaporización o, más pronunciado, por vaporización en seco.
- 35 Los elementos filtrantes en el contexto de esta invención tienen la tarea de lograr la separación de sustancias debido a la exclusión por tamaño. También se incluyen el agotamiento de células de levadura o bacterias (filtración estéril), virus (agotamiento de virus), agregados de proteínas u otras impurezas particuladas. Los elementos filtrantes realizan esta tarea mediante el uso de membranas, a través de las cuales se guía la solución debido a un gradiente de presión.
- 40 En los procesos mencionados, los elementos filtrantes generalmente se prueban para verificar su integridad antes y/o después de la filtración. Con la ayuda de una prueba de integridad, se utiliza un método de medición adecuado para medir si no se excede el tamaño de poro requerido de la membrana y, además, si no hay defectos mecánicos en la membrana, su sello en la carcasa del filtro o en la carcasa del filtro hermético a los gases. La prueba de integridad aprobada muestra la funcionalidad del elemento filtrante. El método común para la prueba de integridad es la prueba de punto de burbuja y/o la prueba de difusión de gas para elementos filtrantes humectados con agua (normas DIN 58356-2:08/2000, DIN 58355-2). Para obtener un resultado positivo de la prueba, debe asegurarse que la membrana se humedezca con agua en toda su área y espesor. Las áreas no humectadas de la membrana conducen a corrientes de aire convectivas, lo que resulta en un punto de burbuja reducido o una mayor difusión de gas. Esto tiene la consecuencia de que no se pasa una prueba de integridad en este caso, aunque el elemento filtrante, si se hubiera humedecido por completo, habría pasado la prueba de integridad y tendría la separación de masa esperada, siempre que la membrana y su incorporación al elemento filtrante fueran impecables, es decir, no tenga poros/defectos que no cumplan con la separación deseada por exclusión de tamaño.
- 45 Otro requisito para los elementos filtrantes utilizados para los procesos mencionados anteriormente es su capacidad de esterilización por vapor. Para este propósito, los elementos filtrantes generalmente se vaporizan durante un
- 50
- 55
- 60
- 65

período de 15 a 90 minutos, es decir, se perfunden con vapor de agua a temperaturas de hasta 140 °C, o en autoclave, es decir, el elemento filtrante se expone al vapor de agua a temperaturas de hasta 140 °C en una etapa separada antes de su uso para garantizar la esterilización completa de la unidad antes de emplearla. Esta vaporización de los elementos filtrantes representa una alta carga térmica para los elementos filtrantes. Cuanto mayor sea la temperatura de vapor seleccionada, mayores serán las cargas a las que se expone el elemento filtrante en esta etapa. Al mismo tiempo, la vaporización esteriliza el elemento filtrante de manera más efectiva, cuanto mayor sea la temperatura de vaporización seleccionada. Por lo tanto, los usuarios de estos elementos filtrantes tienen interés en vaporizar los elementos filtrantes con la temperatura de vapor más alta posible para lograr la esterilización más amplia posible en el menor tiempo posible. Por ejemplo, se describen en Wallhäusser, K. H., "Praxis der Sterilization, Desinfektion, Konservierung, Keimidentifizierung, Betriebshygiene", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1984, representativamente vaporización y tratamiento en autoclave a 134 °C - 140 °C durante 30 minutos.

Otro requisito es que se puede realizar esta vaporización de los elementos filtrantes para la esterilización sin humedecer/enjuagar previamente los elementos filtrantes, de modo que los elementos filtrantes se puedan "vaporizar en seco" y luego, después de un enjuague mínimo, se pueda realizar una verificación de integridad. Debido a la posibilidad de vaporización en seco, una etapa de enjuague previa del elemento filtrante se vuelve innecesaria. Como se puede ahorrar el tiempo y el material necesarios para la etapa de enjuague, es interesante proporcionar elementos filtrantes que se puedan vaporizar en seco.

Si la esterilización por vaporización precede a una etapa de enjuague, todo este proceso también se conoce como "vaporización húmeda". Las membranas contenidas en los elementos filtrantes se humedecen con agua. Se ha demostrado que la vaporización en seco representa una carga térmica más alta para el elemento filtrante que la vaporización húmeda. Se cree que, debido al enfriamiento por evaporación y la capacidad de calor por el agua introducida en la etapa de humectación, la "vaporización húmeda" es una etapa menos estresante térmicamente para los elementos filtrantes que la "vaporización en seco" alternativa.

Otro requisito es que el elemento filtrante no cambie en sus propiedades y su capacidad de verificación debido a la vaporización en seco. Después de la esterilización con vapor de los elementos filtrantes, se enjuagan para preparar la prueba de integridad. Para ahorrar tiempo y líquido humectante, es deseable que la humectación completa del elemento filtrante necesaria para una prueba de integridad exitosa sea posible con una cantidad mínima de líquido humectante (< 1 litro de agua/m<sup>2</sup>), con una presión diferencial mínima (< 0,1 bar) y en un tiempo mínimo (< 120 segundos).

La capacidad de verificación de los elementos filtrantes unidos por fusión después de la vaporización en seco está garantizada en muchos elementos filtrantes conocidos del estado de la técnica solo con un enjuague considerable.

Los elementos filtrantes conocidos del estado de la técnica, que pueden ser probados con éxito para verificar su integridad después de la vaporización en seco con un mínimo esfuerzo de lavado, tienen una o más de las siguientes características:

- (1) decoloración (oxidación) de la membrana por vaporización en seco.
- (2) Las membranas mismas se modifican en la región de unión para que se vuelvan impermeables a los gases, por ejemplo, al fundir, llenar o comprimir la membrana.
- (3) En el área de unión, se introducen materiales auxiliares tales como, por ejemplo, tiras de película de plástico, para hacer que la membrana sea impermeable al gas y para mejorar la unión entre el elemento filtrante y la membrana, mientras se minimiza el estrés térmico en la membrana en la región de la junta fundida.
- (4) En la región de unión, la superficie de la membrana se modifica para tener una humectabilidad suficiente con agua después del proceso de unión por fusión.

Por lo tanto, todos los elementos filtrantes descritos en el estado de la técnica tienen la desventaja de que la membrana se decolora durante la vaporización en seco (se oxida) y/o la región de unión tiene que modificarse durante la producción en una etapa adicional del proceso.

Por lo tanto, los documentos EP 0 096 306 A2, US 4.392.958, US 4.512.892 y US 4.906.371 describen procesos para aplicar tiras de película plástica para hacer que la membrana porosa sea impermeable al gas en la región de unión/región del borde. El documento DE 38 033 41 A1 describe la aplicación de película en las regiones del borde de las membranas porosas por la acción del disolvente, vapor de disolvente o temperatura, con lo cual las membranas tratadas de esta manera se vuelven impermeables al gas en las regiones con película. El documento US 5.846.421 describe membranas porosas que se rellenan en el área de unión fundida mediante compuestos de alto peso molecular para lograr la impermeabilidad a los gases. Todos estos métodos tienen en común que la membrana se modifica en el área de unión mediante una etapa de proceso adicional para garantizar la impermeabilidad del gas para pasar con seguridad una prueba de integridad posterior, incluso si la membrana presenta propiedades del

material modificadas inducidas en la región del borde por el proceso de unión (por ejemplo, humectabilidad modificada).

Los siguientes documentos describen procedimientos para modificar la superficie de la membrana en la región de unión, en donde, en contraste con los procedimientos enumerados anteriormente, estos procedimientos se caracterizan porque la membrana permanece permeable en la región de unión: el documento EP 0 571 871 B1 describe membranas de poli(eter)sulfona con un recubrimiento de polivinilpirrolidona reticulada (PVP): antes o después de secar la membrana base de poli(eter)sulfona, se pasa a través de un baño de impregnación que contiene PVP, monómeros de vinilpirrolidona y otros monómeros hidrófobos. Como iniciador de radicales para la reticulación de PVP, se usa un peroxosulfato inorgánico. Las membranas pueden humedecerse total y espontáneamente con agua después del secado y sobreviven, por ejemplo, a un tratamiento de 1,5 a 2,5 horas con vapor de agua a 134 °C y 2 bar sin perder esta humectabilidad espontánea con agua. Esta humectabilidad espontánea está necesariamente relacionada con la presencia de monómeros hidrófobos en el baño de impregnación en la producción. Sin embargo, no se describe que un cartucho de filtro de vaporización en seco, que contiene una membrana como se describe en el documento EP 0 571 871 B1, pueda probarse después de una humectación mínima. Solo la membrana misma está expuesta al vapor. Además, solo se sabe que las membranas conocidas del estado de la técnica, que no han sufrido una carga térmica previa por fusión, pueden continuar siendo hidrófilas.

El documento WO 2004/009201 A2 describe cartuchos de filtro comprobables en agua respecto de la integridad con membranas a base de polietersulfona cuyas áreas de incrustación en los extremos de polipropileno están provistas de un recubrimiento hidrófilo, que no compromete la porosidad de la membrana. El recubrimiento hidrófilo consiste en polietilenimina, alcohol polivinílico, BUDGE (1,4-butanodiol diglicidil éter) o resinas de poliepiclorhidrina con grupos amina. Dichos cartuchos se prueban con éxito para verificar su integridad (prueba de "flujo directo" o "punto de burbuja inversa"). Sin embargo, no se describe que un cartucho de filtro vaporizado en seco que contiene una membrana como se describe en el documento WO 2004/009201 A2 se pueda probar después de una humectación mínima. De acuerdo con el documento WO 2004/009201 A2, los cartuchos no se someten a vaporización en seco antes de la medición de la difusión de aire, sino que simplemente se enjuagan y se prueban. El fuerte estrés térmico ejercido por la vaporización en seco falta en estos experimentos. Además, la impregnación selectiva de las regiones del borde de la membrana representa una etapa adicional del proceso, que es costosa.

El documento DE 43 39 810 C1 describe un procedimiento para la modificación parcial de membranas porosas en la región de unión. Las membranas de poli(eter)sulfona modificadas con polivinilpirrolidona se modifican en las áreas de borde con una mezcla de polivinilpirrolidona (PVP) y de un copolímero de polivinilpirrolidona (PVP) y acetato de vinilo (VA) de tal manera que hay una mayor concentración de PVP o bien de copolímero de PVP-VA reticulado en estas regiones de borde. La impregnación selectiva de las regiones del borde de la membrana en el caso de los cartuchos de filtro que se pueden producir a partir de ellas da como resultado que los cartuchos de filtro puedan ser probados respecto de su integridad mediante la medición de difusión de aire (prueba de retención de presión o prueba de integridad). Sin embargo, es poco probable que un cartucho vaporizado en seco que contenga una membrana como se describe en el documento DE 43 39 810 C1 sea comprobable después de una humectación mínima, especialmente porque el recubrimiento en la región del borde también consiste en un copolímero de PVP-VA térmicamente inestable. Además, no se desprende del documento DE 43 39 810 C1, qué propiedades presenta la membrana en la región del borde recubierto, en particular con respecto a la permeabilidad de la membrana. Los tiempos de humectación descritos de 10 a 30 minutos y los volúmenes de humectación descritos distan mucho de cumplir los requisitos de un tiempo de humectación de menos de 120 segundos y un volumen de fluido humectante de menos de 1 L/m<sup>2</sup> de superficie de membrana, como se requiere para los procedimientos de filtración con elementos filtrantes desechables. Además, se describen etapas adicionales de impregnación, enjuague y secado desfavorables, que no son deseables.

En resumen, por lo tanto, todos los procedimientos conocidos tienen en común que es necesario una etapa de trabajo adicional para modificar adicionalmente la membrana en el área de la articulación. Sin embargo, no se describe la capacidad de vaporización en seco.

El documento WO 2005/115595 A1 describe un elemento filtrante que comprende una carcasa de filtro, dos tapas de extremo y una membrana de filtración hidrófila. Las regiones del borde de la membrana de filtración hidrófila incrustadas en las tapas de los extremos son hidrófobas o tienen películas de borde adicionales que aumentan la estabilidad térmica de las regiones del borde de la membrana cuando se incrustan en las tapas de los extremos.

El documento US 6.159.369 describe un elemento filtrante con una membrana de filtración hidrófila, cuyas regiones de borde están incrustadas en elementos de anclaje hidrófobos, tales como tapas de extremo, que tienen al menos dos veces más hidrofilia que la superficie restante de la membrana. Este aumento de la hidrofilia en las regiones del borde se logra mediante un procedimiento en donde las regiones del borde hidrófilas se sumergen en una solución cuyos componentes hidrófilos se fijan posteriormente mediante secado y calentamiento en las regiones del borde, por lo que la membrana hidrófila se modifica adicionalmente en las regiones del borde.

El documento US 2011/0244215 A1 describe membranas microporosas en cuya superficie exterior e interior se fija, mediante la acción de haces de electrones, un polímero hidrófilo reticulado.

5 El documento US 5.376.274 describe membranas hidrófilas a base de polisulfona que se pueden humedecer espontáneamente con agua a través de polivinilpirrolidona y un copolímero de vinilpirrolidona y monómeros hidrófobos.

10 Un método de esterilización alternativo para la vaporización en seco mencionada anteriormente de los elementos filtrantes es la esterilización por radiación en la que los elementos filtrantes están expuestos a radiación de alta energía, como la radiación beta, gamma o radiación de haz de electrones, matando así microorganismos contaminantes. Preferiblemente, este procedimiento se usa para sistemas de filtración desechables en los que los elementos filtrantes dentro de los alojamientos desechables con otros componentes desechables, como las mangueras, se preensamblan completamente listos para usar como un sistema cerrado, que se esteriliza por irradiación antes de su uso y se puede almacenar después de la esterilización hasta su uso. Debido a la reclusión de este sistema, su tamaño en general pequeño y la inadmisibilidad de manejar abiertamente fluidos cuando se usa el sistema, debe lograrse una capacidad de verificación de los elementos filtrantes con cantidades mínimas de fluidos.

15 Por lo tanto, la presente invención se basa en el objeto de proporcionar un elemento filtrante fácil de producir que, después de la vaporización en seco o alternativamente después de la esterilización por irradiación y posterior humectación mínima, es decir, después de una etapa de lavado limitada en el tiempo, realizada con un volumen y una presión de purga limitados, puede probarse con éxito respecto de su integridad, y que no cambia en sus propiedades del material debido a la vaporización en seco o, alternativamente, por la esterilización por irradiación.

20 Este objetivo se consigue mediante las realizaciones de la presente invención caracterizadas en las reivindicaciones.

25 En particular, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un elemento filtrante fundido que tiene una capacidad de verificación mejorada después de la vaporización en seco o, alternativamente, después de la esterilización por irradiación, que comprende una carcasa que comprende un plástico o una mezcla de plástico, y una membrana polimérica porosa que tiene una membrana polimérica modificada hidrófilamente resistente a la acción mecánica, térmica y química, cuya tensión superficial a 20 °C es mayor que 72 mN/m, en donde la hidrofiliación de la membrana polimérica se logra modificando química o físicamente una membrana polimérica no modificada con un agente hidrofiliante, en donde la membrana polimérica se une a la carcasa mediante un proceso de fusión por unión de soldadura, la membrana polimérica en la región de unión independientemente de la hidrofiliación con el agente hidrofiliante no se modifica en forma adicional física o químicamente o mediante materiales auxiliares introducidos en la región de unión, en donde el punto de fusión del plástico o de la mezcla de plásticos del componente de la carcasa, que se funde con la membrana polimérica, es al menos 125 °C menor que la temperatura de degradación del agente hidrofiliante con el que la membrana polimérica se hidrofiliiza de modo resistente a la acción mecánica, térmica y química, y en donde el agente hidrofiliante es poli-2-etiloxazolina.

30 De acuerdo con la invención, la expresión "elemento filtrante" comprende todos los dispositivos de filtración que tienen la tarea de lograr la separación debido a la exclusión por tamaño o afinidad diferente. Por ejemplo, el elemento filtrante según la invención es adecuado para el agotamiento de células de levadura o bacterias (filtración estéril), virus (agotamiento de virus), agregados de proteínas u otras impurezas particuladas. Según una realización preferida de la presente invención, en el caso del elemento filtrante se trata de un cartucho de filtro. Por "irradiación" en el sentido de la presente invención se entiende radiación beta, gamma o de electrones.

35 Por "capacidad de verificación mejorada después de la vaporización en seco" se entiende de acuerdo con la invención que el elemento filtrante según la invención se puede probar con éxito respecto de la integridad después de la vaporización en seco con un esfuerzo mínimo de lavado (humectación mínima) sin que se produzca una degradación de la membrana polimérica en el elemento filtrante por la vaporización en seco. De acuerdo con la invención, se entiende que "degradación" cualquier cambio de material oxidativo inducido térmicamente, en particular decoloraciones. Por "comprobar con éxito la integridad" se entiende de acuerdo con la invención que una prueba de integridad que consiste en una prueba de presión de burbuja (punto de burbuja) y/o prueba de difusión produce un resultado positivo. Este es el caso cuando la membrana y su integración en el elemento filtrante están libres de errores, es decir, no tienen poros/defectos que no cumplan con la separación de tamaño/afinidad de tamaño deseada, y todo el elemento del filtro está completamente humectado.

40 Por "humectación mínima" se entiende de acuerdo con la invención que un elemento filtrante o una membrana dentro de una carcasa puede humedecerse completamente con las conexiones de línea correspondientes con una cantidad mínima de líquido humectante y una presión de humectación mínima. Para este propósito, por ejemplo, se puede usar una bomba peristáltica (bomba de tubo flexible), como se emplea típicamente en procesos farmacéuticos con elementos filtrantes desechables, con una presión máxima de 0,1 bar antes del elemento filtrante. El tiempo de humectación es, en este caso, de un máximo de 120 segundos, y la cantidad de agua máxima es de 1 litro/m<sup>2</sup> de área de filtro nominal. Por superficie de filtro nominal se entiende la superficie de filtro de un elemento filtrante por la que se proporciona un flujo de modo efectivo. Además, se pueden disponer varias capas de membrana de filtro una detrás de otra en el elemento filtrante, en cuyo caso, sin embargo, solo cuenta la primera capa fluida.

Por "humectación completa" se entiende de acuerdo con la invención que toda la interfaz que separa el lado sin filtrar del elemento filtrante del lado filtrado del elemento filtrante es impermeable al líquido o está llena de líquido de prueba. La interfaz impermeable a los líquidos incluye, por ejemplo, las tapas de los extremos del elemento filtrante de plástico macizo. Las áreas de la interfaz llenas de líquido de prueba comprenden predominantemente todos los poros de la estructura de membrana incrustada, pero también cualquier espacio intermedio que podría haber permanecido en el elemento filtrante durante la unión de la membrana. Cuando está completamente humedecido, una prueba de punto de burbuja y/o prueba de difusión no se verá afectada negativamente por el gas restante en la interfaz que separa el lado no filtrado del elemento filtrante del lado filtrado del elemento filtrante. Esto significa que después de una humectación intensa, por ejemplo, las etapas corriente arriba, como el uso de la temperatura (por ejemplo, autoclavado) o la humectación con líquidos de tensión superficial más baja (por ejemplo, alcohol) y las pruebas de integridad posteriores no medirán presiones de punto de burbuja más altas o flujo de difusión más bajo.

Por prueba de integridad se entiende, por ejemplo, que la integridad del elemento filtrante se ensaya determinando el punto de burbuja o el nivel de difusión de gas (prueba de retención de presión) a una presión de prueba dada (normas DIN 58356-2:08/2000, DIN 58355-2) por debajo del punto de burbuja. En este caso, el punto de burbuja es el punto de burbuja o la difusión de gas a una presión preestablecida (normas DIN 58356-2:08/2000, DIN 58355-2). Se puede llevar a cabo una prueba de integridad que consiste en prueba de presión de burbuja (punto de burbuja) y prueba de difusión, por ejemplo, como se describe en los ejemplos.

Según la invención, por "membrana polimérica porosa" se entiende una estructura porosa que tiene un tamaño de poro promedio (tamaño de poro de "flujo medio") en el intervalo de 0,001 a 10  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 0,01 a 5  $\mu\text{m}$ , lo más preferiblemente, de 0,1 a 1  $\mu\text{m}$ . El tamaño de poro de "flujo medio" es el tamaño de poro de una membrana por debajo de la cual el 50% del flujo de gas aparece a través de los poros < tamaño de poro de "flujo medio". Por ejemplo, el tamaño de poro de flujo medio se puede medir de acuerdo con la norma ASTM F316 03 (2011) ("Standard Test Methods for Pore Size Characteristics of Membrane Filters by Bubble Point and Mean Flow Pore Test").

El material de la membrana polimérica en el elemento filtrante de acuerdo con la invención no está sujeto a restricciones. Según una realización preferida, la membrana polimérica comprende al menos un plástico seleccionado del grupo que consiste en polisulfona, polietersulfona, acetato de celulosa, nitrato de celulosa, fluoruro de polivinilideno, polipropileno, polietileno, politetrafluoroetileno, poliamida y copolímeros de estos, así como mezclas de los mismos. Las membranas correspondientes son conocidas en el estado de la técnica. Según una realización particularmente preferida, la membrana comprende polietersulfona.

El grosor de la membrana polimérica en el elemento filtrante de la presente invención no está limitado. En una realización preferida, el grosor de la membrana polimérica está en el intervalo de 5 a 500  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente en el intervalo de 50 a 300  $\mu\text{m}$ , y lo más preferiblemente en el intervalo de 80 a 200  $\mu\text{m}$ .

La membrana polimérica en el elemento filtrante según la invención es una membrana polimérica modificada hidrófila resistente a la acción mecánica, térmica y química. Para los fines de la presente invención, se entiende que "hidrófilo" significa membranas de polímero cuya tensión superficial a 20 °C es mayor que 72 mN/m, o cuyo ángulo de contacto con respecto al agua es menor que 10°. El ángulo de contacto definido en el contexto de la presente invención es el ángulo de contacto estático en grados [°] con respecto al agua ultrapura. El ángulo de contacto  $\theta$  se puede determinar de manera análoga a la norma ASTM-D5946-09 con un goniómetro comercial aplicando una gota de agua ultrapura (1 a 2  $\mu\text{L}$ ) a la superficie a analizar y la evaluación posterior de acuerdo con la ecuación 1, donde  $\theta$  es el ángulo de contacto, B es la mitad del ancho de la gota y H denota la altura de la gota. La evaluación puede llevarse a cabo con la ayuda de un software (por ejemplo, el software PG de la empresa FIBRO System AB).

$$\theta = 2 \arctan (H/B) \text{ (ecuación 1)}$$

Para aplicaciones prácticas de membranas poliméricas, generalmente es deseable que la membrana sea mecánicamente estable, térmica y químicamente resistente e insoluble en disolventes comunes (orgánicos). En este contexto, como materiales de membrana a menudo se utilizan polímeros cuyas propiedades superficiales como, por ejemplo, la hidrofilia, la humectabilidad con agua o la unión inespecífica (por ejemplo, de proteínas), no cumplen los requisitos en un uso posterior y sus superficies se tienen que modificar química o físicamente antes del uso de filtración.

Por lo tanto, la membrana polimérica integrada en el elemento filtrante según la invención es una membrana polimérica permanentemente hidrofílica. Según la invención, la membrana polimérica es duradera, es decir, resistente a la acción mecánica, térmica y química, hidrófila modificada. Según la invención, la hidrofílica de la membrana polimérica se lleva a cabo modificando química o físicamente una membrana polimérica no modificada con el agente hidrofílicante poli-2-etiloxazolina.

Los agentes hidrofílicantes son conocidos en la técnica.

Así, por ejemplo, en el documento US 4.618.533, se propone para la modificación permanente de membranas poliméricas con superficies hidrófobas que a priori no son adecuadas para ciertos procesos de filtración, impregnar membranas porosas, hidrófobas a base de poli(eter)sulfona o fluoruro de polivinilideno con una solución de un monómero (acrilato de hidroxialquilo o aminoalquilo) y un iniciador, y luego iniciar la polimerización del monómero por energización, por ejemplo, por calentamiento (iniciación térmica) o irradiación UV (usando un fotoiniciador). Mediante la polimerización se forman cadenas poliméricas reticuladas de cadena larga en el interior de la matriz porosa que no pueden ser lavadas por la membrana y se injertan parcialmente en la membrana, dando como resultado una modificación permanente.

Una alternativa al uso de iniciadores es el inicio de la polimerización por haces de electrones. Aquí, la membrana por modificar se impregna con una solución que contiene monómeros provenientes de derivados de ácido acrílico, y luego se expone a la radiación de electrones, que inicia la reacción de los monómeros. Además, las soluciones de impregnación descritas a menudo también contienen agentes de entrecruzamiento, es decir, monómeros polifuncionales dobles o generales (véanse los documentos US 4.944.879, EP 1 390 087 B1, EP 1 381 447 B1 y WO 2005/077500 A1) o mezclas de varios monómeros y agentes de entrecruzamiento (documentos EP 1 390 087 B1, EP 1 381 447 B1 y US 7.067.058 B2). Además, se describen variantes de la modificación inducida térmicamente con un homopolímero y un reticulante (documento WO 2005/077500 A1) o con un oligómero, con un monómero y opcionalmente con un reticulante, en donde el documento US 6.039.872 describe membranas hidrófilas que se pueden producir a partir de una membrana hidrófoba de poli(eter)sulfona y un diacrilato de polialquilenglicol reticulable y un monoacrilato hidrófilo. El documento DE 10 2009 004 848 B3 describe membranas microporosas en cuya superficie externa e interna se fija un polímero hidrófilo reticulado por la acción de haces de electrones. El documento JP 2011-156533 A describe la hidrofiliación de membranas de fibra hueca a base de polisulfona, por ejemplo, con polietilenglicol o polivinilpirrolidona. El control de temperatura dirigido en la producción y selección de una relación adecuada entre el peso molecular promedio del polímero de polisulfona y el polímero elegido para la hidrofiliación da como resultado membranas que combinan una alta resistencia a la oxidación con una baja capacidad de unión a la hidrofobicidad para proteínas hidrófobas.

El alojamiento del elemento filtrante según la invención comprende un plástico o una mezcla de plástico, en donde el punto de fusión del plástico o la mezcla de plástico del componente del alojamiento, que se funde con la membrana polimérica, al menos 125 °C por debajo de la temperatura de degradación del agente hidrofiliante, con el cual la membrana polimérica resistente a la acción mecánica, térmica y química se modifica hidrófilamente. Según una realización preferida, el punto de fusión del plástico o de la mezcla plástica del componente de la carcasa, que se funde con la membrana polimérica, en al menos 140 °C, más preferiblemente en al menos 155 °C por debajo de la temperatura de degradación del agente hidrofiliante.

Según una realización preferida, la carcasa comprende al menos un plástico seleccionado del grupo que consiste en poliolefinas, polisulfonas, polímeros fluorados o parcialmente fluorados, poliamidas, poliésteres y derivados de celulosa, y mezclas de los mismos. Según una realización particularmente preferida, la carcasa comprende polipropileno.

En el elemento filtrante de acuerdo con la invención, la membrana polimérica se une a la carcasa mediante un proceso de unión por fusión a través de juntas de fusión. Por "junta de fusión" se entiende en este caso de acuerdo con la invención, la junta a través de la cual la carcasa está unida a la membrana polimérica. Tales procesos de fusión son conocidos en el estado de la técnica.

El elemento filtrante de acuerdo con la invención es ventajosamente vaporizable en seco, no cambia en sus propiedades materiales por el vaporización en seco o, alternativamente, por esterilización por irradiación, y puede probarse su integridad después de una mínima humectación.

Este requisito se cumple por el hecho de que la membrana es estable a la carga térmica durante la fusión o al vaporización en seco posterior. La membrana es estable a estos esfuerzos térmicos cuando todos los componentes de la membrana que determinan las propiedades del material de la membrana son estables a estos esfuerzos térmicos. Las propiedades de la membrana están determinadas en gran medida por el material polimérico a partir del cual está hecha la membrana, o por el agente hidrofiliante, que determina las propiedades superficiales de la membrana permanentemente hidrofiliada. Además, cuanto más bajo es el punto de fusión del material de la carcasa del elemento filtrante, menor es la carga térmica en la membrana durante el proceso de fusión.

Por "punto de fusión de un plástico o una mezcla de plástico" se entiende según la invención el punto de fusión, que se determina en el plástico o la mezcla de plástico mediante análisis térmico diferencial dinámico (DSC) según la norma DIN EN ISO 11357-1:2009. El análisis térmico diferencial se lleva a cabo, por ejemplo, como se describe en los ejemplos.

Como se ilustra en la Tabla 1, los materiales de la carcasa de elementos filtrantes típicos muestran ilustrativamente varios intervalos de puntos de fusión ejemplares:

Tabla 1

Material	Intervalo del punto de fusión [°C]
Polipropileno (PP)	140-170
Polisulfona (PSU)	170-190
Fluoruro de polivinilideno (PVDF)	180-220
Poliamida (PA)	200-260
Tereftalato de polietileno (PET)	230-260

Sin embargo, en los procesos técnicos de unión por fusión, la masa fundida alcanza temperaturas mucho más altas que el punto de fusión del material de la carcasa del elemento filtrante. Como puede verse en la Tabla 1, el polipropileno como material base de plástico tiene un intervalo de punto de fusión de 140-170 °C, que es el más adecuado según la invención, ya que la membrana sufre el menor esfuerzo térmico cuando se une con este material. El polipropileno también es adecuado para vaporización a corto plazo a 105-140 °C. En los procesos técnicos de unión por fusión, el polipropileno alcanza realmente temperaturas de fusión de aproximadamente 220-300 °C en el momento de la unión. Esta diferencia entre el punto de fusión y la temperatura de fusión real alcanzada durante la unión en un proceso técnico se aplica igualmente a otros materiales de la carcasa del elemento filtrante y se debe a la naturaleza técnica de estos procesos. Para lograr la fusión del componente de la carcasa por unir de varios milímetros en un tiempo económicamente justificable, el componente de la carcasa se calienta al menos en la superficie a una temperatura significativamente más alta que el punto de fusión del material de la carcasa del elemento filtrante. En consecuencia, en particular, la superficie del componente de la carcasa por unir dirigida hacia el radiador de calor alcanzará una temperatura que está significativamente por encima del punto de fusión del material de la carcasa del elemento filtrante. La membrana sumergida en esta masa fundida está expuesta a temperaturas elevadas con respecto al punto de fusión. Además, se sabe que las masas fundidas de polímeros tienen una capacidad calorífica específica relativamente alta, lo que tiene como consecuencia que el enfriamiento de la masa fundida es relativamente lento y, por lo tanto, se produce una mayor carga térmica en la membrana que en las masas fundidas con menor capacidad calorífica específica.

Una medida de la estabilidad térmica de un material es la temperatura de degradación de este material. Esto se determina, por ejemplo, por un análisis termogravimétrico dinámico (TGA) realizado bajo atmósfera de aire, en donde el peso de la muestra se mide al aumentar la temperatura de la muestra. Cuando comienza la descomposición térmica, el peso de la muestra disminuye. De esta manera, los materiales pueden examinarse para determinar su estabilidad térmica y puede determinarse una temperatura de degradación. Según la invención, por "temperatura de degradación" se entiende la temperatura en una medición de TGA en la que la pérdida de masa (% TG) es igual al 2% y, por lo tanto, el peso de la muestra ha caído al 98% del peso. En este caso, la muestra se calienta a una velocidad de calentamiento de 10 K/min.

Se ha encontrado que una diferencia entre el punto de fusión del plástico o la mezcla de plástico del componente de construcción y la temperatura de degradación del agente hidrofiliante de al menos 125 °C, preferiblemente al menos 140 °C y, lo más preferiblemente de al menos 155 °C, da resultados de capacidad de verificación ventajosos debido a la carga térmica del agente hidrofiliante ya en gran medida reducidos en procesos técnicos. Aquí, el punto de fusión está entonces por la diferencia especificada por debajo de la temperatura de degradación. Si se usa un plástico o una mezcla plástica del componente de la carcasa con un punto de fusión más alto, entonces debe usarse un agente hidrofiliante con una temperatura de degradación igualmente aumentada para que dicha diferencia de temperatura se mantenga. De esta manera, se reduce una carga térmica sobre el agente hidrofiliante.

De acuerdo con el estado de la técnica, los agentes hidrofiliantes se aplican directamente a la superficie de la membrana como un polímero, o los agentes monoméricos se polimerizan en presencia de la membrana y se aplican sobre ella.

Según la invención, la poli-2-etiloxazolona se usa como agente hidrofiliante que es térmicamente estable, es decir, tiene una temperatura de degradación de al menos 270 °C, preferiblemente al menos 295 °C, y lo más preferiblemente al menos 315 °C. Esto asegura que la membrana polimérica permanentemente hidrofiliada tenga una estabilidad térmica adecuada.

En el caso del uso del agente hidrofiliante polimérico poli-2-etiloxazolona, la especificación de la temperatura de degradación se refiere al polímero. Según la invención, la membrana hidrófilamente modificada resistente a la acción mecánica, térmica y química que está contenida en el elemento filtrante no se modifica adicionalmente en la región de unión, independientemente de la hidrofiliación descrita anteriormente. Por "no modificado adicionalmente" se entiende según la invención que la membrana, que es resistente a los efectos mecánicos, térmicos y químicos, no se modifica física o químicamente de modo adicional en la región de unión, ni se modifica adicionalmente por materiales auxiliares introducidos en la región de unión, tales como tiras de película plástica. Dado que el elemento



5 filtrante de acuerdo con la invención, en contraste con los elementos filtrantes conocidos en el estado de la técnica debido a la alta temperatura de degradación del agente hidrofílicante poli-2-etiloxazolina, en relación con el punto de fusión del material de membrana unido con el material de la carcasa, no requiere tal modificación adicional de la membrana en el área de unión, queda sin efecto así ventajosamente una etapa de trabajo costosa y que requiere mucho tiempo respecto de elementos filtrantes conocidos en el proceso de fabricación del elemento filtrante según la invención,.

10 Un objeto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento para producir el elemento filtrante de acuerdo con la invención, que comprende las etapas de:

15 - suministro de una membrana polimérica hidrófilamente modificada porosa, resistente a la acción mecánica, térmica y química;

15 - suministro de una carcasa; y

15 - posterior fusión de la membrana polimérica y la carcasa para unir la membrana polimérica a través de fusión de juntas con un componente de la carcasa;

20 en donde la membrana polimérica en la región de unión, independientemente de la hidrofílicación con un agente hidrofílicante, que es poli-2-etiloxazolina, no se modifica física o químicamente o se modifica de modo adicional por materiales auxiliares introducidos en la región de unión, y

25 en donde el punto de fusión del plástico o de la mezcla plástica del componente de la carcasa que se funde con la membrana polimérica es al menos 125 °C menor que la temperatura de degradación del agente hidrofílicante poli-2-etiloxazolina, con el cual la membrana polimérica se modifica hidrófilamente resistente a la acción mecánica, térmica y química.

30 En las dos primeras etapas del proceso de acuerdo con la invención, se proporcionan una membrana polimérica porosa modificada hidrófilamente resistente a la acción mecánica, térmica y química y una carcasa, como ya se ha caracterizado anteriormente.

35 En la siguiente etapa, la membrana polimérica y la carcasa para unir la membrana polimérica a través de uniones por fusión con un componente de la carcasa se funden. Tal etapa de fusión se lleva a cabo de acuerdo con métodos conocidos en el estado de la técnica.

35 En el proceso de acuerdo con la invención, la membrana polimérica no se modifica adicionalmente en la región de unión. Esto elimina ventajosamente la etapa de modificación adicional en la región de unión, que siempre es necesaria en el estado de la técnica para garantizar la integridad de un elemento filtrante.

40 Otro objeto de la presente invención se refiere al uso del elemento filtrante de acuerdo con la invención para la filtración de soluciones, por ejemplo para filtración estéril o eliminación de virus.

45 Mediante la combinación inventiva del material de la carcasa del elemento filtrante de baja fusión y la membrana polimérica térmicamente estable que se ha hidrofílicado permanentemente de acuerdo con la invención con el agente hidrofílicante térmicamente estable poli-2-etiloxazolina, puede proporcionarse un elemento filtrante, por ejemplo, en forma de un cartucho filtrante, en forma ventajosa, que se puede vaporizar en seco sin cambio en las propiedades de sus materiales, y que se puede probar respecto de su integridad después de una humectación mínima. Debido a estas características ventajosas, el elemento filtrante de acuerdo con la invención es excepcionalmente adecuado para su uso en filtraciones en el campo farmacéutico y biotecnológico, en donde se imponen altas exigencias a la estabilidad y esterilidad del material de filtro. Además, en el proceso de producción del elemento filtrante de acuerdo con la invención, ventajosamente, no es necesario ninguna etapa adicional para modificar la membrana polimérica en el área de unión necesaria para llevar a cabo con éxito una prueba de integridad posterior, por lo que el elemento filtrante es más barato de producir que los elementos filtrantes conocidos hasta ahora en el estado de la técnica.

55 La presente invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

### Ejemplos

60 Procedimiento general

Determinación del punto de fusión de un plástico termoplástico o una mezcla de plásticos termoplásticos para los fines de la presente invención por medio de DSC:

65 El análisis térmico diferencial dinámico (DSC) se utiliza para determinar el punto de fusión de un termoplástico. La determinación se basa en la norma DIN EN ISO 11357-1:2009.

Para los plásticos cristalinos o parcialmente cristalinos, el punto de fusión se define como la “temperatura máxima de fusión”  $T_{pm}$ , como se describe en el punto 10 de la norma DIN EN ISO 11357-3:2011 (E). La determinación de  $T_{pm}$  también se realiza de acuerdo con esta norma DIN. Si la curva de DSC del plástico tiene varias  $T_{pm}$ , se elige la  $T_{pm}$  con el valor más alto como una medida del punto de fusión del plástico.

Para los plásticos amorfos o semicristalinos, el punto de fusión se define como la “temperatura de punto medio”  $T_{mg}$ , como se describe en el punto 3 de la norma DIN EN ISO 11357-2:1999 (E). La determinación de  $T_{mg}$  también sigue esta norma DIN. Si la curva de DSC del plástico tiene varias  $T_{mg}$ , se elige la  $T_{mg}$  con el valor más alto como una medida del punto de fusión del plástico.

Preparación de polímeros para el análisis de TGA a partir de monómeros utilizados para la hidrofiliación:

Los monómeros se usan en la misma concentración y en el mismo disolvente que en la hidrofiliación de la membrana (véase el Ejemplo de realización 1). La polimerización se lleva a cabo en las mismas condiciones que en el proceso de hidrofiliación de la membrana, únicamente en ausencia de la membrana: en particular, la temperatura, el contenido de oxígeno, el grosor de la capa, opcionalmente la intensidad o dosis de irradiación y/o la concentración y el tipo de iniciador se utilizan análogamente al proceso de fabricación de la membrana.

Después de la polimerización, el agente hidrofiliante polimérico obtenido se lava con el disolvente de la solución de impregnación y se seca a una temperatura de 110 °C hasta peso constante. El polímero obtenido se pulveriza y una muestra se lleva a TGA.

Determinación de la temperatura de degradación de un agente hidrófilo según la presente invención por medio de TGA:

La termogravimetría dinámica (TGA) se utiliza para determinar la temperatura de degradación del agente hidrofiliante. La determinación se basa en la norma DIN EN ISO 11358:1997. Aquí, el cambio en la masa de una muestra del agente hidrofiliante bajo una atmósfera de aire que fluye se registra en función de la temperatura que aumenta a una velocidad constante de 10 K/min. Antes de la medición de TGA, el agente hidrofiliante se seca previamente a 110 °C hasta una masa constante. Como se describe en la norma DIN,  $m_s$  se define como la masa de la muestra antes del calentamiento. La temperatura de degradación definida según la invención es la temperatura a la cual la masa de la muestra ha perdido el 2% de su peso, es decir, solo el 98% de la masa está presente antes del calentamiento, es decir, la masa de muestra = 0,98 x  $m_s$ .

Vaporización en seco:

Un elemento filtrante, como un cartucho de filtro de 10”, se inserta en seco en una carcasa de acero inoxidable, y la carcasa se conecta a un suministro de vapor. El suministro de vapor se abre, el vapor fluye a través del elemento filtrante en la carcasa y una válvula de control dispuesta después de que la carcasa produce una presión de vapor de 2 bar, correspondiente a una temperatura de vapor de 134 °C. En este caso, con una regulación del suministro de vapor, se establece una presión diferencial entre la entrada y la salida de la carcasa del filtro de 0,05 a 0,1 bar. A los 30 minutos, se cierra el suministro de vapor, y la carcasa se enfría a temperatura ambiente hasta alcanzar temperaturas < 30 °C con aire ambiente.

Evaporación húmeda:

La vaporización húmeda corresponde al proceso de vaporización en seco, pero el elemento filtrante de 10” se humedece con agua durante 90 segundos antes de colocarlo en la carcasa del filtro y se aplica húmedo. Como el vapor no puede fluir a través de la membrana humedecida con agua cuando se abre el suministro de vapor, el suministro de vapor se abre mínimamente y el vapor en la carcasa del filtro se ventila a través de las válvulas de purga hasta que la carcasa y el elemento del filtro alcanzan una temperatura > 100 °C y el vapor puede pasar al elemento del filtro. La presión de vapor nunca excede una presión diferencial de 0,5 bar entre la entrada y la salida de la carcasa. La presión diferencial después de alcanzar una temperatura > 100 °C y pasar por el elemento filtrante es de 0,05 a 0,1 bar.

Prueba de integridad, prueba de presión de burbuja (punto de burbuja) y prueba de difusión:

La prueba de integridad, que consiste en prueba de presión de burbuja (punto de burbuja) y prueba de difusión, se realiza con un probador de integridad Sartoccheck® 3 y Sartoccheck® 4 (Sartorius Stedim Biotech GmbH). Los parámetros de configuración son 3 minutos de tiempo de estabilización, 3 minutos de tiempo de ensayo para la prueba de difusión, así como la presión de prueba de difusión especificada por el fabricante para el elemento de filtro correspondiente (para los elementos de filtro de la invención descritos en este documento, 2,5 bar).

Porómetro:

Medidor PMI, Porous Materials Inc., EE. UU., porómetro de flujo capilar

Elementos filtrantes comparativos comerciales

5 A modo de comparación, se investigaron los siguientes elementos filtrantes disponibles comercialmente:

Pall, tipo: Supor EKV 0,2 µm, código de producto: AB1EKV7PH4, lote IR7867, (membrana PES de 2 capas);

10 Pall, tipo: Fluorodyne EXEDF 0,2 µm, código de producto: AB1UEDF7PH4, lote IR8838, (1 capa de cada membrana PES y PVDF);

Pall, tipo: Fluorodyne II 0,2 µm, código de producto: AB1DFL7PH4, lote IR8255, (membrana de PVDF de 2 capas);

15 Millipore: tipo Durapore 0,22 µm, código de producto: CVGL7TP3, lote F1KA97385, (membrana de PVDF de 1 capa);

Millipore, tipo: Express SHC, Código de producto: CHGE01TS3, lote C1EA82133, (membrana PES de 2 capas);

20 3M Cuno, tipo: Cuno 3M Life Assure, PNA020F01BA, Cap. M01812-002, (membrana PES de 1 capa).

Ejemplos de realización

1. Hidrofilización permanente de membranas:

25 Una membrana de partida tipo 15407 (empresa Sartorius Stedim Biotech GmbH), una membrana de filtro estéril hecha de polietersulfona que tiene un tamaño de poro promedio de 0,2 µm, se humedeció con una solución de impregnación del agente hidrofilizante utilizado para la hidrofilización permanente (ver Tabla 2 a continuación). El agente hidrofilizante es un polímero en los ejemplos descritos. La concentración del agente hidrofilizante en la solución de impregnación está en el intervalo del 0,5 al 6,0 por ciento en peso, usando agua como disolvente.

30 Después de poner en contacto la membrana con la solución de impregnación, la membrana se colocó entre dos películas de polietileno (PE) y el exceso de solución de impregnación se desplazó de la membrana con un rodillo o se apretó entre dos rodillos de goma. Posteriormente, la membrana impregnada se expuso a radiación de haz de electrones (EC-Lab 400, Crosslinking AB, Suecia) usando un voltaje de aceleración de 190 kV y dosis de 25 a 75 kGy. La zona de irradiación se volvió inerte con nitrógeno, es decir, el oxígeno existente fue desplazado por el nitrógeno.

35 Después de la irradiación, la membrana se extrajo con disolventes apropiados para disolver el agente hidrofilizante no permanentemente unido y mostrar la durabilidad de la hidrofilización. Posteriormente, la membrana modificada se secó en un horno de secado y se examinó respecto de sus propiedades.

Tabla 2:

Abreviatura	Nombre, N° de CAS, peso molecular MW	Concentración polimérica en la solución de impregnación	Dosis de radiación
PVP	Polivinilpirrolidona, 9003-39-8, 50.000	1,3% en peso	50 kGy
POZ	Poli-2-etiloxazolina, 25805-17-8, 5000	0,5% en peso	75 kGy
PEG	Polietilenglicol, 25322-68-3, 4.000	0,7% en peso	70 kGy
PVP-VA (VA: 630S)	Polivinilpirrolidona-co-acetato de vinilo S630 25086-89-9, 51.000	1,0% en peso	50 kGy

40 2. Investigaciones termoanalíticas sobre polímeros (TGA):

Las investigaciones se llevaron a cabo con la ayuda del dispositivo de termoanálisis simultáneo STA 449 F3 "Jupiter" (Netzsch-Gerätebau GmbH) en atmósfera de aire que fluye con una velocidad de calentamiento de 10 K/min. Los polímeros se secaron previamente a 110 °C. El intervalo de temperatura analizado varió de 10 a al menos 500 °C. La realización y la evaluación de los resultados se llevaron a cabo de acuerdo con la norma DIN EN ISO 11358. Para comparar diferentes polímeros, la temperatura de degradación se definió como la temperatura a la cual la pérdida de peso es igual al 2%. Los datos de TGA para Aquazol® 5 (poli-2-etiloxazolina, MW 5.000, CAS N° 25805-17-8) se ilustran a modo de ejemplo (FIG. 1).

50

Tabla 3: temperaturas de degradación de los agentes hidrofílicos utilizados en los ejemplos

Abreviatura	Nombre, CAS N°, peso molecular MW	Temperatura de degradación
POZ	Polivinilpirrolidona, 9003-39-8, 50.000	328 °C
PVP	Poli-2-etiloxazolina, 25805-17-8, 5000	300 °C
PEG	Polietilenglicol, 25322-68-3, 4.000	275 °C
PVP-VA 630S	Polivinilpirrolidona-co-acetato de vinilo S630 25086-89-9, 51.000	250 °C

3. Construcción de elementos filtrantes con proceso de fusión

5 La construcción de elementos filtrantes se lleva a cabo plegando una membrana permanentemente hidrofílica de acuerdo con el ejemplo de realización 1 con POZ, PVP, PEG o PVP-VA. En la parte superior y en la parte inferior de la membrana permanentemente hidrofílica, se dispuso un polipropileno hilado en una máquina de doblar cuchillas. El compuesto de membrana plisada se coloca en una carcasa externa e interna de polipropileno de 10" (empresa Sartorius Stedim Biotech GmbH). Las tapas de los extremos de polipropileno que tienen un punto de fusión  $T_{pm}$  de 166 °C medido por DSC (ver "Procedimientos generales") se funden y se colocan. Para este propósito, un bloque de metal se calienta a una temperatura que está por encima del punto de fusión de los componentes de la carcasa utilizados para la unión y se coloca de 8 a 12 mm delante de las tapas de los extremos durante 60 segundos para producir la masa fundida. Posteriormente, la tapa del extremo y el adaptador de unión se unen con ayuda de fusión y unión de ambos lados de tapas del extremo y componentes de conexión hechos de polipropileno. Los cartuchos terminados se someten a una etapa de enjuague con agua de 90 segundos, esterilización en autoclave a 134 °C durante 30 minutos, enjuague modo similar (nuevamente), una prueba de integridad y secado durante 12 horas a 80 °C en un horno de convección.

20 4. Prueba de integridad en elementos filtrantes después de vaporización en seco y húmedo

25 La Tabla 4 compara los resultados de una prueba de integridad de elementos filtrantes comerciales con elementos filtrantes de la invención después de la vaporización en seco. Existen elementos filtrantes conocidos que no pasan la prueba de integridad después de la vaporización en seco (134 °C, 30 minutos) con una humectación mínima posterior debido a una humectación deficiente:

Tabla 4: Prueba de integridad después de la vaporización en seco

Producto, código de producto, número de lote	Difusión/valor límite [ml/min]	Punto de burbuja/valor límite [bar]	Prueba de identidad aprobada
Elementos filtrantes usuales comercialmente			
Millipore Express SHC, CHGE71TS3, lote C1EA82133	18,4 / < 28,2	5,44 / > 4,0	sí
Millipore Durapore®, CVGL71TP3, lote F1KA97385	12 / < 13,3	3,36 / > 3,45	no
Pall Supor® EKV, AB1 EKV7PH4, lote IR7867	168 / < 17	3,29 / > 3,2	no
Pall Fluorodyne® EX EDF, AB1 UEDF7PH4, lote IR8838	42,5 / < 30	3,44 / > 3,2	no
Pall Fluorodyne® II, AB1DFL7PH4, lote IR8255	16,2 / < 12	3,23 / > 3,2	no
Cuno 3M Life Assure, PNA020F01BA, lote M01812-002	n.b. / < 51	n.b. / > 3,2	no
Elementos filtrantes			
Elemento según la invención ES/POZ, 10", lote 11022083 (membrana según la tabla 2)	16,8 / < 25	4,03 / > 3,5	sí
Elemento no según la invención PES/PVP, 10", lote 120008583 (membrana según la tabla 2)	12,5 / < 13	4,15 / > 3,5	sí
Ejemplos comparativos de elementos filtrantes no según la invención			

(continuación)

Producto, código de producto, número de lote	Difusión/valor límite [ml/min]	Punto de burbuja/valor límite [bar]	Prueba de identidad aprobada
Ejemplo comparativo: Elemento PES/PEG, 10", lote 09005883 (membrana según la tabla 2)	16,1 / < 13	3,81 / > 3,5	no
Ejemplo comparativo: Elemento PES/PVP-VA, 10", lote 09011983 (membrana según la tabla 2)	17,4 / < 13	3,90 / > 3,5	no

Comparativamente, los elementos filtrantes pasan la prueba de integridad con éxito después de la vaporización húmeda (134 °C, 30 minutos) seguido de una humectación mínima (Tabla 5):

5

Tabla 5: Prueba de integridad después del vapor húmedo

Producto, código de producto, número de lote	Difusión/valor límite [ml/min]	Punto de burbuja/valor límite [bar]	Prueba de identidad aprobada
Elementos filtrantes usuales comercialmente			
Millipore Express SHC, CPIGE71TS3, lote C1 EA82133	17,5 / < 28,2	5,5 / > 4,0	sí
Millipore Durapore®, CVGL71TP3, lote F1KA97385	10,8 / < 13,3	3,29 / > 3,45	no
Pall Supor® EKV, AB1EKV7PH4, lote IR7867	13,5 / < 17	3,45 / > 3,2	sí
Pall Fluorodyne® EX EDF, AB1 UEDF7PH4, lote IR8838	23,3 / < 30	4,38 / > 3,2	sí
Pall Fluorodyne® II, AB1DFL7PH4, lote IR8255	10,3 / < 12	3,88 / > 3,2	sí
Cuno 3M Life Assure, PNA020F01BA, lote M01812-002	43,3 / < 51	4,54 / > 3,2	sí
Elementos filtrantes			
Elemento según la invención PES/POZ, 10", lote 11022083 (membrana según la tabla 2)	18,1 / < 25	3,83 / > 3,5	sí
Elemento no según la invención PES/PVP, 10", lote 120008583 (membrana según la tabla 2)	12,7 / < 17	3,95 / > 3,5	sí
Ejemplos comparativos de elementos filtrantes no según la invención			
Ejemplo comparativo: Elemento PES/PEG, 10", lote 09005883 (membrana según la tabla 2)	11,1 / < 13	4,47 / > 3,5	sí
Ejemplo comparativo: Elemento PES/PVP-VA, 10", lote 09011983 (membrana según la tabla 2)	10,4 / < 13	4,05 / > 3,5	sí

10 Los elementos filtrantes Millipore-Express SHC se fabrican con tiras de aluminio como ayuda en el área de sellado de tapas y no cumplen con los requisitos anteriores. Los elementos filtrantes Millipore-Durapore® generalmente tienen valores de presión de burbuja demasiado bajos (valores de punto de burbuja), incluso con vaporización húmeda o con una humedad no mínima, y por lo tanto no cumplen con los requisitos. Los elementos filtrantes Pall-Fluorodyne®-II y -EX muestran degradación en las cargas térmicas aplicadas y no cumplen con los requisitos. Las membranas de microfiltración contenidas en estos productos se decoloran/oxidan por vaporización (ver el ejemplo de realización 6).

15 Los resultados de difusión de la prueba de integridad pueden representarse en función de la temperatura de degradación. Cuanto menor es la temperatura de degradación del agente hidrofílicante, mayor es el daño a la hidrofílicación durante la unión térmica en la producción del elemento filtrante. Por lo tanto, se producen regiones de membrana no humectables más grandes y, en consecuencia, cuanto más grandes son las corrientes de difusión, mayor es el daño, es decir, menor es la temperatura de degradación. Esto da como resultado una secuencia de temperaturas de degradación decrecientes en comparación con valores de difusión crecientes normalizados al área de filtro nominal:

20

Temperatura:	328	300	275	250 °C
Valor de difusión:	16,8	20,8	26,8	29 ml/min/m <sup>2</sup> ,

5 que se muestra con asignación a los otros datos en la Tabla 6.

Tabla 6: Prueba de integridad después de vaporización en seco y resultado de difusión contra la temperatura de degradación del agente hidrofílicante

Producto, código de producto, número de lote	Difusión [ml/min/m <sup>2</sup> ] valor medio por lote	Prueba de integridad aprobada	Temperatura de degradación
Elementos filtrantes			
Elemento según la invención PES/POZ, 10", lote 11022083 (membrana según la tabla 2)	16,8	sí	328 °C
Elemento no según la invención PES/PVP, 10", lote 120008583 (membrana según la tabla 2)	20,8	sí	300 °C
Ejemplos comparativos de elementos filtrantes no según la invención			
Ejemplo comparativo: Elemento PES/PEG, 10", lote 09005883 (membrana según la tabla 2)	26,8	no	275 °C
Ejemplo comparativo: Elemento PES/PVP-VA, 10", lote 9011983(membrana según la tabla 2)	29	no	250 °C

10 5. Degradación/decoloración de las membranas de los elementos filtrantes después del tratamiento térmico

15 Para el producto Durapore® 0.22, se observa una degradación, visible desde la decoloración parduzca de la membrana del polímero. Para el producto Fluorodyne® II y Fluorodyne® EX EDF, también se detecta una degradación, visible desde la decoloración parduzca de la membrana del polímero.

La medición de la decoloración se lleva a cabo con un densitómetro de reflexión D186, empresa Greteg, Althardstr. 70, CH8105 Regensdorf.

20 El material de membrana se toma de un elemento filtrante en la condición de entrega, así como de un elemento filtrante, que se sometió a una vaporización en seco. El densitómetro D186 se calibra con la tabla de colores de calibración provista. Todas las membranas se humedecieron y se acostaron sobre la misma placa base de PP, de modo que el medidor se puede colocar plano sobre la membrana y se puede medir. La calibración para el color amarillo es de 1,48 unidades. A continuación, se dan los resultados de la medición del componente amarillo:

25 Muestra 1: Fluorodyne® II, cartucho de 10", membrana de filtro principal, material como el indicado

	membrana inicial	después de la vaporización en seco
30	0,42	0,63
	0,42	0,62
35	0,44	0,62

El material de la membrana muestra una decoloración en el área de color amarillo/marrón después del tratamiento térmico, por lo que se concluye que el material de la membrana sufre degradación oxidativa térmica.

40 Muestra 2: Fluorodyne® EX EDF, membrana de filtro principal de 10", material como el indicado

	membrana inicial	después de vaporización en seco
--	------------------	---------------------------------

## ES 2 758 998 T3

	0,42	0,61
5	0,44	0,62

El material de la membrana muestra una decoloración en el área de color amarillo/marrón después del tratamiento térmico, por lo que se concluye que el material de la membrana sufre degradación oxidativa térmica.

Muestra 3: Durapore® 0.22, membrana de filtro principal de 10", material como el indicado

	membrana inicial	después de la vaporización en seco
10	0,24	0,56
15	0,24	0,59

El material de la membrana muestra una decoloración en el área de color amarillo/marrón después del tratamiento térmico, por lo que se concluye que el material de la membrana sufre degradación oxidativa térmica.

Muestra 4: elemento filtrante de PES-POZ según la invención, membrana de filtro principal de 10", material como el indicado

	membrana inicial	después de la vaporización en seco
25	0	0
	0	0
30	0	0

El material de la membrana no muestra decoloración en el área de color amarillo/marrón después del tratamiento térmico. No hay indicios de degradación térmicamente oxidativa del material de membrana.

Muestra 5: elemento filtrante de PES-PVP no inventivo, membrana de filtro principal de 10 “,

	membrana inicial	después de vaporización en seco
35	0	0
40	0	0
	0	0

El material de la membrana no muestra decoloración en el área de color amarillo/marrón después del tratamiento térmico. No hay indicios de degradación térmicamente oxidativa del material de membrana.

La Figura 1 muestra un termograma de Aquazol® 5 (poli-2-etiloxazolina, MW 5,000, CAS N° 25805-17-8).

**REIVINDICACIONES**

1. Elemento filtrante fusionado con capacidad de verificación mejorada después de la vaporización en seco o  
 5 alternativamente después de la esterilización por irradiación, que comprende una carcasa que comprende un  
 plástico o una mezcla de plástico, y una membrana polimérica porosa, resistente a la acción mecánica, térmica y  
 química hidrófilamente modificada, cuya tensión superficial a 20 °C es mayor que 72 mN/m, en donde la  
 hidrofiliación de la membrana polimérica se logra modificando química o físicamente una membrana polimérica no  
 10 modificada con un agente hidrofiliante,  
 la membrana polimérica se une a la carcasa a través de un proceso de unión por fusión a través de uniones por  
 fusión, la membrana polimérica en la región de unión no se modifica física o químicamente o se modifica  
 15 adicionalmente mediante materiales auxiliares introducidos en la región de unión, independientemente de la  
 hidrofiliación con el agente hidrofiliante, en donde el punto de fusión del plástico o de la mezcla plástica del  
 componente de la carcasa que se funde con la membrana polimérica es al menos 125 °C menor que la temperatura  
 de degradación del agente hidrofiliante, con el que se hidrofiliiza la membrana polimérica es resistente a la acción  
 mecánica, térmica y química,  
 en donde la tensión superficial y la temperatura de degradación se determinan como se describe en la descripción y  
 en donde el punto de fusión se determina según la norma DIN EN ISO 11357-1:2009 como se describe en la  
 descripción, caracterizado porque  
 20 el agente hidrofiliante es poli-2-etiloxazolina.
2. Elemento filtrante de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el punto de fusión del plástico o la mezcla de  
 plástico es al menos 140 °C menor que la temperatura de degradación del agente hidrofiliante poli-2-etiloxazolina.
3. Elemento filtrante de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la carcasa comprende al menos un  
 25 plástico seleccionado del grupo que consiste en poliolefinas, polisulfonas, polímeros fluorados o parcialmente  
 fluorados, poliamidas, poliésteres y derivados celulósicos, y mezclas de los mismos.
4. Elemento filtrante de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la carcasa comprende polipropileno.
5. Elemento filtrante de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la membrana polimérica comprende  
 30 al menos un plástico seleccionado del grupo que consiste en polisulfona, polietersulfona, acetato de celulosa, nitrato  
 de celulosa, fluoruro de polivinilideno, polipropileno, polietileno, politetrafluoroetileno, poliamida y copolímeros de los  
 mismos, así como mezclas de los mismos.
6. Elemento filtrante de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la membrana polimérica comprende  
 35 polietersulfona.
7. Elemento filtrante de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el agente hidrofiliante poli-2-  
 40 etiloxazolina presenta una temperatura de degradación de al menos 270 °C.
8. Procedimiento para producir un elemento filtrante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que  
 comprende las etapas de:  
 45 - suministro de una membrana polimérica hidrófilamente modificada porosa, resistente a la acción mecánica, térmica  
 y química;  
 - suministro de una carcasa; y  
 - posterior fusión de la membrana polimérica y la carcasa para unir la membrana polimérica a través de fusión de  
 50 juntas con un componente de la carcasa;  
 en donde la membrana polimérica en la región de unión, independientemente de la hidrofiliación con un agente  
 hidrofiliante, no se modifica física o químicamente o se modifica de modo adicional por materiales auxiliares  
 introducidos en la región de unión, y  
 55 en donde el punto de fusión del plástico o de la mezcla plástica del componente de la carcasa que se funde con la  
 membrana polimérica es al menos 125 °C menor que la temperatura de degradación del agente hidrofiliante, con el  
 cual la membrana polimérica se modifica hidrófilamente resistente a la acción mecánica, térmica y química.  
 en donde la temperatura de degradación se determina como se describe en la descripción y en donde el punto de  
 60 fusión se determina según la norma DIN EN ISO 11357-1:2009 como se describe en la descripción, caracterizado  
 porque  
 el agente hidrofiliante es poli-2-etiloxazolina.
9. Uso del elemento filtrante de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 para la filtración de soluciones.
- 65



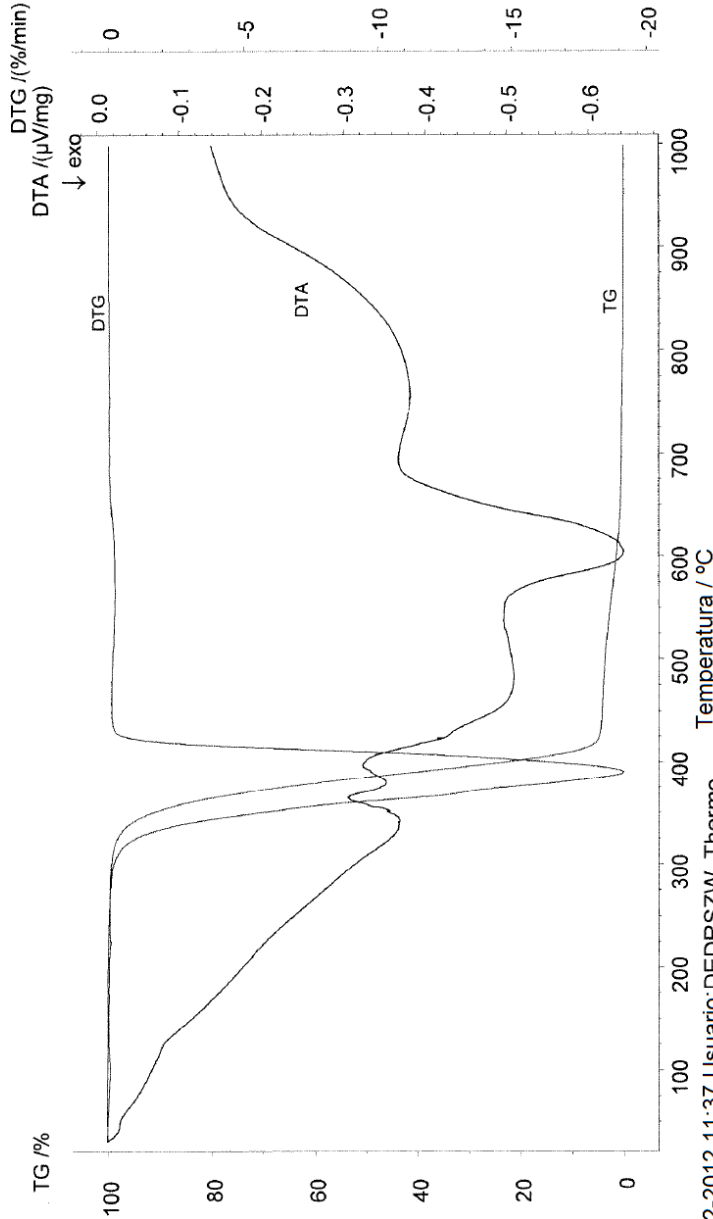


Figura 1:

Vista principal 06-02-2012 11:37 Usuario:DEDRSZW Thermo  
 Instr.:NETZSCH STA 449F3 Archivo C:\NETZSCH\Proteus\data5\12049\_4324\_ungetr.ngb-ss3 Observación : bajo aire que fluye

Proyecto: 2176775	Muestra:Aquazol 5; CAS 25805-17-8.	Tt. de prueba: DTA/TG S / S	Corr TG/corr med:
ID. del ensayo: 120044324	154.6 mg	Modo/tipo de medición: DTA-TG	800/35000 mg
Fecha/hora: 02.02.2012 11:41:14	Material: polimero	/muestra	Corr DSC/corr med:
Laboratorio: análisis de fases	Archivo de corrección:	Segmentos: 1/1	000/
Operador:	Tempcal./archivo rec.: TCALZERO.TCX / SENSZERO.EXX	Crisol : DTA/TG Al2O3	
	Intervalo: 20/10.0(K/min)/1000	Atmósfera: O2 / - / N2	

Generado con el software Proteus de NETZSCH