

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 778 726**

51 Int. Cl.:

B01D 69/02	(2006.01)
A61M 1/16	(2006.01)
B01D 69/08	(2006.01)
B01D 71/38	(2006.01)
B01D 71/40	(2006.01)
B01D 71/44	(2006.01)
B01D 71/68	(2006.01)
B01D 67/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2009 PCT/JP2009/056448**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2009 WO09123088**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2009 E 09727576 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 2286902**

54 Título: **Membrana de separación y módulo que usa la membrana de separación**

30 Prioridad:

31.03.2008 JP 2008089943
31.03.2008 JP 2008089944

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.08.2020

73 Titular/es:

TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8666, JP

72 Inventor/es:

UENO, YOSHIYUKI;
FUJITA, MASAKI y
SUGAYA, HIROYUKI

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 778 726 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Membrana de separación y módulo que usa la membrana de separación

5 Campo técnico

La invención se refiere a una membrana de separación y a un módulo de membrana de separación, que tienen un alto rendimiento de separación y son adecuados para su uso en aplicaciones donde se necesitan compatibilidad con la sangre y resistencia a la deposición de proteínas o sustancias orgánicas. Por ejemplo, para su uso en la purificación de la sangre, se necesita que las membranas de separación tengan compatibilidad con la sangre y resistencia a la deposición de proteínas, y se necesita que las membranas de purificadores de agua, las membranas de purificación de agua, las membranas de aclarado de aguas residuales, las membranas de ósmosis inversa, las membranas para separar componentes biológicos y así sucesivamente, tengan resistencia a la deposición de proteínas o sustancias orgánicas. Por lo tanto, la membrana de separación y el módulo de membrana de separación de acuerdo con la invención, se usan preferentemente en estos campos.

Estado de la técnica

20 Cuando las proteínas o las plaquetas sanguíneas se depositan sobre una membrana de separación intermedia en contacto con fluidos corporales o la sangre, pueden provocar una reducción en el rendimiento de la membrana de separación o una reacción biológica, lo que ocasiona un serio problema. Asimismo, cuando se usa una membrana de tratamiento de aguas en un purificador de agua o similares, la deposición de proteínas o sustancias orgánicas provoca una reducción en el rendimiento de la membrana de separación. Intentando resolver estos problemas, se han llevado a cabo varios estudios con membranas de separación hidrófilas. Por ejemplo, se divulgan métodos que incluyen 25 mezclar polivinilpirrolidona, un polímero hidrófilo, con polisulfona en la etapa de preparar una solución madre formadora de membrana y después someter a la solución madre a un proceso de formación de membrana, de tal forma que puede producirse una membrana que tiene hidrofilia y se impide que se ensucie (documento de patente 1). Sin embargo, estos métodos tienen ciertas limitaciones, tales como la necesidad de una gran cantidad de polímero hidrófilo en la solución madre formadora de la membrana para conferir hidrofilia a la superficie, la necesidad de limitar 30 el polímero hidrófilo a uno con compatibilidad con el polímero de base y la necesidad de examinar la composición óptima de la solución madre dependiendo del uso previsto del material.

El documento de patente 2 divulga un método para hacer hidrófila una membrana recubriendo la membrana con dietilamino acetato de polivinil acetal y un agente que confiere hidrofilia. En este método, el agente que confiere 35 hidrofilia está cubierto con dietilamino acetato de polivinil acetal, de tal forma que puede reducirse drásticamente el efecto de resistencia a la deposición. Además, cuando se sumerge la membrana en cada una de una solución de dietilamino acetato de polivinil acetal y una solución que confiere hidrofilia, puede reducirse el rendimiento de separación de la membrana.

40 También se divulga un método que incluye hacer insoluble en agua un componente hidrófilo, tal como polivinilpirrolidona mediante radiación o calor, de tal forma que puede introducirse el componente hidrófilo en una membrana que se está produciendo (documento de patente 3) y un método que incluye poner en contacto una membrana de separación a base de polisulfona con una solución de un polímero hidrófilo, tal como polivinilpirrolidona y después, formar una capa de recubrimiento insolubilizada mediante reticulación por radiación (documento de patente 4). Sin embargo, existe el problema de que la interacción intermolecular entre el polímero acuoso, tal como 45 polivinilpirrolidona y el polímero a base de polisulfona, es débil, de tal forma que es difícil formar la capa de recubrimiento.

Por lo tanto, se divulga un método que incluye, poner en contacto una solución acuosa de un alcohol polivinílico con un grado de saponificación en un cierto intervalo, con una membrana de separación a base de polisulfona, de tal forma 50 que puede formarse eficientemente una capa de recubrimiento sobre la superficie de la membrana mediante interacción hidrófoba entre la polisulfona y el acetato de vinilo (documento de patente 5). Como resultado de los estudios realizados por los inventores, se ha descubierto que cuando se recubre una membrana simplemente con alcohol polivinílico de acuerdo con la publicación, se reduce significativamente el rendimiento de la membrana de separación, debido a que el método divulgado en la publicación no está relacionado con la resistencia a la deposición. También se sabe que el grupo hidroxilo de un alcohol polivinílico tiende a activar los complementos, cuando se pone 55 en contacto con sangre.

También se ha dicho que cuando una superficie de material está recubierta con un polímero hidrófilo, tal como polivinilpirrolidona o polietilenglicol, la deposición de proteínas y similares puede inhibirse tan solo temporalmente (documento no de patente 1). En estas circunstancias, aún no se ha establecido un módulo de membrana de separación que tenga una membrana de alto rendimiento y una compatibilidad satisfactoria con la sangre.

65 Documento de patente 1: Publicación de Solicitud de Patente Japonesa (JP-B) n.º 02-18695
Documento de patente 2: Solicitud de Patente Japonesa abierta a inspección pública (JP-A) n.º 08-131791
Documento de patente 3: JP-B n.º 08-9668

Documento de patente 4: JP-A n.º 06-238139

Documento de patente 5: JP-A n.º 2006-198611

Documento no de patente 1: Iryo Nanotechnology (Nanotecnología Médica), Kyorin-Tosho, págs. 115-116

5 El documento EP 0 274 387 A2 divulga una membrana útil para procesar soluciones de cobre no eléctricas para concentrarlas para reutilizar las sales de agentes quelantes. La membrana puede prepararse reticulando un polímero compatible con el agua en presencia de un ácido mineral fuerte, tal como ácido fosfórico.

10 El documento GB 2 035 133 A divulga una membrana modificada para filtración por membrana obtenida poniendo en contacto una superficie de membrana de una membrana no curada térmicamente con una solución que contiene un copolímero o polímero insoluble en agua y un disolvente polar orgánico. Preferentemente, el disolvente polar orgánico es metanol y el polímero es un acetato de polivinilo.

15 El documento EP 1 254 697 A2 enseña una membrana compuesta que comprende una capa de soporte porosa y una capa selectiva que comprende un polímero de vinilacetato. La divulgación también proporciona un proceso para preparar una capa selectiva de polímero de vinilacetato sobre un soporte poroso mediante la deposición de una dispersión coloidal que tiene partículas de coloide del soporte poroso, seguido de la hibridación de los coloides depositados para formar una capa selectiva. Las membranas son útiles para la separación de mezclas de gas o líquido o vapor.

20 El documento JP 2006 198611 A enseña un método de producción de una membrana de separación con una compatibilidad superior con la sangre, lo que provoca poca adhesión de proteína o de materia orgánica, en donde la membrana de separación se humecta con una solución acuosa de polímero altamente copolimerizado que tiene propiedades tanto hidrófilas como hidrófobas en las moléculas y se irradia mientras que la proporción de líquido de la membrana es del 20-600 %.

25 Divulgación de la invención

Problema a resolver por la invención

Un objeto de la invención es superar las desventajas de la técnica anterior y proporcionar un módulo de membrana de separación de alto rendimiento que resiste a la deposición de las proteínas o sustancias orgánicas.

30 Medios para resolver los problemas

35 Como resultado de los intensos estudios para lograr el objetivo, los inventores han descubierto que la membrana de separación y el módulo de membrana de separación de acuerdo con la invención, que tienen alta compatibilidad con la sangre y resisten la deposición de proteínas o sustancias orgánicas, se consiguen mediante la materia objeto de la reivindicación 1. Se exponen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1.

40 La presente solicitud también divulga las siguientes características citadas en uno cualquiera de los epígrafes 1 a 15 a continuación.

45 1. Una membrana de separación, que comprende una membrana que comprende un polímero, en donde la membrana tiene una capa funcional en un lado de la superficie, la capa funcional tiene una superficie que muestra un porcentaje de área de pico de éster de carbono del 0,1 (% at. (porcentaje atómico)) al 10 (% at.) medido mediante espectroscopía electrónica de rayos X (ESCA), la membrana tiene una superficie opuesta respecto de la capa funcional, y la superficie opuesta muestra un porcentaje de área de pico de éster de carbono del 10 (% at.) o menor, medido mediante espectroscopía electrónica de rayos X (ESCA).

50 2. La membrana de separación, en donde la superficie de la capa funcional tiene un contenido de éster de carbono mayor que el de la superficie opuesta de la capa funcional.

3. La membrana de separación de acuerdo con el epígrafe 1 o 2, en donde el éster procede de un polímero que contiene grupo éster.

4. La membrana de separación de acuerdo con uno cualquiera de los epígrafes 1 a 3, en donde la membrana contiene un polímero hidrófobo.

5. La membrana de separación de acuerdo con el epígrafe 4, en donde el polímero hidrófobo es un polímero a base de polisulfona.

55 6. La membrana de separación de acuerdo con uno cualquiera de los epígrafes 1 a 5, que es una membrana de fibra hueca.

7. La membrana de separación de acuerdo con uno cualquiera de los epígrafes 1 a 6, en donde la membrana contiene un polímero soluble en agua que tiene una solubilidad de 1 g o mayor en 100 g de agua a 20 °C.

60 8. La membrana de separación de acuerdo con el epígrafe 3, en donde el polímero que contiene grupo éster tiene al menos uno seleccionado entre una unidad de éster de vinil carboxilato, una unidad de éster de acrilato y una unidad de éster de metacrilato.

9. La membrana de separación de acuerdo con el epígrafe 3 u 8, en donde el polímero que contiene grupo éster es acetato de polivinilo o un copolímero de acetato de vinilo y vinilpirrolidona.

65 10. La membrana de separación de acuerdo con uno cualquiera de los epígrafes 1 a 9, que es para su uso en la purificación de sangre.

11. Un módulo de membrana de separación, que, como elemento integrado, comprende la membrana de

separación de acuerdo con uno cualquiera de los epígrafes 1 a 10.

12. Un método para producir una membrana de separación que contiene un polímero hidrófobo, que comprende la etapa de formar un recubrimiento de un polímero que contiene grupo éster, en donde el polímero que contiene grupo éster tiene una constante de equilibrio de adsorción de 330 pg/(mm² ppm) a 1.100 pg/(mm² ppm) en el polímero hidrófobo y se pone en contacto una solución del polímero que contiene grupo éster con el polímero hidrófobo bajo una diferencia de presión generada entre el interior y el exterior de la membrana de separación.

13. El método de acuerdo con el epígrafe 12, en donde la etapa de formar el recubrimiento comprende poner en contacto la solución de polímero que contiene grupo éster con la membrana de separación y llevar a cabo la irradiación con radiación y/o tratamiento térmico.

14. Una membrana de separación para su uso en la purificación de la sangre, que comprende la membrana de separación producida mediante el método de acuerdo con el epígrafe 12 o 13.

15. Un módulo de membrana de separación, que comprende, como elemento integrado, la membrana de separación producida mediante el método de acuerdo con uno cualquiera de los epígrafes 12 a 14.

Efectos de la invención

La membrana de separación y el módulo de membrana de separación de acuerdo con la invención se caracterizan por que los grupos éster están localizados en la superficie de la capa funcional de la membrana de separación, de tal forma que tienen un alto rendimiento de separación y pueden usarse ampliamente en aplicaciones donde se necesita compatibilidad con la sangre y resistencia a la deposición de proteínas o sustancias orgánicas.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 ilustra un riñón artificial para su uso en una realización de la invención; y

La Fig. 2 ilustra un circuito usado en la medición de eliminación de β_2 -microglobulina llevada a cabo en los ejemplos 1 a 10 y los ejemplos comparativos 1 a 7.

Descripción de los caracteres de referencia

En los dibujos, el número de referencia 1 representa una membrana de fibra hueca, 2 una carcasa, 3 un agente de encapsulado, 4 un lado de entrada de sangre (Bi), 5 un lado de salida de sangre 1 (Do), 6 un lado de entrada de dializado (Di), 7 un lado de salida de dializado (Do), 8 una línea basal, 9 un dializador, 10 un módulo de membrana de fibra hueca, 11 una bomba de Bi, 12 una bomba de F, 13 un contenedor de desechos, 14 sangre para circulación, 15 sangre para la medida del aclaramiento, 16 un circuito de Bi, 17 un circuito de Bo, 18 un circuito de Di, 19 un circuito de Do y 20 un tanque de agua caliente.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

La membrana de separación de la invención se caracteriza por que tiene una capa funcional en un lado de la superficie de la membrana y por que tiene grupos éster localizados en la superficie de la capa funcional.

Los grupos éster presentes en la superficie de la capa funcional en la membrana de separación inhiben la deposición de proteínas o plaquetas de la sangre. Se dice que la deposición de proteínas sobre las superficies de material se debe al hecho de que a medida que cambia la estructura de mayor orden de las proteínas, sus sitios hidrófobos están expuestos desde el interior para provocar la interacción hidrófoba con las superficies de material. Por otro lado, el agua, cuya movilidad está restringida por los enlaces de hidrógeno, la denominada agua unida, está presente alrededor de las proteínas o sobre las superficies de material. Por lo tanto, la interacción entre cada una de las moléculas de agua unidas entre sí es importante para la deposición de proteínas sobre las superficies de material. Por lo tanto, se dice que la deposición de proteínas sobre las superficies de material que tienen una fuerte hidrofilia no puede suprimirse de manera suficiente, debido a que el agua unida alrededor de las proteínas también está atrapada por dichas superficies. El mecanismo de inhibición de deposición de proteínas de los grupos éster no está suficientemente claro. Tomando en consideración lo anterior, sin embargo, se especula que debido a que los grupos éster son hidrófilos, pueden no inducir un cambio en la estructura de mayor orden de las proteínas y ya que el grado de hidrofilia no es tan elevado, pueden no atrapar tampoco el agua unida alrededor de las proteínas.

Como se ha descrito anteriormente, es importante localizar los grupos éster en la superficie de la capa funcional en la membrana de separación y por lo tanto, la superficie de la capa funcional muestra un porcentaje de área de pico de éster de carbono del 0,1 (% at. (porcentaje atómico)) o mayor, preferentemente del 0,5 (% at.) o mayor, más preferentemente, del 1 (% at.) o mayor, medido mediante espectroscopía electrónica de rayos X (en lo sucesivo también citado como ESCA). En caso de que el número de grupos éster sea demasiado elevado, puede observarse una reducción en el rendimiento de la membrana de separación. Por lo tanto, es preferentemente del 10 (% at.) o menor, más preferentemente del 5 (% at.) o menor.

En caso de que esté presente un gran número de grupos éster en la superficie opuesta de la capa funcional, se reducirá el rendimiento de la membrana de separación. Por lo tanto, la superficie opuesta de la capa funcional muestra un porcentaje de área de pico de éster de carbono del 10 (% at.) o menor, preferentemente del 5 (% at.) o menor, más

preferentemente, del 1 (% at.) o menor, medido mediante espectroscopía electrónica de rayos X (ESCA).

La deposición de proteínas y similares solo ha de suprimirse en la superficie de la capa funcional, y por lo tanto, el contenido de éster de carbono es preferentemente mayor en la superficie de la capa funcional que en la superficie opuesta de la capa funcional, de tal forma que el rendimiento de separación puede ser mayor. En este caso, el contenido de éster de carbono de la superficie de la capa funcional debe ser del 10 % o mayor, preferentemente del 15 % o mayor, más preferentemente del 20 % o mayor, aún más preferentemente, del 30 % o más mayor que el de la superficie opuesta.

El éster de carbono en la superficie puede cuantificarse mediante espectroscopía electrónica de rayos X (ESCA). Han de usarse los valores medidos con un ángulo de 90°. En un ángulo de medición de 90°, puede detectarse una región desde la superficie hasta una profundidad de aproximadamente 10 nm. Ha de usarse la media de valores medidos en los tres sitios. El pico de éster de carbono (COO) puede determinarse desconvolucionando los picos observados en el intervalo desde el pico de C1s principal procedente del CH o C-C al pico a de +4,0 a +4,2 eV. El contenido de éster de carbono (% at.) se determina calculando la relación del área de pico correspondiente al área de pico para todos los elementos. Más específicamente, los picos de C1s están formados por cinco componentes: un componente procedente principalmente de CHx, C-C, C=C, C-S; un componente principalmente derivado de C-O, C-N; un componente derivado de un satélite $\pi-\pi^*$; un componente derivado de C=O; y un componente derivado de COO. Por lo tanto, los picos se desconvolucionan en los cinco componentes. El componente derivado de COO corresponde al pico observado a una energía de +4,0 a +4,2 eV mayor que el pico de CHx o C-C principal (a aproximadamente 285 eV). Cuando se calcula, se redondea el primer lugar decimal de la relación del área de pico de cada componente. El contenido de carbono puede calcularse multiplicando el contenido de carbono de C1s (% at.) por la relación del área de pico del componente procedente de COO. Como resultado de la desconvolución del pico, se determina como el límite de detección una relación del 0,4 % o menor.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "la superficie de la capa funcional" se refiere a la superficie en el lado que va a entrar en contacto con los materiales que se van a tratar o los líquidos que se van a tratar en el caso de tratamiento de líquidos. Por ejemplo, en el caso de una membrana de fibra hueca para un riñón artificial, la superficie interna corresponde a la superficie de la capa funcional a través de la cual fluye la sangre (el líquido que se va a tratar) y la superficie externa corresponde a la superficie opuesta a través de la cual fluye la solución de dializado.

Después de formarse la membrana de separación, la superficie de la capa funcional puede modificarse químicamente con un compuesto reactivo que contiene grupo éster, de tal forma que pueden introducirse grupos éster sobre la superficie de la capa funcional. Sin embargo, dicha reacción superficial puede provocar una reducción en el rendimiento de la membrana de separación y hay varios límites de condición para el uso real de dicha reacción de superficie.

Por lo tanto, debe usarse un polímero que contiene grupo éster, de tal forma que pueden introducirse con relativa facilidad grupos éster derivados de polímero sobre la superficie de la capa funcional. Los ejemplos de dicho polímero que contiene grupo éster incluyen un polímero de ácido láctico, poliéster o similares, cuya cadena principal contiene grupos éster; un polímero formado por un monómero que contiene un grupo éster en la cadena lateral, tal como un éster de carboxilato de vinilo, tal como acetato de vinilo, un éster de acrilato, tal como acrilato de metilo o acrilato de metoxietilo, un éster de metacrilato, tal como metacrilato de metilo, metacrilato de etilo o hidroxietil metacrilato; y acetato de vinilo. En una realización de la invención, un polímero que contiene anillo aromático, tal como tereftalato de polietileno puede tener una hidrofobia demasiado elevada y por lo tanto, no se usa preferentemente como el polímero que contiene grupo éster. Para mejorar la función de inhibición de la deposición de proteínas o plaquetas sanguíneas, se prefiere un polímero que tiene una cadena lateral que contiene grupo éster, tal como un polímero de un éster de carboxilato de vinilo, un éster de acrilato o un éster de metacrilato. En particular, el acetato de vinilo es altamente eficaz para inhibir la deposición de proteínas o plaquetas sanguíneas.

La localización del polímero que contiene grupo éster en la superficie de la capa funcional en la membrana de separación también es importante para mejorar el rendimiento de la membrana. Esto puede ser debido a que si el polímero que contiene grupo éster no está localizado en la superficie y también existe en una gran cantidad en la dirección del espesor, las moléculas de agua pueden estar restringidas por la formación de enlaces de hidrógeno u otros efectos, de tal forma que la membrana puede ser menos permeable a las moléculas de agua en la sangre o los productos de desecho u otros productos disueltos en la misma.

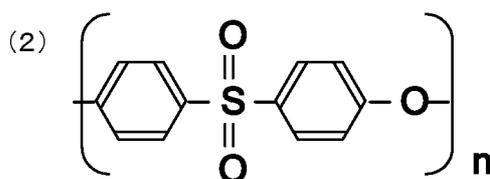
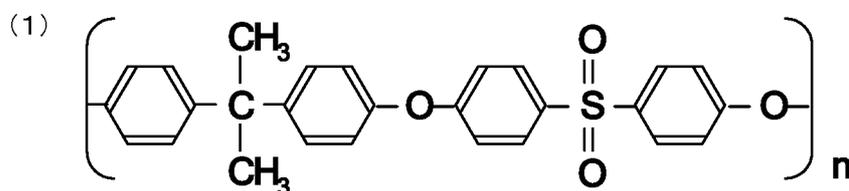
Por lo tanto, el contenido del polímero que contiene grupo éster en la superficie de la capa funcional de la membrana es preferentemente del 30 % o mayor, más preferentemente del 100 % o mayor, aún más preferentemente del 300 % o más mayor que el contenido del polímero que contiene grupo éster en el interior de la membrana.

Normalmente puede determinarse si el contenido del polímero que contiene grupo éster en la superficie de la membrana es mayor que en interior de la membrana mediante una combinación de ESCA y espectroscopía de infrarrojos de reflexión total (en lo sucesivo también citada como ATR). Esto se debe a que la ESCA puede medir una región de la superficie hasta una profundidad de aproximadamente 10 nm y la ATR puede medir la composición hasta una profundidad de varios μm , aunque mide la superficie. Por ejemplo, en el caso de una membrana de separación

de polisulfona, la relación del contenido del polímero que contiene grupo éster al contenido de la unidad de polisulfona en cualquier lugar en la membrana puede determinarse como una relación de contenido unitario. En caso de que la relación de contenido unitario obtenida mediante ESCA sea un 30 % o más mayor que el obtenido mediante ATR, puede determinarse que el contenido del polímero que contiene grupo éster en la superficie de la membrana es un 30 % o más mayor que en el interior de la membrana de acuerdo con la invención. Cada valor medido debe ser la media de las mediciones en tres puntos.

Por ejemplo, el método descrito más adelante puede usarse para localizar el polímero que contiene grupo éster en la superficie de la capa funcional en la membrana de separación. En un proceso para producir una membrana a partir de una solución madre formadora de membrana mediante un método en húmedo, un polímero de mayor peso molecular tiende a acumularse en la superficie, de tal forma que puede prevenirse la pérdida de entropía y un polímero hidrófilo tiende a acumularse en la superficie, de tal forma que puede prevenirse la pérdida de entropía. Por ejemplo, por lo tanto, en el caso de una membrana de polisulfona, puede prepararse una solución madre que comprende tres componentes de polímero: polisulfona; polivinilpirrolidona y el polímero que contiene grupo éster y el peso molecular del polímero que contiene grupo éster puede ajustarse a un peso molecular que sea igual o mayor que el de la polivinilpirrolidona, de tal forma que el polímero que contiene grupo éster puede concentrarse en la superficie. Sin embargo, en caso de que el polímero que contiene grupo éster tenga una alta afinidad por la polisulfona, el efecto de la entalpía puede ser dominante frente al efecto de la entropía, de tal forma que pueden concentrarse los grupos éster en el interior de la membrana de separación en lugar de en la superficie. En general, se usa preferentemente un copolímero de una unidad de grupo éster y otra unidad, tal como una unidad de vinilpirrolidona, que de otro modo podría mostrar solubilidad en agua en un homopolímero, en lugar de un homopolímero que comprende únicamente una unidad de grupo éster, debido a que dicho copolímero tiene una baja afinidad por la polisulfona. Cuando la membrana de separación es una membrana de fibra hueca, puede añadirse el polímero que contiene grupo éster a un líquido de inyección que se deja fluir en el interior en el proceso de descarga a partir de una boquilla doble anular. Antes de que la membrana de fibra hueca sufra separación de fases, de tal forma que se establece la estructura de membrana, el polímero que contiene el grupo éster se difunde desde el líquido de inyección hasta el lado de la solución madre formadora de membrana, de tal forma que puede localizarse en la superficie interna. Después de la producción de una membrana de fibra hueca, también puede usarse conveniente y preferentemente un método de recubrimiento de la superficie de la capa funcional de la membrana de separación con el polímero que contiene grupo éster. Como alternativa, puede fijarse el polímero que contiene grupo éster sobre una membrana de fibra hueca mediante una reacción química entre los mismos. Después del recubrimiento, la reticulación de la membrana de separación mediante radiación o tratamiento con calor es un método preferido para prevenir la elución del polímero que contiene grupo éster.

En una realización de la invención, se usa preferentemente un polímero hidrófobo como material de base para la membrana de separación. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "polímero hidrófobo" se refiere a un polímero que tiene una solubilidad que tiene menos de 0,001 g en 100 g de agua a 20 °C. Los ejemplos de polímeros hidrófobos incluyen, pero sin limitación, polímeros a base de polisulfona, poliestireno, poliuretano, polietileno, polipropileno, policarbonato, fluoruro de polivinilideno y poliacrilonitrilo. En particular, se usan preferentemente polímeros a base de polisulfona, debido a que pueden formar fácilmente una membrana de separación y recubrirse fácilmente con el polímero que contiene grupo éster. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "polímeros a base de polisulfona" se refiere a polímeros que tienen un anillo aromático, un grupo sulfonilo y un grupo éter en la cadena principal, cuyos ejemplos incluyen polisulfona, polietersulfona y poliariletersulfona. Por ejemplo, se usa preferentemente una polisulfona representada por la fórmula (1) o (2) a continuación como ejemplo no limitante en una realización de la invención. En cada fórmula, n es típicamente un número entero de 50 a 80.



Los ejemplos de polisulfona incluyen Udel Polisulfona P-1700 y P-3500 (fabricada por Solvay S.A.), Ultrason S3010 y S6010 (fabricada por BASF), Victrex (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), Radel A (fabricada por Solvay S.A.) y Ultrason E (fabricada por BASF). En una realización de la invención, se usa preferentemente como polisulfona un polímero que

comprende únicamente una unidad repetitiva representada por la fórmula (1) y/o una unidad repetitiva representada por la fórmula (2). Por otro lado, dichas unidades repetitivas pueden copolimerizarse o modificarse con cualquier otro monómero, en tanto que no se impidan los efectos de la invención. El contenido de cualquier otro monómero copolimerizado es preferentemente, pero sin limitación, del 10 % en peso o menor.

En general, los polímeros a base de polisulfona son altamente hidrófobos, por lo que puede depositarse sobre los mismos una cantidad relativamente elevada de sustancias orgánicas, tales como proteínas. Se ha descubierto que cuando el contenido del grupo éster es relativamente bajo basándose en el contenido de polisulfona, se depositan particularmente proteínas activadas o plaquetas incluso sobre la superficie que contiene grupo éster y se ha llegado a la conclusión de que se necesita que esté presente de manera uniforme al menos una cierta cantidad de grupos éster en todas las partes de la superficie de la capa funcional en la membrana de separación. Por lo tanto, los inventores han observado que puede expresarse un índice de dicho contenido de grupo éster mediante una relación obtenida dividiendo el contenido de grupo éster entre el contenido de polisulfona. Como resultado de las investigaciones, se ha descubierto que en caso de que se seleccione la relación $(A_{CO}) / (A_{CC})$ de la intensidad (A_{CO}) de un pico de absorción infrarroja procedente del grupo éster C=O a aproximadamente 1730 cm^{-1} a la intensidad (A_{CC}) de un pico de absorción infrarroja procedente del C=C del anillo de benceno de la polisulfona a aproximadamente 1580 cm^{-1} y se determine en tres lugares diferentes de la superficie de la capa funcional de la membrana de separación, la media de las relaciones determinadas debe ser preferentemente de 0,005 o mayor, más preferentemente de 0,01 o mayor, aún más preferentemente, de 0,02 o mayor y la tasa de los puntos de medición en los que la relación es de 0,001 o menor debe ser preferentemente del 10 % o menor, más preferentemente, del 5 % o menor. En caso de que la media $(A_{CO}) / (A_{CC})$ sea demasiado elevada, puede reducirse el rendimiento de la membrana de separación. Por lo tanto, es preferentemente de 1 o menor, más preferentemente de 0,5 o menor. La relación $(A_{CO}) / (A_{CC})$ puede calcularse como se describe más adelante. La intensidad de absorción del espectro de absorción infrarroja de la superficie de la capa funcional se mide en 25 puntos en un área de medición de $3 \mu\text{m} \times 3 \mu\text{m}$ con un número acumulativo de 30 o mayor. La medición de 25 puntos se lleva a cabo en tres lugares diferentes. Se representó una línea basal en el espectro de absorción infrarroja en el intervalo de 1.549 a 1.620 cm^{-1} y la A_{CC} se definió como el área de pico rodeada por la línea basal y la parte positiva del espectro. De manera similar, se representó una línea basal en el espectro en el intervalo de 1.711 a 1.759 cm^{-1} y la A_{CO} se definió como el área de pico correspondiente. Después, se calculó la relación entre estas, $(A_{CO}) / (A_{CC})$.

Cuando la membrana de separación forma un módulo de membrana de fibra hueca que incluye un gran número de membranas de fibra hueca, los tres lugares diferentes que se van a medir incluyen preferentemente ambos extremos y el centro del módulo. Además, se miden preferentemente tres o más fibras huecas.

En un método para ajustar $(A_{CO}) / (A_{CC})$ en el intervalo anterior, cuando a la solución madre formadora de la membrana se la añade el polímero que contiene grupo éster, es importante ajustar las condiciones, tales como las relaciones de componentes de la solución madre formadora de membrana, la temperatura de la boquilla durante la centrifugación y la temperatura y la humedad de la parte de descarga. Estas condiciones también dependen del tipo de peso molecular del polímero que contiene grupo éster. Por ejemplo, cuando se usa Kollidon VA64 (BASF), un copolímero (6/4) de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, como polímero que contiene grupo éster, el contenido de VA64 de la solución madre formadora de membrana, se encuentra preferentemente en el intervalo del 1 al 10 % en peso, la temperatura de la boquilla se encuentra preferentemente en el intervalo de 20 a $60 \text{ }^\circ\text{C}$, la temperatura de la parte seca se encuentra preferentemente en el intervalo de 10 a $60 \text{ }^\circ\text{C}$ y la humedad relativa se encuentra preferentemente en el intervalo del 70 al 95 % de HR. Cuando al líquido de inyección se le añade el polímero que contiene grupo éster, las relaciones de componentes del líquido de inyección, la temperatura del líquido de inyección, la composición de la solución madre formadora de membrana o similares, tienen un efecto específico. Por ejemplo, en el caso de VA64, el contenido de VA64 en el líquido de inyección se encuentra preferentemente en el intervalo del 5 al 30 % en peso, la temperatura del líquido de inyección se encuentra preferentemente en el intervalo de 10 a $60 \text{ }^\circ\text{C}$ y la concentración del polímero a base de polisulfona de la composición de solución madre formadora de membrana se encuentra preferentemente en el intervalo del 14 al 25 % en peso, o como alternativa, cuando se usa polivinilpirrolidona, su concentración es, preferentemente, del 2 al 10 % en peso. Para una fácil difusión de VA64 en la membrana, el polímero a base de polisulfona que se va a usar tiene, preferentemente, un peso molecular promedio en peso de 100.000 o menor, más preferentemente de 50.000 o menor. Cuando se somete una membrana de polisulfona a un tratamiento posterior, tal como recubrimiento, la concentración del polímero que contiene grupo éster en el líquido de recubrimiento, el tiempo de contacto o la temperatura de recubrimiento tienen un cierto efecto. Por ejemplo, cuando se lleva a cabo el recubrimiento con una solución acuosa de VA64, la concentración de VA64 se encuentra preferentemente en el intervalo de 1 a 5.000 ppm, el tiempo de contacto es preferentemente de 10 segundos o mayor y la temperatura se encuentra preferentemente en el intervalo de 10 a $80 \text{ }^\circ\text{C}$. Cuando el recubrimiento se efectúa de manera continua en lugar de un modo discontinuo, puede llevarse a cabo con un caudal relativamente elevado de solución acuosa de VA64. Sin embargo, un caudal demasiado elevado puede hacer que la cantidad de recubrimiento sea insuficiente y por lo tanto, el caudal se encuentra preferentemente en el intervalo de 200 a 1.000 ml/minuto.

En vista de la inhibición de la deposición de proteínas o plaquetas sanguíneas, la membrana de separación contiene preferentemente un polímero soluble en agua que tiene una solubilidad de 1 g o mayor, preferentemente de 10 g o mayor en 100 g de agua a $20 \text{ }^\circ\text{C}$ además del polímero que contiene grupo éster. Se ha considerado que debe ser importante un buen equilibrio entre la hidrofilia y la hidrofobia en la superficie para la inhibición de la deposición de

5 proteínas o plaquetas de la sangre. De hecho, cuando está presente un polímero soluble en agua que tiene una mayor hidrofiliya que el polímero que contiene grupo éster, además del polímero que contiene grupo éster, el efecto de inhibir la deposición de proteínas o plaquetas de la sangre se mejora adicionalmente. Dicho polímero soluble en agua es preferentemente polivinilpirrolidona, polietilenglicol o alcohol polivinílico. El contenido del polímero soluble en agua en la membrana de separación es preferentemente del 0,1 % en peso o mayor, más preferentemente del 1 % en peso o mayor. En caso de que el contenido sea demasiado elevado, el rendimiento de la membrana puede tender a ser bajo. Por lo tanto, el contenido es, preferentemente, del 30 % en peso o menor, más preferentemente del 10 % o menor. El contenido de polímero soluble en agua en la superficie de la capa funcional es del 10 % en peso o mayor, más preferentemente del 15 % en peso o mayor. Debido a que un contenido demasiado elevado puede hacer que el efecto hidrófilo sea demasiado elevado, el contenido es, preferentemente, del 50 % en peso o menor, más preferentemente del 40 % o menor. El contenido del polímero que contiene grupo éster en la membrana de separación puede determinarse mediante análisis elemental o medición por resonancia magnética nuclear (RMN). El contenido del polímero soluble en agua en la superficie de la capa funcional puede determinarse mediante ESCA o similares.

15 También se prefiere que el polímero que contiene grupo éster sea un copolímero que tenga una unidad soluble en agua y una unidad de grupo éster, debido a que dicho copolímero puede lograr un buen equilibrio entre hidrofiliya e hidrofobia en una sola molécula. En este caso, se usa preferentemente un copolímero de bloque, un copolímero alterno o un copolímero al azar en lugar de un copolímero injertado. Esto puede deberse a que el resto de unidad injertado en la cadena principal de un copolímero injertado puede entrar en contacto frecuentemente con proteínas, de tal forma que las propiedades de la cadena injertada pueden tener un mayor efecto que las proteínas del copolímero en sí. Es más preferible un copolímero alterno o un copolímero aleatorio que un copolímero de bloque, debido a que se considera que las respectivas unidades de un copolímero de bloque pueden tener propiedades claramente distintivas. En vista del equilibrio entre la hidrofiliya y la hidrofobia en una sola molécula, se usa preferentemente un copolímero que comprende al menos uno seleccionado entre un copolímero aleatorio y un copolímero alterno. En dicho polímero que contiene grupo éster, la relación molar de la unidad de grupo éster es preferentemente de 0,3 a 0,7. En caso de que la relación molar del grupo éster sea menor de 0,3, el efecto inhibitor de la deposición del grupo éster puede ser bajo. En caso de que sea mayor de 0,7, el efecto de la unidad soluble en agua puede ser bajo.

25 Las relaciones molares de estas unidades pueden determinarse mediante RMN, análisis elemental o similares.

30 Los ejemplos de la unidad soluble en agua incluyen un grupo vinilpirrolidona, un grupo etilenglicol, un grupo de alcohol vinílico y similares. En particular, un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo tiene un buen equilibrio entre hidrofiliya e hidrofobia y por lo tanto, se usa preferentemente. También es importante el equilibrio entre hidrofiliya e hidrofobia a lo largo de toda la superficie y por lo tanto, el contenido de la vinilpirrolidona en la superficie es preferentemente del 10 % en peso o mayor, más preferentemente del 15 % en peso o mayor. Debido a que un contenido demasiado elevado puede hacer que el efecto hidrófilo sea demasiado elevado, el contenido es, preferentemente, del 50 % en peso o menor, más preferentemente del 40 % o menor. Cuando la membrana de separación contiene polivinilpirrolidona como se ha descrito anteriormente, el contenido de unidades de vinilpirrolidona de la superficie es la suma de los contenidos de las unidades de vinilpirrolidona procedentes de la polivinilpirrolidona y el copolímero que comprende una unidad de vinilpirrolidona y una unidad de grupo éster. El contenido de unidades de vinilpirrolidona de la superficie puede determinarse mediante ESCA.

45 Cuando el polímero soluble en agua tiene buena compatibilidad con el polímero hidrófobo usado como material de base para la membrana de separación, puede añadirse a la solución madre formadora de la membrana y usarse preferentemente como agente formador de poros. Por ejemplo, se usan preferentemente polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA) o polietilenglicol (PEG), en combinación con el polímero a base de polisulfona.

50 Como se ha mencionado anteriormente, los métodos que se usan preferentemente para introducir el polímero que contiene grupo éster en la superficie de la capa funcional incluyen un método que incluye mezclar el polímero en una solución madre formadora de membrana y someter a la solución madre a un proceso de formación de membrana, un método de mezclado del polímero en un líquido de inyección y un método de recubrimiento de la membrana de separación formada con el polímero. También puede usarse un método para llevar a cabo la insolubilización mediante irradiación o tratamiento con calor después del recubrimiento o un método que incluye sumergir una membrana de separación en una mezcla de solución de monómero hidrófobo y llevar a cabo una reacción de polimerización en la superficie de la membrana de separación.

60 Entre estos métodos, se prefiere particularmente el método de recubrimiento de la superficie de la membrana de separación con el polímero que contiene grupo éster, debido a que puede llevarse a cabo convenientemente con una pequeña cantidad del polímero. Por ejemplo, puede aplicarse una solución del polímero que contiene grupo éster en un disolvente y adsorberse en la membrana de separación o puede fijarse el polímero que contiene grupo éster en el material de base de la membrana de separación usando un adhesivo o un material similar. Como alternativa, en el proceso de poner en contacto el polímero que contiene grupo éster con la superficie de la membrana de separación, puede generarse una diferencia de presión entre la parte frontal (capa funcional) y la posterior de la membrana de separación y usarse para la concentración del polímero en la superficie de la membrana. Este método es eficiente y por lo tanto, se usa preferentemente. La diferencia de presión puede generarse mediante compresión o descompresión. También hay un método para generar diferencia de presión usando una solución de polímero que

contiene grupo éster sola, de tal forma que el polímero puede introducirse en la superficie de la membrana. Como alternativa, después de la puesta en contacto de la solución, puede usarse gas, agua o cualquier otra solución para la presurización.

5 Se ha descubierto que particularmente en el proceso de recubrimiento de la superficie de la membrana de separación con el polímero que contiene grupo éster, cuando el polímero que contiene grupo éster tiene una mayor constante de equilibrio de adsorción sobre el polímero hidrófilo usado como material de base de la membrana de separación, puede recubrirse uniformemente la superficie de la membrana de separación. En caso de que el tamaño del polímero que contiene grupo éster sea menor que el tamaño de poro de la membrana de separación, el polímero que contiene grupo éster puede pasar a través de la membrana incluso a una diferencia de presión generada entre el interior y el exterior de la membrana de separación, de tal forma que el polímero que contiene grupo éster no puede localizarse eficientemente en la superficie de la capa funcional. Sin embargo, se ha descubierto que cuando la constante de equilibrio de adsorción es elevada, el polímero que contiene grupo éster puede localizarse eficientemente en la superficie, independientemente de su peso molecular. Específicamente, la constante de equilibrio de adsorción es preferentemente de 330 pg/(mm² ppm) o mayor, más preferentemente de 500 pg/(mm² ppm) o mayor, aún más preferentemente de 550 pg/(mm² ppm) o mayor, particularmente, preferentemente de 600 pg/(mm² ppm) o mayor. Por otro lado, en caso de que el polímero usado tenga una constante de equilibrio de adsorción de más de 1.100 pg/(mm² ppm) sobre el polímero hidrófobo que forma la membrana de separación, puede adsorberse una cantidad en exceso del polímero tras entrar en contacto con la membrana de separación, lo que puede reducir el tamaño del poro de la membrana, de tal forma que puede producirse una reducción en el rendimiento de la membrana de separación, tal como una reducción en la eficacia de eliminación de proteínas. Por lo tanto, la constante de equilibrio de adsorción es preferentemente de 1.100 pg/(mm² ppm) o menor, más preferentemente de 1.000 pg/(mm² ppm) o menor, aún más preferentemente de 900 pg/(mm² ppm) o menor, particularmente preferentemente de 850 pg/(mm² ppm) o menor.

25 Cabe destacar que en caso de que la constante de equilibrio de adsorción sea demasiado elevada, la cantidad de adsorción sobre la membrana puede ser tan elevada que normalmente puede reducirse el rendimiento. Sin embargo, puede abordarse este problema reduciendo la concentración de la solución de recubrimiento o reduciendo la cantidad de la solución de recubrimiento.

30 La diferencia de presión entre el interior y el exterior de la membrana de separación es preferentemente de 5 kPa o mayor, más preferentemente, de 10 kPa o mayor, aún más preferentemente, de 20 kPa o mayor. Debido a que una diferencia de presión demasiado elevada puede provocar filtraciones a través de la membrana de separación, la diferencia de presión es, preferentemente, de 100 kPa o menor, más preferentemente de 70 kPa o menor, aún más preferentemente de 50 kPa o menor. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "el interior de la membrana de separación" se refiere al lado de la superficie de la capa funcional de la membrana de separación que va a estar en contacto con el líquido a tratar y "el exterior" se refiere al lado opuesto al mismo. Por ejemplo, en el caso de una membrana de fibra hueca para un riñón artificial, la superficie de la capa funcional a través de la que fluye la sangre (el líquido que se va a tratar) corresponde al interior y la superficie opuesta a través de la cual fluye la solución de dializado corresponde al exterior.

40 En una realización de la invención, la constante de equilibrio de adsorción es un valor obtenido mediante medición y cálculo con un analizador de resonancia de plasmón superficial (en lo sucesivo abreviada como SPR). El analizador de SPR analiza los cambios en la masa de una fina superficie de película respecto de cambios en el ángulo de resonancia de un haz láser aplicado a un ángulo constante. Se forma una fina película del polímero hidrófobo que se va a usar en la membrana de separación sobre una placa de oro para la SPR mediante recubrimiento por centrifugación. Las soluciones acuosas del polímero que contiene grupo éster a concentraciones seleccionadas de manera arbitraria en el intervalo de 5 a 1.000 ppm se dejan fluir cada una sobre la placa, mientras se mide cada cantidad adsorbida. La constante de equilibrio de adsorción se deriva de una isoterma de adsorción obtenida de los valores medidos.

50 Cuando se lleva a cabo el recubrimiento, es necesario usar un disolvente que no deforme la membrana de separación y por lo tanto, se usa preferentemente agua o una solución acuosa de alcohol. Sin embargo, muchos polímeros que contienen grupo éster son menos solubles en agua o un alcohol. También, desde este punto de vista, se usa preferentemente un copolímero que comprende una unidad de grupo éster y una unidad soluble en agua en comparación con un polímero que comprende solo acetato de vinilo o similares, como se ha descrito anteriormente.

60 En este caso, la relación de la unidad de éster en el copolímero es preferentemente de 0,3 a 0,7, más preferentemente de 0,35 a 0,55 en vista de la solubilidad y el efecto de inhibir la deposición de proteínas o plaquetas sanguíneas, como se ha descrito anteriormente. En particular, cuando la unidad soluble en agua procede de vinilpirrolidona, se usa preferentemente el copolímero, debido a que el rendimiento de la membrana de separación apenas se reduce por el recubrimiento. Se prefiere particularmente un copolímero de acetato de vinilo y vinilpirrolidona. Cabe destacar que en algunos casos, un copolímero de alcohol vinílico y acetato de vinilo puede reducir el rendimiento de la membrana, debido a que las moléculas de agua pueden quedar restringidas por el efecto de la formación de enlaces de hidrógeno del grupo hidroxilo o similares, de tal forma que la membrana puede ser menos permeable a las sustancias disueltas. Además, cuando la membrana de separación a base de polisulfona se recubre con el copolímero de alcohol vinílico y acetato de vinilo, puede reducirse significativamente el rendimiento en algunos casos en comparación con el

copolímero de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, posiblemente debido a la mayor constante de equilibrio de adsorción.

Se prefiere el método para llevar a cabo la insolubilización mediante irradiación o tratamiento térmico después del recubrimiento, debido a que puede reducir la elución del polímero que contiene grupo éster. Por ejemplo, puede irradiarse la membrana de separación con radiación o tratarse con calor, mientras que se sumerge en una solución de polímero que contiene grupo éster. Como alternativa, la inmersión de la membrana de separación en una solución de un copolímero que comprende una unidad de vinilpirrolidona y una unidad hidrófoba puede ir seguida de la retirada de la solución y después llevar a cabo la irradiación o el tratamiento con calor. Cuando se lleva a cabo la irradiación, debe estar presente una cierta cantidad de un disolvente, de tal forma que el polímero que contiene grupo éster pueda fijarse o insolubilizarse fácilmente sobre la membrana de separación. Esto puede deberse a que el disolvente puede convertirse en radicales mediante irradiación para iniciar la conversión del polímero y el material de base de la membrana de separación en radicales, de tal forma que puede reticularse o insolubilizarse el copolímero sobre la membrana. Por lo tanto, el disolvente permanece preferentemente en una cantidad en peso de 0,2 veces o mayor, más preferentemente de 1,0 vez o mayor con respecto al peso seco de la membrana de separación. En vista de la manejabilidad, se usa agua preferentemente como disolvente. Por otro lado, no ha de cargarse agua en el módulo de la membrana de separación, de tal forma que puede reducirse el riesgo de elución hasta el momento de la irradiación. Por lo tanto, preferentemente, solo la membrana de separación debe encontrarse en condiciones de humedad. Específicamente, preferentemente permanece en una cantidad en peso de 6,0 veces o menor, más preferentemente de 4,0 veces o menor con respecto al peso seco de la membrana de separación. Después de sumergir la membrana de separación en una solución de polímero que contiene grupo éster, el disolvente puede sustituirse por agua o similares y después, puede llevarse a cabo la irradiación o el tratamiento con calor. El agua sustituida también puede retirarse antes de la irradiación o el tratamiento con calor.

Cuando la capa funcional de la membrana de separación muestra un porcentaje de pico de éster de carbono del 0,1 (% at.) o mayor y cuando un componente insoluble, que permanece después que se disuelva el polímero de la membrana de separación en un buen disolvente, muestra un contenido de agua del 95 % o mayor, preferentemente del 97 % o mayor, puede impedirse la elución del polímero de la membrana de separación y puede inhibirse más eficazmente la deposición de proteínas. Es necesario un cierto nivel de hidrofilia para la inhibición de la deposición de proteínas. Sin embargo, cuando la membrana de separación que contiene un polímero soluble en agua, tal como polivinilpirrolidona se encuentra libre de dicho componente insoluble, puede no ser lo suficientemente elevado el efecto de inhibir la deposición de algunas proteínas. Esto puede deberse a que las proteínas pueden quedar atrapadas bajo una capa difusa de polivinilpirrolidona presente en la superficie de la membrana. Cabe esperar que si se reticula hasta cierto punto la capa difusa, puede impedirse que las proteínas queden atrapadas bajo la misma.

El contenido de agua del componente insoluble puede determinarse como se describe más adelante. La membrana de separación se seca y después se disuelve, en un buen disolvente, a una concentración del 2 % en peso. La solución se filtra con papel de filtro, de tal forma que se obtiene un componente insoluble. Después de lavarse suficientemente el componente soluble con el buen disolvente, se reemplaza por agua el disolvente en el componente insoluble. Se retira el exceso de agua y se mide el peso (p) del componente insoluble que contiene agua. Posteriormente, se seca suficientemente el componente insoluble y después se mide su peso (d). El contenido de agua puede calcularse mediante la siguiente fórmula:

$$\text{contenido de agua (\%)} = (p-d) \times 100/p.$$

Por ejemplo, cuando la membrana de separación comprende un polímero a base de polisulfona, polivinilpirrolidona y un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (6/4), se usa dimetilacetamida como buen disolvente.

Para formar el componente insoluble, se lleva a cabo preferentemente una reacción de reticulación intermolecular o intramolecular aplicando radiación a la membrana de separación o tratando con calor la membrana de separación. El contenido de agua puede ajustarse al 95 % o mayor controlando la dosis de la exposición a la radiación, la temperatura de calentamiento o el tiempo. En general, la dosis de radiación es preferentemente de 5 a 50 kGy y las condiciones de calentamiento son preferentemente de 120 a 300 °C, aunque dependen del polímero. Cuando se aplica radiación, también puede usar un agente antioxidante para controlar la reacción de reticulación. Dicho agente antioxidante se describe con más detalle más adelante.

El estado de la dispersión del polímero en la membrana de fibra hueca también tiene un efecto en la reacción de reticulación. Por lo tanto, se prefiere que el polímero de reticulación esté finamente dispersado en la membrana de fibra hueca. Los ejemplos de factores que tienen un efecto en el estado de la dispersión del polímero en la membrana de fibra hueca incluyen las relaciones de componentes de la solución madre formadora de membrana, la velocidad de agitación, el tiempo de agitación y el tiempo transcurrido desde la disolución hasta la producción de la membrana. Cuando al líquido de inyección se le añade el polímero que contiene grupo éster, dichos factores incluyen la composición del líquido de inyección, la temperatura del líquido de inyección y similares. Cuando se lleva a cabo el recubrimiento con el polímero que contiene grupo éster, dichos factores incluyen el método de recubrimiento y similares.

Por ejemplo, cuando se recubre una membrana de fibra hueca que comprende polisulfona y polivinilpirrolidona con un

copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (6/4), la relación de la polivinilpirrolidona en la solución madre formadora de membrana al peso total de todos los polímeros es preferentemente del 15 al 35 % en peso. Si la cantidad de polivinilpirrolidona es baja, el nivel de hidrofilia puede ser bajo, de tal forma que el contenido de agua también puede ser bajo después de la reacción de reticulación. Si la cantidad de polivinilpirrolidona es demasiado grande, puede ser posible dispersar finalmente la polivinilpirrolidona, de tal forma que la reacción de reticulación puede producirse para reducir el contenido de agua. La velocidad de agitación puede ser de 30 rpm o mayor, preferentemente de 50 rpm o mayor, de tal forma que puede mejorarse preferentemente el estado de la dispersión de polivinilpirrolidona. La solución se debe someter preferentemente a centrifugación antes de una semana después de la disolución, debido a que después de la disolución, se inicia y avanza la separación de microfases en la solución madre formadora de membrana, a medida que pasa el tiempo, de tal forma que puede ser imposible dispersar finamente la polivinilpirrolidona. Cuando se lleva a cabo el recubrimiento con el polímero que contiene grupo éster, es eficaz generar una diferencia de presión entre el interior y el exterior de la membrana de separación.

Cabe destacar que incluso cuando la constante de equilibrio de adsorción es elevada, una baja concentración de la solución de polímero que contiene grupo éster puede hacer imposible recubrir suficientemente la membrana de separación y que en caso de que la concentración sea demasiado elevada, la sustancia eluida normalmente puede aumentar o normalmente puede reducirse el rendimiento de la membrana de separación. Específicamente, la concentración es en general preferentemente del 0,0001 % en peso al 1 % en peso, más preferentemente del 0,001 % en peso al 0,1 % en peso, dependiendo del tipo de polímero.

Por ejemplo, la concentración del copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (7/3) es preferentemente del 0,05 % en peso al 1 % en peso. La concentración de un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (6/4) o un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (5/5) es preferentemente del 0,001 % en peso al 1 % en peso, más preferentemente, del 0,005 % en peso al 0,1 % en peso. La concentración de un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (3/7) o de acetato de polivinilo es preferentemente del 0,001 % en peso al 0,5 % en peso. Aunque se describe con detalle más adelante, puede permitirse que coexista un agente antioxidante, de tal forma que puede producirse el efecto inhibitorio de la deposición de proteínas o plaquetas sanguíneas incluso cuando se reduce adicionalmente el límite inferior de la concentración.

Después de la inmersión, puede retirarse la solución de polímero que contiene grupo éster o agua usando cualquiera de diversos métodos, tales como secado a presión reducida, secado a alta temperatura, secado por soplado de aire a baja temperatura y secado por secador. Se sabe que cuando se aplica radiación en presencia de oxígeno, se generan radicales oxígeno para descomponer un material de polímero usado como el material de base de una membrana de separación. Por lo tanto, cuando se aplica radiación, la concentración de oxígeno alrededor de la membrana de separación es preferentemente del 10 % o menor. En el proceso de aplicar radiación a un módulo de membrana de separación, por ejemplo, puede reducirse la concentración de oxígeno purgando el aire del módulo usando nitrógeno gaseoso y sellando el módulo y después, puede aplicarse la radiación.

En lo referente al tiempo de recubrimiento, puede recubrirse la membrana de separación con el polímero que contiene grupo éster, antes de incorporar la membrana en el módulo o puede cargarse la solución de polímero que contiene grupo éster en el módulo de membrana de separación, de tal forma que puede lograrse el recubrimiento. Después del recubrimiento, la irradiación con radiación o tratamiento con calor puede llevarse a cabo como se ha descrito anteriormente.

En una realización de la invención, la radiación que se va a usar puede ser radiación α , radiación β , radiación γ , rayos X, radiación ultravioleta, haz de electrones o similares. Un módulo de purificación de sangre, tal como un riñón artificial, ha de esterilizarse y en los últimos años, se ha usado frecuentemente esterilización por radiación usando radiación γ o haces de electrones, debido a su comodidad y baja toxicidad residual. Por lo tanto, cuando la membrana de separación se recubre con el polímero que contiene grupo éster, pueden lograrse simultáneamente mediante el proceso de esterilización la esterilización y la insolubilización del copolímero.

Cuando se llevan a cabo simultáneamente la esterilización y la modificación del material de base, se usa preferentemente una dosis de radiación de 15 kGy o mayor. Esto se debe a que una dosis de 15 kGy o mayor, es eficaz a la hora de esterilizar un módulo de purificación de sangre con radiación γ . Sin embargo, en caso de que la dosis de radiación sea de 100 kGy o mayor, se puede descomponer la estructura reticulada en tres dimensiones o el grupo éster del polímero que contiene grupo éster, de tal forma que puede reducirse su compatibilidad con la sangre.

En las etapas de recubrimiento de la membrana de separación con el polímero que contiene grupo éster e insolubilización del polímero con radiación, la solución también puede contener un componente distinto del polímero, tal como un agente antioxidante. Como alternativa, después de recubrir la membrana de separación con el polímero que contiene grupo éster, puede ponerse en contacto un agente antioxidante con el polímero.

La adición del agente antioxidante hace que sea posible controlar la cantidad de generación de radicales. Por ejemplo, en el proceso de producir un módulo de purificación de sangre, cuando se llevan a cabo simultáneamente la insolubilización y la esterilización mediante irradiación, puede usarse un agente antioxidante en combinación con la irradiación, de tal forma que puede impedirse la degradación de la membrana de separación por la radiación de

cualquiera de estos. En el proceso de recubrimiento de la membrana de separación con el polímero que contiene grupo éster, la adición de un agente antioxidante también hace posible reducir la cantidad del polímero que contiene grupo éster que se vaya a añadir. Por ejemplo, cuando se usa un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (6/4) o un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (5/5) en combinación con un agente antioxidante, tal como etanol, el límite inferior del intervalo preferido indicado anteriormente puede reducirse a 1/10 o menor. Esto puede deberse a que el agente antioxidante puede inhibir una reacción de descomposición inducida por la radiación del grupo éster. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agente antioxidante" se refiere a una molécula que tiene la propiedad de donar fácilmente electrones a otras moléculas. Los ejemplos del agente antioxidante incluyen, pero sin limitación, vitaminas solubles en agua, tales como vitamina C; polifenoles; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, etilenglicol, propilenglicol y glicerina; sacáridos, tales como glucosa, galactosa, manosa y trehalosa; sales inorgánicas, tales como hidrosulfito de sodio, pirosulfito de sodio y ditionato de sodio; y ácido úrico, cisteína y glutatión. Estos agentes antioxidantes pueden usarse solos o en combinación de dos o más. Cuando se usa el método de la invención para dispositivos médicos, se usa preferentemente un agente antioxidante con baja toxicidad en vista de la seguridad.

La concentración de la solución que contiene agente antioxidante depende del tipo de agente antioxidante que se use, la dosis de radiación y similares. En caso de que la concentración del agente antioxidante sea demasiado baja, los radicales generados a partir del disolvente no pueden eliminarse suficientemente, por lo que puede ser imposible impedir la degradación de la membrana de separación y similares. En caso de que se añada una gran cantidad de un agente antioxidante, pueden eliminarse completamente los radicales, de tal forma que puede reducirse la cantidad del copolímero fijado sobre la membrana de separación, lo que puede aumentar la sustancia eluida o hacer que sea imposible obtener en cantidad suficiente el efecto de inhibir la deposición de proteínas o plaquetas sanguíneas. Por lo tanto, como agente antioxidante se usa preferentemente etanol, n-propanol, 2-propanol, etilenglicol, propilenglicol o glicerina y se usa preferentemente a una concentración en el intervalo del 0,01 % en peso al 90 % en peso. En particular, se usa preferentemente etano, n-propanol o 2-propanol a una concentración del 0,01 % en peso al 10 % en peso, más preferentemente del 0,05 % en peso al 1 % en peso. El propilenglicol o la glicerina se encuentra preferentemente a una concentración del 0,1 % en peso al 90 % en peso, más preferentemente del 0,5 % en peso al 70 % en peso.

La membrana de separación de la invención es capaz de eliminar de manera selectiva sustancias específicas de un líquido que se esté tratando, tal como sangre o una solución acuosa, mediante adsorción, exclusión por tamaños o similares.

La membrana de separación de la invención tiene una elevada resistencia a la deposición y por lo tanto, es adecuada para su uso como membrana de separación para el tratamiento de agua o una membrana de separación de componentes biológicos. En particular, la membrana de separación es adecuada para un módulo de purificación de sangre, tal como un riñón artificial. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "módulo de purificación de sangre" se refiere a un módulo que tiene la función de retirar productos de desecho o sustancias perjudiciales de la sangre que se está haciendo circular de manera extracorpórea, cuyos ejemplos incluyen un riñón artificial y una columna de adsorción de exotoxinas. El módulo para el riñón artificial puede ser de tipo serpentín, de tipo placa plana o de tipo membrana de fibra hueca, preferentemente, de tipo membrana de fibra hueca en vista de la eficacia del tratamiento o similares.

El módulo de membrana de separación puede producirse mediante diversos métodos dependiendo del uso previsto. El proceso de producción puede dividirse normalmente en un proceso para producir la membrana de separación y un proceso para incorporar la membrana de separación en un módulo.

Un ejemplo del método para producir un riñón artificial, como un módulo de purificación de sangre, se describe más adelante. Un método para producir una membrana de fibra hueca como membrana de separación incluye disolver polisulfona y polivinilpirrolidona (preferentemente a una relación en peso de 20:1 a 1:5, más preferentemente una relación en peso de 5:1 a 1:1) en un disolvente mixto de un buen disolvente para la polisulfona (preferentemente N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona o dioxano) y un mal disolvente para formar una solución madre (preferentemente con una concentración del 10 al 30 % en peso, más preferentemente, del 15 al 25 % en peso); descargar la solución madre a partir de una boquilla anular doble, mientras que se permite que un líquido de inyección fluya al interior de la boquilla doble anular; permitir que la membrana resultante pase a través de una unidad seca; y después introducir la membrana en un baño de coagulación. En este proceso, la humedad de la unidad seca tiene un cierto efecto. Por lo tanto, durante su paso a través de la unidad seca, desde la superficie externa de la membrana, puede complementarse agua, de tal forma que puede promoverse el comportamiento de separación de fases cerca de la superficie externa para aumentar el tamaño de poro, lo que puede dar como resultado una reducción en la resistencia a la permeación/difusión durante la diálisis. Sin embargo, en caso de que la humedad relativa sea demasiado elevada, la solución madre puede coagularse predominantemente en la superficie externa, de tal forma que en cambio pueda reducirse el tamaño de poro, lo que puede tender a dar como resultado un aumento en la resistencia a la permeación/difusión durante la diálisis. Por lo tanto, la humedad relativa es preferentemente del 60 al 100 % de HR. La composición del líquido de inyección que se va a usar se basa preferentemente en el disolvente usado en la solución madre, en vista de la idoneidad del proceso. En lo que respecta a la concentración del líquido de inyección, por ejemplo, se usa preferentemente dimetilacetamida a una concentración del 45 al 80 % en peso, más

preferentemente, del 60 al 75 % en peso en una solución acuosa.

Se muestra más adelante un ejemplo no limitante del método para construir la membrana de fibra hueca en el módulo. En primer lugar, se corta la membrana de fibra hueca a la longitud deseada y se agrupa un número deseado de las piezas cortadas y después se colocan en una carcasa tubular. Posteriormente, se tapan ambos extremos y se añade un agente de encapsulado a ambos extremos de la membrana de fibra hueca. En este proceso, se prefiere un método de adición de un agente encapsulante mientras se rota el módulo mediante una máquina de centrifugado, debido a que el agente de encapsulado puede estar cargado uniformemente. Después de que se solidifique el agente de encapsulado, se cortan ambos extremos de tal forma que pueden formarse aberturas en ambos extremos de la membrana de fibra hueca, de tal forma que se obtiene un módulo de membrana de fibra hueca.

La invención se describe mediante los ejemplos a continuación, que no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

La invención se describe mediante los ejemplos y los ejemplos comparativos a continuación, que no pretenden limitar el alcance de la invención.

1. Métodos de medición

(1) Espectroscopía electrónica de rayos X (ESCA)

Se seccionó la membrana de fibra hueca en una forma semicilíndrica con un cuchillo de un solo filo y la medición se llevó a cabo en tres puntos de cada una de la superficie interna y la superficie externa de la membrana de fibra hueca. La muestra de medición se enjuagó con agua ultrapura, después se secó a temperatura ambiente a una presión de 0,5 Torr durante 10 horas y después se sometió a la medición. Se usaron el analizador y las condiciones a continuación.

Analizador: ESCA LAB220iXL

Rayo X de excitación: radiación monocromática de Al K α 1,2 (1486,6 eV)

Diámetro del rayo X: 0,15 mm

Ángulo de escape del fotoelectrón: 90° (la inclinación del detector en relación con la superficie de la muestra).

El contenido de éster de carbono se determinó como se describe más adelante. El pico de éster de carbono (COO) se observó a una energía de +4,0 a +4,2 eV mayor que el pico de C1s derivado de CH o C-C (a aproximadamente 285 eV). Por lo tanto, después de que se llevase a cabo la desconvolución del pico, se calculó la relación del área de pico correspondiente al área de pico de todos los elementos (todos los elementos salvo por el átomo de hidrógeno, que no era detectable), de tal forma que se determinó el contenido de éster de carbono (% at.).

Cuando el material de base de la membrana de separación era polisulfona, se calculó el contenido de unidades de vinilpirrolidona de la superficie a partir de un peso molecular de la unidad de vinilpirrolidona de 111, un peso molecular de la unidad de polisulfona de 442, el contenido de nitrógeno (a (% at.)) y el contenido de azufre (b (% at.)) de acuerdo con la siguiente fórmula: contenido de vinilpirrolidona de la superficie (% en peso) = $(a \times 111 / (a \times 111 + b \times 442)) \times 100$.

Cuando el material de base de la membrana de separación es poliacrilonitrilo, el número de carbonos en la unidad de acrílo es 3, el número de átomos de carbono en la unidad de acrílo es 1, el número de átomos de carbono en la vinilpirrolidona es 6, el número de átomos de oxígeno 1 en la vinilpirrolidona es 1 y el número de átomos de nitrógeno en la vinilpirrolidona es 1. El contenido de unidades de vinilpirrolidona de la superficie puede calcularse a partir de la proporción entre ellos.

(2) Medición de las relaciones de contenido de unidades de acetato de vinilo de la superficie y el interior de la membrana de separación

Puede determinarse el contenido del polímero que contiene grupo éster en la superficie de la membrana de separación usando ESCA, como se describe en la sección (1). La relación de contenido de unidades de acetato de vinilo de la superficie se midió usando ESCA. El analizador y las condiciones fueron las mismas que aquellas en la sección (1).

El pico de éster (COO) se observa en los picos de C1s para el contenido de éster de carbono (% at.), que se obtienen del mismo modo que en la sección (1) y por lo tanto, la relación de contenido de unidades de acetato de vinilo se obtiene después de la desconvolución del pico. Hay un átomo de azufre presente por cada unidad repetitiva en la polisulfona y por lo tanto, el contenido de polisulfona se obtiene determinando el contenido de azufre. Por lo tanto, se usó la siguiente fórmula: relación de contenido de unidades de acetato de vinilo de la superficie = $(\text{contenido de grupo éster (\% at.)}) / (\text{contenido de azufre (\% at.)})$

La relación de contenido de unidades de acetato de vinilo del interior se determinó llevando a cabo una medición de ATR. Las condiciones de medición fueron una resolución de 4 y un número acumulativo de 64. Se determinaron la

intensidad (A_{CO}) del pico de C=O procedente del grupo éster a aproximadamente 1730 cm^{-1} y la intensidad (A_{CC}) del pico de absorción de C=C procedente del anillo de benceno de la polisulfona a aproximadamente 1580 cm^{-1} . La profundidad de medición de ATR es desde la superficie, hasta aproximadamente 2 a $3\text{ }\mu\text{m}$.

5 La polisulfona y el acetato de polivinilo se disolvieron a diversas concentraciones en N,N-dimetilacetamida. Se colocaron gotas de cada una de las soluciones con diversas concentraciones sobre una placa de vidrio calentada a $110\text{ }^\circ\text{C}$ mediante una placa caliente y se moldearon hasta un espesor de $203\text{ }\mu\text{m}$. Tras el moldeo, se dejó reposar la película resultante sobre la placa caliente durante 5 minutos. Después de evaporarse el disolvente, se sumergió la placa de vidrio con la película en un baño de agua, de tal forma que se obtuvo una película transparente (la inmersión en el baño de agua es para que se desprenda fácilmente la película de la placa de vidrio).

Se sometió la película a la medición de ATR y se obtuvo una curva de calibración entre la relación de intensidad (A_{CO}) / (A_{CC}) y la relación de contenido de unidades de acetato de vinilo.

15 La superficie interna de la membrana de fibra hueca se sometió a la medición de ATR y se determinó la relación de contenido de unidades de acetato de vinilo a partir de la relación de intensidad (A_{CO}) / (A_{CC}) usando la curva de calibración.

20 En el caso del poliacrilonitrilo, se usó la relación entre A_{CO} y la intensidad (A_{CN}) del pico de C≡N procedente del grupo nitrilo a aproximadamente 2.200 cm^{-1} . Se obtuvo una curva de calibración con películas del mismo modo al descrito anteriormente y se determinó la relación de contenido de unidades de acetato de vinilo del interior a partir de la relación de intensidad usando la curva de calibración.

(3) Método para medir la distribución de grupos éster mediante espectrometría de absorción infrarroja

25 La membrana de fibra hueca se seccionó en una forma semicilíndrica con una cuchilla de un solo filo, se enjuagó con agua ultrapura y después se secó a temperatura ambiente a una presión de 0,5 Torr durante 10 horas. Se midió la superficie interna de la membrana de fibra hueca mediante el método de microscopio de ATR usando un dispositivo IRT-3000 fabricado por JASCO Corporation. La medición se llevó a cabo en una región de campo (apertura) de $100\text{ }\mu\text{m}$ x $100\text{ }\mu\text{m}$ con un número acumulativo de 30 por cada punto. La apertura se cambió a $3\text{ }\mu\text{m}$ y se midieron cinco puntos (longitudinalmente) por cinco puntos (transversalmente) (25 puntos en total). Se representó una línea basal en el espectro resultante en el intervalo de longitud de onda de 1.549 a 1.620 cm^{-1} y se determinó que el área de pico rodeada por la línea basal y la parte positiva del espectro era el área de pico de absorción infrarroja A_{CC} procedente del C=C del anillo de benceno de la polisulfona. De manera similar, se representó una línea basal en el espectro en el intervalo de 1.711 a 1.759 cm^{-1} y se determinó el área de pico de absorción infrarroja A_{CO} procedente del C=O del grupo éster.

35 Se llevó a cabo el proceso anterior en tres fibras huecas diferentes por cada módulo y la medición se llevó a cabo en tres lugares diferentes por cada fibra hueca. Se calcularon la media (A_{CO}) / (A_{CC}) y la frecuencia de los puntos de medición en los que la relación es 0,001 o menos.

(4) Cálculo de la constante de equilibrio de adsorción

45 Se determinó la constante de equilibrio de adsorción mediante medición de resonancia de plasmón superficial. Después de fijarse una placa sensora de Au fabricada por GE Healthcare Bio-Sciences en un recubridor por centrifugación, se colocaron una o dos gotas de una solución de clorobenceno de polisulfona al 0,1 % en peso (Udel-P3500, Amoco) o una solución de dimetilsulfóxido al 0,1 % en peso sobre la placa con una pipeta Pasteur. Inmediatamente después de esto, se rotó el recubridor por centrifugación a 3.000 rpm durante 1 minuto, de tal forma que se preparó una placa sensora de Au que tenía una fina capa de polisulfona o poliacrilonitrilo sobre la superficie.

50 La placa sensora se colocó en un instrumento BIACORE 3000 fabricado por GE Healthcare Bio-Sciences. Después de lavar la placa sensora con agua durante 2.000 segundos, se llevó a cabo repetidamente el proceso descrito a continuación con diferentes soluciones acuosas de polímero a cada una de las concentraciones de 5, 10, 50, 100, 500 y 1.000 ppm.

- 55 1. Se dejó fluir cada una de las diferentes soluciones acuosas de polímero a un caudal de $20\text{ }\mu\text{l}/\text{minuto}$ en una cantidad total de $750\text{ }\mu\text{l}$, de tal forma que el polímero se adsorbió sobre la superficie de polisulfona o poliacrilonitrilo.
2. El lavado con agua se llevó a cabo durante 2.000 segundos.
3. Se dejó fluir Triton con una concentración del 0,025 % en peso a un caudal de $20\text{ }\mu\text{l}/\text{minuto}$ en una cantidad total de $750\text{ }\mu\text{l}$ de tal forma que se desprendió cada polímero adsorbido.
- 60 4. El lavado con agua se llevó a cabo durante 2.000 segundos.

Se determinó como se describe a continuación la cantidad del polímero adsorbido sobre la superficie de polisulfona o poliacrilonitrilo. El valor obtenido después del lavado con agua durante 2.000 segundos inmediatamente después de la inserción de la placa sensora se normalizó a 0 y se definió la cantidad del polímero adsorbido sobre la superficie como el valor de cada diferencia obtenida al final del proceso 2. Cuando el valor obtenido al final del proceso 4 fue mayor que el valor obtenido después del lavado con agua inmediatamente después de la inserción de la placa sensora,

se asumió que cada polímero no se había desprendido completamente con Triton al 0,025 % en peso y se añadió el aumento a la cantidad adsorbida. Se repitieron los procesos anteriores a concentraciones de 5 a 1.000 ppm y se calculó la constante de equilibrio de adsorción a partir de la isoterma de adsorción resultante (en la que el eje de abscisas representa la concentración de cada uno de los diferentes polímeros y el eje de ordenadas representa la cantidad adsorbida) mediante el método de ajuste de mínimos cuadrados, usando un modelo de adsorción de solución general para un polímero y la superficie de adsorción del mismo (aproximación mediante la ecuación de Freundlich (fórmula 1)).

$$Q=KC^n \text{ (fórmula 1)}$$

(Q: cantidad adsorbida por unidad de área, K: constante de equilibrio de adsorción, n: constante de Freundlich).

(5) Medición del contenido de agua del componente insoluble

La membrana de fibra hueca se secó y después se disolvió a una concentración de 2 g/% en volumen en dimetilacetamida con agitación durante 5 horas o más. El componente insoluble se retiró por filtración con papel de filtro (ADVANTEC® N.º 7 fabricado por Toyo Roshi Kaisha, Ltd.) y después, se lavó suficientemente el componente soluble con dimetilacetamida. El componente insoluble (material gelatinoso) se recogió en un tubo de centrifugación y se agitó además suficientemente con dimetilacetamida. Posteriormente, se precipitó el gel por centrifugación y se retiró el sobrenadante. Este proceso se repitió tres veces o más. Posteriormente, se retiró el sobrenadante y después se añadió al gel agua pura. Tras agitar suficientemente, se precipitó el gel por centrifugación y se retiró el sobrenadante. Este proceso se repitió cinco veces y después se reemplazó la dimetilacetamida por agua. Se retiró el exceso de agua y se midió el peso (p) del gel que contenía agua. El gel que contenía agua resultante se liofilizó durante 24 horas o más y después de secarse completamente se midió el peso (d). Se calculó el contenido de agua mediante la siguiente fórmula: contenido de agua (%)=(p-d)x100/p.

(6) Método para evaluar la deposición de plaquetas humanas en la membrana de fibra hueca

Se unió cinta de doble cara a una placa circular de poliestireno de 18 mmφ y se fijó sobre la misma la membrana de fibra hueca. La membrana de fibra hueca se seccionó en una forma semicilíndrica con una cuchilla de un solo filo, de tal forma que se expuso la superficie interna de la membrana de fibra hueca. Esto debe efectuarse cuidadosamente, debido a que en caso de que haya suciedad, un arañazo, un pliegue o similares en la superficie interna de la fibra hueca, pueden depositarse plaquetas en dicha porción, de tal forma que puede no llevarse a cabo correctamente la evaluación. La placa circular se acopló a una pieza cilíndrica cortada de tubo Falcon® (N.º 2051, 18 mmφ) de tal forma que la superficie que portaba la membrana de fibra hueca se colocó dentro del cilindro y el hueco se rellenó con Parafilm. El interior del tubo cilíndrico se lavó con una solución salina y después se rellenó con una solución salina. Se añadió heparina a una concentración de 50 U/ml a sangre venosa humana inmediatamente después de tomar la muestra de sangre. Después de descargar la solución salina del tubo cilíndrico, se dispuso 1,0 ml de la sangre en el tubo cilíndrico antes de 10 minutos después de tomar la muestra y se agitó a 37 °C durante 1 hora. Posteriormente, se lavó la membrana de fibra hueca con 10 ml de una solución salina y se fijó sobre la misma el componente de sangre con una solución salina de glutaraldehído al 2,5 % en peso y se lavó con 20 ml de agua destilada. La membrana de fibra hueca se secó a temperatura ambiente a una presión reducida de 0,5 Torr durante 10 horas. Después, se unió la membrana de fibra hueca al soporte para muestras de un microscopio electrónico de barrido con una cinta de doble cara. A continuación, se formó una fina película de Pt-Pd sobre la superficie de la membrana de fibra hueca mediante deposición por pulverización catódica, de tal forma que se obtuvo una muestra. Se observó la superficie interna de la muestra de membrana de fibra hueca con un microscopio electrónico de barrido de tipo emisión de campo (S800 fabricado por Hitachi, Ltd.) a un aumento de 1.500 y se contó el número de plaquetas depositadas por campo ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$). El número de plaquetas depositadas ($/4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$) se definió como la media de los números de plaquetas depositadas que se contaron en diez campos diferentes en y alrededor del centro longitudinal de la fibra hueca. Se omitieron los extremos longitudinales de la fibra hueca de los objetos a medir para el número de depósitos, debido a que la sangre tiende a permanecer sobre los mismos.

Si el número de las plaquetas depositadas es de 40 ($/4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$) o menor, preferentemente de 20 ($/4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$) o menor, más preferentemente de 10 ($/4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$) o menor, el material tiene buenas propiedades antitrombogénicas.

(7) Medición de la tasa relativa de deposición de fibrinógeno

En relación con la deposición de proteínas sobre la membrana de fibra hueca, se midió la tasa relativa de adsorción de fibrinógeno, una proteína del sistema de coagulación.

Se insertaron treinta y seis membranas de fibra hueca en un tubo de plástico y se fijaron ambos extremos con un adhesivo, de tal forma que se preparó un minimódulo de tubo de plástico con una longitud efectiva de 100 mm, que se lavó suficientemente con agua pura.

Después, se añadió ácido cítrico a una concentración del 10 % en volumen a sangre venosa humana inmediatamente después de tomar la muestra de sangre. La sangre se centrifugó a 4 °C a 3.000 rpm durante 15 minutos, de tal forma

que se obtuvo plasma.

Se hizo circular un ml del plasma a través del módulo a un caudal de 0,5 ml/minuto durante 2 horas. Se cortó una pieza de 24 cm de longitud de la fibra hueca del minimódulo y la pieza cortada se cortó en trozos pequeños de aproximadamente 1 mm de longitud, que se colocaron en un tubo Eppen y se lavaron con una solución de tampón fosfato (en lo sucesivo abreviado como PBS) (1 ml x 3 veces, cuando se dejó la sangre, se repitió el lavado). Se ajustó el Tween 20 (KATAYAMA CHEMICAL, LTD.) al 0,05 % en peso con PBS (en lo sucesivo, la preparación se abrevia como PBS-T). Se disolvió leche desnatada a una concentración del 0,1 % en peso en PBS-T y se llevó a cabo tres veces el lavado con la solución. Se diluyó un anticuerpo anti-fibrinógeno humano (HPR) 10.000 veces con la solución de leche desnatada al 0,1 % en peso/PBS-T. Después de añadir 1 ml de la dilución al tubo, se llevaron a cabo la rotación y la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas con un rotador. Después de lavar dos veces con la solución de leche desnatada al 0,1 % en peso/PBS-T, se llevó a cabo dos veces el lavado con la solución de leche desnatada al 0,1 % en peso/PBS. Se añadió un ml de la solución TBM One y se agitó con una micromezcladora. Mientras se observaba el grado de revelado de color, se añadieron 200 µl de ácido clorhídrico 6 N para detener la reacción (la reacción se controló de tal forma que la absorbancia del control mencionado a continuación se encontraba en el intervalo de 1 a 1,5). La absorbancia se midió a 450 nm. El control usado fue un riñón artificial TORAYSULFONE TS-1.6UL fabricado por TORAY INDUSTRIES, INC. Se calculó la tasa relativa de deposición de fibrinógeno a partir de la absorbancia (Ac) del control y la absorbancia de la muestra (As) de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{tasa relativa de deposición de fibrinógeno (\%)} = (As/Ac) \times 100$$

(8) Medición de la eliminación de β_2 -microglobulina (β_2 -MG)

Se midió la eliminación de β_2 -microglobulina para la evaluación del rendimiento de la membrana de fibra hueca. La β_2 -microglobulina es una proteína que se ha de retirar durante el tratamiento de diálisis. En los últimos años, se ha usado frecuentemente su eliminación como índice de rendimiento de la membrana. Por lo tanto, en los ejemplos, se usa el valor de eliminación como índice.

Se añadió etilendiamina tetraacetato de sodio a sangre bovina y se ajustaron el hematocrito y el contenido total de proteína de la sangre bovina al 30 ± 3 % y a $6,5 \pm 0,5$ g/dl, respectivamente.

Después, se añadió β_2 -microglobulina a una concentración de 1 mg/l a la sangre bovina y se agitó. La sangre bovina resultante se dividió en una alícuota de 2 l para la circulación y una alícuota de 1,5 l para la medición de la eliminación.

Se configuró un circuito como se muestra en la Fig. 2. Como dializador se usó un instrumento TR2000S fabricado por TORAY MEDICAL CO., LTD. En la figura 2, TR2000S corresponde a la bomba de Bi, la bomba de F y el dializador.

Se colocaron en el dializador las soluciones de dializado A y B (Solución Kindaly AF n.º 2 fabricada por Fuso Pharmaceutical Industries, Ltd.). Se dejó fluir agua RO del lado de dializado al lado de la sangre. La concentración del dializado, la temperatura y el caudal del lado del dializado se ajustaron a 13-15 mS/cm, 34 °C o mayor, y 500 ml/minuto, respectivamente.

El caudal de retirada de agua del dializador se ajustó a 10 ml/(min·m²). La entrada del circuito de Bi se colocó en un vaso de precipitados de circulación que contenía 2 l de la sangre bovina (37 °C) preparada como se ha descrito anteriormente y se accionó la bomba de Bi. Después de desechar el líquido de la salida del circuito de Bo durante 90 segundos, se colocaron inmediatamente la salida del circuito de Bo y la salida del circuito de Do en vasos de precipitados de circulación para formar un estado de circulación.

Posteriormente, se accionaron la bomba de F y el dializador. Después de llevar a cabo la circulación durante 1 hora, se detuvieron las bombas de Bi y F.

Después, se colocó la entrada del circuito de Bi en la sangre bovina preparada como se describió anteriormente para medir la eliminación y se colocó la salida del circuito de Bo en un vaso de precipitados para la descarga. Se desechó el líquido de la salida del circuito de Do.

Se accionó la bomba de Di. También se accionó la bomba de sangre y se abrió el espacio entre la trampa y la cámara de Bi.

Dos minutos después de iniciarse, se recogieron 10 ml de una muestra de la sangre bovina (37 °C) para medir la eliminación y se nombró como líquido de Bi. Cuatro minutos y 30 segundos después del accionamiento, se recogieron 10 ml de una muestra de la salida del circuito de Bo y se nombró líquido de Bo. Estas muestras se almacenaron en un congelador a una temperatura de -20 °C o inferior.

Para cada líquido, se calculó la eliminación a partir de la concentración de β_2 -microglobulina de acuerdo con la fórmula a continuación. Ya que la medición puede variar dependiendo del lote de sangre bovina, se usó sangre bovina del mismo lote para los datos en los ejemplos.

Co (ml/minuto) = $(C_{Bi}-C_{Bo}) \times Q_B / C_{Bi}$, en donde Co es la eliminación de β_2 -microglobulina (ml/minuto), C_{Bi} es la concentración de β_2 -microglobulina en el líquido de Bi, C_{Bo} es la concentración de β_2 -microglobulina en el líquido de Bo y Q_B es el caudal de la bomba de Bi (ml/minuto).

5

2. Preparación del módulo de membrana de fibra hueca

(1) Mezcla para membrana de fibra hueca de polisulfona/polivinilpirrolidona (PSf/PVP)

10 Se disolvieron dieciséis partes en peso de polisulfona (Udel-P3500, Amoco), 3 partes en peso de polivinilpirrolidona (K30, International Special Products (en lo sucesivo abreviado como ISP)) y 3 partes en peso de polivinilpirrolidona (K90, ISP) con calentamiento en 77 partes en peso de dimetilacetamida y 1 parte en peso de agua, de tal forma que se obtuvo una solución madre formadora de membrana.

15 La solución madre se alimentó a una boquilla de centrifugación a una temperatura de 50 °C y se descargó un líquido de inyección, que era una solución de 63 partes en peso de dimetilacetamida y 37 partes en peso de agua, de un tubo de ranura anular doble con un diámetro externo de 0,35 mm y un diámetro interno de 0,25 mm, de tal forma que se formó una membrana de fibra hueca. A continuación, se dejó que la membrana de fibra hueca pasase a través de una atmósfera de zona seca de 350 mm a una temperatura de 30 °C y un punto de rocío de 28 °C y a través de un baño de coagulación de dimetilacetamida al 20 % en peso y un 80 % en peso de agua a una temperatura de 40 °C. Después, se dejó que la membrana de fibra hueca pasase a través de un proceso de lavado con agua a una temperatura de 60 a 75 °C durante 90 segundos, un proceso de secado a 130 °C durante 2 minutos y un proceso de crimpado a 160 °C. La membrana de fibra hueca resultante (membrana de fibra hueca 1) se enrolló en un ovillo.

25 Como resultado del análisis elemental y el cálculo, el contenido de polivinilpirrolidona de la superficie interna (a saber, la capa funcional) de la membrana de fibra hueca era del 23 % en peso y el contenido de polivinilpirrolidona en la membrana era del 3,1 % en peso. La membrana de fibra hueca se cargó en una carcasa a fin de tener un área total de membrana de 1,6 m² y se fijaron ambos extremos de la membrana de fibra hueca a los extremos de la carcasa con un material de encapsulado. Los extremos del material de encapsulado se cortaron parcialmente de tal modo que se formaron aberturas a ambos extremos de la membrana de fibra hueca, de tal forma que se obtuvo un módulo de membrana de fibra hueca.

30

(2) Membrana de fibra hueca de polisulfona (PSf)

35 Se disolvieron dieciocho partes en peso de polisulfona (Udel-P3500, Amoco) calentándola en 81 partes en peso de dimetilacetamida y 1 parte en peso de agua, de tal forma que se obtuvo una solución madre formadora de membrana.

40 La solución madre se alimentó a una boquilla de centrifugación a una temperatura de 50 °C y se descargó un líquido de inyección, que era una solución de 63 partes de dimetilacetamida y 37 partes de agua, de un tubo de ranura anular doble con un diámetro externo de 0,35 mm y un diámetro interno de 0,25 mm, de tal forma que se formó una membrana de fibra hueca. A continuación, se dejó que la membrana de fibra hueca pasase a través de una atmósfera de zona seca de 350 mm de longitud a una temperatura de 30 °C y un punto de rocío de 28 °C y a través de un baño de coagulación de dimetilacetamida al 20 % en peso y un 80 % en peso de agua a una temperatura de 40 °C. Después, se dejó que la membrana de fibra hueca pasase a través de un proceso de lavado con agua a una temperatura de 60 °C durante 90 segundos. La membrana de fibra hueca resultante (membrana de fibra hueca 2) se enrolló en un ovillo.

45

(3) Membrana de fibra hueca que contiene sulfona cloroacetamida metilada

50 Se preparó una solución en nitrobenceno de polisulfona (Udel-P3500, Amoco) a una concentración del 7,13 % en peso. A 175,3 g de la solución en nitrobenceno enfriada a 8 °C se le añadieron 33 g de una solución en ácido sulfúrico al 5,30 % en peso de N-metilol-2-cloroacetamida, que se preparó por separado agitando a -5 °C durante 30 minutos y se dejó que la mezcla reaccionase a 8 °C, de tal forma que se obtuvo polisulfona cloroacetamida metilada (con un grado de sustitución de cloroamida metilo de 0,39).

55

Se disolvieron dieciocho partes en peso de polisulfona (Udel-P3500, Amoco), 2 partes en peso de polisulfona cloroacetamida metilada y 10 partes en peso de PVP K30 (ISP) con calentamiento en 69 partes en peso de dimetilacetamida y 1 parte en peso de agua, de tal forma que se obtuvo una solución madre formadora de membrana.

60 La solución madre se alimentó a una boquilla de centrifugación a una temperatura de 40 °C y se descargó un líquido de inyección, que era una solución de 35 partes de dimetilacetamida y 65 partes de agua, de un tubo de ranura anular doble con un diámetro externo de 0,35 mm y un diámetro interno de 0,25 mm, de tal forma que se formó una membrana de fibra hueca. A continuación, se dejó que la membrana de fibra hueca pasase a través de una atmósfera de zona seca de 300 mm de longitud a una temperatura de 27 °C y un punto de rocío de 11 °C y a través de un baño de coagulación de un 100 % en peso de agua a una temperatura de 40 °C. La membrana de fibra hueca resultante (membrana de fibra hueca 3) se enrolló en un ovillo.

65

(4) Experimento de adición de polímero al líquido de inyección

Dieciocho partes en peso de polisulfona (Udel-P3500, Amoco, peso molecular promedio en peso de 47.000) y 9 partes en peso de polivinilpirrolidona (K30, International Special Products (en lo sucesivo abreviado como ISP)) se disolvieron, con calentamiento, en 72 partes en peso de dimetilacetamida y 1 parte en peso de agua, de tal forma que se obtuvo una solución madre formadora de membrana.

Se preparó un líquido de inyección disolviendo 10 partes en peso de un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (6/4) (Kollidon VA64, fabricado por BASF) en una solución de 63 partes en peso de dimetilacetamida y 37 partes en peso de agua.

La solución madre se alimentó a una boquilla de centrifugación a una temperatura de 50 °C y se descargó el líquido de inyección de un tubo de ranura anular doble con un diámetro externo de 0,35 mm y un diámetro interno de 0,25 mm, de tal forma que se formó una membrana de fibra hueca. A continuación, se dejó que la membrana de fibra hueca pasase a través de una atmósfera de zona seca de 350 mm a una temperatura de 30 °C y un punto de rocío de 28 °C y a través de un baño de coagulación de dimetilacetamida al 20 % en peso y un 80 % en peso de agua a una temperatura de 40 °C. Después, se dejó que la membrana de fibra hueca pasase a través de un proceso de lavado con agua a una temperatura de 60 a 75 °C durante 90 segundos, un proceso de secado a 130 °C durante 2 minutos y un proceso de crimpado a 160 °C. La membrana de fibra hueca resultante (membrana de fibra hueca 4) se enrolló en un ovillo.

Como se ha descrito anteriormente, también se preparó una membrana de fibra hueca (membrana de fibra hueca 5), con la excepción de que a la composición de la solución que se iba a usar como líquido de inyección, no se añadió Kollidon VA64.

(5) Membrana de fibra hueca de poliacrilonitrilo (PAN)

Se preparó una mezcla de 15 partes en peso de poliacrilonitrilo con un peso molecular promedio en peso de 600.000 y 85 partes en peso de dimetilsulfóxido y se agitó a 103 °C durante 16 horas, de tal forma que se preparó una solución madre para centrifugado. La solución madre resultante se descargó al aire a una velocidad de 1,2 g/minuto desde una boquilla hueca de tipo ranura anular (diámetro externo/diámetro interno=0,6/0,3 mmφ). Al mismo tiempo, se inyectó nitrógeno gaseoso en el hueco a una presión de 74 mmAc. Después, la membrana de fibra hueca resultante (membrana de fibra hueca 6) se introdujo en agua a 50 °C y se enrolló en un ovillo.

3. Preparación de copolímero de alilamina/acetato de vinilo

Se preparó una solución de 47 g de clorhidrato de alilamina en 110 g de metanol y se añadieron 103 g de acetato de vinilo a la solución. Después de añadir a la misma 41 g de azobisisobutironitrilo como iniciador de la polimerización, la mezcla se calentó a 60 °C y se dejó reaccionar durante 24 horas. Posteriormente, se añadieron 41 g más de azobisisobutironitrilo y la mezcla se dejó reaccionar durante 24 horas más a 60 °C. Al final de la reacción de polimerización, se retiraron los monómeros restantes y el homopolímero, de tal forma que se obtuvo un copolímero de clorhidrato de alilamina-acetato de vinilo. Como resultado del análisis elemental, se determinó que el contenido de alilamina del copolímero era del 28 % en moles.

En los ejemplos 1 a 12 y en los ejemplos comparativos 1 a 8 a continuación, se usó la membrana de fibra hueca de una mezcla de polisulfona/polivinilpirrolidona (PSf/PVP) (membrana de fibra hueca 1).

Ejemplo 1

Se dejaron pasar quinientos ml de una solución acuosa al 0,1 % en peso de un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (6/4) (Kollidon VA64, fabricado por BASF) a través del módulo de membrana de fibra hueca preparado como se ha descrito anteriormente desde el lado de entrada de sangre (Bi) al lado de salida de sangre (Bo). Después, se dejaron pasar 500 ml de la solución del lado de entrada de sangre (Bi) al lado de entrada de dializado (Di), de tal forma que se acumuló VA64 en la superficie interna de la membrana de fibra hueca. En este proceso, la temperatura del líquido fue de 30 °C y el caudal fue de 500 ml/minuto. La VA64 dispuesta en la membrana de fibra hueca se acumuló adicionalmente en la superficie interna comprimiendo el líquido de relleno del lado del dializado al lado de la sangre con aire comprimido a 100 kPa. Posteriormente, se sopló el líquido de relleno en el lado de la sangre, de tal forma que la solución acuosa se mantuvo únicamente en la membrana de fibra hueca. Además, se sopló nitrógeno durante 1 minuto en cada uno del lado de dializado y el lado de la sangre, de tal forma que se reemplazó el aire en el módulo por nitrógeno. La VA64 se fijó sobre la membrana aplicando 25 kGy de radiación y a todo el módulo. La fibra hueca se cortó del módulo y se sometió a cada ensayo. La medición del contenido de éster de carbono se llevó a cabo dos veces en las mismas condiciones. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se localizó exitosa y uniformemente una gran cantidad de VA64 en la superficie de la capa funcional y se obtuvieron una alta resistencia a la deposición de plaquetas y un alto rendimiento de eliminación de β₂-microglobulina. En la tabla se muestra la constante de equilibrio de adsorción de Kollidon VA64 en una película de polisulfona.

Ejemplo 2

5 Se llevó a cabo el mismo proceso que en el ejemplo 1, excepto por que en cambio, se usó una solución acuosa al 0,01 % en peso de un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (6/4) (Kollidon VA64, fabricado por BASF). La medición del contenido de éster de carbono se llevó a cabo dos veces en las mismas condiciones. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se localizó exitosa y uniformemente una gran cantidad de VA64 en la superficie de la capa funcional y se obtuvieron una alta resistencia a la deposición de plaquetas y un alto rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina. El rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina fue mayor en este ejemplo que
10 en el ejemplo comparativo 1. Esto puede deberse a que la superficie de la capa funcional está cubierta por VA64 en un grado tal que el efecto de inhibir la deposición de proteínas y similares es mayor que el efecto de reducir el tamaño de poro, de tal forma que el rendimiento se reduce menos por la obturación de la membrana por proteínas. El contenido de agua del componente insoluble fue del 95,2 % y la tasa relativa de adsorción de fibrinógeno fue del 65 %.

15 Ejemplo 3

Se llevó a cabo el mismo proceso que en el ejemplo 1, excepto por que en cambio, se usó una solución acuosa al 0,001 % en peso de un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (6/4) (Kollidon VA64, fabricado por BASF). La medición del contenido de éster de carbono se llevó a cabo dos veces en las mismas condiciones. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se localizó exitosamente una gran cantidad de VA64 en la superficie de la capa funcional y se obtuvieron una alta resistencia a la deposición de plaquetas y un alto rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina. La resistencia a la deposición de plaquetas fue ligeramente menor en este ejemplo que en el ejemplo 1 o 2. Esto puede deberse a que el contenido de grupo éster de la superficie de la capa funcional es menor en este ejemplo que en el ejemplo 1 o 2, por lo que la distribución del grupo éster no es uniforme.

25 Ejemplo 4

Se llevó a cabo el mismo proceso que en el ejemplo 1, excepto por que en cambio, se usó una solución acuosa de una mezcla al 0,001 % en peso de un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (6/4) (Kollidon VA64, fabricado por BASF) y un 0,1 % en peso de etanol. La medición del contenido de éster de carbono se llevó a cabo dos veces en las mismas condiciones. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se localizó exitosa y uniformemente una gran cantidad de VA64 en la superficie de la capa funcional y se obtuvieron una alta resistencia a la deposición de plaquetas y un alto rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina. La resistencia a la deposición de plaquetas fue mayor en este ejemplo que en el ejemplo 3, incluso a pesar de que las concentraciones de VA64 fueron iguales en el tratamiento. Esto puede deberse a que el etanol es eficaz para proteger al grupo éster de la radiación γ . El contenido de agua del componente insoluble fue del 97,3 % y la tasa relativa de adsorción de fibrinógeno fue del 28 %. En comparación con el ejemplo 1, la deposición de fibrinógeno se redujo a la mitad o menor, incluso a pesar de que el número de plaquetas depositadas era el mismo.

40 Ejemplo 5

Se llevó a cabo el mismo proceso que en el ejemplo 1, excepto por que en cambio, se usó una solución acuosa de una mezcla al 0,0005 % en peso de un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (6/4) (Kollidon VA64, fabricado por BASF) y un 0,1 % en peso de etanol. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se localizó exitosa y uniformemente una gran cantidad de VA64 en la superficie de la capa funcional y se obtuvieron una alta resistencia a la deposición de plaquetas y un alto rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina.

Ejemplo 6

50 Se cargó únicamente una solución acuosa al 0,01 % en peso de un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (6/4) (Kollidon VA64, fabricado por BASF) mediante el mismo proceso que en el ejemplo 1 sin soplar con aire comprimido y el copolímero se fijó sobre la membrana aplicando 25 kGy de radiación γ . La medición del contenido de éster de carbono se llevó a cabo dos veces en las mismas condiciones. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se localizó exitosa y uniformemente una gran cantidad de VA64 en la superficie de la capa funcional, incluso
55 cuando se aplicó radiación γ a la membrana que se estaba sumergiendo en la solución de VA64 y se obtuvieron alta resistencia a la deposición de plaquetas y un alto rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina. Esto puede deberse a que VA64 tiene una elevada constante de equilibrio de adsorción sobre la polisulfona, por lo que VA64 puede adsorberse sobre la superficie de la membrana de fibra hueca incluso cuando la membrana está sumergida en la solución.

60 Ejemplo 7

Se llevó a cabo el mismo proceso que en el ejemplo 1, excepto por que en cambio, se usó una solución acuosa al 0,1 % en peso de un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (7/3) (Luviskol VA73, fabricado por BASF). La medición del contenido de éster de carbono se llevó a cabo dos veces en las mismas condiciones. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se localizó exitosamente una gran cantidad de VA73 en la superficie de la capa

funcional y se obtuvieron una alta resistencia a la deposición de plaquetas y un alto rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina. La resistencia a la deposición de plaquetas fue ligeramente menor en este ejemplo que en el ejemplo 1. Esto puede deberse a que el contenido de grupo éster de la superficie de la capa funcional es menor en este ejemplo que en el ejemplo 1, por lo que la distribución del grupo éster no es uniforme. En la tabla se muestra la constante de equilibrio de adsorción de Kollidon VA73 en una película de polisulfona.

Ejemplo 8

Se llevó a cabo el mismo proceso que en el ejemplo 1, excepto por que en cambio, se usó una solución acuosa al 0,01 % en peso de un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (7/3) (Luviskol VA73, fabricado por BASF). Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se localizó exitosamente una gran cantidad de VA73 en la superficie de la capa funcional. La deposición de plaquetas se redujo en comparación con el ejemplo comparativo 1, pero el nivel de la deposición fue más bien ligeramente mayor que aquel en el ejemplo 3. Esto puede deberse a que la molécula de VA73 tiene un número relativamente pequeño de grupos éster y tiene un equilibrio entre hidrofilia-hidrofobia peor que VA64, por lo que la resistencia a la deposición es menor.

Ejemplo 9

Se dejaron pasar quinientos ml de una solución acuosa en metanol al 60 % en peso de un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (3/7) (Luviskol VA37, fabricado por BASF) al 0,1 % en peso a través del módulo de membrana de fibra hueca a través del lado de entrada de sangre al lado de salida de sangre. Después, se dejaron pasar 500 ml de la solución del lado de entrada de sangre al lado de entrada de dializado. Se dejó pasar además agua del mismo modo para el reemplazo por agua en el módulo. Posteriormente, se aplicaron aire soplado y radiación y como en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se lograron simultáneamente un alto rendimiento de separación de la membrana y alta resistencia a la deposición de plaquetas, incluso cuando se introdujo una solución alcohólica acuosa de un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (3/7), que era insoluble en agua, en la membrana de separación y se aplicó radiación y después del reemplazo con agua. Se localizó exitosa y uniformemente una gran cantidad de VA37 en la superficie de la capa funcional y se obtuvieron una alta resistencia a la deposición de plaquetas y un alto rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina. En la tabla se muestra la constante de equilibrio de adsorción de Luviskol VA37 en una película de polisulfona.

Ejemplo 10

Se preparó una solución acuosa al 0,01 % en peso de un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (3/7) (Luviskol VA37, fabricado por BASF). La solución acuosa era ligeramente blanquecina, pero no se observaba a simple vista materia insoluble. Se llevó a cabo el mismo proceso que en el ejemplo 9 usando la solución acuosa. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se lograron simultáneamente un alto rendimiento de separación de la membrana y alta resistencia a la deposición de plaquetas. Se localizó exitosa y uniformemente una gran cantidad de VA37 en la superficie de la capa funcional y se obtuvieron una alta resistencia a la deposición de plaquetas y un alto rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina.

Ejemplo 11

Se llevó a cabo el mismo proceso que en el ejemplo 9, excepto por que en cambio, se usó una solución acuosa de metanol al 60 % en peso de acetato de polivinilo al 0,01 % en peso. La medición del contenido de éster de carbono se llevó a cabo dos veces en las mismas condiciones. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. El acetato de polivinilo, que es poco soluble en agua, se introdujo exitosamente en la membrana, de tal forma que se lograron simultáneamente un alto rendimiento de separación de la membrana y alta resistencia a la deposición de plaquetas. Se localizó exitosa y uniformemente una gran cantidad de acetato de polivinilo en la superficie de la capa funcional y se obtuvieron una alta resistencia a la deposición de plaquetas y un alto rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina. Debido a que el acetato de polivinilo era poco soluble en agua, no se pudo determinar la constante de equilibrio de adsorción.

Ejemplo 12

Se llevó a cabo el mismo proceso que en el ejemplo 1, excepto por que en cambio, se usó una solución al 0,1 % en peso de alcohol polivinílico (PVA) (10.000 en peso molecular, 80 % en grado de saponificación). Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se localizó exitosamente una gran cantidad de PVA en la superficie de la capa funcional. El rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina fue un valor ligeramente bajo, pero es evidente que el valor se mantiene más elevado que en el ejemplo comparativo 7.

Ejemplo comparativo 1

Se llevó a cabo el mismo proceso que en el ejemplo 1, excepto por que en cambio, se usó agua. La medición del contenido de éster de carbono se llevó a cabo dos veces en las mismas condiciones. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se obtuvo un alto rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina, pero hubo una deposición

significativa de plaquetas depositadas sobre la superficie. El contenido de agua del componente insoluble fue del 94,7 % y la tasa relativa de adsorción de fibrinógeno fue del 110 %.

Ejemplo comparativo 2

5 Se llevó a cabo el mismo proceso que en el ejemplo 1, excepto por que en cambio, se usó una solución acuosa al 0,1 % en peso de PVP (K90, fabricado por BASF). La medición del contenido de éster de carbono se llevó a cabo dos veces en las mismas condiciones. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se obtuvo un alto rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina, pero hubo una deposición significativa de plaquetas depositadas sobre la superficie. En la tabla se muestra la constante de equilibrio de adsorción de PVP en una película de polisulfona.

Ejemplo comparativo 3

15 Se llevó a cabo el mismo proceso que en el ejemplo 1, excepto por que en cambio, se usó una solución acuosa al 0,1 % en peso de polietilenglicol (6.000 en peso molecular). La medición del contenido de éster de carbono se llevó a cabo dos veces en las mismas condiciones. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se obtuvo un alto rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina, pero hubo una deposición significativa de plaquetas depositadas sobre la superficie. En la tabla se muestra la constante de equilibrio de adsorción de polietilenglicol en una película de polisulfona.

Ejemplo comparativo 4

20 Se llevó a cabo el mismo proceso que en el ejemplo 1, excepto por que en cambio, se usó una solución acuosa al 0,1 % en peso de un copolímero de vinilpirrolidona/estireno (7/3) (ANTRA (marca registrada) 430, fabricado por ISP, Inc.). La medición del contenido de éster de carbono se llevó a cabo dos veces en las mismas condiciones. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Hubo una deposición significativa de plaquetas sobre la superficie producida con ANTRA® 430, que era un copolímero que comprendía una unidad hidrófila y una unidad hidrófoba, aunque no contenía grupo éster. Esto puede deberse a que el estireno es demasiado hidrófobo, por lo que la resistencia a la deposición de plaquetas se vuelve baja.

Ejemplo comparativo 5

25 Se llevó a cabo el mismo proceso que en el ejemplo 1, excepto por que en cambio, se usó una solución acuosa de una mezcla al 0,0001 % en peso de un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (6/4) (Kollidon VA64, fabricado por BASF) y un 0,1 % en peso de etanol. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. No se pudo localizar VA64 en la superficie de la capa funcional, por lo que apenas se observó resistencia a la deposición de plaquetas. El contenido de agua del componente insoluble fue del 97,1 % y la tasa relativa de adsorción de fibrinógeno fue del 105 %. Se considera que ya que el contenido de grupo éster de la superficie interna de la membrana de fibra hueca era bajo, no se pudo inhibir la deposición de fibrinógeno, aunque el contenido de agua del componente insoluble se encontraba a un nivel similar al del ejemplo 4.

Ejemplo comparativo 6

30 Se llevó a cabo el mismo proceso que en el ejemplo 1, excepto por que en cambio, se usó un 1 % en peso de un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (6/4) (Kollidon VA64, fabricado por BASF). Los resultados se muestran en la tabla más adelante. El contenido de VA64 de la capa superficie de la capa funcional era demasiado alto, por lo que el rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina era significativamente bajo, aunque se obtuvo resistencia a la deposición de plaquetas.

Ejemplo comparativo 7

35 Se dejó pasar una solución acuosa de PVA al 0,1 % en peso (10.000 en peso molecular, 80 % en grado de saponificación) a un caudal de 200 ml/minuto durante 30 minutos a través de una sola ruta del lado de entrada de sangre (Bi) del módulo de fibra hueca al lado de salida de sangre (Bo) y después, del lado de entrada de dializado (Di) al lado de salida de dializado (Do). Posteriormente, se llevaron a cabo el soplado, el reemplazo con nitrógeno y la irradiación y como en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. se considera que ya que se dejó pasar igualmente la solución a través del interior y el exterior de la membrana de fibra hueca, también se colocó una gran cantidad de PVA en la parte del espesor de la membrana que incluye los poros, por lo que el rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina se redujo significativamente.

Ejemplo comparativo 8

40 Se dejaron pasar quinientos ml de una solución acuosa en metanol al 60 % en peso de acetato de polivinilo al 0,1 % en peso a través del módulo de membrana de fibra hueca desde el lado de salida de dializado (DO) al lado de salida de sangre (Bo). Después, se dejaron pasar 500 ml de la solución desde el lado de entrada de sangre (Bi) hasta el lado de salida de sangre (Bo). Posteriormente, se reemplazó el metanol con agua pura mediante el mismo proceso y

después, se llevaron a cabo el soplado, el reemplazo con nitrógeno y la irradiación y como en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se dejó que hubiese una gran cantidad de acetato de polivinilo en el lado opuesto de la capa funcional, por lo que el rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina se redujo significativamente.

5 La membrana de fibra hueca de polisulfona (PSf) (membrana de fibra hueca 2) se usó en los ejemplos 13 y 14 y en el ejemplo comparativo 9 descrito más adelante.

Ejemplo 13

10 Se insertaron treinta y seis membranas de fibra hueca de polisulfona (PSf) (membrana de fibra hueca 2) en un tubo de plástico y se fijaron ambos extremos con un adhesivo, de tal forma que se preparó un minimódulo de tubo de plástico con una longitud efectiva de 100 mm, que se lavó suficientemente con agua pura. Después, se dejaron pasar 3 ml de una solución acuosa al 0,01 % en peso de un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (6/4) (Kollidon VA64, fabricado por BASF) a través del interior de la membrana de fibra hueca y después, se dejaron pasar 3 ml de la solución a través de la membrana de fibra hueca del interior al exterior. Posteriormente, se retiró la solución en el interior y el exterior mediante soplado y después, se aplicaron 25 kGy de radiación γ . Después de la irradiación con γ , se lavó suficientemente la membrana con agua pura y se sometió a cada prueba.

20 Para examinar el rendimiento de la membrana de fibra hueca, se midió la eliminación de β_2 -microglobulina mediante el método descrito a continuación. Específicamente, se añadió β_2 -microglobulina a una concentración de 5 mg/l a suero bovino a 37 °C. Se dejó fluir el suero bovino a través del lado de sangre del mini módulo a un caudal de 1 ml/minuto, mientras que se dejó fluir una solución salina a través del lado de dializado a un caudal de 20 ml/minuto a 37 °C. Después de 2 horas de circulación, se recogieron las cantidades íntegras de suero bovino y la solución salina del lado de la sangre y el lado del dializado, respectivamente y se delegó el análisis a RSL, Inc., mediante el cual se midió la concentración de β_2 -microglobulina. A partir del resultado de la medición, se calculó la eliminación por cada 1,8 m².

30 En el minimódulo, la medición de la eliminación de la β_2 -microglobulina varió de un experimento a otro. Por lo tanto, se añadió un control en cada experimento, de tal forma que pudo compararse el experimento. El control usado fue la membrana de fibra hueca de un riñón artificial TORAYSULFONE TS-1.6UL fabricado por TORAY INDUSTRIES, INC. Los controles de TS-1.6UL usados fueron del mismo lote de producción. El porcentaje se usó para comparación con el resultado de la medición con TS-1.6UL y se calculó la eliminación relativa (%) y se usó para la comparación entre los experimentos.

35 Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se localizó exitosa y uniformemente una gran cantidad de VA64 en la superficie de la capa funcional y se obtuvieron una alta resistencia a la deposición de plaquetas y un alto rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina. El efecto de inhibición de la deposición de plaquetas fue ligeramente menor en este ejemplo que en el ejemplo 2. Esto puede deberse a la presencia de PVP, un polímero soluble en agua. 40 La constante de adsorción en equilibrio de Kollidon VA64 en una película de polisulfona es la misma que la del ejemplo 1.

Ejemplo 14

45 Mediante el mismo proceso que en el ejemplo 13, se introdujo una solución acuosa al 60 % en peso de metanol de acetato de polivinilo al 0,01 % en peso y después, se reemplazó el metanol con agua como se ha descrito anteriormente. Posteriormente, se llevaron a cabo el soplado, el reemplazo con nitrógeno y la irradiación y como en el ejemplo 13. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se localizó exitosa y uniformemente una gran cantidad de acetato de polivinilo en la superficie de la capa funcional y se obtuvieron una alta resistencia a la deposición de plaquetas y un alto rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina. El efecto de inhibición de la deposición de plaquetas fue ligeramente menor en este ejemplo que en el ejemplo 11. Esto puede deberse a la ausencia de PVP, un polímero soluble en agua. El efecto de inhibición de la deposición de plaquetas también fue ligeramente menor en este ejemplo que en el ejemplo 13. Esto puede deberse a la ausencia de la unidad de vinilpirrolidona en la molécula de acetato de polivinilo.

Ejemplo comparativo 9

60 Se llevó a cabo el mismo proceso que en el ejemplo 13, excepto por que en cambio, se usó agua. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Hubo una deposición significativa de plaquetas depositadas sobre la superficie.

La membrana de fibra hueca que contenía polisulfona cloroacetamida metilada (CAMPS) (membrana de fibra hueca 3) se usó en el ejemplo comparativo 15 y el ejemplo comparativo 10 a continuación.

Ejemplo comparativo 15

65 Se insertaron treinta y seis membranas de fibra hueca que contenían polisulfona cloroacetamida metilada (CAMPS)

en un tubo de plástico y se fijaron ambos extremos con un adhesivo, de tal forma que se preparó un minimódulo de tubo de plástico con una longitud efectiva de 100 mm, que se lavó suficientemente con agua pura. El grupo cloroacetamida metilo puede reaccionar fácilmente con un grupo amino. Por lo tanto, se fijó posteriormente un copolímero de alilamina/acetato de vinilo principalmente sobre la superficie de capa funcional de la membrana de fibra hueca. Específicamente, después de retirarse el agua cargada en el interior y el exterior de la membrana de fibra hueca, se dejó pasar una solución con isopropanol al 60 % en peso de copolímero de alilamina/acetato de vinilo al 5 % en peso (el pH se ajustó a 9,0) solo al interior del módulo de membrana de fibra hueca y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la reacción, se retiró por lavado el copolímero de alilamina/acetato de vinilo sin reaccionar con una solución acuosa al 60 % de isopropanol, lo que fue seguido de lavado y reemplazo con agua pura. Después, se sometió la membrana de fibra hueca a cada prueba.

En lo que respecta al rendimiento de la membrana de fibra hueca, se midió la eliminación de β_2 -microglobulina como en el ejemplo 13. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se fijó exitosa y uniformemente una gran cantidad de VA64 sobre la superficie de la capa funcional y se obtuvieron una alta resistencia a la deposición de plaquetas y un alto rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina. El rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina fue mayor en este ejemplo que en el ejemplo comparativo 10. Esto puede deberse a que la fijación de VA64 sobre la superficie de la capa funcional potencia el efecto inhibitorio de la deposición de proteínas y similares, de tal forma que el rendimiento se reduce menos por la obturación de la membrana por proteínas. En este ejemplo, se llevó a cabo fijación química en lugar de recubrimiento. Por lo tanto, no se midió el equilibrio de adsorción de CAPMS sobre el copolímero de alilamina/acetato de vinilo.

Ejemplo comparativo 10

Se insertaron treinta y seis membranas de fibra hueca que contenían polisulfona cloroacetamida metilada en un tubo de plástico y se fijaron ambos extremos con un adhesivo, de tal forma que se preparó un módulo de tubo de plástico con una longitud efectiva de 100 mm, que se lavó suficientemente con agua pura. Se dejó pasar una solución con isopropanol al 60 % en peso (el pH se ajustó a 9,0) a través únicamente del interior del módulo de membrana de fibra hueca y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se llevó a cabo el lavado y reemplazo con agua pura. Después, se sometió la membrana de fibra hueca a cada prueba. Se midió la eliminación de β_2 -microglobulina como en el ejemplo 11. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Hubo una deposición significativa de plaquetas depositadas sobre la superficie y el rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina también fue menor en este ejemplo que en el ejemplo comparativo 15.

El ejemplo 16 y el ejemplo comparativo 11 descrito más adelante se llevaron a cabo para la comparación de la adición del polímero que contiene grupo éster al líquido de inyección (usando la membrana de fibra hueca 4 o 5).

Ejemplo 16

Se insertaron treinta y seis piezas de la membrana de fibra hueca 4 en un tubo de plástico y se fijaron ambos extremos con un adhesivo, de tal forma que se preparó un minimódulo de tubo de plástico con una longitud efectiva de 100 mm, que se lavó suficientemente con agua pura. Se retiró el agua del interior y el exterior de la membrana de fibra hueca usando un soplido de aire comprimido y después se aplicaron 25 kGy de radiación γ . Después de la irradiación con γ , se llevó a cabo un lavado suficiente con agua pura y se llevó a cabo cada prueba. En lo que respecta al rendimiento de la membrana de fibra hueca, se midió la eliminación de β_2 -microglobulina como en el ejemplo 13. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se inhibió la deposición de plaquetas y se obtuvo el rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina. El rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina fue mayor en este ejemplo que en el ejemplo comparativo 11. Esto puede deberse a que el recubrimiento de la superficie de la capa funcional con VA64 potencia el efecto de inhibición de la deposición de proteínas y similares, de tal forma que el rendimiento se reduce menos por la obturación de la membrana por proteínas.

Ejemplo comparativo 11

En un tubo de plástico, se insertaron treinta y seis piezas de membrana de fibra hueca 5 y se llevó a cabo el mismo proceso que en el ejemplo 16. La membrana de fibra hueca resultante también se sometió a la misma evaluación. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Hubo una deposición significativa de plaquetas depositadas sobre la superficie y el rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina fue menor en este ejemplo que en el ejemplo 16.

La membrana de fibra hueca de poliacrilonitrilo (PAN) (membrana de fibra hueca 6) se usó en el ejemplo comparativo 17 y los ejemplos comparativos 12 y 13 a continuación.

Ejemplo comparativo 17

Se insertaron treinta y seis piezas de la membrana de fibra hueca 6 en un tubo de plástico y se fijaron ambos extremos con un adhesivo, de tal forma que se preparó un minimódulo de tubo de plástico con una longitud efectiva de 100 mm, que se lavó suficientemente con agua pura. Después de dejar pasar 3 ml de una solución acuosa de copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (6/4) al 0,1 % en peso (Kollidon VA64, fabricado por BASF) a través del interior de la

5 membrana de fibra hueca, se dejaron pasar 3 ml de la solución a través de la membrana de fibra hueca del interior al exterior. Posteriormente, se retiró la solución del interior y el exterior y después, se aplicaron 25 kGy de radiación γ . Después de la irradiación con γ , se lavó suficientemente la membrana con agua pura y se sometió a cada prueba. En lo que respecta al rendimiento de la membrana de fibra hueca, se midió la eliminación de β_2 -microglobulina como en el ejemplo 13. Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Se inhibió la deposición de plaquetas y se obtuvo el rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina. El rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina fue mayor en este ejemplo que en el ejemplo comparativo 12 o 13. Esto puede deberse a que el recubrimiento de la superficie de la capa funcional con VA64 potencia el efecto de inhibición de la deposición de proteínas y similares, de tal forma que el rendimiento se reduce menos por la obturación de la membrana por proteínas. En la tabla se muestra la constante de equilibrio de adsorción de Kollidon VA64 en una película de PAN.

10 Ejemplo comparativo 12

15 Se llevó a cabo el mismo proceso que en el ejemplo 17, excepto por que se insertaron 36 piezas de membrana de fibra hueca 6 en un tubo de plástico y por que se usó agua pura en lugar del copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (6/4). Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Hubo una deposición significativa de plaquetas depositadas sobre la superficie y el rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina fue menor en este ejemplo que en el ejemplo comparativo 17.

20 Ejemplo comparativo 13

25 Se llevó a cabo el mismo proceso que en el ejemplo comparativo 17, excepto por que se insertaron 36 piezas de membrana de fibra hueca 6 en un tubo de plástico y por que se usó una solución acuosa de PVP al 0,1 % en peso (K90, fabricado por BSF) en lugar del copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (6/4). Los resultados se muestran en la tabla más adelante. Hubo una deposición significativa de plaquetas depositadas sobre la superficie y el rendimiento de eliminación de β_2 -microglobulina fue menor en este ejemplo que en el ejemplo comparativo 17. En la tabla se muestra la constante de equilibrio de adsorción de PVP en una película de PAN.

[Tabla 1]

Membrana de fibra hueca de PSf/PVP										
Proceso	Contenido de éster de carbono (% at.)		Relación de acetato de vinilo de la superficie al interior	Aco/Acc		Contenido superficial de vinilpirrolidona (% en peso)	Número de plaquetas depositadas ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)	Eliminación de β_2 MG (ml/min)	Constante de equilibrio (pg/mm ² ppm)	
	Superficie interna	Superficie externa		Promedio	Relación para 0,001 o menor					
Ejemplo 1	(1) VA64 al 0,1 % en peso	1,7	289	0,110	0 %	37	2	60	676	
	Bi→Bo									
	(2) VA64 al 0,1 % en peso	1,2								
Ejemplo 2	(3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación γ		208	0,082	0 %	34	1	68	676	
	(1) VA64 al 0,01 % en peso	1,1								
	Bi→Bo									
Ejemplo 3	(2) VA64 al 0,01 % en peso	0,61	2721	0,004	66 %	30	15	67	676	
	Bi→Di									
	(3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación γ									
Ejemplo 3	(1) VA64 al 0,001 % en peso	0,59 0	0,82	0,82						
	Bi→Bo									
	(2) VA64 al 0,001 % en peso	0,82								
Ejemplo 3	Bi→Di		0,82							
	(3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación γ									

(continuación)

Membrana de fibra hueca de PSf/PVP										
Ejemplo	Proceso	Contenido de éster de carbono (% at.)		Relación de acetato de vinilo de la superficie al interior	Aco/Acc		Contenido superficial de vinilpirrolidona (% en peso)	Número de plaquetas depositadas ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)	Eliminación de β_2 MG (ml/min)	Constante de equilibrio (pg/mm ² ppm)
		Superficie interna	Superficie externa		Promedio	Relación para 0,001 o menor				
Ejemplo 4	(1) VA64 al 0,001 % en peso + EtOH al 0,1 % en peso Bi→Bo (2) VA64 al 0,001 % en peso + EtOH al 0,1 % en peso Bi→Di (3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación y	0,91	0,65 0	1929	0,014	4,8 %	35	1	67	676
Ejemplo 5	(1) VA64 al 0,0005 % en peso + EtOH al 0,1 % en peso Bi→Bo (2) VA64 al 0,0005 % en peso + EtOH al 0,1 % en peso Bi→	0,51	0	600	0,010	15 %	29	8	65	676
Ejemplo 6	(1) VA64 al 0,01 % en peso Bi→Bo (2) VA64 al 0,01 % en peso Bi→Dj (3) radiación y	2,2	1,7	853	0,049	0 %	37	1	58	676

(continuación)

Membrana de fibra hueca de PSf/PVP									
Proceso	Contenido de éster de carbono (% at.)		Relación de acetato de vinilo de la superficie al interior	Aco/Acc		Contenido superficial de vinilpirrolidona (% en peso)	Número de plaquetas depositadas ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)	Eliminación de β_2 MG (ml/min)	Constante de equilibrio (pg/mm ² ppm)
	Superficie interna	Superficie externa		Promedio	Relación para 0,001 o menor				
Ejemplo 7	1,2	0,98	1492	0,011	12 %	31	11	67	558
		0,51							
Ejemplo 8	0,79	0	1568	0,007	34 %	28	38	65	558
Ejemplo 9	7,0	3,5	436	0,196	0 %	35	2	57	790

(continuación)

Membrana de fibra hueca de PSf/PVP										
Ejemplo	Proceso	Contenido de éster de carbono (% at.)		Relación de acetato de vinilo de la superficie al interior	Aco/Acc		Contenido superficial de vinilpirrolidona (% en peso)	Número de plaquetas depositadas ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)	Eliminación de β_2 MG (ml/min)	Constante de equilibrio (pg/mm ² ppm)
		Superficie interna	Superficie externa		Promedio	Relación para 0,001 o menor				
Ejemplo 10	(1) VA37 al 0,01 % en peso Bi→Bo (2) VA37 al 0,01 % en peso Bi→Di (3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación y	4,4	2	1301	0,075	0 %	33	2	66	790
Ejemplo 11	(1) Acetato de polivinilo al 0,01 % en peso Bi→Bo (2) Acetato de polivinilo al 0,01 % en peso Bi→Di (3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación y	9,7	3,3	2206	0,108	0 %	20	1	55	-2)
Ejemplo 12	(1) PVA al 0,1 % en peso Bi→Bo (2) PVA al 0,1 % en peso Bi→Di (3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación y	7,9	2,8	1568	0,063	0 %	20	15	48	1183

(continuación)

Membrana de fibra hueca de PSf/PVP									
Proceso	Contenido de éster de carbono (% at.)		Relación de acetato de vinilo de la superficie al interior	Aco/Acc		Contenido superficial de vinilpirrolidona (% en peso)	Número de plaquetas depositadas ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)	Eliminación de β_2 MG (ml/min)	Constante de equilibrio (pg/mm ² ppm)
	Superficie interna	Superficie externa		Promedio	Relación para 0,001 o menor				
1) No se midió la ATR, debido a que el contenido de éster de carbono de la superficie interna no era mayor que el límite de detección. 2) No se midió, debido a que el acetato de polivinilo era poco soluble en agua. 3) No se midió debido a la ausencia de polímero. Para el contenido de éster de carbono, 0 indica el límite de detección o menor.									

[Tabla 2]

Membrana de fibra hueca de PSf/PVP										
Ejemplo comparativo	Proceso	Contenido de éster de carbono (% at.)		Relación de acetato de vinilo de la superficie al interior	Aco/Acc		Contenido superficial de vinilpirrolidona (% en peso)	Número de plaquetas depositadas ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)	Eliminación de β_2 MG (ml/min)	Constante de equilibrio (pg/mm ² ppm)
		Superficie interna	Superficie externa		Promedio	Relación para 0,001 o menor				
Ejemplo comparativo 1	(1) Agua Bi→Bo (2) Agua Bi→Di (3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación γ	0	0	- ¹⁾	- ¹⁾	- ¹⁾	20	>100	65	- ₃₎
Ejemplo comparativo 2	(1) PVP al 0,1 % en peso Bi→Bo (2) PVP al 0,1 % en peso Bi→Di (3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación γ	0	0	- ¹⁾	- ¹⁾	- ¹⁾	21	>100	65	310
Ejemplo comparativo 3	(1) PEG al 0,1 % en peso Bi→Bo (2) PEG al 0,1 % en peso Bi→Di (3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación γ	0	0	- ¹⁾	- ¹⁾	- ¹⁾	19	>100	65	270

(continuación)

Membrana de fibra hueca de PSf/PVP										
Ejemplo	Proceso	Contenido de éster de carbono (% at.)		Relación de acetato de vinilo de la superficie al interior	Aco/Acc		Contenido superficial de vinipirrolidona (% en peso)	Número de plaquetas depositadas ($/4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)	Eliminación de β_2 MG (ml/min)	Constante de equilibrio (pg/mm ² ppm)
		Superficie interna	Superficie externa		Promedio	Relación para 0,001 o menor				
Ejemplo comparativo 4	(1) ANTRA 430 al 0,1 % en peso Bi→Bo (2) ANTRA 430 al 0,1 % en peso Bi→Di (3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación y	0	0	- ¹⁾	- ¹⁾	- ¹⁾	27	68	59	320,00
Ejemplo comparativo 5	(1) VA64 al 0,0001 % en peso + EtOH al 0,1 % en peso Bi→Bo (2) VA64 al 0,0001 % en peso + EtOH al 0,1 % en peso Bi→	0	0	- ¹⁾	- ¹⁾	- ¹⁾	22	>100	65	676
Ejemplo comparativo 6	(1) VA64 al 1 % en peso Bi→Bo (2) VA64 al 1 % en peso Bi→Di (3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación y	11	5	789	0,350	0 %	41	2	38	676

(continuación)

Membrana de fibra hueca de PSf/PVP									
Proceso	Contenido de éster de carbono (% at.)		Relación de acetato de vinilo de la superficie al interior	Aco/Acc		Contenido superficial de vinilpirrolidona (% en peso)	Número de plaquetas depositadas ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)	Eliminación de β_2 MG (ml/min)	Constante de equilibrio (pg/mm ² ppm)
	Superficie interna	Superficie externa		Promedio	Relación para 0,001 o menor				
Ejemplo comparativo	10,5	8,5	6975	0,044	0 %	20	2	29	1183
(1) PVA al 0,1 % en peso Bi→Bo→Di→Do (3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación Y									
Ejemplo comparativo 8	9,7	11	784	0,330	0 %	20	3	17	- ²⁾
(1) Acetato de polivinilo al 0,1 % en peso Do→Bo (1) Acetato de polivinilo al 0,1 % en peso Bi→Bo (3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación Y									

1) No se midió la ATR, debido a que el contenido de éster de carbono de la superficie interna no era mayor que el límite de detección.
 2) No se midió, debido a que el acetato de polivinilo era poco soluble en agua.
 3) No se midió debido a la ausencia de polímero.
 Para el contenido de éster de carbono, 0 indica el límite de detección o menor.

[Tabla 3]

Membrana de fibra hueca de PSf		Proceso	Contenido de éster de carbono (% at.)		Relación de acetato de vinilo de la superficie al interior	Aco/Acc		Contenido superficial de vinilpirrolidona (% en peso)	Número de plaquetas depositadas ($4 \cdot 3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)	Eliminación de β_2 MG (ml/min)	Constante de equilibrio (pg/mm ² ppm)
			Superficie interna	Superficie externa		Promedio	Relación para 0,001 o menor				
Ejemplo 13		(1) VA64 al 0,01 % en peso (que pasa únicamente a través del interior de la membrana) (2) VA64 al 0,01 % en peso (que pasa del interior al exterior de la membrana) (3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación γ	0,81	0	289	0,053	1,5 %	15	5	62	676
Ejemplo 14		(1) Acetato de polivinilo al 0,01 % en peso (que pasa únicamente a través del interior de la membrana) (2) Acetato de polivinilo al 0,01 % en peso (que pasa del interior al exterior de la membrana) (3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación γ	9,7	2,7	252	0,707	0 %	0	19	60	⁻²⁾
Ejemplo comparativo 9		(1) Agua (que pasa únicamente a través del interior de la membrana) (2) Agua (que pasa del interior al exterior de la membrana) (3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación γ	0	0	⁻¹⁾	⁻¹⁾	⁻¹⁾	0	>100	59	⁻³⁾

(continuación)

Membrana de fibra hueca de PSf									
Proceso	Contenido de éster de carbono (% at.)		Relación de acetato de vinilo de la superficie al interior	Aco/Acc		Contenido superficial de vinilpirrolidona (% en peso)	Número de plaquetas depositadas ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)	Eliminación de β_2 MG (ml/min)	Constante de equilibrio (pg/mm ² ppm)
	Superficie interna	Superficie externa		Promedio	Relación para 0,001 o menor				
1) No se midió la ATR, debido a que el contenido de éster de carbono de la superficie interna no era mayor que el límite de detección. 2) No se midió, debido a que el acetato de polivinilo era poco soluble en agua. 3) No se midió debido a la ausencia de polímero. Para el contenido de éster de carbono, 0 indica el límite de detección o menor.									

[Tabla 4]

Membrana de fibra hueca de CAPMS										
Solución de reacción	Contenido de éster de carbono (% at.)		Relación de acetato de vinilo de la superficie al interior	Aco/Acc		Contenido superficial de vinilpirrolidona (% en peso)	Número de plaquetas depositadas ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)	Eliminación de β_2 MG (ml/min)	Constante de equilibrio ($\text{pg}/\text{mm}^2 \text{ ppm}$)	
	Superficie interna	Superficie externa		Promedio	Relación para 0,001 o menor					
Ejemplo	1,4	0	263	0,075	0 %	25	7	51	-4)	
Ejemplo comparativo	0	0	- ¹⁾	- ¹⁾	- ¹⁾	25	>100	48	-4)	

1) No se midió la ATR, debido a que el contenido de éster de carbono de la superficie interna no era mayor que el límite de detección.
 4) No se midió el equilibrio de adsorción, debido a que no se llevó a cabo la adsorción de polímero. Para el contenido de éster de carbono, 0 indica el límite de detección o menor.

[Tabla 5]

Experimento de adición al líquido de inyección										
Composición del líquido de inyección	Contenido de éster de carbono (% at.)		Relación de acetato de vinilo de la superficie al interior	Aco/Acc		Contenido superficial de vinilpirrolidona (% en peso)	Número de plaquetas depositadas ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)	Eliminación de β_2 MG (ml/min)	Constante de equilibrio (pg/mm ² ppm)	
	Superficie interna	Superficie externa		Promedio	Relación para 0,001 o menor					
Ejemplo VAG4 al 10 % en peso disuelta en solución de DMAc/agua (63/37)	1,3	0	278	0,072	0 %	33	7	51	- ⁴⁾	
Ejemplo comparativo Solución de DMAc/agua (63/37)	0	0	- ¹⁾	- ¹⁾	- ¹⁾	25	>100	48	- ⁴⁾	

1) No se midió la ATR, debido a que el contenido de éster de carbono de la superficie interna no era mayor que el límite de detección.
 4) No se midió el equilibrio de adsorción, debido a que no se llevó a cabo la adsorción de polímero.
 Para el contenido de éster de carbono, 0 indica el límite de detección o menor.

[Tabla 6]

Membrana de fibra hueca de PAN									
Proceso	Contenido de éster de carbono (% at.)		Relación de acetato de vinilo de la superficie al interior	Aco/Acc		Contenido superficial de vinilpirrolidona (% en peso)	Número de plaquetas depositadas ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)	Eliminación de β_2 MG (ml/min)	Constante de equilibrio (pg/mm ² ppm)
	Superficie interna	Superficie externa		Promedio	Relación para 0,001 o menor				
Ejemplo comparativo 17	0,9	0	56	0,08	0 %	15	5	25	420
	(1) VA64 al 0,1 % en peso (que pasa únicamente a través del interior de la membrana) (2) VA64 al 0,1 % en peso (que pasa del interior al exterior de la membrana) (3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación γ								
Ejemplo comparativo 12	0	0	-1	-1	-1	0	60	23	-4
	(1) Agua (que pasa únicamente a través del interior de la membrana) (2) Agua (que pasa del interior al exterior de la membrana) (3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación γ								
Ejemplo comparativo 13	0	0	-1	-1	-1	25	52	24	220
	(1) PVP al 0,1 % en peso (que pasa únicamente a través del interior de la membrana) (2) PVP al 0,1 % en peso (que pasa del interior al exterior de la membrana) (3) soplado, reemplazo con nitrógeno, radiación γ								

(continuación)

Membrana de fibra hueca de PAN									
Proceso	Contenido de éster de carbono (% at.)		Relación de acetato de vinilo de la superficie al interior	Aco/Acc		Contenido superficial de vinilpirrolidona (% en peso)	Número de plaquetas depositadas ($4,3 \times 10^5 \mu\text{m}^2$)	Eliminación de β_2 MG (ml/min)	Constante de equilibrio (pg/mm ² ppm)
	Superficie interna	Superficie externa		Promedio	Relación para 0,001 o menor				
1) No se midió la ATR, debido a que el contenido de éster de carbono de la superficie interna no era mayor que el límite de detección. 4) No se midió el equilibrio de adsorción, debido a que no se llevó a cabo la adsorción de polímero. Para el contenido de éster de carbono, 0 indica el límite de detección o menor.									

REIVINDICACIONES

1. Una membrana de separación, que comprende una membrana que comprende un polímero, en donde la membrana tiene una capa funcional en un lado de la superficie, la capa funcional tiene una superficie que muestra un porcentaje de área de pico de éster de carbono del 0,1 (% at.) al 10 (% at.) medido mediante espectroscopía electrónica de rayos X (ESCA) de acuerdo con la descripción, la membrana tiene una superficie opuesta respecto de la capa funcional, y la superficie opuesta muestra un área de pico de éster de carbono del 10 (% at.) o menor, medido mediante espectroscopía electrónica de rayos X (ESCA) de acuerdo con la descripción, en donde la membrana de separación es una membrana de fibra hueca,
- 5
- 10 en donde el éster procede de un polímero que contiene grupo éster, en donde el polímero que contiene grupo éster es acetato de polivinilo o un copolímero de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, en donde la membrana se obtiene recubriendo la membrana de separación con un polímero de acetato de polivinilo o un copolímero de acetato de vinilo y vinilpirrolidona en una concentración del 0,001 % en peso al 0,1 % en peso,
- 15
- 20 en donde se usa un polímero hidrófobo como un material de base para la membrana, en donde el polímero hidrófobo se selecciona entre polisulfona, polietersulfona y poliariletersulfona.
2. Una membrana de separación, en donde una superficie de una capa funcional tiene un contenido de éster de carbono mayor que el de una superficie opuesta de la capa funcional.
3. La membrana de separación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la membrana comprende un polímero hidrófobo que tiene una solubilidad de menos de 0,001 g en 100 g de agua a 20 °C.
- 25
4. La membrana de separación de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el polímero hidrófobo que tiene una solubilidad de menos de 0,001 g en 100 g de agua a 20 °C es un polímero a base de polisulfona.
5. La membrana de separación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la membrana comprende un polímero soluble en agua que tiene una solubilidad de 1 g o mayor en 100 g de agua a 20 °C.
- 30
6. Un módulo de membrana de separación, que, como elemento integrado, comprende la membrana de separación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

FIG. 1.

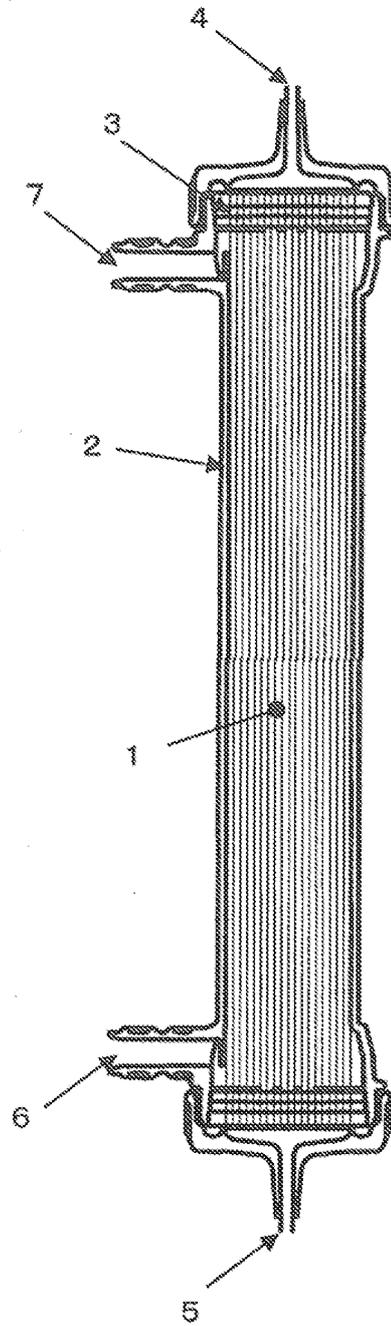


FIG. 2

