



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101994900407672
Data Deposito	07/12/1994
Data Pubblicazione	07/06/1996

Priorità	173.755
Nazione Priorità	US
Data Deposito Priorità	

Priorità	327.622
Nazione Priorità	US
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
B	01	D		

Titolo

MEMBRANA DI FLUORURO DI POLIVINILIDENE

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

"Membrana di fluoruro di polivinilidene"

di: PALL CORPORATION, nazionalità statunitense, 2200 Northern Boulevard, East Hills, New York 11548 (Stati Uniti d'America) 41387

Inventori designati: Peter J. DEGEN, Ioannis P. SIPSAS, Gregory C. RAPISARDA, Joseph GREGG

TO 94A000998

Depositata il: - 7 DIC. 1994

0 94A000998

*** **

DESCRIZIONE

SETTORE TECNICO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda una membrana porosa comprendente fluoruro di polivinilidene, come pure i procedimenti per la preparazione e l'impiego di una tale membrana. la presente membrana inventiva è stata trovata essere particolarmente utile nella filtrazione di soluzioni farmacologiche ed altre, particolarmente per la rimozione di virus da tali soluzioni.

BASI DELL'INVENZIONE

Nella preparazioni di soluzioni che sono intese per la somministrazione agli animali o ad ospiti umani, come soluzioni farmacologiche e soluzioni di mantenimento in vita, è importante che tali soluzioni siano il più possibile prive di sostanze che possono provocare reazioni avverse nell'ospite. Uno di tali contaminanti che è di particolare inte-

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

resse è costituito dai virus. I virus sono la causa di molte delle malattie temute nel mondo come ad esempio poliomielite, epatite e AIDS.

Vari procedimenti fisici e non fisici diversi sono attualmente impiegati per allontanare o disattivare i virus. I procedimenti non fisici impiegati per disattivare i virus includono ad esempio la pastorizzazione con calore e il trattamento chimico. Tuttavia questi procedimenti non influenzano in modo uguale tutti i virus. Inoltre se sono presenti agenti bioterapeutici, anche tali agenti possono essere disattivati. Inoltre gli agenti chimici impiegati nei trattamenti chimici possono avere un effetto deleterio sull'ospite.

Un approccio alternativo comporta un trattamento di separazione fisica. Tali procedimenti impiegano membrane di filtrazione, ad esempio membrane microporose o di ultrafiltrazione, simmetriche o asimmetriche, per allontanare i virus da una soluzione. Tali membrane rimuovono i virus mediante adsorbimento, vagliatura, o una combinazione di adsorbimento e vagliatura. La vagliatura è generalmente preferita rispetto all'adsorbimento a causa del controllo superiore che può essere esercitato sul processo di vagliatura e poichè la vagliatura è meno soggetta a consentire che un virus passi accidentalmente attraverso la membrana di filtrazione.

Quando vengono filtrati i virus, si deve prendere in considerazione la grandezza dei virus di bersaglio allo scopo di scegliere il mezzo di filtrazione adatto. Sebbene i virus non siano tutti della stessa grandezza, i virus sono tipicamente caratterizzati come virus "grandi" o virus "piccoli". Questi grandi virus includono virus di circa 0,08 μm di diametro effettivo e superiori, ad esempio adenovirus, reovirus e virus erpetici. I piccoli virus includono virus che presentano circa 0,025-0,028 μm di diametro effettivo, ad esempio virus dell'epatite, virus della poliomielite e parvovirus.

La vagliatura efficiente dei virus è attualmente limitata dalle membrane disponibili per la filtrazione. Sebbene sia le membrane microporose che di ultrafiltrazione siano state proposte per vagliare i virus, ciascuna di queste membrane è inadeguata sotto vari aspetti. Le membrane microporose sono caratterizzate dall'essere isotropiche e prive di pelle. In altre parole esse presentano una struttura porosa consistente, e la loro capacità di rimuovere le particelle, come ad esempio misurato tramite riduzione del titolo, è dipendente dalla grandezza dei pori e dallo spessore della membrana. La grandezza media più piccola dei pori correntemente disponibile in questo tipo di membrana, è tuttavia solamente circa 0,04 μm , ad esempio Ultipor N66-NDP (Pall Corporation, Glen Cove, New York). Sebbene queste membrane sia-

no capaci di rimuovere i virus relativamente grandi impiegando membrane di spessore ragionevole, esse non possono generalmente rimuovere quelli che ricadono entro la categoria con grandezza inferiore. Fino ad ora non hanno avuto successo i tentativi di preparare una membrana microporosa avente pori inferiori.

Le membrane di ultrafiltrazione sono caratterizzate dall'essere asimmetriche, cioè esse presentano una grandezza dei pori non uniforme attraverso il loro spessore. In modo specifico tali membrane consistono tipicamente di un doppio strato integrale, dove uno strato è uno strato sottile che presenta ciò che è stato chiamato ~~aperture~~ del tipo a fenditura, mentre l'altro strato è una struttura spessa contenente una concentrazione elevata di intrusioni o macrovuoti di tipo a dito. La pelle sottile presenta una grandezza dei pori relativamente piccola, mentre il substrato spesso presenta una grandezza dei pori relativamente grande. E' la pelle, che è integrale con la parte rimanente della membrana, che provvede la membrana con la sua entità di filtrazione. Le membrane di ultrafiltrazione sono generalmente disponibili con un intervallo del diametro dei pori da 0,001 a 0,02 μm .

Idealmente la pelle integrale riveste completamente i macrovuoti del substrato spesso. Tuttavia in pratica la pelle sopra i macrovuoti contiene quasi sempre difetti significativi, come rotture, punte di spillo, ed altri difetti ed

imperfezioni, che rompono lo strato della pelle oppure portano ad insuccesso nell'impiego. Così non può esistere certezza in relazione all'integrità della membrana e alla sua entità di rimozione.

Così sebbene le membrane di ultrafiltrazione siano impiegate nella pratica, le membrane vengono impiegate su base statistica in vista dei difetti di integrità. Cioè poichè solamente una piccola porzione del liquido che viene filtrato passerà attraverso qualsiasi difetto, e poichè solamente una porzione di tutto il liquido che viene filtrato contiene il materiale indesiderabile che si tenta di rimuovere, la probabilità è che solamente una piccola quantità di tale materiale passerà attraverso la membrana. Sebbene ciò possa essere accettabile per alcune applicazioni, esso è inaccettabile per molte altre applicazioni, particolarmente in quelle situazioni nelle quali il liquido filtrato è inteso per la somministrazione ad un soggetto umano o ad un animale, e qualsiasi virus o simili che sono passati attraverso la membrana possono creare un serio problema per la salute del ricevente.

Inoltre la manifattura di membrane accettabili di ultrafiltrazione è difficile, in vista della loro struttura e dei difetti che invariabilmente accompagnano una tale struttura. Fino ad ora non è stata prodotta alcuna membrana di ultrafiltrazione che sia infatti priva da difetti. Inoltre a

causa della pelle estremamente sottile (dell'ordine di pochi micron di spessore) che è responsabile per tutte le caratteristiche di filtrazione di una membrana di ultrafiltrazione, risulta piuttosto difficile replicare su una base consistente membrane di ultrafiltrazione che presentino lo stesso livello di difetti, grandezza dei pori e distribuzione della grandezza dei pori. Inoltre l'integrità e le altre caratteristiche di tali membrane non possono essere facilmente saggiate dopo manifattura e prima dell'impiego reale poichè le procedure tipiche di prova, ad esempio i saggi del "punto di gorgogliamento" e K_v , richiederebbero pressioni in saggio eccessivamente elevate tali da frantumare o altrimenti danneggiare le membrane.

Così rimane una seria necessità per una membrana di filtrazione che sia capace di provvedere una rimozione efficiente e prevedibile di piccole particelle, come virus, da un fluido. Una tale membrana dovrebbe preferibilmente presentare minime caratteristiche di adsorbimento allo scopo di evitare sporco e altri effetti indesiderabili nella filtrazione. Inoltre la membrana di filtrazione dovrebbe essere facilmente riproducibile e saggiabile in relazione all'integrità prima di un uso reale. Sarebbe desiderabile anche un procedimento commercialmente adattabile per preparare una tale membrana. La presente invenzione provvede una tale membrana di filtrazione, come pure i procedimenti col-

legati per la preparazione e l'impiego di una tale membrana. Questi ed altri scopi e vantaggi della presente invenzione, come pure aspetti inventivi addizionali, risulteranno evidenti dalla descrizione dell'invenzione qui riportata.

BREVE SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione provvede una membrana di fluoruro di polivinilidene isotropica, senza pelle, porosa, avente un K_{UF} di almeno circa 15 psi (103 kPa), e preferibilmente inferiore a circa 50 psi (345 kPa), quando saggiata impiegando coppie di liquido aventi una tensione interfacciale di circa 4 dine/cm (4 mN/m). La presente membrana inventiva presenta preferibilmente una riduzione del titolo di almeno circa 10^8 contro il batteriofago T_1 , più preferibilmente contro anche il colifago PR772, ed ancora più preferibilmente contro il batteriofago PP7. La presente membrana inventiva può avere uno spessore di circa 20 mil (500 μ m) o meno ed anche tanto bassa quanto 5 mil (125 μ m) o meno.

la presente invenzione provvede anche un procedimento per la preparazione di una tale membrana provvedendo una soluzione di colata comprendente fluoruro di polivinilidene ed un suo solvente, il riscaldamento della soluzione di colata ad una temperatura uniforme da circa 57°C a circa 60°C, lo spargimento della soluzione di colata su un substrato per formare un film, il raffreddamento del film in un bagno di raffreddamento così da formare una membrana porosa, ed il

lavaggio e l'essiccamento della membrana porosa.

BREVE DESCRIZIONE DELLE TAVOLE DI DISEGNO

Le figure 1A e 1B sono microfotografie elettroniche di scansione di una membrana di fluoruro di polivinilidene della presente invenzione prese ad un ingrandimento di 500X (figura 1A) e ad un ingrandimento di 5,0KX (figura 1B).

Le figure 2A e 2B sono microfotografie elettroniche di scansione della sommità (figura 2A) e del fondo (figura 2B) di una membrana in fluoruro di polivinilidene della presente invenzione prese ad un ingrandimento di 10,1 KX.

La figura 3 è un grafico che riporta la soluzione tra la temperatura della soluzione di colata ($^{\circ}\text{C}$) e K_{UF} (psi e kPa) della membrana risultante.

La figura 4 è un grafico che riporta una curva che mostra la relazione tra la caduta di pressione attraverso la membrana (ΔP) divisa per lo spessore della membrana (pollici Hg/mil e cm Hg/ μm ; scala logaritmica) e K_{UF} (psi e kPa) della membrana.

DESCRIZIONE DELLE ATTUAZIONI PREFERITE

La presente invenzione provvede una nuova membrana porosa isotropica e priva di pelle, avente una regolazione dei pori che è inferiore a quanto è stato precedentemente realizzato con tali membrane. Le caratteristiche di grandezza dei pori della presente membrana inventiva possono essere caratterizzate in termini di K_{UF} come pure di riduzione del

titolo.

In modo specifico la presente invenzione provvede una membrana in fluoruro di polivinilidene isotropica, priva di pelle e porosa, avente un K_{UF} di almeno circa 15 psi (103 kPa), preferibilmente almeno circa 17 psi (117 kPa), e nella forma più preferita almeno circa 20 psi (138 kPa), quando saggiata impiegando coppie di liquidi aventi una tensione interfacciale di circa 4 dine/cm (4 mN/m). La presente membrana inventiva avrà tipicamente un K_{UF} inferiore a circa 50 psi (345 kPa), ad esempio da circa 15 psi (103 kPa) a circa 50 psi (345 kPa), e avrà più generalmente un K_{UF} inferiore a circa 40 psi (276 kPa), ad esempio da circa 17 psi (117 kPa) a circa 40 psi (276 kPa), quando saggiata impiegando coppie di liquidi aventi una tensione interfacciale di circa 4 dine/cm (4 mN/m). Ancora più generalmente la presente membrana inventiva avrà un K_{UF} inferiore a circa 30 psi (207 kPa), ad esempio da circa 18 psi (124 kPa) a circa 30 psi (207 kPa), quando saggiata impiegando coppie di liquidi aventi una tensione interfacciale di circa 4 dine/cm (4 mN/m).

La presente membrana inventiva può inoltre essere caratterizzata dalla sua riduzione del titolo contro vari fagi. La presente membrana inventiva presenta preferibilmente una riduzione del titolo di almeno circa 10^8 contro il batteriofago T_1 , più preferibilmente anche contro il colifago

inferiore PR772, e nella forma più preferita anche contro il batteriofago ancora inferiore PP7. La riduzione del titolo di una membrana particolare della presente invenzione è completamente prevedibile sulla base di K_{UF} e dello spessore della membrana. Inoltre la riduzione del titolo può essere controllata entro confini relativamente stretti, evidenziando una stretta distribuzione della grandezza dei pori. Ad esempio la presente membrana inventiva può avere una riduzione del titolo di almeno circa 10^8 contro il batteriofago T_1 , o anche contro il colifago PR772, mentre presenta una riduzione del titolo di circa 10^2 o meno contro PP77.

La presente membrana inventiva può essere preparata così da presentare qualsiasi spessore adatto e può essere stratificata così da ottenere uno spessore desiderato. Generalmente la presente membrana inventiva avrà uno spessore da circa 20 mil (500 μm) o meno, preferibilmente circa 10 mil (250 μm) o meno, e nella forma più preferita circa 5 mil (125 μm) o meno. Per la massima parte delle applicazioni, la presente membrana inventiva può avere uno spessore di circa 3 mil (75 μm) fino a circa 5 mil (125 μm). La presente membrana inventiva può essere di questi vari spessori e sarà ancora caratterizzata dai valori sopra riportati di K_{UF} e/o riduzione del titolo. Così sebbene la membrana della presente invenzione possa essere preparata in modo tale da essere alquanto sottile, ad esempio circa 1-5 mil (25-125 μm) di

spessore o anche tanto sottile quanto 1-3 mil (25-75 μ m) di spessore, la presente membrana inventiva può ancora provvedere una riduzione eccellente del titolo contro i virus.

Poichè la presente membrana inventiva è isotropica, essa presenta una struttura sostanzialmente uniforme e di pori simmetrici. Membrane rappresentative della presente invenzione sono mostrate nelle microfotografie elettroniche di scansione delle figure 1A (500X) e 1B 5,00KX), che riportano la struttura fine ed uniforme dei pori della membrana, e nelle microfotografie elettroniche di scansione delle figure 2A e 2B (entrambe 10,1KX), che riportano viste alla sommità ed al fondo della stessa membrana. Inoltre la natura isotropica del presente mezzo inventivo è illustrata tramite il grafico della linea retta della figura 4. Tale figura riporta un grafico della caduta di pressione nella membrana (ΔP) indipendente dallo spessore della membrana (pollici Hg/mil e cm Hg/mil) su una scala logaritmica in funzione di K_{UF} (psi e kPa) della membrana. La risultante curva a linea retta è indicativa di una membrana isotropica.

Determinazione di K_{UF}

I metodi di saggio noti come metodi di saggio del "punto di gorgogliamento" (ASTM F316-86) e K_L (Brevetto U.S. 4.340.479) sono stati impiegati in passato per valutare le caratteristiche della grandezza dei pori delle membrane microporose. Sebbene questi metodi di saggio, particolarmente

il metodo di saggio di K_L , possano essere impiegati per valutare la presente membrana inventiva, tali saggi richiedono alte pressioni in combinazione con membrane di pori molto piccoli, che possono provocare problemi di affidabilità. Così la presente membrana inventiva è preferibilmente caratterizzata tramite l'impiego del metodo di saggio di K_{UF} che è stato sviluppato da Pall Corporation per provvedere mezzi per più affidabilmente valutare la grandezza dei pori e l'integrità di membrana per le membrane con regolazione dei pori molto piccola.

Il metodo di saggio di K_{UF} è descritto nella domanda di brevetto U.S. Numero di Serie 07/882.473, depositata il 13 maggio 1992. In accordo con il metodo di saggio di K_{UF} , la membrana da saggiare viene dapprima bagnata a fondo in un liquido bagnante che è capace di bagnare completamente la membrana. Un liquido di spostamento, che è immiscibile con il liquido bagnante impiegato per bagnare la membrana ma che presenta una tensione interfacciale bassa e stabile, viene posto a contatto con il lato a monte della membrana bagnata. La pressione viene quindi applicata incrementalmente al liquido di spostamento, ed il flusso del liquido di spostamento attraverso la membrana viene misurato quale funzione della pressione applicata. Il liquido di spostamento dovrebbe essere stabile ma non miscibile con il liquido bagnante, e la tensione interfacciale tra i due liquidi dovrebbe essere

circa 10 dine/cm (10 mN/m) o meno. Il controllo della tensione interfacciale a meno di 10 dine/cm (10 mN/m) consente che il fluido di spostamento sia ottenuto a pressioni molto inferiori rispetto ad un saggio simile normalmente effettuato con un' interfaccia acqua/aria (cioè nei metodi per il saggio di K_L o del punto di gorgogliamento). Inoltre è importante che la tensione interfacciale tra i due liquidi rimanga costante durante la procedura del saggio. Un diagramma della velocità di flusso del liquido di spostamento, per area unitaria della membrana, attraverso la membrana può essere preparato quale funzione della pressione applicata, e può essere tracciata una linea retta attraverso la parte scoscesa della curva risultante, impiegando l'analisi di regressione, che intersecherà l'asse orizzontale ad un dato valore della pressione. Questo punto di intersezione è ritenuto essere il valore di K_{UF} ed è collegato direttamente con la grandezza dei pori della membrana. Poichè non esiste alcun flusso diffusivo attraverso una membrana che è priva di difetti, la velocità di flusso del liquido di spostamento attraverso la membrana prima del valore di K_{UF} è zero, cioè una linea piatta nel diagramma tipico della velocità di flusso in funzione della pressione.

I valori di K_{UF} qui riportati sono stati determinati impiegando coppie di liquidi aventi una tensione interfacciale di circa 4 dine/cm (4 mN/m). In particolare i valori

di K_{UF} qui riportati sono stati determinati impiegando n-pentanolio, saturato con acqua, quale liquido bagnante, ed acqua, saturata con n-pentanolio, quale liquido di spostamento. Le fasi immiscibili sono mutuamente saturate per assicurare che la tensione interfacciale tra i liquidi che è di circa 4,4 dine/cm (4,4 mN/m) alla temperatura ambiente, non vari in seguito a dissoluzione di una fase nell'altra. Altri fattori come la pressione dovrebbero rimanere ancora relativamente costanti durante la procedura di saggio, in modo da evitare variazioni significative nella tensione interfacciale tra i liquidi immiscibili durante il saggio. Sebbene altre coppie di liquidi possano essere impiegate per determinare K_{UF} , come ad esempio n-butanolo ed acqua, n-pentanolio ed acqua furono qui impiegate poichè i valori di K_{UF} ottenuti erano in un intervallo adatto per la misura e poichè le alte solubilità mutue di n-pentanolio ed acqua assicuravano che se avveniva un adsorbimento selettivo di uno dei componenti da parte della membrana, allora tale adsorbimento avrebbe un piccolo effetto o nessun effetto sul valore ottenuto di K_{UF} . Altri sistemi alcool/acqua includono ad esempio n-ottanolio/acqua e n-esanolio/acqua, ed altre coppie di liquidi non basati su alcoli, potrebbero ovviamente essere similmente impiegate per la determinazione di K_{UF} .

Le tensioni interfacciali di vari liquidi organici che formano un confine di fase con acqua come riportato nel te-

sto Interfacial Phenomena, 2nd ed., di J. T. Davies e E. K. Rideal (1963), sono qui di seguito riportate unitamente alle solubilità dei vari composti in acqua, come riportato in Chemical Rubber Handbook (CRC), 1970 ed.

Composto	Tensione Superficiale Interfacciale (dine/cm o mN/m)	Temp. (°C)	Solubilità (g/100 g H ₂ O)
Etere etilico	10,7	20	7,5
n-oottanolo	8,5	20	0,054
n-esanolo	6,8	25	
		20	0,6
anilina	5,85	20	
n-pentanolò	4,4	25	
		22	2,7
acetato di etile	2,9	30	
		15	8,5
isobutanolò	2,1	20	
		15	10,0
n-butanolo	1,8	25	
	1,6	20	
		15	9,0

Sebbene nella tabella qui sopra siano stati riportati solamente liquidi organici ed acqua, il metodo di saggio di K_{UF} , come precedentemente indicato, può essere effettuato impiegando qualsiasi coppia di liquidi immiscibili.

In accordo con il metodo di saggio di K_{UF} , il liquido bagnante può essere un singolo composto liquido, come n-ottanolo, ed il liquido di spostamento può ancora essere un composto singolo, come acqua, che è sostanzialmente insolubile in n-ottanolo. Alternativamente il liquido bagnante può essere una miscela in equilibrio comprendente un primo composto liquido, come n-pentanolio, che è saturato con un secondo composto liquido, come acqua. Il secondo composto liquido, saturato con il primo, viene quindi impiegato quale liquido di spostamento. Per quanto riguarda l'una o l'altra attuazione, è importante che la tensione interfacciale tra i due liquidi rimanga relativamente costante mentre viene effettuato il saggio. E' così raccomandato che le fasi siano composizionalmente stabili, cioè quando le fasi sono in contatto nessun flusso netto di un fluido o l'altro avviene attraverso l'interfaccia. Così non esiste alcuna variazione sostanziale nella solubilità del liquido di spostamento nel liquido bagnante che, se presente, potrebbe influenzare i risultati.

Nella pratica il saggio K_{UF} viene usualmente condotto con ciascuna delle fasi immiscibili saturata con il fluido nel quale esso è in contatto intimo. Ad esempio la solubilità di n-pentanolio in acqua è 2,7 g per 100 g di acqua a 22°C. Poiché un po' di n-pentanolio si discioglierà in acqua, è preferito che la fase acquosa sia saturata con

n-pentanol. Similmente con la fase di n-pentanol, è preferito che esso sia saturato con acqua. Fasi mutuamente saturate sono facilmente ottenute scuotendo una miscela contenente quantità sufficienti di ciascuno dei fluidi assieme in un contenitore o in un imbuto di separazione. Nei saggi e negli esempi qui descritti, la fase organica veniva in ciascun caso impiegata per bagnare la membrana. Costituisce un'ovvia estensione del metodo invertire i fluidi, cioè bagnare la membrana con la fase acquosa e pressurizzare il lato a monte della membrana con la fase organica.

I valori assoluti di K_{UF} varieranno ovviamente in dipendenza del particolare sistema alcool/acqua, sebbene i valori ottenuti impiegando altri sistemi alcool/acqua possano essere generalmente collegati ai valori di K_{UF} del sistema n-pentanol/acqua attraverso l'uso del rapporto delle loro rispettive tensioni interfacciali. Ad esempio un valore di K_{UF} di circa 45 psi (310 kPa) nel sistema n-pentanol/acqua è equivalente ad un valore di K_{UF} di circa 18 psi (124 kPa) nel sistema n-butanolo/acqua (cioè 45 psi (o 310 kPa) $\times$ 1,8/4,4).

Riduzione del titolo

La riduzione del titolo ha riferimento alla capacità di una particolare membrana di rimuovere una data particella da un fluido. Come tale la riduzione del titolo costituisce una misura standard della capacità di una membrana di rimuov-

vere gli organismi biologici, come batteri e virus. Sebbene qualsiasi particella adatta possa essere impiegata per determinare la riduzione del titolo, la riduzione del titolo della presente membrana inventiva fu valutata utilizzando la membrana con i batteriofagi T_1 e PP7 (generalmente una miscela 50:50 dei due batteriofagi ad un livello di 10^9 - 10^{10} batteriofagi/ml) in un tampone fosfato gel. Agli scopi di valutazione qui riportati, E. coli ATCC # 11303 era la sorgente del fago T_1 e P. aeruginosa ATCC # 15612 era la sorgente del fago PP7. In aggiunta ai batteriofagi T_1 e PP7, la presente membrana inventiva veniva saggiata anche contro il colifago PR772. La sorgente del fago PR772 a scopi di valutazione qui riportata era Prof. H.W. Ackerman, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Laval University, Quebec, Canada.

La riduzione del titolo di una membrana è definita come il rapporto tra il fago contenuto nell'affluente e quello ottenuto nell'effluente. Poiché la grandezza del fago T_1 è circa $0,078 \mu m$, la grandezza del fago PR772 è circa $0,053 \mu m$, e la grandezza del fago PP7 è circa $0,027 \mu m$, questi fagi provvedono eccellenti modelli per valutare l'efficienza della rimozione di una membrana riguardo ai virus più grandi, con grandezze intermedia e inferiori. Una membrana è generalmente considerata avere una capacità di rimozione "assoluta" riguardo ad una particella particolare, ad esempio

il fago T_1 rappresentativo dei virus più grandi, quando essa ha una riduzione del titolo di almeno 10^8 e preferibilmente almeno 10^{10} , contro tale particella. Ovviamente la capacità assoluta di rimozione di una membrana rispetto ai fagi PR772 o PP7 confermerà la capacità assoluta di rimozione di tale membrana rispetto ai virus più grandi.

Poiché questi organismi biologici sono capaci di una rapida replicazione, essi consentono una facile determinazione nelle quantità più minute nel filtrato di una soluzione in saggio. Così l'incapacità di determinare qualsiasi quantità di un particolare organismo in tale modello biologico del filtrato di una soluzione in saggio è una conferma eccellente del fatto che la membrana particolare realmente preveniva che tutto l'organismo biologico nel liquido in prova passasse attraverso la membrana. Inoltre poiché la quantità di virus trovati quali contaminanti nella massima parte dei processi commerciali raramente supera circa $10^4/\text{ml}$, la capacità della presente membrana inventiva di avere una riduzione del titolo di 10^8 o più, può provvedere una certezza quasi assoluta di rimozione di tutti i virus da un'ampia varietà di liquidi, particolarmente quelli coinvolti in trattamenti commerciali, ad esempio nella produzione farmaceutica.

La riduzione del titolo è una funzione del valore di K_{UF} di una membrana e dello spessore della membrana. Poiché

LEONARD B. FINE, S.P.A.

La caduta di pressione attraverso una membrana è piuttosto importante nell'impiego di tali membrane a scopi di filtrazione. La presente membrana inventiva provvede vantaggiosamente la riduzione desiderata del titolo contro un certo particolato con una soddisfacente caduta di pressione (ΔP) attraverso la membrana. Le cadute di pressione qui riportate furono calcolate impiegando tecniche convenzionali, come descritto nel brevetto U.S. 4.340.479, e tutti i valori di caduta di pressione qui riportati (pollici Hg (cm Hg) o psi (kPa)) erano determinati ad una velocità costante di flusso dell'aria di 2 piedi/minuto (61 cm/minuto).

Le membrane della presente invenzione sono preparate da fluoruro di polivinilidene (PVDF) impiegando la procedura di colata ad umido descritta nel brevetto U.S. 4.340.479 in combinazione con i particolari vincoli di temperatura qui

discussi. Si può impiegare qualsiasi fluoruro di polivinilidene adatto come le resine Kynar^(R) 761 e 761 PVDF. Il fluoruro di polivinilidene avrà tipicamente un peso molecolare di almeno 5.000 dalton, preferibilmente un peso molecolare di almeno circa 10.000 dalton.

Il presente metodo inventivo di preparazione delle membrane qui descritte comprende il provvedere una soluzione di colata comprendente fluoruro di polivinilidene ed un suo solvente, il riscaldamento della soluzione di colata ad una temperatura uniforme da circa 57°C a circa 60°C, la stesura della soluzione di colata su un substrato per formare un film, il raffreddamento del film in un bagno di raffreddamento così da formare una membrana porosa, ed il lavaggio e l'essiccamento della membrana porosa. La temperatura della soluzione di colata è direttamente collegata al K_{UF} della membrana risultante, come illustrato nel grafico della figura 3 che contiene una curva diagrammata della temperatura della soluzione di colata (°C) in funzione del K_{UF} della membrana risultante (psi e kPa). Ad esempio una temperatura della soluzione di colata di circa 58°C risulterà nella formazione di una membrana avente un K_{UF} di circa 31 psi (214 kPa), mentre una temperatura della soluzione di colata di circa 60°C risulterà nella formazione di una membrana avente un K_{UF} di circa 17 psi (117 kPa).

E' stato sorprendentemente scoperto che la temperatura

alla quale la soluzione di colata del fluoruro di polivinilidene è mantenuta, è piuttosto critica nella preparazione della presente membrana inventiva. Grande attenzione deve essere esercitata per fare in modo che la temperatura della soluzione di colata sia uniforme, cioè ad una particolare temperatura $\pm 0,01^{\circ}\text{C}$, così da assicurare l'uniformità sostanziale della struttura dei pori entro la membrana. Inoltre, sebbene non si intenda legarsi a qualsiasi particolare teoria che sta alla base della presente invenzione, appare che la soluzione di colata presenta almeno una memoria a breve termine, in modo tale che è difficile preparare la presente membrana inventiva con un valore desiderato di K_{UF} se la temperatura della soluzione di colata ha superato significativamente circa 60°C a qualsiasi tempo durante la lavorazione della soluzione di colata, anche se la temperatura viene successivamente abbassata al disotto di circa 60°C . Una spiegazione possibile per questo effetto evidente è che, sebbene una singola temperatura possa essere riportata per la soluzione di colata, la temperatura riportata è realmente una media di un intervallo (o distribuzione) di temperature entro la soluzione di colata in modo tale che una porzione significativa della soluzione di colata può essere realmente ben al disopra della temperatura riportata. Ciò può spiegare il particolare successo nella preparazione di membrane adatte, tramite l'impiego delle tecniche preferite nel presente

procedimento inventivo, che comporta l'approccio alla temperatura desiderata della soluzione di colata con dispositivi di riscaldamento di precisione sempre più elevata (ciò che provvede efficientemente non solamente una temperatura uniforme per la soluzione di colata, ma riduce anche in modo significativo la possibilità che una qualche porzione della soluzione di colata superi in modo significativo circa 60°C, e più preferibilmente la temperatura finale desiderata della soluzione di colata, a qualsiasi dato stadio del processo di riscaldamento).

Sebbene il presente procedimento inventivo possa essere effettuato in una varietà di modi adatti, una attuazione preferita del presente procedimento inventivo inizia con la formazione di una soluzione consistente di fluoruro di polivinilidene in forma di polveri, un solvente per la resina, vantaggiosamente dimetilacetammide, ed un non solvente, vantaggiosamente isopropanolo. La soluzione comprende da circa 10 a circa 20% in peso, e vantaggiosamente da circa 15 a circa 17% in peso, di fluoruro di polivinilidene. Il bilancio della soluzione comprende il solvente e non solvente in un rapporto ponderale variabile da circa 90:10 a circa 70:30, preferibilmente circa 80:20.

La temperatura della soluzione del polimero viene quindi innalzata alla temperatura desiderata della soluzione di colata. Piccole quantità di polimero possono essere effi-

cientemente manipolate a temperature uniformi in un procedimento ad uno stadio, ad esempio poche centinaia di grammi di polimero in una soluzione da un litro possono essere uniformemente riscaldati in una vasca agitata con la girante che agita ad alti rpm. Con quantità superiori, particolarmente con quantità di produzioni commerciali, non è pratico l'impiego di un procedimento di riscaldamento ad uno stadio come una vasca incamiciata, date le significative variazioni di temperatura nella soluzione di colata che devono essere evitate per preparare in modo soddisfacente la membrana della presente invenzione.

Pertanto per quanto riguarda le quantità superiori, la temperatura della soluzione di colata viene preferibilmente innalzata a stadi così da controllare con cura l'uniformità della temperatura mentre viene minimizzato il tempo richiesto per innalzare la temperatura. A ciascun stadio successivo, la temperatura viene innalzata e portata più vicina alla temperatura di colata necessaria per preparare una membrana con il valore desiderato di K_{UF} , ma in maniera che assicura una uniformità superiore (cioè una distribuzione più stretta della temperatura) così da assicurare che la soluzione di colata non superi la temperatura di colata desiderata.

In particolare una quantità superiore di fluoruro di polilvinilidene può essere posta in un recipiente termostaticamente controllato e dispersa in una miscela adatta di

solvente e non solvente. Durante la miscelazione della soluzione di colata, la temperatura del recipiente viene mantenuta ad una temperatura che consente che i contenuti raggiungano una temperatura da circa 47°C a circa 51°C, che è ben inferiore alla temperatura desiderata della soluzione di colata. Questa temperatura media è scelta in modo tale da assicurare che nessuna porzione significativa della soluzione superi la temperatura desiderata della soluzione di colata da circa 57°C a circa 60°C. I componenti dovrebbero rimanere nel recipiente finchè il fluoruro di polivinilidene è disciolto, e la soluzione risultante è riscaldata uniformemente con tale equipaggiamento, ad esempio per circa 16 ore o simili.

La soluzione di colata viene quindi preferibilmente trasportata attraverso uno scambiatore di calore per innalzare la sua temperatura a circa 52°C e quindi fatta passare attraverso un miscelatore in linea (o altro dispositivo adatto di riscaldamento ad alta precisione) che innalza la temperatura della soluzione di colata alla soluzione di colata uniforme e desiderata da circa 57°C a circa 60°C $\pm$ 0,01°C. L'uniformità della temperatura è veramente importante per l'uniformità della struttura dei pori entro la membrana risultante.

Dopo che la soluzione di colata è riscaldata nel miscelatore in linea, e prima della stesura della soluzione di

colata (cioè colaggio) su un substrato, la viscosità della soluzione di colata tipicamente sarà aumentata mediante passaggio della soluzione di colata attraverso un livellatore di viscosità, ad esempio un altro scambiatore di calore che abbassa la temperatura della soluzione di colata a circa 35°C o simili. La soluzione di colata viene quindi stesa su un substrato adatto, ad esempio mylar, raffreddata per esposizione ad un bagno di raffreddamento adatto, ad esempio una soluzione acquosa di dimetilacetammide ed isopropanolo, e lavata ad esempio con acqua deionizzata, tramite tecniche convenzionali così da formare la presente membrana inventiva.

Dopo completamento del lavaggio, la membrana umida viene raccolta ed essiccata. Sebbene l'essiccamento possa essere condotto tramite qualsiasi mezzo adatto, ad esempio tramite calore in un forno, è stato scoperto che l'essiccamento per applicazione diretta del calore, come in un forno, risulta in un incremento indesiderabile della grandezza dei pori nella membrana risultante. Ciò è stato tuttavia superato per applicazione di energia di microonde alla membrana allo scopo di effettuare l'essiccamento della membrana. Le microonde aventi una frequenza di circa 24 MHz sono preferibilmente impiegate allo scopo, sebbene può essere impiegata qualsiasi frequenza fino al punto in cui la grandezza dei pori o il valore di K_{UF} della membrana non sono indebitamen-

te influenzati.

Trattamento termico

La risultante membrana in fluoruro di polivinilidene può essere sottoposta a trattamento termico o ricotta, se desiderato, per migliorare le sue caratteristiche. In particolare la presente membrana inventiva può essere riscaldata in condizioni tali da migliorare la resistenza e la successiva idrofilizzazione della membrana.

Preferibilmente la presente membrana inventiva è riscaldata ad una temperatura di almeno circa 80°C per un tempo sufficiente ad ottenere uno stato tale che, quando successivamente idrofilizzata, la risultante membrana idrofilizzata presenta caratteristiche idrofile sostanzialmente uniformi. Ovviamente la presente membrana inventiva non dovrebbe essere riscaldata ad una temperatura così elevata che la membrana diventa soffice e si deforma, sia sotto il suo peso oppure in seguito a tensione da qualsiasi mezzo meccanico tramite il quale la membrana è sostenuta durante il processo di riscaldamento. Tipicamente il limite superiore di temperatura sarà circa 160°C. La quantità di tempo di riscaldamento varierà con la temperatura di riscaldamento e la natura della membrana che viene riscaldata. Ad esempio piccoli pezzi di membrana in forma di foglio piatto che sono in contatto diretto con una superficie ad alta temperatura possono richiedere una esposizione solamente breve, ad esempio

meno di un minuto, per il riscaldamento, mentre una membrana arrotolata di varie centinaia di piedi lineari può richiedere molte ore di riscaldamento a bassa temperatura affinché la membrana raggiunga una temperatura di equilibrio adatta. Nella forma più preferita la presente membrana inventiva viene riscaldata ad una temperatura di circa 120°C per circa 24-72 ore, specialmente per circa 48 ore.

Il trattamento termico della presente membrana inventiva può essere effettuato senza che la membrana sia vincolata; tuttavia la membrana è preferibilmente dimensionalmente vincolata durante il trattamento termico così da minimizzare o evitare variazioni dimensionali nella membrana, ad esempio contrazione. Si può impiegare qualsiasi mezzo adatto per vincolare dimensionalmente la membrana. Ad esempio la membrana può essere disposta in un telaio oppure può essere avvolta su un nucleo o cilindro, preferibilmente con materiale interfogliato, come un materiale fibroso non tessuto, per evitare il contatto tra strato e strato della membrana. Nella forma più preferita, la presente membrana inventiva viene riscaldata sotto forma di rotolo interfogliata con materiale fibroso non tessuto di poliestere.

Il trattamento termico delle membrane di fluoruro di polivinilidene è più completamente descritto nei brevetti U.S. 5.196.508 e 5.198.505. Questi brevetti descrivono anche i miglioramenti delle modifiche superficiali che possono es-

sere ottenute mediante trattamento termico di membrane in fluoruro di polivinilidene.

Modifica superficiale

La risultante membrana in fluoruro di polivinilidene è idrofoba e presenta una tendenza significativa ad adsorbire proteine e simili, che possono essere presenti nel liquido da filtrare. Queste caratteristiche sono indesiderabili fino al punto in cui esse contribuiscono ad una caduta di pressione superiore attraverso la membrana e possono risultare infine nello sporcamento prematuro della membrana e/o, in alcuni casi, nella formazione di uno strato secondario di vagliatura sulla superficie della membrana. Quale risultato, la presente membrana inventiva viene di preferenza modificata superficialmente per renderla idrofila (cioè avente una tensione superficiale critica di bagnatura (CWST) di almeno circa 72 dine/cm (72 mN/m) come determinato tramite il saggio CWST descritto nel brevetto U.S. 4.880.548) e meno sensibile all'adsorbimento della proteina e allo sporcamento.

Tale modifica superficiale della presente membrana inventiva può essere effettuata in qualsiasi maniera adatta e viene preferibilmente realizzata polimerizzando per graffaggio un monomero adatto sulla superficie della membrana. Esempi preferiti di tali monomeri includono monomeri acrilici o metacrilici aventi gruppi funzionali alcolici, come ad esempio idrossietilacrilato, idrossietilmetacrilato, idros-

sipropilacrilato, idrossipropilmetacrilato e combinazioni relative, particolarmente idrossipropilacrilato e/o idrossietilmetacrilato. Questi monomeri possono essere combinati con piccole quantità di monomeri acrilici aventi nessun gruppo funzionale alcolico, come metilmetacrilato, come descritto nel brevetto U.S. 5.019.260.

Qualsiasi mezzo adatto può essere impiegato per polimerizzare i monomeri adatti sulle membrane della presente invenzione. Il graffaggio con radiazione costituisce la tecnica preferita per ottenere un tale risultato. La sorgente della radiazione può essere da isotopi radioattivi come cobalto 60, stronzio 90, e cesio 137, oppure da macchine simili alle macchine per raggi X, acceleratori di elettroni e un equipaggiamento ultravioletto. Tuttavia preferibilmente la radiazione è sotto forma di una radiazione a fascio di elettroni. E' stato trovato che, impiegando questa forma di radiazione, può essere provvista una distribuzione molto uniforme della radiazione. Ciò a sua volta risulta in un prodotto finale che è graffato più uniformemente in confronto a quelle membrane che sono graffate impiegando altre sorgenti di radiazione, ad esempio cobalto 60.

Il graffaggio sarà tipicamente ottenuto irradiando la membrana e quindi esponendola ad una soluzione adatta del monomero, oppure irradiando la membrana mentre essa è esposta ad una soluzione adatta del monomero. Indipendentemente

dalla procedura impiegata, il graffaggio dovrebbe essere condotto in assenza di ossigeno, ad esempio in atmosfera di azoto, in quanto l'ossigeno reagirà con i siti reattivi creati per esposizione alla radiazione abbassando così il numero di siti disponibili per il legame desiderato al polimero. Se la membrana viene irradiata prima dell'immersione nella soluzione del monomero, la membrana dovrebbe contattare la soluzione del monomero il più rapidamente possibile per evitare le reazioni indesiderate e risultanti dalla perdita di siti reattivi per il legame del polimero alla superficie della membrana. La soluzione del monomero può comprendere qualsiasi concentrazione adatta del monomero da polimerizzare per graffaggio, tipicamente 1-10% in volume di monomero in un sistema solvente, generalmente acqua da sola o con un alcool adatto come alcool t-butilico. La soluzione monomerica preferita nel contesto della presente invenzione è 4% in volume di idrossipropilacrilato, 25% in volume di alcool t-butilico e 71% in volume di acqua deionizzata. I dettagli ed i parametri del graffaggio del polimero della membrana sono ben noti nella tecnica.

Sebbene la polimerizzazione per graffaggio possa essere effettuata in assenza di agente di reticolazione, è preferito che tali agenti siano impiegati, particolarmente quando i monomeri acrilato sopra menzionati sono polimerizzati per graffaggio sulla superficie della membrana. Si può

impiegare qualsiasi agente reticolante adatto nel contesto della presente invenzione. Agenti reticolanti adatti includono di- o poli-acrilati e metacrilati di dioli e polioli, particolarmente dioli alifatici lineari o ramificati come glicole etilenico, glicole 1,2-propilenico, glicole dietilenico, glicole dipropilenico, glicole dipentilenico, glicole polietilenico, glicole polipropilenico, glicole politetrametilene-ossido, e poli(etilenossido-copropilene-ossido)glicole, come pure acrilati di trioli come trimetilolpropano triacrilato. Esempi di altri monomeri reticolanti che possono essere impiegati nella presente invenzione includono allili, maleimmidi, acidi bicarbossilici insaturi, composti vinilici aromatici, polibutadieni e esteri dell'acido trimellitico. Altri agenti reticolanti adatti sono descritti nei brevetti U.S. 4.440.896, 4.753.988, 4.788.055, e 4.801.766.

I polietilen glicoli dimetacrilati nei quali il peso molecolare del glicole polietilenico varia da circa 200 a circa 600, sono agenti reticolanti preferiti nel contesto della presente invenzione. Glicole polietilenico 600 dimetacrilato, specialmente in combinazione con un graffaggio con radiazione di idrossipropilacrilato sulla superficie della membrana, costituisce l'agente reticolante più preferito.

L'agente reticolante può essere utilizzato in qualsia-

si quantità adatta. Tipicamente l'agente reticolante sarà aggiunto alla soluzione di graffaggio in quantità da circa 0,025% in volume a circa 5% in volume, più tipicamente in quantità da circa 0,05% in volume a circa 2% in volume. Così ad esempio una soluzione monomerica contenente 4% in volume di idrossipropilacrilato in acqua e alcool t-butilico contiene preferibilmente circa 0,5% in volume di glicole polietilenico 600 dimetacrilato quale agente reticolante.

Impieghi illustrativi

La presente membrana inventiva può essere impiegata in qualsiasi applicazione adatta, comprese molte applicazioni nelle quali sono attualmente impiegate le membrane di ultrafiltrazione. In vista dell'eccellente riduzione del titolo della membrana contro i virus e particolati di grandezza simile, la presente membrana inventiva presenta una utilità particolare nella filtrazione di liquidi farmacologici e simili, sebbene la presente membrana inventiva possa essere impiegata per filtrare qualsiasi fluido adatto.

In accordo con ciò la presente invenzione provvede un procedimento di filtrazione di fluidi che comprende il passaggio di un fluido attraverso la presente membrana inventiva, particolarmente una membrana in fluoruro di polivinilidene, isotropica, priva di pelle e porosa, avente un K_{UF} di almeno circa 15 psi (103 kPa) quando saggiato impiegando una coppia di liquidi aventi una tensione interfacciale di circa

4 dine/cm (4mN/m) e/o avente una riduzione del titolo di almeno circa 10^8 contro il batteriofago T_1 . Il fluido da far passare attraverso la presente membrana inventiva può comprendere virus, ad esempio superiori a 10^2 /ml o anche 10^4 /ml, prima di essere fatti passare attraverso la membrana, detti virus potendo essere rimossi dal fluido in modo tale che il fluido comprende meno di 10^2 /ml o anche nessun virus dopo essere passato attraverso la membrana. Così la presente membrana inventiva può essere impiegata per trattare fluidi per ridurre o rimuovere i virus ivi presenti e può ancora essere impiegata per recuperare e concentrare i virus dai fluidi per l'identificazione virale, il saggio e simili.

La capacità della presente membrana inventiva di essere saggiata per l'integrità con relativa facilità, e di essere consistentemente preparata su base commerciale, consente che la presente membrana inventiva provveda una entità prevedibile di rimozione per date sostanze. Inoltre le eccellenti caratteristiche di rimozione della presente membrana inventiva sono ottenute ad una caduta ragionevole di pressione attraverso la membrana. Così fino al punto in cui la presente membrana inventiva può essere impiegata in applicazioni nelle quali sono attualmente utilizzate le membrane di ultrafiltrazione, la presente membrana inventiva si dimostrerà più desiderabile ed avrà prestazioni superiori rispetto alle membrane di ultrafiltrazione per le stesse ap-

plicazioni.

La presente membrana inventiva può essere impiegata da sola oppure può essere accoppiata con una struttura di supporto adatta. Similmente la presente membrana inventiva può essere impiegata in filtri adatti, cartucce di filtrazione e simili. Ovviamente in vista della natura altamente uniforme della struttura dei pori entro la presente membrana inventiva, come pure della bassa sensibilità all'adsorbimento delle proteine dell'attuazione graffiata della membrana, la presente membrana inventiva può essere impiegata in applicazioni di filtrazione a vicolo cieco, come pure in applicazioni di filtrazione con flusso tangenziale o trasversale.

La presente membrana inventiva è attesa essere particolarmente utile in elementi filtranti, come cartucce di filtrazione, che sono generalmente descritte nel brevetto 4.340.479. Elementi filtranti preferiti che impiegano la presente membrana inventiva ~~comprendono la presente membrana inventi~~va in forma di foglio, dove i lati della membrana sono stati sovrapposti e sigillati per formare una configurazione tubolare avente una superficie esterna, una interna, e due estremità, e le cuffie terminali saldate alle estremità del tubo, dove almeno una delle cuffie terminali presenta un'apertura centrale per provvedere l'accesso all'interno del tubo, e tutti i sigilli sono a tenuta di fluido. la presente membrana inventiva è preferibilmente corrugata in un tale

elemento di filtro per provvedere una grande area superficiale della membrana per il volume dell'elemento filtrante. Almeno uno dei lati della membrana sarà tipicamente fatto aderire ad uno strato di supporto poroso e, in una tale situazione, la membrana e lo strato di supporto poroso saranno generalmente entrambi corrugati. L'elemento filtrante può comprendere una singola membrana della presente invenzione o, più preferibilmente, comprende una molteplicità di tali membrane fatte aderire assieme. Quando esistono membrane multiple nell'elemento filtrante, le membrane sono preferibilmente separate da uno strato di supporto poroso al quale ciascuna membrana viene fatta aderire. Gli altri aspetti dell'elemento filtrante possono essere di qualsiasi costruzione e preparati da qualsiasi materiale adatto. Ad esempio le cuffie terminali possono essere preparate da un materiale polimerico adatto, come poliestere, particolarmente polibutilen glicole tereftalato o polietilen glicole tereftalato. L'elemento filtrante può essere costruito impiegando tecniche che sono ben note nell'arte.

Gli esempi che seguono illustrano ulteriormente la presente invenzione ed ovviamente non dovrebbero essere considerati in nessun modo limitativi della sua portata.

Esempio 1

Questo esempio illustra la preparazione di varie membrane di filtrazione in accordo con la presente invenzione.

Le varie membrane di filtrazione furono preparate impiegando temperature diverse della soluzione di colata per dimostrare l'effetto della temperatura della soluzione di colata sul K_{UF} della membrana di filtrazione risultante.

Una soluzione di colata fu preparata da 17,0% in peso di resina di fluoruro di polivinilidene, 66,4% in peso di dimetilacetammide (solvente) e 16,6% in peso di isopropanolo (non solvente). La soluzione di colata fu agitata in un recipiente chiuso per disciogliere la resina in fluoruro di polivinilidene in una miscela 80:20 p/p solvente/non solvente, e la temperatura della soluzione di colata fu innalzata a 50,9°C e mantenuta a tale temperatura.

Quattro campioni della soluzione di colata furono quindi fatti passare attraverso un miscelatore in linea, e ciascuno dei campioni della soluzione di colata fu innalzato ad una temperatura diversa. Ciascuna delle soluzioni fu quindi raffreddata per aumentarne la viscosità, colata sotto forma di film su un substrato, e sottoposta ad un bagno di raffreddamento comprendente 42% in peso di acqua, 51% in peso di dimetilacetammide e 7% in peso di isopropanolo. Il bagno di raffreddamento fu mantenuto a 30°C. Il film colato rimaneva generalmente in contatto con il bagno di raffreddamento per meno di un minuto. La membrana risultante veniva quindi lavata con acqua per allontanare il solvente, e la membrana veniva essiccata con microonde in condizioni di

vincolo per evitare contrazione. Furono così preparate membrane con ciascuno dei quattro campioni della soluzione di colata.

Le temperature di ciascun campione della soluzione di colata ed i valori di K_{UF} di ciascuna delle membrane risultanti sono riportati qui di seguito.

Campione	Temperatura (°C ± 0.01 °C)	K_{UF} (psi) [kPa]
1A	58,22	30 [207]
1B	58,97	23 [159]
1C	59,77	18 [124]
1D	60,17	17 [117]

I dati risultanti sono diagrammati sotto forma di temperatura della soluzione di colata (°C) in funzione di K_{UF} (psi e kPa) quale grafico della figura 3. Come risulta evidente dai dati, un incremento della temperatura della soluzione di colata entro l'intervallo da circa 57°C e circa 60°C risulta in una corrispondente diminuzione di K_{UF} della membrana di filtrazione preparata dalla soluzione di colata.

Esempio 2

Questo esempio illustra la preparazione di membrane di fluoruro di polivinilidene della presente invenzione che sono state provviste con un rivestimento polimerizzato per graffaggio così da rendere la membrana idrofila e meno sen-

sibile al legame della proteina. le caratteristiche di tali membrane prima e dopo graffaggio furono valutate per dimostrare che il processo di graffaggio non influenza negativamente l'andamento dei pori della membrana e contribuisce solo per un incremento modesto nella caduta di pressione attraverso la membrana di filtrazione.

Varie membrane con valori diversi di K_{UF} furono preparate in accordo con la procedura descritta nell'Esempio 1. Una porzione di ciascuna membrana fu graffata impiegando una procedura di graffaggio con fascio di elettroni. In particolare le membrane furono fatte passare sotto un generatore di fascio di elettroni (con regolazione a 175 kV e 3 mAmp) ad una velocità di 20 piedi/minuto così da ottenere una dose totale della radiazione di 2,4 Mrad. Le membrane furono quindi fatte passare nella soluzione di graffaggio con 4% in volume di idrossipropilacrilato, 25% in volume di alcool t-butilico, e 71% in volume di acqua deionizzata, arrotolate in atmosfera di azoto (cioè protette dall'ossigeno) e conservate per varie ore prima del lavaggio fino ad assenza di monomero non graffato. Le membrane graffate furono essiccate su telaio a 100°C per 10 minuti.

Furono determinati i valori di K_{UF} , spessore e caduta di pressione (ΔP) attraverso ciascuna membrana, nella forma non graffata e graffata, ed i risultati sono riportati qui di seguito.

Campione	Membrana non graffata			Membrana graffata		
	Spessore (mil $\pm$ 0.2 mil) ($\mu\text{m} \pm 5 \mu\text{m}$)	K_{UF} (psi) [kPa]	ΔP (in. Hg) [cm Hg]	K_{UF} (psi) [kPa]	ΔP (in. Hg) [cm Hg]	Bagnabile con acqua
2A	1,6 [41]	17 [117]	5,5 [14,0]	18 [124]	5,7 [14,5]	Si
2B	1,8 [41]	24 [165]	10,2 [25,9]	25 [172]	13,8 [35,1]	Si
2C	1,9 [48]	21 [145]	16,7 [42,4]	24 [165]	28,7 [72,9]	Si
2D	2,0 [51]	24 [165]	16,6 [42,2]	25 [172]	28,7 [72,9]	Si
2E	1,9 [48]	17 [117]	8,0 [20,3]	16 [110]	6,8 [17,3]	Si

Come risulta evidente dai dati risultanti, il graffaggio delle presenti membrane inventive rende tali membrane desiderabilmente idrofile, cioè bagnabili con acqua, mentre sono influenzate negativamente in maniera solamente modesta le caratteristiche di K_{UF} e di caduta della pressione della membrana.

Esempio 3

Questo esempio illustra le eccellenti riduzioni del titolo contro vari virus che sono caratteristiche della presente membrana inventiva.

Varie membrane (dischi di 142 mm con spessore di circa 1,5-2,0 mil (38-50 μm)) furono preparate in accordo con la procedura descritta nell'Esempio 1 e furono graffate in accordo con la procedura descritta nell'Esempio 2. Le membrane

graffate furono provate con una miscela 50:50 di batteriofagi T_1 e PP7 (ad un livello di circa 10^{10} batteriofagi/ml) in un tampone fosfato gel. Come precedentemente discusso, la grandezza del fago T_1 è circa $0,078 \mu m$, mentre la grandezza del fago PP7 è circa $0,027 \mu m$. Così questi batteriofagi sono piuttosto rappresentativi di virus più grandi e più piccoli rispettivamente. Le riduzioni del titolo di ciascuna membrana, da sola o multistrato, fu determinato come rapporto tra il fago particolare contenuto nell'affluente rispetto a quello nell'effluente. Il K_{UF} della membrana non graffiata, il numero di strati di membrana saggiati e la riduzione del titolo (T_R) per ciascun fago sono riportati qui di seguito.

Campione	K_{UF} (psi) [kPa]	Numero di strati	T_R (T_1 fago)	T_R (PP7 fago)
3A	23 [159]	3	$>1,3 \times 10^{10}$	$>4,4 \times 10^9$
3B	21 [145]	3	$>1,3 \times 10^{10}$	$8,0 \times 10^6$
3C	24 [165]	1	$>9,1 \times 10^9$	$5,0 \times 10^1$
3D	24 [165]	2	$>9,1 \times 10^9$	$4,0 \times 10^2$
3E	24 [165]	3	$>1,0 \times 10^9$	$5,0 \times 10^4$
3F	24 [165]	3	$>1,0 \times 10^{10}$	$1,0 \times 10^5$
3G	23 [159]	3	$>1,0 \times 10^{10}$	$9,0 \times 10^5$
3H	17 [117]	3	$>1,0 \times 10^{10}$	5,7

I dati risultanti dimostrano che la membrana di filtrazione della presente invenzione può presentare una ridu-

zione del titolo molto elevata e può essere capace di rimozione "assoluta" dei virus, come è particolarmente evidente con il campione 3A. Inoltre questa alta capacità di riduzione del titolo può essere realizzata con membrane notevolmente sottili, come esemplificato dall'Esempio 3C. Inoltre i dati risultanti dimostrano che la membrana di filtrazione della presente invenzione presenta una struttura dei pori molto uniforme. Ad esempio il campione 3H è capace di rimuovere tutto il batteriofago T_1 mentre consente essenzialmente che tutto il batteriofago PP7 passi attraverso. Così la membrana del campione 3H presenta una grandezza dei pori da circa $0,078 \mu m$ a circa $0,027 \mu m$, ciò che rappresenta una distribuzione della grandezza dei pori piuttosto ristretta.

Esempio 4

Questo esempio illustra ulteriormente l'eccellente riduzione del titolo del virus che è caratteristico della presente membrana inventiva.

La membrana di filtrazione graffiata dell'Esempio 3 che era indicata campione 3F fu provata con una miscela di colifago PR772 (ad un livello di $5,2 \times 10^8$ fagi/ml) e del batteriofago PP7 (ad un livello di $1,7 \times 10^9$ fagi/ml) in un campione fosfato gel. Come precedentemente descritto, la grandezza del fago PR772 è circa $0,053 \mu m$, mentre la grandezza del fago PP7 è circa $0,027 \mu m$. Così questi fagi sono del tutto rappresentativi di virus di grandezza intermedia e mi-

nore, rispettivamente. Le riduzioni del titolo di ciascuna membrana, da sola o multistrato, furono determinate come rapporto tra il fago particolare contenuto nell'affluente e quello presente nell'effluente. Il K_{UF} della membrana non graffiata, il numero di strati di membrana saggiati, e la riduzione del titolo (T_R) per ciascun fago sono riportati qui di seguito.

Campione	K_{UF} (psi) [kPa]	Numero di strati	T_R (PR772 fago)	T_R (PP7 fago)
3G	23 [159]	3	$>5,2 \times 10^8$	$2,2 \times 10^6$

I risultati determinati confermano l'eccellente riduzione del titolo della presente membrana inventiva contro i virus con grandezza intermedia. Inoltre in vista dell'efficacia di rimozione moderata di questo particolare campione di membrana contro il fago PP7 molto più piccolo, la grandezza dei pori di questo particolare campione di membrana è vista essere alquanto piccola, cioè al disotto di circa $0,053 \mu m$, mentre la distribuzione della grandezza dei pori del campione è ancora vista essere alquanto stretta, cioè da alquanto inferiore a circa $0,027 \mu m$ ad inferiore a circa $0,053 \mu m$.

Esempio 5

Questo esempio illustra il limite operativo approssimato inferiore in termini di grandezza dei pori della pre-

sente membrana inventiva in relazione ad una riduzione soddisfacente del titolo contro virus più grandi.

Una membrana di spessore 1,8 mil (46 μm) fu preparata in accordo con la procedura descritta nell'Esempio 1 e valutata in relazione a K_{UF} , caduta di pressione (ΔP), e riduzione del titolo (T_R) contro i batteriofagi PP7 come descritto nell'Esempio 3. I dati risultanti sono riportati qui di seguito.

Campione:	K_{UF} (psi) [kPa]	ΔP (in. Hg) [cm Hg]	Numero di strati	T_R (T_1 fago)	T_R (PP7 fago)
5A	17 [117]	6,8 [17,3]	1	7×10^6	<10
5B	17 [117]	6,8 [17,3]	2	$>9 \times 10^8$	<10

I dati risultanti dimostrano che la presente membrana inventiva avente un valore di K_{UF} di circa 17 psi (117 kPa) ed uno spessore di almeno circa 3,6 mil (92 μm) presenterà una riduzione del titolo superiore a 10^8 contro i virus superiori. Il fatto che la presente membrana inventiva di questo esempio presenti una capacità di rimozione "assoluta" rispetto al fago T_1 più grande mentre non presenta essenzialmente alcuna capacità di rimozione rispetto al fago PP7 inferiore, dimostra che il presente mezzo inventivo non solamente presenta una grandezza dei pori da circa 0,078 μm a circa 0,027 μm , ma che la distribuzione della grandezza dei

pori è alquanto ristretta, cioè inferiore a circa $0,078 \mu\text{m}$ fino a superiore a circa $0,027 \mu\text{m}$.

Esempio 6

Questo esempio illustra le basse caratteristiche di adsorbimento della proteina delle membrane di filtrazione graffate della presente invenzione.

Un saggio di legame del carico per immersione fu effettuato su campioni di membrane di filtrazione graffate preparate in accordo con la procedura dell'Esempio 2 (campioni 6A-6D), come pure su controlli non graffati (campioni 6E e 6F). Ciascuna membrana fu immersa in una soluzione di IgG contenente IgG di capra ^{125}I e $200 \mu\text{g/ml}$ di IgG di capra non marcato per 60 minuti. Ciascuna membrana fu lavata con salino tamponato con fosfato (PBS) e valutata per IgG adsorbito. Le membrane furono quindi lavate con una soluzione acquosa di 1% SDS in urea 2 M e valutate ancora per IgG adsorbito. I risultati di queste valutazioni sono riportati qui di seguito.

Campione	Substrato	Soluzione Graffaggio	Spessore (mil) [μm]	Post-Adsorbimento-PBS ($\mu\text{g/cm}^2$)	Post-Adsorbimento-SDS ($\mu\text{g/cm}^2$)
6A	PVDF	12% HEMA	1.9 [48]	25.9	19.5
6B	PVDF	9% HEMA	1.8 [46]	28.8	23.9
6C	PVDF	9% HEMA	1.7 [43]	22.4	19.6
6D	PVDF	4% HPA	1.7 [43]	12.4	8.8
6E	PVDF	nessuna	1.6 [41]	-	86.6
6F	PVDF	nessuna	1.5 [38]	-	82.6

I dati risultanti dimostrano che una membrana di filtrazione della presente invenzione che è stata convenientemente polimerizzata per graffaggio presenterà un basso livello di adsorbimento della proteina. Le presenti membrane inventive graffate con idrossietilmetacrilato (HEMA) presentavano un livello molto ridotto di adsorbimento di proteina in confronto con i controlli non graffati. Inoltre la presente membrana inventiva graffata con idrossipropilacrilato (HPA) adsorbiva solamente circa metà di proteina rispetto alle membrane graffate con HEMA della presente invenzione.

Esempio 7

Questo esempio illustra che l'essiccamento con microonde della presente membrana inventiva non presenta alcun effetto significativo avverso sulle caratteristiche di filtrazione della membrana.

Due campioni di membrana furono preparati in accordo con la procedura descritta nell'Esempio 1. Una delle membrane fu essiccata con un essiccatore a microonde (chiamata 7A), mentre l'altra delle membrane fu essiccata con un essiccatore a tamburo con vapore (chiamata 7B). I valori di K_{UF} delle due membrane furono determinati prima e dopo essiccamento, ed i risultati sono riportati qui di seguito.

ACQUA DI RIVOLUZIONE

Campione	K_{UF} (come colato) (psi) [kPa]	K_{UF} (essiccato) (psi) [kPa]
7A	22 [152]	21 [145]
7B	22 [152]	17 [117]

Questi risultati dimostrano che l'essiccamento con microonde delle membrane, in contrasto con l'essiccamento convenzionale, non influenza sostanzialmente la grandezza dei pori della presente membrana inventiva.

Esempio 8

Questo esempio illustra la natura isotropica, cioè la struttura simmetrica dei pori della presente membrana inventiva.

Varie membrane con valori diversi di K_{UF} furono preparate in accordo con la procedura descritta nell'Esempio 1. Furono determinati i valori di K_{UF} e della caduta di pressione (ΔP) diviso lo spessore (pollici Hg/mil e cm Hg/ μm) per ciascuna membrana, ed i risultati sono riportati qui di seguito.

Campione	K_{UF}	(psi) [kPa]	$\Delta P/mil$ (in. Hg/mil) [cm Hg/ μm]
8A	12	[83]	1.50 [0.15]
8B	12	[83]	1.32 [0.13]
8C	13	[90]	1.50 [0.15]
8D	16	[110]	3.27 [0.33]
8E	17	[117]	2.84 [0.28]
8F	17	[117]	2.93 [0.29]
8G	17	[117]	2.63 [0.26]
8H	17	[117]	4.27 [0.43]
8I	18	[124]	2.65 [0.27]
8J	18	[124]	4.06 [0.41]
8K	19	[131]	3.90 [0.39]
8L	21	[145]	11.20 [1.12]
8M	21	[145]	5.33 [0.53]
8N	22	[152]	20.75 [2.08]
8O	22	[152]	7.85 [0.79]
8P	23	[159]	8.00 [0.80]
8Q	23	[159]	14.40 [1.44]
8R	23	[159]	11.00 [1.10]
8S	24	[165]	12.08 [1.21]
8T	24	[165]	14.96 [1.50]
8U	24	[165]	14.07 [1.41]
8V	24	[165]	11.93 [1.19]
8W	24	[165]	14.52 [1.45]
8X	24	[165]	9.70 [0.97]
8Y	25	[172]	22.27 [2.23]

I dati risultanti sono diagrammati sotto forma di caduta di pressione attraverso la membrana (ΔP) diviso per lo spessore della membrana (pollici Hg/mil e cm Hg/ μm) su scala logaritmica verso il valore di K_{UF} della membrana (psi e kPa) quale grafico della figura 4. La curva tracciata è il risultato di un accoppiamento dei quadrati minimi e presenta un fattore di correlazione di 0,87. Come appare evidente dai dati, un incremento in K_{UF} risulta in un aumento logaritmico della caduta di pressione quale funzione dello spessore della membrana di filtrazione. Questa relazione è caratteristica di una membrana di filtrazione isotropica, e conferma che il presente mezzo di filtrazione inventivo è di natura isotropica.

Tutti i riferimenti qui citati sono qui incorporati nella loro completezza per riferimento.

Sebbene la presente invenzione sia stata descritta con enfasi sulle attuazioni preferite, risulterà ovvio agli ordinari esperti nel settore che variazioni dei prodotti e procedimenti preferiti possono essere impiegate e che è inteso che l'invenzione possa essere posta in pratica diversamente da quanto qui descritto in modo specifico. In accordo con ciò la presente invenzione include tutte le modifiche che rientrano nello spirito e portata dell'invenzione come definita dalle rivendicazioni che seguono.

RIVENDICAZIONI

1. Membrana in fluoruro di polivinilidene isotropica, priva di pelle e porosa avente (a) un K_{UF} di almeno circa 103 kPa quando saggiata impiegando una coppia di liquidi aventi una tensione interfacciale di circa 4 mM/m e/o (b) una riduzione del titolo di almeno circa 10^8 contro il batteriofago T_1 .
2. Membrana secondo la rivendicazione 1, in cui detta membrana presenta un K_{UF} da circa 103 kPa a circa 345 kPa.
3. Membrana secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui detta membrana presenta una riduzione del titolo di almeno circa 10^8 il batteriofago T_1 .
4. Membrana secondo la rivendicazione 3, in cui detta membrana presenta una riduzione del titolo di almeno circa 10^8 contro il colifago PR772 e/o il batteriofago PP7.
5. Membrana secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-4, in cui detta membrana presenta una riduzione del titolo di circa 10^2 o meno contro il batteriofago PP7.
6. Membrana secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5, in cui detta membrana presenta uno spessore di circa 500 μm o inferiore.
7. Membrana secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6, in cui detta membrana comprende un rivestimento superficiale di un polimero che rende detta membrana idrofila e meno sensibile all'adsorbimento delle proteine.

8. Membrana secondo la rivendicazione 7, in cui detto polimero comprende uno o più monomeri acrilici o metacrilici aventi gruppi funzionali idrossile.
9. Membrana secondo la rivendicazione 7 o 8, in cui detto polimero è stato graffiato per mezzo della radiazione su detta membrana.
10. Membrana secondo la rivendicazione 9, in cui detta radiazione è una radiazione a fascio di elettroni.
11. Procedimento per la preparazione di una membrana porosa in cui il miglioramento comprende l'essiccamento di una membrana colata umida mediante esposizione di detta membrana alla radiazione con microonde in condizioni sufficienti ad effettuare la rimozione del liquido da detta membrana.
12. Procedimento secondo la rivendicazione 11, in cui detta membrana comprende fluoruro di polivinilidene.
13. Procedimento per la preparazione di una membrana comprendente il provvedere una soluzione di colata comprendente fluoruro di polivinilidene ed un suo solvente, il riscaldamento di detta soluzione di colata ad una temperatura uniforme da circa 57°C a circa 60°C, la stesura di detta soluzione di colata su un substrato per formare un film, il raffreddamento di detto film in un bagno di raffreddamento così da formare una membrana porosa, ed il lavaggio e l'essiccamento di detta membrana porosa.
14. Procedimento secondo la rivendicazione 13, in cui det-

ta membrana è almeno parzialmente essiccata per esposizione di detta membrana ad una radiazione con microonde.

15. Procedimento secondo le rivendicazioni 13 o 14, in cui detta membrana viene trattata per provvedere detta membrana con un rivestimento superficiale di un polimero che rende detta membrana idrofila e meno sensibile all'adsorbimento delle proteine.

16. Procedimento secondo la rivendicazione 15, in cui detto trattamento comprende il legame alla superficie di detta membrana di un polimero comprendente uno o più monomeri acrilici o metacrilici aventi gruppi funzionali idrossile.

17. Procedimento secondo la rivendicazione 15 o 16, in cui detto polimero viene graffiato con radiazione su detta membrana.

18. Procedimento secondo la rivendicazione 17, in cui detta radiazione è una radiazione a fascio di elettroni.

19. Membrana preparata in accordo con il procedimento di una qualsiasi delle rivendicazioni 11-18.

20. Procedimento per filtrare un fluido comprendente il passaggio di un fluido attraverso la membrana secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-10 o 19.

21. Procedimento secondo la rivendicazione 20, in cui detto fluido comprende virus prima di essere fatto passare attraverso detta membrana e contiene meno virus dopo essere stato fatto passare attraverso detta membrana.

22. Elemento filtrante comprendente la membrana di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-10 o 19 avente lati che sono stati sovrapposti e sigillati per formare una configurazione tubolare avente una superficie esterna, una interna, e due estremità, e cuffie terminali sigillate alle estremità del tubo, in cui almeno una di dette cuffie terminali presenta un'apertura centrale che provvede l'accesso all'interno del tubo, e tutti detti sigilli sono a tenuta di fluido.

23. Elemento filtrante secondo la rivendicazione 22, in cui detta membrana è corrugata.

24. Elemento filtrante secondo la rivendicazione 22 o 23, in cui almeno uno dei lati di detta membrana è fatto aderire ad uno strato di supporto poroso.

25. Elemento filtrante secondo la rivendicazione 24, in cui detto elemento filtrante comprende membrane multiple fatte aderire assieme.

26. Elemento filtrante secondo la rivendicazione 25, in cui dette membrane sono separate da uno strato di supporto poroso al quale viene fatta aderire ciascuna membrana.

27. Membrana secondo la rivendicazione 8, in cui detta membrana presenta un K_{UF} di almeno circa 17 psi.

28. Membrana secondo la rivendicazione 27, in cui detta membrana presenta un K_{UF} da circa 17 psi a circa 40 psi.

29. Membrana secondo la rivendicazione 28, in cui detta membrana presenta un K_{UF} da circa 18 psi a circa 30 psi.

30. Membrana secondo la rivendicazione 9, in cui detta membrana presenta un valore di K_{UF} di almeno circa 15 psi quando saggiato impiegando una coppia di liquidi aventi una tensione interfacciale di circa 4 dine/cm.
31. Membrana secondo la rivendicazione 30, in cui detta membrana presenta un K_{UF} da circa 15 psi a circa 50 psi.
32. Membrana secondo la rivendicazione 9, in cui detta membrana presenta un K_{UF} di almeno circa 17 psi.
33. Membrana secondo la rivendicazione 32, in cui detta membrana presenta un K_{UF} da circa 17 psi a circa 40 psi.
34. Membrana secondo la rivendicazione 33, in cui detta membrana presenta un K_{UF} da circa 18 psi a circa 30 psi.
35. Membrana secondo la rivendicazione 1, in cui detta membrana comprende un rivestimento superficiale di un polimero che rende detta membrana idrofila e meno sensibile all'adsorbimento delle proteine.
36. Membrana secondo la rivendicazione 35, in cui detto polimero comprende uno o più monomeri acrilici o metacrilici aventi gruppi funzionale idrossile.
37. Membrana secondo la rivendicazione 36, in cui detto polimero comprende uno o più monomeri scelti nel gruppo consistente di idrossietilacrilato, idrossietilmetacrilato idrossipropilacrilato e idrossipropilmetacrilato.
38. Membrana secondo la rivendicazione 37, in cui detto polimero comprende idrossietilmetacrilato, idrossipropila-

crilato o una loro combinazione.

39. Membrana secondo la rivendicazione 38, in cui detto polimero comprende ulteriormente glicole polietilenico 600 dimetacrilato.

40. Membrana secondo la rivendicazione 38, in cui detto polimero comprende idrossipropilacrilato.

41. Membrana secondo la rivendicazione 40, in cui detto polimero comprende ulteriormente glicole polietilenico 600 dimetacrilato.

42. Membrana secondo la rivendicazione 36, in cui detto polimero è stato graffiato con radiazione su detta membrana.

43. Membrana secondo la rivendicazione 42, in cui detta radiazione è una radiazione a fascio di elettroni.

44. Membrana secondo la rivendicazione 6, in cui detta membrana comprende un rivestimento superficiale di un polimero che rende detta membrana idrofila e meno sensibile all'adsorbimento delle proteine.

45. Membrana secondo la rivendicazione 44, in cui detto polimero comprende uno o più monomeri acrilici o metacrilici aventi gruppi funzionali idrossile.

46. Membrana secondo la rivendicazione 45, in cui detto polimero comprende uno o più monomeri scelti nel gruppo consistente di idrossietilacrilato, idrossietilmetacrilato, idrossipropilacrilato e idrossipropilmetacrilato.

47. Membrana secondo la rivendicazione 46, in cui detto

polimero comprende idrossietilmetacrilato, idrossipropilacrilato, o una loro combinazione.

48. Membrana secondo la rivendicazione 47, in cui detto polimero comprende ulteriormente glicole polietilenico 600 dimetacrilato.

49. Membrana secondo la rivendicazione 47, in cui detto polimero comprende idrossipropilacrilato.

50. Membrana secondo la rivendicazione 49, in cui detto polimero comprende ulteriormente glicole polietilenico 600 dimetacrilato.

51. Membrana secondo la rivendicazione 45, in cui detto polimero è stato graffiato con radiazione su detta membrana.

52. Membrana secondo la rivendicazione 51, in cui detta radiazione è una radiazione a fascio di elettroni.

53. Procedimento per preparare una membrana porosa in cui il miglioramento comprende l'essiccamento di una membrana colata umida mediante esposizione di detta membrana ad una radiazione di microonde in condizioni sufficienti ad effettuare la rimozione del liquido da detta membrana.

54. Procedimento secondo la rivendicazione 53, in cui detta membrana comprende fluoruro di polivinilidene.

55. Procedimento per preparare una membrana che comprende il provvedere una soluzione di colata comprendente fluoruro di polivinilidene ed un suo solvente, il riscaldamento di detta soluzione di colata ad una temperatura uniforme da

circa 57°C a circa 60°C, la stesura di detta soluzione di colata su un substrato per formare un film, il raffreddamento di detto film in un bagno di raffreddamento così da formare una membrana porosa, ed il lavaggio e l'essiccamento di detta membrana porosa.

56. Procedimento secondo la rivendicazione 55, in cui detta temperatura della soluzione di colata è da circa 58°C a circa 60°C.

57. Procedimento secondo la rivendicazione 55, in cui detta membrana è almeno parzialmente essiccata per esposizione di detta membrana alla radiazione con microonde.

58. Procedimento secondo la rivendicazione 55, in cui detta membrana viene trattata per rendere detta membrana idrofila e meno sensibile all'adsorbimento delle proteine.

59. Procedimento secondo la rivendicazione 58, in cui detto trattamento comprende il legame alla superficie di detta membrana di un polimero comprendente uno o più monomeri acrilici o metacrilici aventi gruppi funzionali idrossile.

60. Procedimento secondo la rivendicazione 59, in cui detto polimero comprende uno o più monomeri scelti nel gruppo consistente di idrossietilacrilato, idrossietilmetacrilato, idrossipropilacrilato e idrossipropilmetacrilato.

61. Procedimento secondo la rivendicazione 60, in cui detto polimero comprende idrossietilmetacrilato, idrossipropilacrilato o una loro combinazione.

62. Membrana secondo la rivendicazione 61, in cui detto polimero comprende ulteriormente glicole polietilenico 600 dimetacrilato.

63. Membrana secondo la rivendicazione 61, in cui detto polimero comprende idrossipropilacrilato.

64. Membrana secondo la rivendicazione 63, in cui detto polimero comprende ulteriormente glicole polietilenico 600 dimetacrilato.

65. Procedimento secondo la rivendicazione 59, in cui detto polimero è graffiato con radiazione su detta membrana.

66. Procedimento secondo la rivendicazione 65, in cui detta radiazione è una radiazione a fascio di elettroni.

67. Membrana preparata secondo il procedimento della rivendicazione 55.

68. Procedimento per filtrare un fluido che comprende il passaggio di un fluido attraverso la membrana della rivendicazione 1.

69. Procedimento secondo la rivendicazione 68, in cui detto fluido comprende virus ad un valore superiore a 10^2 /ml prima di essere fatto passare attraverso detta membrana e inferiore a 10^2 /ml dopo essere stato fatto passare attraverso detta membrana.

70. Procedimento secondo la rivendicazione 69, in cui detto fluido comprende virus in quantità superiore a 10^4 /ml prima di essere fatto passare attraverso detta membrana.

71. Procedimento secondo la rivendicazione 69, in cui detto fluido comprende nessun virus dopo essere stato fatto passare attraverso detta membrana.

72. Procedimento secondo la rivendicazione 68, in cui detto fluido comprende virus.

73. Procedimento secondo la rivendicazione 72, in cui detto fluido comprende nessun virus dopo essere stato fatto passare attraverso detta membrana.

74. Procedimento per filtrare un fluido comprendente il passaggio di un fluido attraverso la membrana della rivendicazione 6.

75. Procedimento secondo la rivendicazione 74, in cui detto fluido comprende virus in quantità superiore a 10^2 /ml prima di essere stato fatto passare attraverso detta membrana ed inferiore a 10^2 /ml dopo essere stato fatto passare attraverso detta membrana.

76. Procedimento secondo la rivendicazione 75, in cui detto fluido comprende virus in quantità superiore a 10^4 /ml prima di essere stato fatto passare attraverso detta membrana.

77. Procedimento secondo la rivendicazione 75, in cui detto fluido comprende nessun virus dopo essere stato fatto passare attraverso detta membrana.

78. Procedimento secondo la rivendicazione 74, in cui detto fluido comprende virus.

79. Procedimento secondo la rivendicazione 79, in cui detto fluido comprende nessun virus dopo essere stato fatto passare attraverso detta membrana.

80. Elemento filtrante comprendente la membrana della rivendicazione 1 avente lati che sono stati sovrapposti e sigillati per formare una configurazione tubolare avente una superficie esterna, una interna e due estremità, e cuffie di estremità sigillate alle estremità del tubo, in cui almeno una di dette cuffie di estremità presenta un'apertura centrale che provvede l'accesso all'interno del tubo, e tutti i detti sigilli sono a tenuta di fluido.

81. Elemento filtrante secondo la rivendicazione 80, in cui detta membrana è corrugata.

82. Elemento filtrante secondo la rivendicazione 80, in cui almeno uno dei lati di detta membrana è fatto aderire ad uno strato di supporto poroso.

83. Elemento filtrante secondo la rivendicazione 82, in cui detta membrana e detto strato di supporto poroso sono corrugati.

84. Elemento filtrante secondo la rivendicazione 83, in cui detto elemento filtrante comprende membrane multiple fatte aderire assieme.

85. Elemento filtrante secondo la rivendicazione 84, in cui dette membrane sono preparate da uno strato di supporto poroso al quale ciascuna membrana viene fatta aderire.

86. Elemento filtrante comprendente la membrana della rivendicazione 6 avente lati che sono stati sovrapposti e sigillati per formare una configurazione tubolare avente una superficie esterna, una interna, e due estremità, e cuffie terminali sigillate alle estremità del tubo, in cui almeno una di dette cuffie terminali presenta un'apertura centrale che provvede l'accesso all'interno del tubo, e tutti detti sigilli sono a tenuta di fluido.

87. Elemento filtrante secondo la rivendicazione 86, in cui detta membrana è corrugata.

88. Elemento filtrante secondo la rivendicazione 86, in cui almeno uno dei lati di detta membrana è fatto aderire ad uno strato di supporto poroso.

89. Elemento filtrante secondo la rivendicazione 88, in cui detta membrana e detto strato di supporto poroso sono corrugati.

90. Elemento filtrante secondo la rivendicazione 89, in cui detto elemento filtrante comprende membrane multiple fatte aderire assieme.

91. Elemento filtrante secondo la rivendicazione 90, in cui dette membrane sono separate da uno strato di supporto poroso al quale ciascuna membrana è fatta aderire.

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

PER INCASSO
Ing. Giuseppe Perani
N. iscriz. ALBO 257
Ha proprio e per gli atti



TO 94A000998

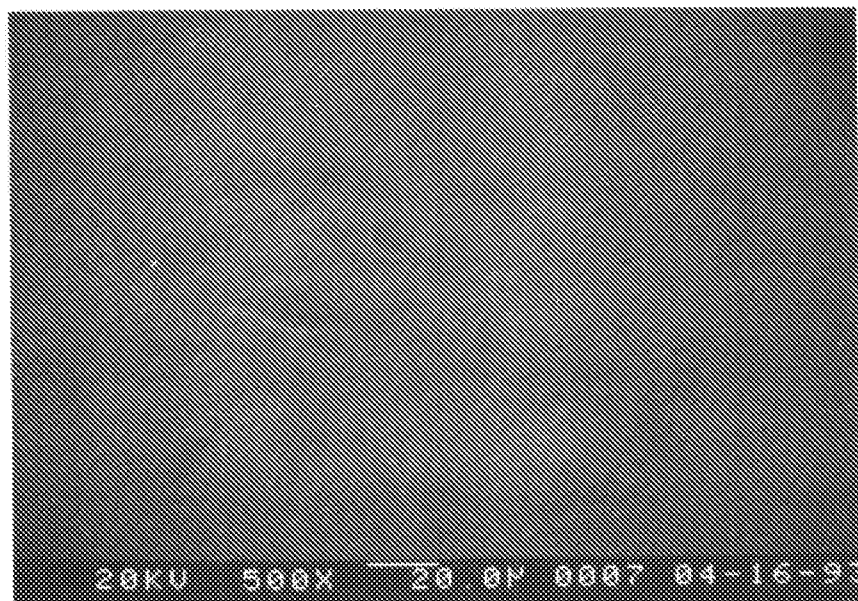


FIG. 1A

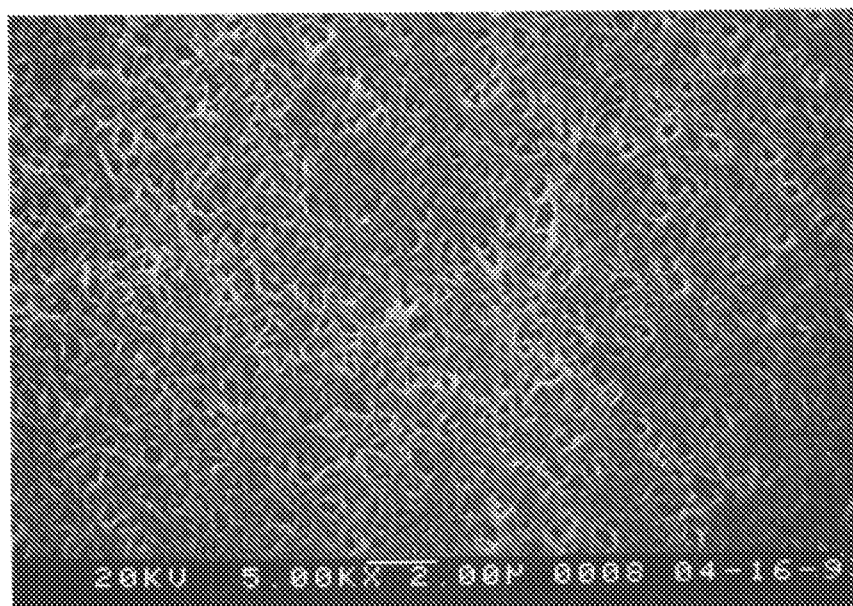
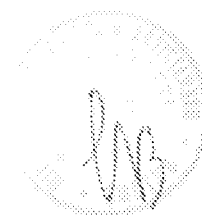


FIG. 1B

Per incarico di PALL CORPORATION

Handwritten signature
PALL CORPORATION
1000 W. 10th St.
Billerica, MA 01821



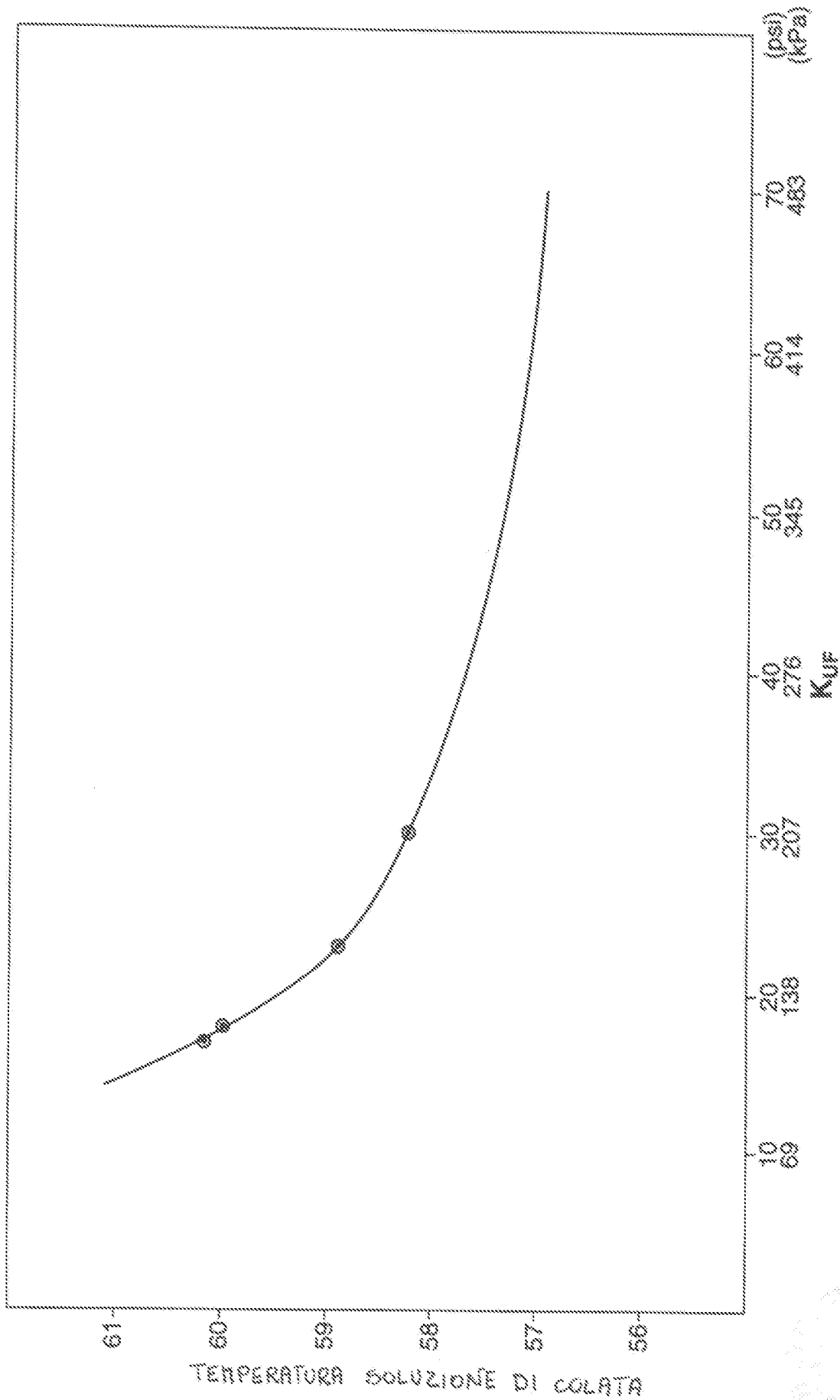
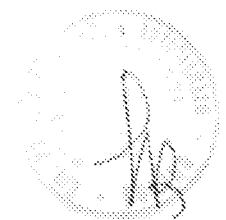


FIG. 3



(cm Hg/ μ m) (in Hg/mil)

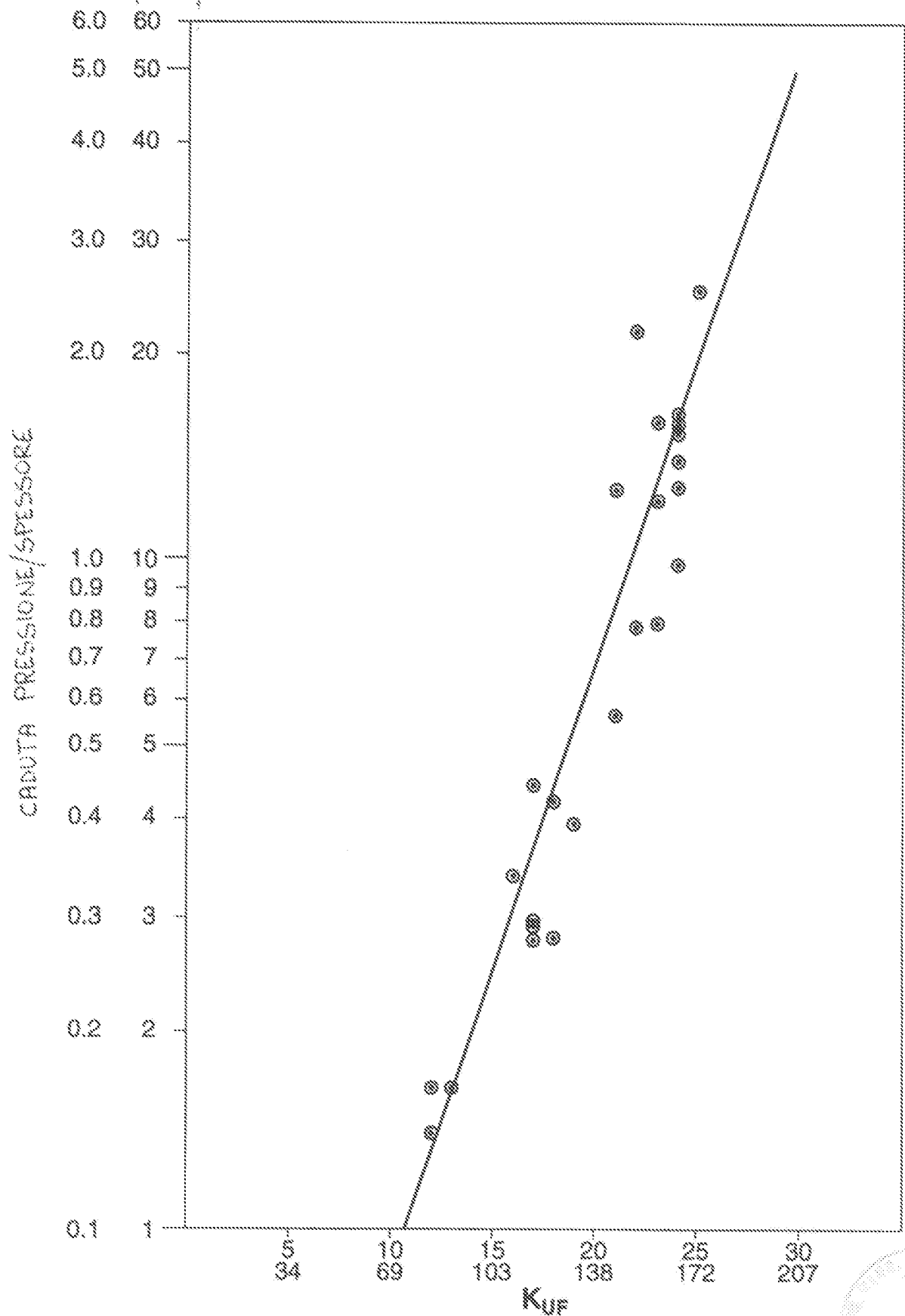


FIG. 4

ing. Giuseppe GUINTERNO
 (Firma)
 Un prodotto a per gli studi

Per incarico di PALL CORPORATION

