



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

# UIBM

|                           |                        |
|---------------------------|------------------------|
| <b>DOMANDA NUMERO</b>     | <b>102009901778484</b> |
| <b>Data Deposito</b>      | <b>29/10/2009</b>      |
| <b>Data Pubblicazione</b> | <b>29/04/2011</b>      |

| Sezione | Classe | Sottoclasse | Gruppo | Sottogruppo |
|---------|--------|-------------|--------|-------------|
| B       | 01     | D           |        |             |

| Sezione | Classe | Sottoclasse | Gruppo | Sottogruppo |
|---------|--------|-------------|--------|-------------|
| B       | 01     | D           |        |             |

| Sezione | Classe | Sottoclasse | Gruppo | Sottogruppo |
|---------|--------|-------------|--------|-------------|
| B       | 01     | D           |        |             |

Titolo

PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI UNA MEMBRANA CAVA PER LO SCAMBIO DI  
MATERIA TRA UNA FASE LIQUIDA E UNA FASE GASSOSA

## DESCRIZIONE

del brevetto per invenzione industriale dal titolo:

"PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI UNA MEMBRANA CAVA PER LO SCAMBIO DI MATERIA TRA UNA FASE LIQUIDA E UNA FASE GASSOSA"

di MEDICA S.R.L.

di nazionalità italiana

con sede: VIA DEGLI ARTIGIANI, 6

MEDOLLA (MO)

Inventori: FECONDINI Luciano, PALUMBO Giuseppe

\* \* \*

La presente invenzione è relativa ad un procedimento per la preparazione di una membrana cava utile allo scambio di materia tra una fase liquida e una fase gassosa.

In particolare, la presente invenzione è relativa ad una membrana per lo scambio di ossigeno ed anidride carbonica tra il sangue ed una corrente gassosa, composta da miscele di aria ed ossigeno o ossigeno puro, come la descrizione fa esplicito riferimento senza per questo perdere in generalità.

L'ossigenazione del sangue nel passato è stata realizzata mediante ossigenatori a film ed a bolle. Tali ossigenatori, tuttavia, comportavano una serie di rischi per il paziente. Infatti, c'era la possibilità dell'introduzione in circolo di microemboli (dovuti a

**Cesare BOSMAN**  
*(Iscrizione Albo N.1092/BM)*

presenza di sangue non perfettamente deschiurato) e dell'eccessiva emolisi e denaturazione proteica con conseguente attivazione dei processi di coagulazione.

In alternativa a questi ossigenatori, oramai da tempo, si sono sviluppate delle membrane permeabili in grado di consentire il passaggio di ossigeno tra una fase gassosa ricca di ossigeno e il sangue.

Attualmente, questo tipo di membrane sono realizzate in polipropilene o in polimetilpentene. Nonostante queste membrane risultino efficaci ai fini dell'ossigenazione, tuttavia risultano poco biocompatibili e comportano una procedura di produzione particolarmente complessa. Alcuni dei motivi di complessità possono essere ad esempio, l'utilizzo in fase di alimentazione di composti ad elevato grado di tossicità (come diottilftalato, isopropilmeristato, ecc.) e di olio, la necessità di implementare fasi di lavaggio per l'allontanamento dell'olio e l'uso di elevate temperature di estrusione (da 220 a 280°C).

Era, quindi, sentita l'esigenza di disporre di una membrana le cui caratteristiche tecniche fossero in grado di garantire uno scambio selezionato di materia tra fluidi senza incorrere negli inconvenienti dell'arte nota.

Oggetto della presente invenzione è un procedimento per la preparazione di una membrana cava per lo scambio di

**Cesare BOSMAN**  
*(Iscrizione Albo N.1092/BM)*

materia tra una fase liquida e una fase gassosa; il detto procedimento essendo caratterizzato dal fatto di comprendere

- una fase di preparazione di una pasta polimerica mediante una miscelazione da 13 a 39% di un polimero appartenente alla classe dei polisolfoni con un solvente polare aprotico, e

- un'estrusione della detta pasta polimerica attraverso una bocca anulare di una testa di estrusione con concomitante immissione da parte della testa di estrusione di una soluzione di precipitazione all'interno della membrana cava in formazione;

la detta soluzione di precipitazione essendo costituita da 5 al 55% in peso da un solvente polare aprotico e da 45 a 95% in peso da un solvente compreso nel gruppo costituito da acetone, metiletilchetone, glicerolo, acqua, etilenglicole, etanolo, butanolo e isopropanolo.

Preferibilmente, il solvente polare aprotico è compreso nel gruppo costituito da dimetilsolfossido, dimetilformammide, dimetilacetammide e n-metil-2-pirrolidone.

Preferibilmente la pasta polimerica comprende fino a 15% in peso di un solvente compreso nel gruppo costituito da acetone, metiletilchetone, glicerolo, acqua, etilenglicole, etanolo, butanolo e isopropanolo.

Preferibilmente, la pasta polimerica e la soluzione di precipitazione prima di essere inviati alla testa di estrusione sono sottoposte a una operazione di degasaggio e di filtrazione.

Un ulteriore oggetto della presente invenzione è una membrana essendo caratterizzata dal fatto di essere realizzata con il procedimento di cui sopra e presentante un cut-off compreso tra 10 e 500 KDa, preferibilmente compreso tra 25 e 100 KDa.

Per una migliore comprensione dell'invenzione sono riportate di seguito delle forme di realizzazione a puro titolo illustrativo e non limitativo con l'ausilio della figura allegata, la quale rappresenta in forma schematica il processo oggetto della presente invenzione.

Nella figura allegata è indicato nel suo complesso con 1 un impianto di produzione delle membrane cave realizzate con il metodo oggetto della presente invenzione. L'impianto 1 comprende un serbatoio 2 della pasta polimerica, un serbatoio 3 della soluzione di precipitazione, una testa di estrusione 4, una prima linea di alimentazione 5 della pasta polimerica alla testa di estrusione 4, una seconda linea di alimentazione 6 della soluzione di precipitazione alla testa di estrusione 4, mezzi di pompaggio 7 disposti sia sulla prima 5 sia sulla seconda 6 linea di alimentazione, una pluralità di rulli 8 di trascinamento

**Cesare BOSMAN**  
*(Iscrizione Albo N.1092/BM)*

delle membrane, un bagno di coagulazione 9, due o più bagni di lavaggio 10, mezzi di asciugatura 11 e un aspo con bobine di raccolta 12.

#### ESEMPI

Di seguito sono stati preparati due esempi di realizzazione delle membrane cave in polisulfone secondo la procedura oggetto della presente invenzione.

##### ESEMPIO 1

###### - Pasta polimerica -

È stata preparata una pasta polimerica miscelando i granuli del polisulfone commercializzato con il nome Ultrason S (BASF) nel solvente dimetilsolfossido. I rapporti in peso della pasta polimerica ottenuta sono pari a 68 % per il solvente e 32 % per il polimero polisulfone.

Il dosaggio è avvenuto a temperatura ambiente, mentre la miscelazione è stata realizzata alla temperatura di 70°C con agitazione meccanica in ambiente inerte (atmosfera di azoto) per 35 ore.

La pasta polimerica così preparata è stata degasata sotto vuoto (200 mbar assoluti per 5 ore) e poi filtrata con filtro a rete metallica da 20 µm.

###### - Soluzione di precipitazione -

La soluzione di precipitazione è stata ottenuta miscelando mediante un mixer a palette 35% in peso di dimetilsolfossido con 65% in peso etanolo a temperatura

ambiente per 2 ore.

- Estrusione -

I due componenti sono stati alimentati alle filiere di estrusione termostatate a 28°C.

In particolare, la pasta polimerica è stata estrusa attraverso una bocca anulare, mentre la soluzione di precipitazione veniva insufflata attraverso un'apertura capillare all'interno della bocca anulare e, quindi, all'interno della membrana cava in formazione.

Le membrane formate sono state condotte, attraverso un air gap a 50°C e 85% di umidità relativa, ad un bagno di coagulazione riscaldato a 60°C.

Dopo lavaggio a 70°C ed asciugatura, è stata raccolta una membrana cava in polisulfone presentante un diametro interno di 250 µm ed uno spessore di 50 µm.

#### ESEMPIO 2

- Pasta polimerica -

È stata preparata una pasta polimerica miscelando i granuli del polisulfone commercializzato con il nome Ultrason E (BASF) nel solvente dimetilacetammide. I rapporti in peso della pasta polimerica ottenuta sono pari a 76 % per il solvente e 24 % per il polimero polisulfone.

Il dosaggio è avvenuto a temperatura ambiente, mentre la miscelazione è stata realizzata alla temperatura di 70°C con agitazione meccanica in ambiente inerte (atmosfera di

azoto) per 25 ore.

La pasta polimerica così preparata è stata degasata sotto vuoto (200 mbar assoluti per 5 ore) e poi filtrata con filtro a rete metallica da 20  $\mu\text{m}$ .

- Soluzione di precipitazione -

La soluzione di precipitazione è stata ottenuta miscelando mediante un mixer a palette 20% in peso di dimetilacetammide con 80% in peso etilenglicole a temperatura ambiente per 2 ore.

- Estrusione -

I due componenti sono stati alimentati alle filiere di estrusione termostatate a 25°C e l'estrusione è avvenuta secondo le modalità riportate nell'esempio 1.

Le membrane formate sono state condotte, attraverso un air gap a 50°C e 85% di umidità relativa, ad un bagno di coagulazione riscaldato a 60°C.

Dopo lavaggio a 70°C ed asciugatura, è stata raccolta una membrana cava in polisulfone presentante un diametro interno di 250  $\mu\text{m}$  ed uno spessore di 50  $\mu\text{m}$ .

PROVE DI OSSIGENAZIONE

Le due membrane realizzate negli esempi sopra descritti sono state assemblate in dispositivi per ossigenazione con superficie di scambio pari a circa 0.8 mq.

Le prove di ossigenazione sono state eseguite in vitro



con sangue bovino. Nello specifico, le prove di ossigenazione hanno previsto che all'interno della membrana cava scorresse O<sub>2</sub> ad una determinata portata mentre all'esterno della membrana cava scorresse il sangue da ossigenare.

Per ognuna delle due membrane è stata variata sia la tipologia di sangue in funzione della percentuale di emoglobina sia le portate del sangue e dell'ossigeno utilizzate.

In Tabelle I e II sono riportati, rispettivamente alle membrane cave realizzate nell'esempio 1 e nell'esempio 2, i valori relativi alle portate di O<sub>2</sub> e di sangue, alla percentuale di emoglobina presente nel sangue, alla percentuale di saturazione sia venosa sia arteriosa, alla pressione parziale di O<sub>2</sub> sia venosa sia arteriosa e alla quantità di O<sub>2</sub> trasferito.

Tabella I

| Hb<br>[g/dl] | Saturazione % |           | PO <sub>2</sub> [mmHg] |           | Qsangue<br>[lpm] | QO <sub>2</sub><br>[lpm] | O <sub>2</sub> trasferito<br>[ml/min]/[L/min] <sub>sangue</sub> |
|--------------|---------------|-----------|------------------------|-----------|------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|              | venosa        | arteriosa | venosa                 | arteriosa |                  |                          |                                                                 |
| 12,0         | 65,4          | 97,1      | 38,1                   | 81,7      | 0,5              | 1,0                      | 52,8                                                            |
| 12,2         | 66,4          | 97,9      | 38,4                   | 83,2      | 1,0              | 1,0                      | 53,6                                                            |
| 12,5         | 64,3          | 100       | 37,4                   | 108,2     | 1,0              | 2,0                      | 55,9                                                            |

Tabella II

| Hb<br>[g/dl] | Saturazione % |           | PO <sub>2</sub> [mmHg] |           | Qsangue<br>[lpm] | QO <sub>2</sub><br>[lpm] | O <sub>2</sub> trasferito<br>[ml/min]/[L/min] <sub>sangue</sub> |
|--------------|---------------|-----------|------------------------|-----------|------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|              | venosa        | arteriosa | venosa                 | arteriosa |                  |                          |                                                                 |
| 12,9         | 65,8          | 100       | 38,2                   | 85,0      | 0,5              | 1,0                      | 59,9                                                            |
| 13,2         | 65,3          | 98,0      | 37,9                   | 83,6      | 1,0              | 1,0                      | 54,0                                                            |
| 12,4         | 64,5          | 97,0      | 37,6                   | 81,5      | 1,0              | 2,0                      | 52,5                                                            |

Come risulta evidente dai valori riportati nelle Tabelle I e II, le membrane cave realizzate secondo la

**Cesare BOSMAN**  
(Iscrizione Albo N.1092/BM)

presente invenzione sono in grado di assicurare un efficiente trasferimento di ossigeno. Inoltre, il procedimento oggetto della presente invenzione non prevede né l'uso di olio né di temperature particolarmente elevate ed utilizza come materiale polimerico il polisulfone, il quale presenta una biocompatibilità maggiore del materiale delle membrane dell'arte nota.

Un'ulteriore caratteristica che rende le membrane realizzate secondo l'invenzione particolarmente efficienti, è relativa alla loro elevata idrofobicità, che garantisce la necessaria separazione delle due fasi liquida e gassosa da parti opposte della membrana.

Infine, le membrane in polisulfone realizzate secondo la presente invenzione trovano particolare applicazione nell'ossigenazione e decapneizzazione del sangue, nell'ossigenazione di acqua e soluzioni acquose (settore depurazione acque con fanghi attivi), nell'arricchimento con anidride carbonica di liquidi usati nel settore alimentare, nel degasaggio di acqua, soluzioni acquose e liquidi viscosi ad uso medicale (tramite applicazione di vuoto sul lato esterno della fibra) e in tutte le applicazioni medicali ed industriali nelle quali è necessario "spostare" un componente gassoso da una fase liquida ad una fase gas e viceversa.

## RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di una membrana cava per lo scambio di materia tra una fase liquida e una fase gassosa; il detto procedimento essendo caratterizzato dal fatto di comprendere

- una fase di preparazione di una pasta polimerica mediante una miscelazione da 13 a 39% di un polimero appartenente alla classe dei polisolfoni con un solvente polare aprotico, e

- un'estrusione della detta pasta polimerica attraverso una bocca anulare di una testa di estrusione con concomitante immissione da parte della testa di estrusione di una soluzione di precipitazione all'interno della membrana cava in formazione;

la detta soluzione di precipitazione essendo costituita dal 5 al 55% in peso da un solvente polare aprotico e da 45 a 95% in peso da un solvente compreso nel gruppo costituito da acetone, metiletilchetone, glicerolo, acqua, etilenglicole, etanolo, butanolo e isopropanolo.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che la detta soluzione di precipitazione è costituita da 15 a 45% da un solvente polare aprotico e da 55 a 85% da un solvente compreso nel gruppo costituito da acetone, metiletilchetone, glicerolo, acqua, etilenglicole, etanolo, butanolo e isopropanolo.

**Cesare BOSMAN**  
*(Iscrizione Albo N.1092/BM)*

3. Procedimento secondo la rivendicazione 1 o 2, caratterizzato dal fatto che il solvente polare aprotico è compreso nel gruppo costituito da dimetilsolfossido, dimetilformammide, dimetilacetammide e n-metil-2-pirrolidone.

4. Procedimento secondo una delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che la pasta polimerica comprende fino a 15% in peso di un solvente compreso nel gruppo costituito da acetone, metiletilchetone, glicerolo, acqua, etilenglicole, etanolo, butanolo e isopropanolo.

5. Procedimento secondo una delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che la pasta polimerica e la soluzione di precipitazione prima di essere inviati alla testa di estrusione sono sottoposte a una operazione di degasaggio e di filtrazione.

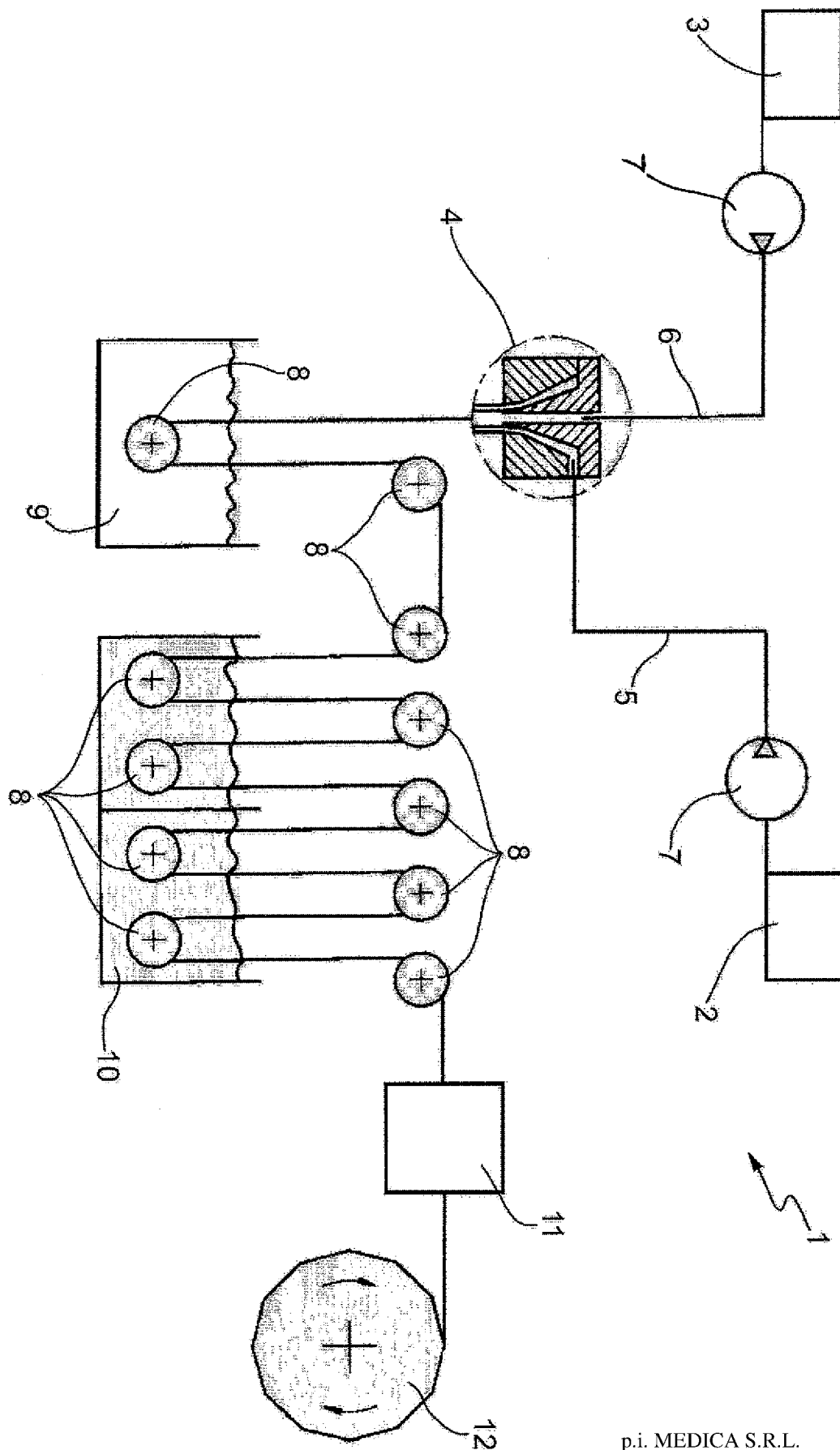
6. Membrana cava caratterizzata dal fatto di essere realizzata con il procedimento secondo una delle rivendicazioni precedenti e presentante un cut-off compreso tra 10 e 500 KDa.

7. Membrana cava secondo la rivendicazione 6, caratterizzata dal fatto di presentare un cut-off compreso tra 25 e 100 KDa.

p.i.: MEDICA S.R.L.

**Cesare BOSMAN**

**Cesare BOSMAN**  
*(Iscrizione Albo N.1092/BM)*



p.i. MEDICA S.R.L.  
 Cesare BOSMAN  
 (Iscrizione Albo nr. 1092/BM)