

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 955 113**

51 Int. Cl.:

B01D 69/08 (2006.01)

A61M 1/18 (2006.01)

B01D 71/08 (2006.01)

B01D 71/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2013** **PCT/JP2013/078702**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014** **WO14077095**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2013** **E 13854249 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2023** **EP 2896451**

54 Título: **Membrana porosa de fibra hueca**

30 Prioridad:

15.11.2012 JP 2012250826

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

28.11.2023

73 Titular/es:

TOYOBO CO., LTD. (100.0%)
13-1, Umeda 1-chome, Kita-ku
Osaka-shi, Osaka 5300001, JP

72 Inventor/es:

ASHITAKA, SATORU;
UENISHI, TORU;
MONDEN, NORIKO y
KATO, NORIAKI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 955 113 T3

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

DESCRIPCIÓN

Membrana porosa de fibra hueca

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a una membrana porosa de fibra hueca para el tratamiento de un líquido que contiene proteínas mediante la cual se puede llevar a cabo de manera eficiente la recuperación de una sustancia permeante, tal como una proteína, y la captura de partículas finas, tales como virus, en el caso de la separación y purificación de un líquido que contiene proteínas, etc. Más particularmente, se refiere a una membrana de fibra hueca porosa que consiste en un polímero de tipo polisulfona y dos tipos de polímeros hidrófilos que son un copolímero de vinilpirrolidona con acetato de vinilo y un polímero de tipo celulosa y que tiene una capa densa en su capa exterior.

Antecedentes de la técnica

Las membranas de fibra hueca para el tratamiento de líquidos han sido ampliamente utilizadas en usos industriales, tales como microfiltración y ultrafiltración, y en usos médicos, tales como hemodiálisis y separación de plasma. Particularmente en los últimos años, ha habido una demanda en el campo de la industria farmacéutica de una técnica de eliminación no solo de bacterias sino también de sustancias patógenas de tamaños nanométricos, tales como virus, durante las etapas de producción para garantizar una alta seguridad para los medicamentos biofarmacéuticos y hemoderivados. El fármaco y el hemoderivado como tales se producen a partir de una sustancia derivada de organismos vivos, tal como una proteína, mediante etapas tales como incubación, recuperación y purificación. En consecuencia, existe el riesgo de contaminación de una pequeña cantidad de componentes derivados de dichos materiales y materiales auxiliares (tales como el medio de cultivo y el agua). Entre ellos, el virus que los contamina es un componente de alto riesgo, incluso si su cantidad es muy pequeña.

En cuanto a un método para eliminar e inactivar el virus, existen métodos de eliminación mediante un tratamiento térmico, un tratamiento altamente energético con irradiación de rayos gamma, rayos ultravioletas, etc., un tratamiento químico, tal como un tratamiento a pH bajo, y un tratamiento usando tensioactivos, un método de precipitación/fraccionamiento tal como un fraccionamiento etanólico y un fraccionamiento con sulfato de amonio, cromatografía y filtración por membranas. La capacidad de una etapa para excluir un virus de la etapa se denomina aclaramiento de virus. Entre ellos, según el método de filtración por membranas, el efecto de la desnaturalización de la proteína que se va a recuperar es pequeño e incluso puede eliminarse dicho virus que es energética y químicamente resistente. Por lo tanto, se ha pensado que el método de filtración por membranas es un método útil porque permite una separación/eliminación segura principalmente debido a un efecto de tamizado. El método de filtración por membranas es un método muy fiable y altamente eficaz para recuperar una proteína en un proceso para eliminar virus de una solución de una proteína que tiene un tamaño más pequeño que el virus. Es una cuestión de rutina que a una membrana de separación utilizada para eliminar un virus se exigen nitidez del tamaño de separación e integridad sin deficiencias.

Además, en un proceso para producir fármacos biofarmacéuticos y hemoderivados, la proteína, que es un ingrediente útil, debe recuperarse de manera eficiente en términos de productividad y rendimiento. Sin embargo, en el caso en el que la membrana tenga un tamaño de poro que garantiza la eliminación segura de un virus, la eliminación segura del virus está garantizada mientras que la propiedad de recuperación de proteínas por permeación o la vida útil de la membrana disminuye debido a la obstrucción de la membrana a medida que el tamaño de la proteína a recuperar se acerca al tamaño del virus. Es habitual que, en tal uso, el tamaño de poro de la membrana se diseñe poniendo el foco en el virus de tamaño más pequeño que se considera como el virus contaminante (se supone que el parvovirus con un diámetro de unos 20 nm es uno representativo). En ese caso, la proteína en una región de inmunoglobulina es un ingrediente proteico que tiene el tamaño procesable en casi el límite superior. Dado que la separación de una proteína y un virus se lleva a cabo dependiendo de los tamaños de los mismos, la recuperación de una proteína que tiene un tamaño mayor que, por ejemplo, el parvovirus es imposible mediante una membrana que garantice la eliminación del parvovirus. En tal caso, solo el aclaramiento de virus para virus de un tamaño que depende del tamaño de la membrana (tal como un retrovirus) está garantizada por una membrana de filtración de virus mientras que, con respecto a los virus de tamaños pequeños que permean la membrana, el aclaramiento de virus de la etapa está garantizado por un proceso de producción garantizado por otra etapa de eliminación o inactivación. Los productores los seleccionan adecuadamente dependiendo de la proteína objetivo de las preparaciones biofarmacéuticas y los hemoderivados que se va a recuperar.

Como se mencionó anteriormente, cuando el que se predice como el virus más pequeño se toma en general como objetivo de eliminación, la eliminación alta de sustancias de un tamaño de parvovirus y una buena recuperación de sustancias de un tamaño de las globulinas pueden ser indicadores importantes para la seguridad y el rendimiento. En el proceso de producción de fármacos, no hace falta decir que la seguridad de la inocuidad como la calidad de las preparaciones tienen la primera prioridad. Por lo tanto, no se puede negar hasta cierto punto que la productividad, tal como la permeación, y la recuperación de las proteínas se convierten en víctimas. Ha habido una demanda para el desarrollo de una membrana eliminadora de virus que satisfaga ambos. Dado que la productividad mencionada en este documento también está relacionada con el costo de las preparaciones, existe la necesidad de una técnica de producción en una etapa de purificación para proporcionar el producto a un costo menor. En consecuencia, es la técnica necesaria en la que se potencie la característica de permeación de las proteínas mientras se conserva el tamaño de poro mediante el cual se puede inhibir con seguridad la inhibición del virus.

Dado que la etapa para eliminar virus en fármacos biofarmacéuticos y hemoderivados se lleva a cabo después de una etapa de purificación para lograr una pureza suficiente, existe una característica tal que el factor que afecta a la permeabilidad de la membrana a un soluto no es la obstrucción ni el bloqueo por una sustancia tal como un virus que tiene un tamaño más grande que el tamaño de poro de la membrana, sino la obstrucción debida a la sustancia soluto *per se*. Sólo una solución de proteínas que tenga tal propiedad logra la eficacia práctica para la eliminación de virus por medio de separación por membranas. En consecuencia, se puede decir que una etapa para filtrar una solución de una proteína casi pura es una etapa real de eliminación de virus en un método de membrana. En vista de tal sentido, es probable que la disminución de la permeabilidad de una proteína soluto sea causada por la obstrucción debida a la adsorción de la proteína *per se* (que se puede decir que tiene una permeabilidad suficientemente alta en vista de su tamaño) en los poros y también por el bloqueo de los poros.

Se supone que la adsorción de una proteína se debe principalmente a una interacción del dominio hidrófobo de la proteína y la superficie hidrófoba del material de membrana. Normalmente, con el fin de reducir la adsorción se lleva a cabo un método en donde se usa una membrana hidrofílica. Este es un medio que se usa ampliamente en membranas también para la purificación de sangre, membranas para la purificación de agua, etc. Se ha llevado a cabo, por ejemplo, un método en donde la membrana se fabrica a partir de un polímero hidrófilo, un método en donde un polímero hidrófobo es un constituyente principal de la membrana y un polímero hidrófilo se mezcla en los materiales para formar la membrana, un método en donde, después de que se fabrica una membrana de polímero hidrófobo, se reviste con un polímero hidrófilo.

Además, con el fin de conseguir la mayor productividad, también es eficaz que no sólo se aumente la estabilidad de la filtración sino también la velocidad de permeación de la solución a tratar. Esto es posible haciendo que el coeficiente de permeación del agua de la propia membrana sea grande y haciendo que la presión de operación en la filtración sea alta. Por lo tanto, la cantidad de líquido permeado por unidad de tiempo y unidad de área se determina mediante el producto del coeficiente de permeación del agua y la presión de operación. Una cuestión de diseño para aumentar la velocidad de permeación del agua a partir de la estructura de la membrana es la expansión del tamaño de los poros y la reducción del espesor de la membrana, pero existe una limitación para garantizar la exclusión de virus y hacer que el tamaño de los poros sea grande, por lo que no se prefiere. En consecuencia, es un diseño de membrana efectivo que el espesor de la membrana se haga lo más pequeño posible para que se reduzca la resistencia a la permeación del agua. Cuando la presión de operación es más alta, la cantidad de agua permeada puede incrementarse, pero, dado que también depende de la durabilidad de la membrana y también de la resistencia de las tuberías del aparato como un todo, se prefiere que sea alta dentro de una extensión admisible para ello. En una etapa de fabricación, es habitual que no sólo se utilicen tubos metálicos sino también tubos de silicona para las tuberías. En consecuencia, se establece una presión de operación de tal manera que su límite superior sea de aproximadamente 3 a 4 bares. La membrana deseable es aquella que se puede usar lo más cerca posible del límite superior dentro del rango anterior. Huelga decir que con vistas a garantizar una alta capacidad de eliminación de virus no se prefiere que la aplicación de presión provoque la deformación de la membrana, cambios y variaciones en los poros, etc. En consecuencia, también es condición necesaria una fuerte estabilidad de los poros. Además, en el caso de que una solución de proteínas se filtre a alta presión, existe el problema de que, cuando tiene lugar la adsorción a la membrana, la adsorción se vuelve más fuerte debido a la consolidación de un componente soluto, por lo que, por ejemplo, puede inducirse la adsorción de capas múltiples.

Además, un medio muy eficaz para hacer eficiente la producción de preparaciones biofarmacéuticas y hemoderivados es trabajar con el líquido a tratar en una concentración lo más alta posible. Aunque en cada uno de los productos se decide la concentración de la preparación final como fármaco, en los procesos intermedios de incubación y purificación no se realiza el tratamiento con el líquido a esta concentración final. Cuando el tratamiento y la manipulación se realizan a una concentración lo más alta posible, la escala del aparato se vuelve compacta y se obtienen grandes ventajas para la eficiencia, tales como el tiempo para alimentar el líquido y el tiempo para realizar la operación de filtración. En consecuencia, incluso en una membrana de filtración, también existe una demanda respecto a la capacidad de tratar una solución de proteínas en una concentración lo más alta posible en un tiempo breve.

El Documento de Patente 1 describe una membrana de ultrafiltración que retiene virus que tiene una superficie que se hace hidrófila usando hidroxialquilcelulosa. Según el Documento de Patente 1, la superficie de una membrana de polímero hidrófobo se hace hidrófila utilizando hidroxialquilcelulosa, y la superficie se trata en un autoclave o se sumerge en agua hirviendo, mediante lo cual se puede mejorar el rendimiento como membrana para la eliminación de virus. Se menciona la razón por la cual la hidrofilia (ángulo de contacto) aumenta con el tratamiento a 100 °C o más y también que se obtiene un estado apenas hinchado por lo que se logra una mejora a un modo preferido. Es probable que el efecto resultante como tal sea un efecto específico de la constitución de una membrana en donde un polímero hidrófobo está revestido con hidroxialquilcelulosa. No es posible ampliar más el efecto a una membrana de este tipo en donde la membrana antes del revestimiento es hidrófila (es decir, una membrana que comprende únicamente un polímero hidrófilo o una membrana combinada con un polímero hidrófilo). Es probable que, en la membrana como tal, la propia membrana antes del revestimiento apenas conserve la estabilidad que puede garantizar la inhibición de virus en condiciones como el autoclave o la propia membrana antes del revestimiento muestre una capacidad de hinchamiento por lo que se presume que no se puede lograr el efecto descrito en este documento. En el Documento de Patente 1, se lleva a cabo una operación de filtración a aproximadamente 2 bares (30 psi) y, en comparación con una membrana en donde solo se combina un polímero hidrófilo, es probable que también mejore la estabilidad de la operación a alta presión.

En una membrana en donde la hidrofiliación de la membrana se realiza mediante un único polímero hidrófilo, a veces sucede que no siempre se forma una superficie de membrana en donde el componente polímero hidrófilo está completamente expuesto o no se forman todas las superficies de la membrana o todas las áreas internas de los poros no se revisten siempre cuando un polímero hidrófobo se combina con un polímero hidrófilo o se reviste con el mismo.

Con respecto a las causas de ello, se ha aclarado según la reciente técnica de análisis de superficies que cada uno de los polímeros hidrófobos e hidrófilos es únicamente apto para tener una estructura de dominio y que, cuando la superficie de la membrana se observa de manera microscópica, esos polímeros (un polímero hidrófilo en muchos casos) están presentes en un estado separado en forma de parche. En ese caso, es posible mejorar y optimizar aún más la función de hidrofiliación por medio de la combinación de una pluralidad de polímeros. Además, el uso de un polímero hidrófilo tiene el problema de que se produce la elución del polímero hidrófilo y existe la posibilidad de que se genere contaminación de este componente en la solución de tratamiento. Particularmente en el caso del uso con fines médicos y para la producción de fármacos, también está previsto un tratamiento de esterilización por calor o por fármacos o un tratamiento de lavado y, además, una reutilización o similar por lo que es importante su adaptabilidad.

Además, cuando la membrana se reviste con otro polímero hidrófilo después de la formación de la membrana, no hace falta decir que se tiene que tener en consideración la posibilidad de que los poros se vean afectados, tal como por estrechamiento, obstrucción, etc., por el polímero hidrófilo utilizado para el revestimiento. En ese caso, la relación entre el tamaño molecular del polímero utilizado para el revestimiento y el tamaño de los poros es particularmente importante y es necesaria una cuidadosa atención. Cuando se usa para el revestimiento un polímero hidrófilo que tiene un tamaño molecular suficientemente pequeño para el tamaño de los poros, el riesgo de obstrucción es relativamente pequeño pero, cuando el peso molecular es pequeño, no se logra una retención suficiente de la capacidad de adsorción y es probable que ocurra la separación.

En el Documento de Patente 2 se describe una técnica en donde una membrana porosa que consiste en un polímero hidrófobo se reviste con un segundo polímero hidrófilo que tiene mayor hidrofilia a través de una capa de revestimiento de un copolímero de poli(alcohol vinílico) con acetato de vinilo. Según el Documento de Patente 2, dado que la capa de revestimiento del copolímero de poli(alcohol vinílico) con acetato de vinilo es insoluble en agua, puede formar una capa de revestimiento estable para un polímero hidrófobo. Por otro lado, dado que el copolímero de poli(alcohol vinílico) con acetato de vinilo muestra una pequeña hidrofilia por lo que no tiene una alta capacidad supresora de la adsorción de proteínas o similares, el segundo polímero altamente hidrófilo se aplica adicionalmente para mejorar dicho punto a fin de lograr la hidrofilia. La unidad hidrófoba (fracción de acetato de vinilo) del copolímero de poli(alcohol vinílico) con acetato de vinilo contribuye a mejorar la estabilidad de adsorción del polímero hidrófobo del material del sustrato, mientras que la unidad hidrófila (fracción de alcohol vinílico) contribuye a mejorar la estabilidad de adsorción del segundo polímero hidrófilo. Cuando el copolímero de poli(alcohol vinílico) con acetato de vinilo se prepara combinándolo con un polímero hidrófobo, es necesaria la compatibilidad con el polímero hidrófobo, pero la alta capacidad de formación de puentes de hidrógeno del poli(alcohol vinílico) se convierte en un obstáculo que da como resultado una separación de fases del polímero hidrófobo también en la etapa de separación de fases (que da como resultado una estructura de microdominios) y, además, la composición de la solución en la preparación de una solución de hilatura también es muy limitada. Por esas razones, se presume que esos métodos están sustancialmente limitados para la adaptación a un método de revestimiento como se menciona en el Documento de Patente 2. Además, cuando el segundo polímero hidrófilo se fija al primer polímero hidrófilo (un copolímero de poli(alcohol vinílico) con acetato de vinilo en el Documento de Patente 2) por medio de adsorción, es deseable que el primer polímero hidrófilo no se vuelva a disolver en un líquido de revestimiento en el cual se disuelve el segundo polímero hidrófilo. En el Documento de Patente 2 se describe tal idea, por ejemplo, para usar un líquido de revestimiento en el cual el grado de saponificación del copolímero de poli(alcohol vinílico) con acetato de vinilo se ajusta a un grado de saponificación bajo que no presenta solubilidad en agua. Además, la formación de una capa de membrana delgada de polímero compuesto por medio de un revestimiento por etapas tiene problemas tales como la dificultad en la preparación de la membrana por el tratamiento de las soluciones de revestimiento durante una pluralidad de veces y la afectación a la propia membrana sustrato por la influencia del disolvente orgánico utilizado para revestir el copolímero de poli(alcohol vinílico) con acetato de vinilo. Además, cuando no se logra completamente un efecto de anclaje a un polímero hidrófobo por el copolímero de poli(alcohol vinílico) con acetato de vinilo, también existe la posibilidad de que la elución de un componente de revestimiento sea mayor y que la hidrofiliación también sea insuficiente. Cuando el soluto hidrófobo (tal como una proteína) entra en contacto con dicha membrana, se produce una adsorción competitiva con el polímero de revestimiento (en este caso, es un copolímero de poli(alcohol vinílico) con acetato de vinilo) contra un resto hidrófobo del polímero sustrato y, si la adsorción con un componente soluto tiene una prioridad en términos de energía, ocurre el intercambio del componente adsorbente, lo que conduce a la separación del polímero revestido. En vista de tal punto, no puede decirse que el polímero que tiene una función aglutinante que contribuye a la unión de un polímero hidrófobo con un polímero altamente hidrófilo sea suficiente solo por medio del revestimiento a un polímero hidrófobo. Como tal, el Documento de Patente 2 usa la especificidad por saponificación parcial del copolímero de poli(alcohol vinílico) con acetato de vinilo y no da ni expansión a otros materiales y combinaciones ni sugerencia para ello.

En el Documento de Patente 3 se muestra una membrana de separación que consiste en (A) un polímero hidrófobo, (B) un polímero que consiste en una unidad hidrófila solamente y (C) un polímero copolimerizado que consiste en una unidad hidrófila y una unidad hidrófoba. Para ser más específicos, (A) es un polímero de tipo polisulfona, (B) es polivinilpirrolidona o polietilenglicol y la unidad hidrófila en (C) es vinilpirrolidona o etilenglicol mientras que la unidad hidrófoba en (C) es acetato de vinilo o vinilcaprolactama, y una membrana que consiste en una combinación del

componente (A) y el componente (B) está revestida con el polímero del componente (C). En la constitución que consiste en esos tres componentes, una membrana que consiste en un polímero hidrófobo y un polímero hidrófilo (el componente (A) y el componente (B)) se reviste además con el tercer componente (el componente (C)). Cuando se usa un polímero copolimerizado que tiene parcialmente una unidad hidrófoba en lugar de solo un polímero hidrófilo como tercer componente, la unidad hidrófoba exhibe una capacidad de adsorción a un resto hidrófobo que se expone en la superficie de una membrana que consiste en una combinación de dos componentes que son un polímero hidrófobo y un polímero hidrófilo. Como resultado de ello, es un objeto que el resto hidrófobo expuesto sea mitigado por el componente (C). En consecuencia, es ideal que las superficies de los poros de la membrana se formen sólo a partir de los dos componentes que son el polímero hidrófobo (el componente (B)) y el polímero copolimerizado (el componente (C)). Sin embargo, se puede suponer fácilmente que la característica de la superficie como tal dará lugar a un problema de extensión que, cuando se compara la afectación por el área expuesta del componente (A) con la afectación por la unidad hidrófoba del componente (C), entonces la cual será menos mal afectada en términos de hidrofobia. Por lo tanto, es obvio que la membrana del Documento de Patente 3 es inferior en términos de hidrofilia a una membrana revestida con el polímero que consiste enteramente en una unidad hidrófila (tal como la del Documento de Patente 4). Si y cuando un polímero que consiste únicamente en una unidad hidrófila (tal como un polímero de tipo celulosa, polivinilpirrolidona o polietilenglicol que se ejemplifica en el Documento de Patente 4) se usa como componente (C) en el Documento de Patente 3, la fuerza de fijación del revestimiento es débil y no se prefiere, por lo que existe una limitación en la combinación del componente (B) con el componente (C). En consecuencia, en la técnica que se muestra en el Documento de Patente 3, aunque se señala la prioridad en un tamaño de micrómetros tal como la adsorción de plaquetas mencionada en su texto, no se puede esperar una alta permeabilidad de proteínas la cual es un objeto de la presente invención. Además, como ya se mencionó, la membrana antes del revestimiento (que consiste en el componente (A) y el componente (B)) en sí misma tiene una propiedad de hinchamiento por lo que se predice que la alta estabilidad del tamaño de poro y la resistencia a la presión no son suficientes.

El Documento de Patente 5 describe que se prepara una membrana compuesta de fibra hueca revistiendo fibras huecas de polisulfona con diferentes tipos de celulosa para obtener una membrana compuesta que tiene una estructura en capas.

El Documento de Patente 6 describe una membrana que contiene un polímero que contiene grupos éster, en donde el polímero que contiene grupos éster podría ser un copolímero de acetato de vinilo y vinilpirrolidona.

El Documento de Patente 7 describe membranas en donde toda la superficie de los poros y la superficie de la membrana están revestidas con carboximetilcelulosa.

El Documento de Patente 8 describe fibras huecas en donde se pueden emplear diversos polímeros en el proceso de la invención para formar fibras huecas y uno de estos polímeros puede ser polivinilpirrolidona.

El Documento de Patente 9 describe una técnica para revestir polímeros hidrófobos de polisulfona con celulosa.

El Documento de Patente 10 describe una membrana porosa hueca que comprende un polímero hidrófobo e hidrófilo.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

Documento de patente 1: Solicitud de Patente Japonesa abierta a inspección pública (JP-A) No. 2007-136449

Documento de patente 2: Solicitud de Patente Japonesa abierta al público (JP-A) No. 38103/89

Documento de patente 3: Solicitud de Patente Japonesa abierta al público (JP-A) No. 2011-72987

Documento de patente 4: Publicación previa a la concesión de Patente Japonesa (JP-B) No. 14469/95

Documento de patente 5: Documento US 4 767 422 A

Documento de patente 6: Documento EP 2 286 902 A1

Documento de patente 7: Documento JP S62 237904 A

Documento de patente 8: Documento US 5 527 467 A

Documento de patente 9: Documento EP 1 775 016 A1

Documento de patente 10: Documento WO 2011/111679 A1.

Divulgación de la invención

Problema que la invención pretende resolver

La presente invención se ha logrado en vista del estado actual de la técnica convencional como se mencionó anteriormente y su objeto es proporcionar una membrana porosa de fibra hueca para el tratamiento de un líquido que contiene proteínas que permita la permeación eficiente de una sustancia útil tal como una proteína y, al mismo tiempo, alta supresión de una sustancia a eliminar tal como un virus.

5 Medio para resolver el problema

Los presentes inventores han llevado a cabo extensas investigaciones para lograr el objeto mencionado anteriormente y han encontrado que, cuando se adopta una estructura de membrana que tiene una capa densa solamente en la capa externa y se seleccionan de manera óptima un primer polímero hidrófilo que forma una membrana de fibra hueca junto con un polímero hidrófobo y también un segundo polímero hidrófilo que reviste la membrana de fibra hueca, ahora es posible atrapar partículas finas tales como virus y permear eficientemente la proteína que es más pequeña que dichas partículas finas. Basándose en estos hallazgos, han llevado a cabo la presente invención.

Así, la presente invención tiene la constitución de los siguientes párrafos (1) a (7).

(1) Membrana porosa de fibra hueca para el tratamiento de un líquido que contiene proteínas, caracterizada porque la membrana de fibra hueca consiste en una estructura asimétrica que tiene el área más densa en el lado exterior en la dirección de la sección transversal de la membrana y contiene un polímero hidrófobo y un primer polímero hidrófilo, porque la superficie y la parte porosa de dicha membrana de fibra hueca están revestidas con un segundo polímero hidrófilo, porque dicho polímero hidrófobo es un polímero tipo polisulfona, porque dicho primer polímero hidrófilo es un copolímero de vinilpirrolidona con acetato de vinilo, y porque dicho segundo polímero hidrófilo es un polímero de tipo celulosa, en donde la cantidad del segundo polímero hidrófilo contenido en la membrana es 0,5 a 2,5% en peso.

(2) La membrana porosa de fibra hueca según (1), en donde la cantidad de dicho primer polímero hidrófilo contenido en la membrana es 5 a 9% en peso.

(3) La membrana porosa de fibra hueca según (1) o (2), en donde la relación en peso de la cantidad del primer polímero hidrófilo existente cerca de la superficie exterior mediante una medición IR a la cantidad del primer polímero hidrófilo existente en toda la membrana por una medida de RMN es de 0,9 a 1,1, en donde cerca de la superficie está dentro de una extensión de 1 μ m a 2 μ m desde la superficie exterior.

(4) La membrana porosa de fibra hueca según cualquiera de (1) a (3), en donde la absorbancia máxima es 0,1 o menos, cuando la absorbancia de un extracto se mide en condiciones de un rango de longitudes de onda de 200 a 350 nm y una longitud de celda de 1 cm, en donde el extracto ha sido preparado de tal manera que se pesa 1 g de un paquete de la membrana de fibra hueca en estado seco, se sumerge en 100 g de agua y se somete a una extracción en autoclave durante 20 minutos con la temperatura alcanzada/retenida de 132 °C.

(5) Un método para fabricar la membrana porosa de fibra hueca para el tratamiento de un líquido que contiene proteínas mencionado en cualquiera de (1) a (4), caracterizado porque dicho método comprende una etapa en donde se forma una membrana porosa de fibra hueca utilizando un compuesto preparado disolviendo conjuntamente el polímero hidrófobo y el primer polímero hidrófilo en el mismo disolvente y luego el segundo polímero hidrófilo se reviste sobre la superficie y la parte porosa de la membrana de fibra hueca.

(6) Uso de una membrana de fibra hueca porosa según (1) para la eliminación de virus de un líquido que contiene proteínas.

(7) El uso según (6), en donde el líquido que contiene proteínas se filtra desde el interior de dicha membrana de fibra hueca hacia el exterior de dicha membrana de fibra hueca.

Ventajas de la invención

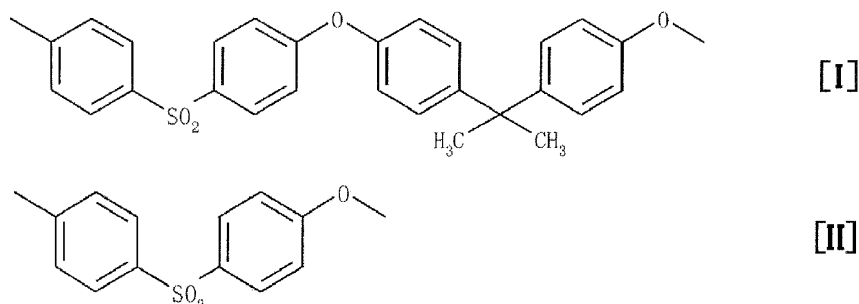
La membrana porosa de fibra hueca de la presente invención tiene una estructura de capas específica y se forma usando un polímero hidrófobo específico y dos tipos de polímeros hidrófilos. En consecuencia, se puede utilizar para la separación de virus de una solución de una proteína y puede eliminar particularmente virus en un alto valor y, al mismo tiempo, la proteína puede permear eficientemente. En consecuencia, la membrana porosa de fibra hueca de la presente invención se puede usar ventajosamente como membrana para eliminar impurezas tales como virus de una solución de una proteína que es una sustancia útil, en un método para fabricar fármacos biofarmacéuticos y hemoderivados.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

A continuación, se ilustrará en detalle la membrana porosa de fibra hueca de la presente invención.

En la membrana porosa de fibra hueca de la presente invención, un segundo polímero hidrófilo que es de un tipo diferente del primer polímero hidrófilo se adsorbe y fija sobre la superficie de una membrana sustrato de fibra hueca que contiene un polímero hidrófobo y el primer polímero hidrófilo. La membrana sustrato de fibra hueca consiste en un polímero combinado del polímero hidrófobo con el primer polímero hidrófilo que son compatibles entre sí y se fabrica a partir de una solución de ambos polímeros en un disolvente común. En cuanto al polímero hidrófobo, se

utiliza un polímero de tipo polisulfona tal como una polisulfona (en lo sucesivo, se puede abreviar como PSf) que es un polímero que tiene una unidad repetitiva representada por las siguientes fórmulas [I] y [II] o una poli(éter sulfona) (en adelante, podrá abreviarse como PES). El polímero de tipo polisulfona es ventajoso para preparar una membrana que tiene una alta permeabilidad al agua y es un material excelente para procesar en una membrana uniforme, una membrana asimétrica, etc. El polímero de tipo polisulfona puede contener un grupo funcional o un sustituyente tal como un grupo alquilo. El átomo de hidrógeno en el esqueleto de hidrocarburo puede estar sustituido con otro átomo tal como un halógeno o con un sustituyente. Además, se prefiere que se use sólo y, en cuanto a su peso molecular, se prefiere el uso de uno relativamente alto.



Con respecto al primer polímero hidrófilo, se utiliza un copolímero en donde se utilizan vinilpirrolidona y acetato de vinilo como unidad hidrófoba y unidad hidrófila, respectivamente (en lo sucesivo, puede abreviarse como copolímero VA). Con respecto a un copolímero de VA, se prefieren un copolímero en donde la relación en peso de vinilpirrolidona a acetato de vinilo es 6:4 (en lo sucesivo, puede abreviarse como VA 6/4) y un VA 65/35 en donde la relación en peso de vinilpirrolidona a acetato de vinilo es 65:35 porque son excelentes en términos de, por ejemplo, impartir hidrofilia a una membrana de tipo polisulfona y también porque son excelentes en compatibilidad con un polímero de tipo polisulfona. Visto desde el punto de vista de la hidrofilia y la hidrofobia, la vinilpirrolidona es un componente hidrófilo y el acetato de vinilo es un componente hidrófobo. El equilibrio entre hidrofilia e hidrofobia en esos copolímeros depende de la composición copolimerizada.

En cuanto a un agente hidrofizante para una membrana de tipo polisulfona que se ha utilizado en el uso para la purificación de sangre y para el tratamiento de aguas, ha sido común usar polivinilpirrolidona (en adelante, se puede abreviar como PVP) que es un homopolímero de vinilpirrolidona. La técnica como tal se ha utilizado como técnica común debido a las siguientes razones: la compatibilidad de ambos polímeros es buena, la capacidad de control para la formación de poros mediante la separación de microfases cuando se usa un no disolvente acuoso y la hidrofilia adecuada se pueden impartir fácilmente a una membrana. Sin embargo, en una membrana que consiste en un polímero combinado de un polímero de tipo polisulfona con PVP, la difusión y la partición en un lado de la fase de coagulación acuosa son relativamente altas debido a la alta hidrofilia de la PVP en un proceso de separación de fases. En consecuencia, la formación de poros depende de una separación de fases acompañada de la transferencia no solo de moléculas inferiores, tales como un disolvente, sino también de PVP (un componente polimérico), por lo que existe una tendencia a que la distribución del tamaño de los poros se vuelva ancha. Según la presente invención, para un polímero de tipo polisulfona se usa un copolímero de VA que tiene una hidrofilia más baja que la PVP, por lo que es posible lograr una alta capacidad de separación entre el virus y la proteína. Además, un copolímero de VA puede disolver de manera estable ambos componentes en concentraciones más altas que la PVP en la preparación de su solución mixta (una solución de hilatura) con un polímero de tipo polisulfona, por lo que puede ensancharse una región de hilatura para fabricar una membrana sustrato de fibra hueca y contribuye en el diseño de la condición óptima. Particularmente en el caso en el que la capacidad de separación de fases se controla mediante la adición de un no disolvente a una solución de hilatura como se muestra en la presente invención, es importante que se pueda preparar una solución mixta estable. Además, al usar un polímero mezclado de un polímero tipo polisulfona con un copolímero de VA, también es posible suprimir los cambios en las propiedades de la membrana causados por el hinchamiento debido al agua, que es el problema mencionado anteriormente, gracias a la presencia de un componente hidrófobo del copolímero de VA. Como tal, en la presente invención, un copolímero VA desempeña el papel no solo de impartir hidrofilia a una membrana de tipo polisulfona sino también de controlar la estructura de la membrana.

En cuanto al segundo polímero hidrófilo, se usa un polisacárido o un derivado de un polisacárido, específicamente un polímero de tipo celulosa, y se prefiere la hidroxialquilcelulosa. Se pueden ejemplificar la hidroxietilcelulosa y la hidroxipropilcelulosa (en lo sucesivo, puede abreviarse como HPC). En cuanto al polisacárido que no sea de tipo celulosa, que no forma parte de la invención, se pueden ejemplificar el almidón, el dextrano y el curdlan. Se prefiere que el peso molecular promedio en peso del segundo polímero hidrófilo sea de 140.000 o menos con el fin de evitar un aumento de la viscosidad de la solución y en vista de la eficiencia de permeación en la membrana. Dependiendo del tamaño de poro de la membrana deseada, también se prefiere reducir apropiadamente el peso molecular. En la presente invención, se prefiere que, después de fabricar una membrana sustrato de fibra hueca que contiene el polímero hidrófobo y el primer polímero hidrófilo, la membrana sustrato de fibra hueca se sumerja, por ejemplo, en una solución o dispersión que contiene el segundo polímero hidrófilo para adherir el segundo polímero hidrófilo. En ese caso, se prefiere que, después de eliminar un exceso del primer polímero hidrófilo mediante lavado de una membrana

de tipo polisulfona que contiene el primer polímero hidrófilo, el segundo polímero hidrófilo se adhiera a la superficie de la membrana y a la superficie de los poros. Los presentes inventores han encontrado que, cuando una membrana de tipo polisulfona que contiene un copolímero de VA como el primer polímero hidrófilo como se mencionó anteriormente se reviste con el segundo polímero hidrófilo que consiste en un polímero de tipo celulosa, es posible retener una hidrofilia estable y alta y suprimir la elución del copolímero de VA.

Se prefiere que el diámetro interno de la membrana porosa de fibra hueca de la presente invención sea de 150 μm a 310 μm , más preferiblemente de 160 μm a 250 μm , y más preferiblemente de 180 μm a 230 μm . Cuando el diámetro interno es menor que ese, la pérdida de carga del líquido que atraviesa el área hueca de la membrana de fibra hueca se vuelve alta y la presión de filtración puede volverse no uniforme en la dirección longitudinal de la membrana de fibra hueca. Además, cuando se introduce un líquido a tratar que contiene abundantes impurezas y componentes coagulantes, existe la posibilidad de que el área interior pueda obstruirse debido a los componentes del líquido a tratar. Cuando el diámetro interior es mayor que ese, es posible que ocurra el colapso y la distorsión de la membrana de fibra hueca. Además, se prefiere que el espesor de la membrana sea de 50 μm a 80 μm y más preferiblemente de 52 μm a 75 μm . Cuando el espesor de la membrana es menor que ese, es probable que ocurra el colapso y la distorsión de la membrana de fibra hueca. Cuando el espesor de la membrana es mayor que ese, la resistencia cuando el líquido a tratar se mueve por la pared de la membrana se vuelve alta y la permeabilidad puede disminuir.

En vista de la durabilidad de la presión que se aplica cuando se realiza la filtración, se prefiere que, en la membrana porosa de fibra hueca de la presente invención, el lado de la superficie interna de la membrana de fibra hueca se use como el lado aguas arriba de la filtración para realizar la filtración desde el interior hacia el exterior. Además, dado que se supone el uso para recuperar el filtrado, se prefiere que el método de filtración sea una filtración sin salida.

En la membrana porosa de fibra hueca de la presente invención, la superficie de la membrana del lado de aguas arriba tiene una estructura rugosa en comparación con la superficie de la membrana del lado de aguas abajo y consiste en una estructura asimétrica que tiene una capa densa en la capa exterior de la membrana de fibra hueca. Tal estructura desempeña el papel de perturbar apropiadamente el flujo del filtrado y consigue tal efecto que el componente que afecta a la obstrucción, tal como un producto coagulado, apenas se adsorbe con la superficie de la membrana. Como resultado, ahora es posible reducir la disminución de la velocidad de filtración debido a la obstrucción de las superficies internas de la membrana e incluso una solución de proteínas de una concentración relativamente alta puede tratarse en poco tiempo.

La membrana porosa de fibra hueca de la presente invención tiene una estructura asimétrica tal que el área más densa (una capa densa) existe en el lado exterior en la dirección de la sección transversal de la membrana. La estructura de la membrana se puede confirmar fácilmente observando, por ejemplo, bajo un microscopio electrónico. Dado que un objeto de la membrana porosa de fibra hueca de la presente invención es eliminar en gran medida una sustancia muy pequeña como un virus, la sustancia muy pequeña debe quedar atrapada con seguridad en cualquiera de las partes del área gruesa de la membrana. La sustancia por atrapar, tal como un virus, queda atrapada durante su paso a través de los caminos de los poros existentes en el área gruesa de la membrana (que se denomina filtración de tipo profundo) y, debido a la existencia del área de poro más pequeña de la capa densa en la salida, se puede garantizar casi el 100% de eliminación. Cuando existe una capa densa en un área de entrada, también es posible atraparla allí (lo que se denomina filtración de pantalla). Sin embargo, en ese caso, el atrapamiento se realiza localmente en el área de entrada y, como resultado, el grado de permeación de un soluto que tiene que pasar a su través disminuye debido al estrechamiento del tamaño de los poros y debido a la acumulación o se induce la disminución de la cantidad de líquido permeado debido a la obstrucción a medida que transcurre la filtración, por lo que no se prefiere.

En la membrana porosa de fibra hueca de la presente invención, se prefiere que la cantidad del primer polímero hidrófilo contenido en la membrana sea del 5 al 9% en peso. Es más preferido que sea del 6 al 8% en peso. Cuando la cantidad del primer polímero hidrófilo contenido en la membrana es mayor que el límite superior anterior, su hinchamiento en la membrana se vuelve grande, lo que provoca la inestabilidad del tamaño de los poros y la disminución de la resistencia a la presión, por lo que la afectación a la supresión de virus y a la permeabilidad de la proteína puede no ser despreciable. Además, cuando la cantidad del primer polímero hidrófilo contenido en la membrana es demasiada, puede ocurrir el inconveniente de que, durante el uso, el primer polímero hidrófilo se eluye y se mezcla en un líquido recuperado. Cuando la cantidad del mismo es menor que el límite inferior mencionado anteriormente, la capacidad de eliminar el virus puede disminuir presumiblemente debido a la contribución insuficiente al control de la estructura de la membrana. La cantidad del primer polímero hidrófilo como tal puede medirse por medio de resonancia magnética nuclear (en lo sucesivo, puede abreviarse como RMN). Además, la cantidad contenida dentro de un área limitada cerca de la superficie de la membrana se puede medir por medio de análisis de superficies por infrarrojos (en lo sucesivo, se puede abreviar como IR). La expresión "cerca de la superficie" utilizada anteriormente es un rango de profundidad desde el cual se puede obtener la información de la oscilación molecular mediante un método de análisis de superficies por IR y la profundidad se puede decidir por el ángulo de incidencia del rayo IR, el índice de refracción de una probeta y el número de onda medido. En el análisis de un material de polisulfona cerca de 1600 cm^{-1} cuando el ángulo de incidencia es de 45°, el área cercana de la superficie está usualmente unos pocos μm (1 μm a 2 μm) de la superficie. En tal caso, en el que el espesor de la membrana es de 50 μm a 80 μm , como se muestra en la presente invención, el área cerca de la superficie es un área que corresponde al área de la capa superficial en una extensión de varios % del espesor de la membrana. La cantidad del primer polímero hidrófilo cerca de la superficie en la medición por IR no siempre es la misma que la cantidad en toda la membrana por RMN. Se

supone que eso refleja el sesgo de la distribución del primer polímero hidrófilo en la membrana. Como resultado, cuando se evalúa la diferencia entre los datos medidos por IR y los medidos por RMN, puede ser un indicador para juzgar la homogeneidad de la distribución del primer polímero hidrófilo en la membrana. En una membrana de polímeros combinados de tipo asimétrico preparada por disolución de un polímero hidrófobo y un polímero hidrófilo en un disolvente común, a menudo se observa el sesgo en la distribución como tal. Esto se debe a que la separación de fases y el comportamiento de expulsión del polímero hidrófilo en los lados interior y exterior de la membrana de fibra hueca son diferentes. Tal diferencia conducirá a la variación de la composición de polímeros combinados contenidos en la misma entre la superficie y el área interior. En la presente invención, se prefiere que la diferencia en la distribución del polímero hidrófobo y el polímero hidrófilo entre el área total y la superficie exterior que tiene una capa densa sea pequeña. Si la diferencia es grande, se produce anisotropía en el hinchamiento e hidrofilia en la dirección del espesor de la membrana, por lo que se produce la generación local de adsorción de proteína que perturba la filtración estable. La relación IR/RMN es preferiblemente de 0,90 a 1,10 y más preferiblemente de 0,93 a 1,05.

En la membrana porosa de fibra hueca de la presente invención, la cantidad del segundo polímero hidrófilo contenido en la membrana es de 0,5 a 2,5% en peso, y se prefiere que sea de 0,7 a 2,2% en peso. Cuando la cantidad de polímero de tipo celulosa contenida en la membrana es mayor que el límite superior mencionado anteriormente, el efecto de impartir hidrofilia a la membrana se satura dando como resultado una cantidad impartida en exceso. Como resultado, los poros se obstruyen debido al hinchamiento en los poros, por lo que la permeabilidad al agua y la permeabilidad de las proteínas pueden disminuir. Cuando la cantidad es menor que el límite inferior mencionado anteriormente, se genera la adsorción de la proteína que imparte hidrofilia, por lo que la cantidad de tratamiento para una solución de proteína puede ser significativamente menor. El revestimiento del segundo polímero hidrófilo también tiene el efecto de suprimir la elución del primer polímero hidrófilo. Anteriormente, la cantidad del polímero de tipo celulosa que es el segundo polímero hidrófilo se mide por RMN como la cantidad en la membrana total. Con respecto al segundo polímero hidrófilo, el valor representado por la cantidad total se toma como rango preferido debido a que el segundo polímero hidrófilo reviste toda la membrana.

En la membrana porosa de fibra hueca de la presente invención, se prefiere que su resistencia a la rotura sea de 40 g/filamento a 100 g/filamento para soportar la tensión dinámica en la membrana de fibra hueca, tal como el daño de una membrana resultante durante su transporte y de una etapa de fabricar un módulo, el choque de presión generado en un trabajo de instalación de un módulo en un aparato y una operación de filtración, etc. Es más preferido que la resistencia a la rotura sea de 45 g/filamento a 90 g/filamento y se prefiere más que sea de 50 g/filamento a 80 g/filamento. Dado que un objeto de la membrana porosa de fibra hueca de la presente invención es inhibir completamente (más que 99,99%) la sustancia muy pequeña, tal como un virus, es necesario evitar roturas e incluso pequeños daños en la membrana de fibra hueca. Para tal propósito, es mejor cuando la resistencia a la rotura es mayor. Por otra parte, para aumentar la resistencia, se necesita un aumento del espesor de la membrana y un aumento de la densidad de la membrana, por lo que no es necesario aumentar demasiado la resistencia. Por lo tanto, el valor límite superior preferido mencionado anteriormente está naturalmente presente.

En la membrana porosa de fibra hueca de la presente invención, se prefiere que, cuando la membrana se sumerge en un depósito de agua y se comprime con un gas desde la parte hueca de la membrana, la resistencia al estallido (presión de estallido) es de 7,5 bares o más. Cuando se supone una filtración sin salida bajo el estado presurizado en caso de que un líquido a tratar fluya dentro de la parte hueca de la membrana porosa de fibra hueca, se prefiere que la resistencia a la presión interna sea mayor. Por ejemplo, cuando se lleva a cabo una filtración a caudal constante, puede ocurrir un aumento rápido de la presión de filtración en poco tiempo en la última etapa de la filtración. En consecuencia, se prefiere que la resistencia a la presión sea al menos superior a 8 bares. Es más preferido que la resistencia a la presión sea superior a 9 bares. Además, a la presión de estallido o inferior, no se prefiere que tenga lugar la expansión del poro debido al hinchamiento por la presión. Bajo la presión de aproximadamente 1 a 3 bares, que es la presión operativa común, es necesario que casi no haya expansión del poro. Si se trata de una presión de operación de la mitad o menos de la presión de ruptura, no habrá problema. Sin embargo, la propiedad de hinchamiento de una membrana también está relacionada con la estabilización de este comportamiento y, para lograr una estabilidad segura, es necesario, como se mencionó anteriormente, que el primer polímero hidrófilo también contenga una unidad hidrófoba.

En la membrana porosa de fibra hueca de la presente invención, se prefiere que el caudal de permeación de agua pura (en lo sucesivo, puede abreviarse como el flujo de agua pura) a 25 °C sea de 50 a 500 L/(m²·h·bar). El flujo de agua pura puede ser un indicador de la característica de filtración de la membrana porosa y puede ser una referencia en el diseño para el usuario, tal como cuánta área de membrana y cuánta presión se utilizarán para la operación para lograr el líquido permeado predeterminado cuando se utiliza una membrana de un valor de flujo predeterminado. En particular, cuando un objeto es la recuperación de un soluto permeable, también es posible abordar el diseño por medio de una estimación aproximada o similar teniendo en cuenta la viscosidad del líquido. En la presente invención, el flujo anterior se establece en el valor óptimo para una región en donde los temas son la eliminación de virus y la permeación de proteínas. Cuando el flujo de agua pura es inferior al valor anterior, se hace difícil un tratamiento eficaz debido a problemas tales como que el tiempo de filtración se hace largo y que se hace necesaria mucha área de membrana. Cuando el flujo de agua pura es mayor que el valor anterior, el tamaño de los poros se vuelve excesivamente grande y se vuelve muy difícil separar/eliminar la sustancia a eliminar, tal como un virus. Se prefiere que el flujo de agua pura sea de 80 a 400 L/(m²·h·bar) y además se prefiere que sea de 100 a 350 L/(m²·h·bar).

En el método de filtración cuando se usa la membrana porosa de fibra hueca de la presente invención, hay dos tipos: filtración a presión constante y filtración a caudal constante. La filtración a presión constante es un método en donde se aplica una presión de filtración predeterminada a una membrana de filtración para permear el filtrado. En la filtración a presión constante, junto con la obstrucción de la membrana, el caudal de filtración disminuye. La filtración a caudal constante es un método en donde la filtración se realiza a caudal constante. En la filtración a caudal constante, junto con la obstrucción de la membrana, sube la presión de filtración. Cada uno de esos métodos se selecciona apropiadamente dependiendo de las especificaciones del aparato del usuario y de las características del proceso de fabricación. Se prefiere que la membrana sea capaz de adaptarse a cualquiera de los métodos. En la filtración a presión constante, el hecho de si una filtración se realiza adecuadamente o no se juzga basándose en el producto de la cantidad de filtrado y la permeabilidad del soluto dentro de un tiempo predeterminado. La relación (tasa de recuperación) de la cantidad de soluto específico que lleva un líquido permeado a la cantidad de soluto específico suministrado a la membrana puede ser un indicador. Se prefiere que la tasa de recuperación en las condiciones mostradas por los ejemplos de la presente solicitud sea superior al 95%, lo que se supone que es una recuperación práctica. Cuando es del 95% o menos, hay mucha pérdida de un soluto (tal como una proteína) debido a la obstrucción o similar, lo que da como resultado una disminución de la tasa de rendimiento en un proceso de purificación. En la filtración a caudal constante, el hecho de si una filtración se realiza adecuadamente o no se juzga en función, por ejemplo, de la cantidad de soluto que se puede recuperar (el producto de la cantidad de filtrado y la concentración del filtrado) hasta una presión diseñada para que se logre el funcionamiento. Se prefiere que la cantidad recuperada de un soluto en las condiciones que se muestran en los ejemplos de la presente solicitud sea de 500 g/m² o más. Cuando la cantidad de recuperación de un soluto es inferior a 500 g/m², un aumento de presión debido a la obstrucción es significativo y no se puede lograr una cantidad de recuperación suficiente. Más preferiblemente, es de 800 g/m² o más.

La membrana porosa de fibra hueca de la presente invención tiene una capacidad excluyente, por medio de filtración, para virus contenidos en agua tal como una solución de proteínas. En cuanto a la capacidad práctica de exclusión de virus, se prefiere que sea más que 4 (índice de eliminación: más que 99,99%) en términos de valor LRV en donde un virus pequeño es un objeto. Así, cuando la membrana tiene un LRV de 4, significa que, cuando 10.000 (1×10^4) virus están presentes en un líquido a tratar, la membrana tiene la capacidad de atraparlos casi todos. Para asegurar la propiedad más alta, se prefiere que el LRV sea 4,5 o más y es más preferido que sea 5,0 o más. Por cierto, con respecto al virus, incluso cuando se utiliza un virus altamente seguro (tal como un bacteriófago que es virus infeccioso de bacterias (tal como *Escherichia coli*)) en lugar de un virus patógeno infeccioso de ser humano, también se puede utilizar como el mismo indicador de evaluación. Cuando se tienen en cuenta una amplia aplicabilidad y la seguridad como indicadores de evaluación de los productos industriales, el LRV que utiliza bacteriófagos es adaptable para ello.

Naturalmente, tiene que evitarse en la medida de lo posible la contaminación del filtrado con un eluato de la membrana de fibra hueca. Con respecto a una membrana de filtración para procesos industriales utilizada en la fabricación de productos farmacéuticos, no existe un patrón claro para un eluato mientras que, en el uso similar, un patrón para las características químicas de una membrana para riñón artificial como instrumento médico (Ensayo de un Patrón para la Aprobación de Riñón Artificial; en el momento de 2012, este patrón había sido derogado) puede concebirse como un patrón útil. En este patrón, existe una norma por absorción ultravioleta para longitudes de onda de 220 nm a 350 nm del extracto preparado a partir de la membrana y se toma como norma en términos de seguridad el hecho de que la absorbancia máxima entre esas longitudes de onda sea de 0,1 o menos. En la membrana de la presente invención, también se prefiere que esté de acuerdo con la norma establecida para instrumentos médicos. Por consiguiente, se prefiere que la absorbancia de un extracto medida por el método de los Ejemplos sea 0,1 o menos. Es más preferido que sea 0,07 o menos. Una poli(éter sulfona) y un copolímero de VA usados como constituyentes de la presente invención, como se muestra en los Ejemplos, son sustancias absorbentes de la radiación ultravioleta y pueden ser indicadores eficaces para juzgar la elución de los mismos.

El esquema del método para fabricar la membrana porosa de fibra hueca según la presente invención se ejemplifica a continuación. El polímero hidrófobo y el primer polímero hidrófilo se mezclan y disuelven en un disolvente al que se le puede agregar un no disolvente según sea necesario seguido de eliminación de la espuma y la solución resultante se usa como una solución para la preparación de la membrana. La solución resultante para la preparación de la membrana se descarga desde una pieza en forma de anillo de una boquilla de tubo en orificio, mientras que simultáneamente se descarga un líquido central desde una parte central, seguido de la introducción en un baño de coagulación a través de una parte de circulación de aire (parte de espacio de aire) para formar una membrana de fibra hueca (método de hilatura en seco y húmedo). Se lava con agua, se enrolla alrededor de un carrete, se lava y se seca y luego se somete a un tratamiento de revestimiento usando el segundo polímero hidrófilo.

Con respecto al disolvente usado para una solución para la preparación de la membrana, cualquiera puede usarse ampliamente siempre que sea un buen disolvente para un polímero de tipo polisulfona y un copolímero de VA usado para la misma, tal como N-metil-2-pirolidona (en adelante, puede abreviarse como NMP), N,N-dimetilformamida (en adelante, puede abreviarse como DMF), N,N-dimetilacetamida (en adelante, puede abreviarse como DMAc), dimetilsulfóxido (en adelante, puede abreviarse como DMSO) o ε-caprolactama. Entre ellos, los preferidos son NMP, DMF y DMAc, y el más preferido es NMP.

También es posible añadir a una solución para la preparación de la membrana un no disolvente para un polímero hidrófobo y uno hidrófilo. Ejemplos de los no disolventes utilizados para ello incluyen etilenglicol (en lo sucesivo, se puede abreviar como EG), propilenglicol (en lo sucesivo, se puede abreviar como PG), dietilenglicol (en lo sucesivo,

se puede abreviar como DEG), trietilenglicol (en lo sucesivo, podrá abreviarse como TEG), polietilenglicol (en lo sucesivo, podrá abreviarse como PEG), glicerol y agua. Entre ellos, se prefieren poliol éteres tales como DEG, TEG o PEG, y es más preferido el TEG cuando se utiliza un polímero de tipo polisulfona y un agente hidrofizante de tipo polivinilpirrolidona. Incidentalmente, en la presente invención un poliol éter significa una sustancia que tiene al menos un enlace éter y dos o más grupos hidroxilo en su estructura.

La relación de disolvente a no disolvente en una solución para la preparación de la membrana es un factor importante para el control de la separación de fases (coagulación) en una etapa de hilatura. Como condición para obtener la estructura de membrana de la presente invención, se prefiere que el no disolvente esté en la misma cantidad que el disolvente o en una cantidad algo excesiva. Para ser más específicos, se prefiere que la relación en peso de disolvente/no disolvente sea de 25/75 a 50/50. Cuando la cantidad de disolvente es menor que esa, es probable que se produzca la coagulación y la estructura de la membrana se vuelve demasiado densa, por lo que disminuye la propiedad de permeación. En consecuencia, es posible obtener un flujo o una permeación de proteínas deseados. Cuando la cantidad de disolvente es mayor que esa, el progreso de la separación de fases se suprime excesivamente, es probable que se generen poros de gran diámetro y existe la posibilidad de que disminuya la propiedad de separación y la resistencia. Eso no es lo preferido.

Aunque no existe una limitación particular para la concentración del polímero de tipo polisulfona en la solución para la preparación de la membrana, siempre que sea posible la preparación de la membrana a partir de la solución se prefiere que sea del 20 al 40% en peso. Para lograr una propiedad de alta permeabilidad, se prefiere que la concentración del polímero de tipo polisulfona sea baja, pero, cuando es extremadamente baja existe la posibilidad de que disminuya la resistencia y se deteriore la propiedad de separación. Por otro lado, con el fin de atrapar con seguridad las sustancias muy pequeñas, tales como los virus, es necesario que la tasa de huecos de la capa densa sea lo más baja posible, por lo que la propiedad de atrapamiento es más segura. Por lo tanto, es más preferido que la concentración de un polímero de tipo polisulfona sea mayor. Sin embargo, cuando la concentración del polímero de tipo polisulfona se hace alta, a veces sucede que la membrana en su conjunto da como resultado una estructura demasiado densa con la intensidad con la que se puede controlar la condición de preparación de la membrana.

Se prefiere que la cantidad de copolímero de VA a añadir a una solución para la preparación de la membrana sea la mayor posible para controlar la distribución del tamaño de los poros y la asimetría de la membrana de tal manera que el componente supresor, tal como un virus, quede altamente atrapado mientras que el componente a recuperar, tal como una proteína, sea altamente permeado. Como resultado se investigan la solubilidad y la viscosidad de la solución para la preparación de la membrana y la cantidad residual en la membrana, se prefiere que la concentración del copolímero de VA en la solución para la preparación de la membrana sea de 5 a 15% en peso y más preferiblemente que sea de 6 a 12% en peso. Cuando la cantidad añadida del copolímero es menor que esa, el control de la estructura de la membrana y la cantidad residual en la membrana resultan insuficientes por lo que la propiedad disminuye. Cuando es más que esa, la separación de fases (coagulación) de la solución para la preparación de la membrana tiende a proceder en exceso y la operatividad en la fabricación de la membrana de fibra hueca (filtración de la solución de hilatura a través de un filtro y rotura de la fibra) se vuelve mala. Además, la difusión del polímero en la separación de fases disminuye significativamente por lo que no se prefiere para la formación de la estructura de la membrana que se favorece en la presente invención y también para la cantidad residual del copolímero de VA.

La solución para la preparación de la membrana se puede obtener mezclando un polímero tipo polisulfona, un copolímero de VA, un disolvente y un no disolvente, seguido de agitación y disolución. En ese momento, un calentamiento excesivo tiene el riesgo de provocar la descomposición del polímero y la separación de fases a alta temperatura de la solución de hilatura que es particular de la presente invención. Se prefiere que la temperatura de calentamiento sea de 30 a 80 °C. Se prefiere que la solución para la preparación de la membrana se prepare junto con el llenado del gas inerte ya que el copolímero de VA tiende a dar como resultado una degradación oxidativa afectada por el oxígeno del aire. Los ejemplos del gas inerte incluyen nitrógeno y argón y se prefiere el uso de nitrógeno. En ese momento, se prefiere que la concentración de oxígeno residual en el depósito de disolución sea del 3% o menos.

Con respecto a la composición del líquido central utilizado en la preparación de la membrana de fibra hueca, se prefiere utilizar un líquido que contenga, como componente(s) principal(es), el disolvente y/o el no disolvente contenidos en la solución para preparación de la membrana. Sin embargo, cuando el líquido central contiene sólo un disolvente contenido en la solución para la preparación de la membrana, la coagulación en la superficie de la pared del lumen se suprime excesivamente por lo que es imposible dar una estructura superficial preferida. En consecuencia, se prefiere usar cualquier líquido mixto de disolvente y no disolvente, no disolvente solo, un líquido mixto de disolvente y agua, un líquido mixto de no disolvente y agua y un líquido mixto de disolvente, no disolvente y agua. Es más preferible preparar un líquido mixto que contenga disolvente y no disolvente en la misma relación que la de disolvente/no disolvente de la solución para la preparación de la membrana seguido de dilución con agua. En ese momento, la concentración del componente orgánico es del 70 al 100% en peso. Cuando la cantidad del componente orgánico es inferior al 70% en peso, es probable que se produzca la coagulación y la estructura del lado interior de la membrana se vuelve demasiado densa, por lo que disminuye la propiedad de permeación.

Se prefiere que la composición del líquido coagulante externo use un líquido mixto de agua con el disolvente y el no disolvente contenido en una solución para la preparación de la membrana. En ese momento, la relación de disolvente a no disolvente es preferiblemente la misma que la relación de disolvente/no disolvente en la solución para la

preparación de la membrana. Preferiblemente, el disolvente y el no disolvente que son los mismos que los utilizados para la solución de preparación de la membrana se mezclan en la misma relación que en la solución para la preparación de la membrana y se le añade agua para diluir. Para lograr una forma en donde la capa externa tenga la capa densa que es la característica estructural de la membrana porosa de fibra hueca de la presente invención, se prefiere que la concentración de componente orgánico en el líquido central sea mayor que en el líquido coagulante externo. La cantidad de agua en el líquido coagulante exterior es del 20 al 70% en peso. Cuando la cantidad de agua es mayor que esa, es probable que se produzca la coagulación y la estructura de la membrana se vuelve demasiado densa por lo que disminuye la propiedad de permeación. Cuando la cantidad de agua es menor que esa, el progreso de la separación de fases se suprime excesivamente y es probable que se formen poros de gran diámetro, por lo que existe una gran posibilidad de que disminuya la propiedad de separación y la resistencia. Cuando la temperatura del líquido de coagulación exterior es baja, es probable que se produzca la coagulación y la estructura de la membrana se vuelve demasiado densa, por lo que la propiedad de permeación puede disminuir. Cuando es alta, el progreso de la separación de fases se suprime excesivamente y es probable que se formen poros de gran diámetro, por lo que existe una alta posibilidad de que se reduzcan la propiedad de separación y la resistencia. En consecuencia, la temperatura es de 20 a 60 °C.

Uno de los factores para controlar la estructura de la membrana es la temperatura de la boquilla. Cuando la temperatura de la boquilla es baja, es probable que se produzca la coagulación y la estructura de la membrana se vuelve demasiado densa, por lo que disminuye la propiedad de permeación. Cuando la temperatura de la boquilla es alta, el progreso de la separación de fases se suprime excesivamente y es probable que se formen poros de gran diámetro, por lo que existe una gran posibilidad de que disminuyan la propiedad de separación y la resistencia. En consecuencia, la temperatura preferible de la boquilla es de 40 a 80 °C.

La solución para la preparación de la membrana extruida desde una boquilla de tubo en orificio junto con un líquido central se introduce en un baño de coagulación externo a través de la parte del espacio de aire. En el baño de coagulación externo, la membrana de fibra hueca resultante entra en contacto con el líquido de coagulación externo, junto con el progreso de la coagulación desde el líquido central, en tal estado que la coagulación desde el exterior se suprime hasta cierto punto. Durante el transcurso del paso a través del líquido coagulante externo, la coagulación de la membrana de fibra hueca finaliza por completo y se determina la estructura seguida de estirado.

Aunque no existe ninguna limitación particular para la velocidad de preparación de la membrana (velocidad de hilatura) siempre que se obtenga una membrana de fibra hueca sin defectos y se asegure la productividad, es preferiblemente de 5 a 40 m/minuto. Cuando la velocidad de hilatura es menor que esa, la productividad puede disminuir. Cuando la velocidad de hilatura es mayor que esa, es difícil asegurar las condiciones de hilatura antes mencionadas o, particularmente, el tiempo de retención en la parte del espacio de aire.

La membrana porosa de fibra hueca de la presente invención tiene una estructura en donde sólo la capa exterior tiene una capa densa. La estructura como tal se puede obtener fácilmente cuando las condiciones de preparación de la membrana se hacen óptimas tomando en consideración las condiciones preferidas mencionadas anteriormente, tal como la composición de la solución para la preparación de la membrana, la composición del líquido central, la composición del líquido coagulante externo, varios controles de temperatura y el tiempo de retención.

La membrana de fibra hueca porosa se obtiene mediante una etapa de lavado después de preparar la membrana. Aunque no existe una restricción particular para el método de lavado de la membrana de fibra hueca, se prefiere en vistas del efecto de lavado, la seguridad y la simplicidad que la membrana de fibra hueca preparada simplemente se haga moverse por un baño de lavado lleno de agua caliente en línea y luego se enrolle. La temperatura del agua caliente utilizada en ese momento es preferiblemente de temperatura ambiente a 80°C. Cuando la temperatura es más baja que esa, existe una alta posibilidad de que el efecto de lavado no sea suficiente mientras que, cuando es más alta que esa, el costo de la energía se vuelve alto debido al funcionamiento en línea.

Después de preparar la membrana, la membrana de fibra hueca obtenida a través de un lavado en línea se corta uniformemente en una longitud apropiada y se ata para formar un paquete. Con el fin de eliminar el líquido existente en la parte hueca, se deja reposar el paquete en posición vertical durante 30 minutos a 2 horas. Cuando es inferior a 30 minutos, la eliminación del líquido en la parte hueca se vuelve insuficiente, por lo que no se prefiere. Cuando se deja reposar durante más de 2 horas, la membrana porosa de fibra hueca se seca o el paquete se aplana debido a su propio peso durante el estado de reposo, por lo que no es preferible.

El paquete anterior del que se extrae el líquido interior de la parte hueca se somete luego a una etapa de lavado adicional en donde se infunde agua caliente desde el área inferior del paquete en posición vertical para sumergirlo y luego se descarga el agua. Dicho método se repite para que el disolvente y el no disolvente se descarguen completamente de los lados interior y exterior de la parte hueca y del área interior de la membrana porosa de fibra hueca. Se prefiere que la temperatura del agua caliente sea de 70 °C a 95 °C y más preferiblemente de 75 °C a 90 °C. Para separar por lavado el disolvente y el no disolvente, el agua a alta temperatura es eficiente, pero es difícil mantener constantemente la temperatura por encima de 95 °C estando cerca del punto de ebullición, por lo que no se prefiere. Cuando la temperatura es inferior a 70 °C, el efecto de lavado no es suficiente, por lo que no se prefiere. Se prefiere que la inmersión del paquete usando agua a alta temperatura y la separación del líquido del mismo se lleven a cabo repetidamente y, para ser más específicos, se prefiere la repetición de 5 a 20 veces debido a su buen efecto

de lavado. Cuando es menor que 5 veces, el efecto de lavado no es suficiente, por lo que no se prefiere. Además, incluso cuando se repite más que 21 veces, no se produce ningún cambio en el efecto de lavado y el coste de fabricación se vuelve elevado, por lo que no se prefiere.

Se prefiere que, después del tratamiento de lavado mencionado anteriormente, la membrana porosa de fibra hueca de la presente invención se trate con agua caliente a alta presión. Para ser más específicos, se prefiere colocarla en un esterilizador de vapor de agua a alta presión en un estado de inmersión en agua seguido de someterla a un tratamiento en las condiciones habituales de esterilización con vapor de agua a alta presión con una temperatura de tratamiento de 120 a 150 °C y un tiempo de tratamiento de 20 a 120 minutos. Como resultado del tratamiento con agua caliente a alta presión, se ajusta la cantidad de copolímero de VA existente en la membrana porosa de fibra hueca. En la membrana porosa de fibra hueca de la presente invención, una combinación de un polímero de tipo polisulfona con un copolímero de VA es un componente constituyente, pero no se unen por medio de un enlace químico, sino que se supone que están presentes en la membrana al entrelazarse los polímeros. Para ser más específicos, el esqueleto fundamental está compuesto por un polímero de tipo polisulfona que es un polímero hidrófobo y es probable que exista en la membrana en tal estado que el copolímero de VA que es un polímero hidrófilo se entrelaza con el esqueleto fundamental. Sin embargo, existe una distribución de pesos moleculares en el copolímero y también existen otros de bajo peso molecular y, además, incluso uno de alto peso molecular es propenso a separarse fácilmente de la membrana cuando su entrelazado con un polímero de tipo polisulfona es insuficiente. Dado que causa un problema cuando se eluye una sustancia de este tipo que está en un estado en donde es probable que sea eluida durante el uso de la membrana porosa de fibra hueca de la presente invención, es necesario separar por lavado y eliminar el componente que es apto para ser eluido. Cuando la temperatura de tratamiento es más baja o el tiempo de tratamiento es más corto que los rangos mencionados anteriormente, la eliminación del exceso de copolímero de VA y la optimización del estado existente se vuelven insuficientes, dando como resultado inconvenientes tales como cambios en las características de la membrana con el transcurso del tiempo y la contaminación de una solución a tratar debido a la elución en el uso real. Cuando la temperatura de tratamiento es más alta o el tiempo de tratamiento es más largo que los rangos mencionados anteriormente, la propiedad de separación y la resistencia disminuyen debido a la rotura de la estructura de capas, la extracción excesiva del copolímero, etc.

La membrana porosa de fibra hueca de la que se elimina un exceso de copolímero de VA mediante un tratamiento con agua caliente a alta presión se seca y se envía a la siguiente etapa de tratamiento de revestimiento utilizando un polímero tipo celulosa. Con respecto al método de secado, puede usarse ampliamente un método de secado comúnmente utilizado, tal como el secado con aire, el secado al vacío, el secado con aire caliente y el secado por microondas. Teniendo en cuenta que una gran cantidad de membrana de fibra hueca se puede secar eficazmente utilizando un dispositivo simple, se utiliza preferiblemente el secado con calor. Cuando el tratamiento anterior con agua caliente a alta presión se lleva a cabo antes del secado, también se pueden suprimir los cambios en las características de la membrana debido al secado con aire caliente. Aunque no existe ninguna limitación particular para la temperatura del aire caliente en el secado usando aire caliente, se prefiere que sea de 25 a 100 °C y más preferiblemente de 30 a 80 °C. Cuando la temperatura es más baja que esa, se necesita mucho tiempo hasta que se seque mientras que, cuando es más alta, el costo de la energía se vuelve alto debido a la generación de aire caliente, por lo que ninguna de ellas es preferible. Se prefiere que la temperatura del aire caliente sea inferior a la temperatura del tratamiento anterior con agua caliente.

La membrana porosa de fibra hueca preparada como se indicó anteriormente se sumerge luego en una solución de revestimiento que consiste en una solución acuosa de alcohol inferior en donde se disuelve un polímero de tipo celulosa que es el segundo polímero hidrófilo, por lo que el polímero de tipo celulosa se adhiere a la superficie de la membrana, incluida la superficie de los poros. Los ejemplos del alcohol inferior incluyen etanol y 2-propanol. La solución acuosa de alcohol inferior también contribuye al lavado de la membrana porosa de fibra hueca y ahora es posible eliminar el copolímero de VA que aún no puede eliminarse completamente mediante el tratamiento anterior con agua caliente a alta presión. Por lo tanto, cuando es preferible usar una solución acuosa de alcohol inferior, existe la ventaja de que la eliminación del exceso de copolímero de VA y el tratamiento de revestimiento pueden realizarse simultáneamente.

Con respecto a una solución de revestimiento, es preferible utilizar una solución acuosa que contenga de 0,1 a 1,0% en peso y preferiblemente de 0,3 a 0,7% en peso de un polímero de tipo celulosa, así como de 10 a 30% en peso y preferiblemente de 15 a 25% en peso de 2-propanol. Cuando la concentración del polímero de tipo celulosa es inferior al rango anterior, es insuficiente para impartir hidrofilia a la membrana porosa de fibra hueca. Por el contrario, cuando es mayor que el rango anterior, la viscosidad de la solución acuosa se vuelve alta, por lo que la membrana entera no puede volverse uniformemente hidrófila. Además, cuando la concentración del alcohol inferior se ajusta al intervalo anterior, es posible suprimir una separación excesiva del polímero de VA por parte de la solución de revestimiento. Con respecto al tiempo de tratamiento, es suficiente que la membrana porosa de fibra hueca se sumerja en la solución acuosa antes mencionada durante aproximadamente 30 minutos.

Una vez finalizado el tratamiento anterior, la membrana porosa de fibra hueca se extrae y se sumerge en agua caliente para realizar un tratamiento térmico. Cuando se lleva a cabo bajo una condición de presión reducida de (presión ordinaria -0,06 MPa) a (presión ordinaria -0,08 MPa) en ese momento, el agua caliente puede penetrar incluso en la parte interna de los poros. Como resultado de tal tratamiento, el revestimiento del polímero de tipo celulosa puede estabilizarse. En el polímero de tipo celulosa en una solución acuosa a temperatura ambiente ordinaria, el grupo hidroxilo de la celulosa forma un enlace de hidrógeno con la molécula de agua o con otro grupo hidroxilo de la molécula

de celulosa y la interacción con el sustrato a revestir es débil. Mediante el tratamiento con agua caliente, dicho puente de hidrógeno se rompe y se provoca un cambio de conformación y de reordenamiento para mejorar la interacción con el sustrato hidrófobo o con el primer polímero hidrófilo por lo que se puede formar un revestimiento estable. Se prefiere que la temperatura del agua caliente sea de 60 °C a 95 °C y más preferiblemente de 80 °C a 95 °C. Se prefiere que el tiempo de inmersión sea de 10 a 90 minutos y más preferiblemente de 30 a 60 minutos. Cuando la membrana porosa de fibra hueca preparada como tal se somete de nuevo a un tratamiento de secado en las condiciones antes mencionadas se puede obtener la membrana porosa de fibra hueca de la presente invención.

Ejemplos

A continuación, el efecto de la presente invención se ilustrará con referencia a los ejemplos, aunque la presente invención no se limita a ellos. Incidentalmente, los métodos de evaluación en los siguientes ejemplos son los que se muestran a continuación.

1. Preparación de un micromódulo

Se cortó una membrana de fibra hueca en una longitud de aproximadamente 30 cm, se colocaron ambos extremos de la misma en una punta Luer para darle forma de bucle, se realizó el ajuste para abrir ambos extremos de la membrana de fibra hueca y se adhirió una parte de la punta utilizando una resina termofusible. El número de membranas de fibra hueca se estableció de manera adecuada para que el área de la membrana en función del diámetro interno fuera de 1,0 a 10 cm².

2. Medición del diámetro interior, diámetro exterior y espesor de membrana de la membrana de fibra hueca

Se observó una membrana de fibra hueca en su estado seco. El diámetro interior, el diámetro exterior y el espesor de la membrana de fibra hueca se obtuvieron de la siguiente manera: se pasó la membrana de fibra hueca en el número apropiado por un poro de 3 mm de diámetro formado en el centro de un portaobjetos de vidrio en tal extensión que la membrana no se cayera a través del mismo y se cortó con una navaja por los lados superior e inferior del portaobjetos. La muestra resultante de la sección transversal de la membrana de fibra hueca se sometió a la medición de los diámetros corto y largo de la sección transversal de la membrana de fibra hueca usando un proyector (Nikon-V-12A). Se midieron los diámetros corto y largo en dos direcciones para cada sección transversal de la membrana de fibra hueca. Se utilizó el valor medio aritmético de cada uno de ellos como diámetro interior y diámetro exterior para una sección transversal de la membrana de fibra hueca, mientras que el espesor de la membrana se calculó como $[(\text{diámetro exterior} - \text{diámetro interior})/2]$. Se sometieron a la misma medida cinco secciones transversales y se adoptaron los valores medios de las mismas como diámetro interior, diámetro exterior y espesor de membrana.

3. Cálculo del área de la membrana

El área de la membrana del módulo se determinó sobre la base del diámetro del interior de la membrana de fibra hueca. El área de la membrana A [m²] se puede calcular mediante la siguiente fórmula.

$$A = n \times \pi \times d \times L$$

En la fórmula, n es el número de membranas de fibra hueca, π es la relación entre la circunferencia de un círculo y su diámetro, d es el diámetro interior [m] de la membrana de fibra hueca y L es la longitud efectiva [m] de la membrana de fibra hueca en el módulo.

4. Medición del flujo de agua pura

Se llenó con agua pura una cámara resistente a la presión y se conectó a un micromódulo. La temperatura del agua se controló a 25 °C y la filtración se realizó en la dirección de dentro hacia fuera de la membrana de fibra hueca con una presión de filtración de 1,0 bar. Se descartó el filtrado durante los 30 segundos iniciales y, posteriormente, se recuperó el filtrado durante 2 minutos y se midió su volumen. El flujo de agua pura [L/(h·m²·bar)] se calculó mediante la siguiente fórmula a partir del tiempo de filtración t [h], la presión de filtración P [bar], el área de membrana del módulo A [m²] y la cantidad de filtrado V [L].

$$\text{Flujo de agua pura} = V/t/A/\Delta P$$

5. Observación de una capa fraccionada de 20 nm

Se mezclaron una solución homogénea (6 mL) comercialmente disponible de coloide de oro de 20 nm (fabricada por Sigma) (que contenía una pequeña cantidad de ácido cítrico; no contenía ni estabilizador ni agente dispersante) y 3 mL de una solución acuosa de albúmina de suero bovino al 2,0% (fabricada por Nakarai Tesque), se añadieron 3 mL de una solución acuosa de glutatión (un tipo reducido) al 0,4% y la solución coloidal de oro resultante se sometió a una filtración a presión constante con una presión de filtración de 1 bar. Después de la filtración, se llevó a cabo otra filtración en las mismas condiciones usando el mismo volumen de agua pura que la solución coloidal de oro filtrada, luego la membrana de fibra hueca se secó con aire y la membrana después del secado se cortó con una navaja en una dirección vertical o paralela a un eje de modo que se pudiera observar la sección transversal. Después de fijarla en un soporte de muestra de tal manera que su sección transversal girara directamente hacia arriba, se observó bajo

un microscopio óptico el estado residual del coloide de oro en la sección transversal. Cuando es difícil cortar la sección transversal debido a que, por ejemplo, la muestra es fina, también es aceptable que la membrana de fibra hueca se incruste en una resina, se corte en sección transversal y se someta a observación. Cuando el coloide de oro queda atrapado en cualquier sitio de la parte de la sección transversal de la membrana (particularmente en el sitio en donde la membrana es densa y tiene el poro más estrecho para la separación), el atrapamiento se produce en dicho sitio (capa) de manera concentrada y se logra la coloración en rojo por lo que es posible una observación de la capa densa.

6. Medición de la cantidad de los componentes constituyentes contenidos en la membrana

(1) Análisis de la membrana entera (método RMN)

La membrana de fibra hueca (10 mg) se disolvió en DMSO-d₆ y se midió el espectro H-RMN a 40 °C. Basándose en el espectro H-RMN medido únicamente para cada uno de los componentes constituyentes de la membrana de fibra hueca, se calculó la cantidad de polímero hidrófilo a partir del pico del grupo funcional relacionado.

(2) Análisis del área cercana a la capa superficial de la membrana (método IR)

Se midió el espectro IR de la superficie exterior de la membrana de fibra hueca (método ATR de reflexión única; diamante: 45°). Cada uno de los componentes constituyentes de la membrana de fibra hueca se midió únicamente. El resultado del análisis IR se corrigió usando el análisis de pico confirmado y la curva de calibración preparada por RMN, y se calculó la cantidad de polímero hidrófilo.

(3) Relación entre el valor IR y el valor RMN

Relación de valor IR/valor RMN = valor IR (lado exterior) ÷ valor RMN (membrana entera)

Cuando esta relación es de 0,9 a 1,1, se considera que el polímero hidrófilo está distribuido homogéneamente.

7. Resistencia a la ruptura

La medición se realizó utilizando un equipo Tensilon UTM II fabricado por Toyo Baldwin.

La membrana de fibra hueca en estado seco se midió en condiciones en donde la velocidad de tracción fue 100 mm/min y la distancia entre mandriles fue de 100 mm.

8. Resistencia al estallido (presión de estallido)

Se preparó un módulo en donde se empaquetaron tres membranas de fibra hueca en forma de bucle y se colocó en un manómetro que era resistente a la presurización hasta 1,0 MPa. La parte de fibra hueca se sumergió en agua y se presurizó con aire desde el lado de la parte hueca y se midió la presión cuando el aire comenzó a escapar.

9. Medición del índice de aclaramiento para el bacteriófago ØX174

(1) Preparación de un líquido de fago para el ensayo

Se disolvió albúmina de suero bovino (Producto No. A2153) disponible comercialmente en Sigma Aldrich Japón en tampón de fosfato para lograr una concentración de 0,1% en peso, mediante lo cual se obtuvo una solución de BSA al 0,1% en peso (en lo sucesivo, se denominará simplemente solución de BSA). Se descongeló un líquido congelado y concentrado que contenía ØX174 (NBRC103405) (título: 1 a 10 × 10⁹ ufp/mL) y se diluyó hasta 100 veces utilizando la solución de BSA. Se filtró adicionalmente a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de 0,1 µm para eliminar el componente coagulado, etc. y se usó como líquido de fago para el ensayo.

(2) Ensayo de filtración utilizando el líquido de fago para el ensayo

El líquido de fago se sometió a una filtración a presión constante con una presión de filtración de 2 bares desde el interior hacia el exterior de la membrana de fibra hueca utilizando un micromódulo. La presión de entrada se hizo medir en el lado de introducción del líquido. La filtración se realizó hasta que se obtuvieron 200 L de filtrado por m² del área de la membrana de fibra hueca.

(3) Medición del líquido de fago para el ensayo y el título de fagos del filtrado

Se suspendió *Escherichia coli* (NBRC13898) en una solución acuosa de MgSO₄ 10 mM de modo que la absorbancia a 660 nm se hizo 4,0 (en adelante, se llamará líquido de *E. coli*). Además, se prepararon medio de agar y agar superior y se calentaron a 50 °C. Particularmente para el agar superior, se prestó especial atención para mantener su fluidez. Se mezcló un líquido (10 µL), en donde el líquido de fago para el ensayo se diluyó adecuadamente con la solución de BSA, con los 50 µL del líquido de *E. coli* seguido de incubación a 37 °C durante 20 minutos para infectar *E. coli* con el fago. Después de completar la incubación, todo el líquido mixto se mezcló con 3 mL de agar superior y la cantidad total se desarrolló en un medio de agar. Una vez que el agar superior se solidificó por completo en el medio de agar, se llevó a cabo la incubación a 37 °C durante 2 a 4 horas. Una vez finalizada la incubación, se contó el número de placas en el medio de agar y, teniendo en cuenta la velocidad de dilución, se calculó el título de la fase líquida para el

ensayo (en adelante, se abreviará como Tpre) [ufp/mL]. El título de fago del filtrado (en adelante, se abreviará como Tpost) también se obtuvo por los mismos medios.

(4) Cálculo del índice de aclaramiento de fagos de la membrana de fibra hueca

- 5 El índice de aclaramiento de fagos de la membrana de fibra hueca se calculó mediante la siguiente fórmula. En la fórmula, Tpre [ufp/mL] significa el título del líquido de fago para el ensayo introducido en la membrana de fibra hueca para evaluación y Tpost [ufp/mL] significa el título del filtrado obtenido al filtrar el líquido de fago para el ensayo de evaluación a través de una membrana de fibra hueca para el ensayo.

$$\text{Índice de aclaramiento de fagos [LRV]} = \log_{10} (\text{Tpre/Tpost})$$

- 10 Cuando el valor de LRV es superior a 4 (tasa de eliminación de más que 99,99%), la tasa de eliminación del fago ≈ 174 se considera suficientemente alta y puede ser un indicador sustituto de la capacidad de eliminación de virus pequeños de aproximadamente 20 nm de tamaño que son de tamaño similar.

- 15 El Tpre del fago utilizado en este documento para la evaluación se lleva a cabo bajo la condición de un título de $3,2 \times 10^5$ [ufp/mL] o más. Cuando Tpost en ese momento es 1 [ufp/mL], entonces $\text{LRV} = 5,5$. Además, cuando Tpost es 0 [ufp/mL] o, en otras palabras, en el caso de eliminación completa (en el caso en el que no se observe formación de placas), LRV se interpreta como $> 5,5$ (más que 5,5). Como tal, el valor correspondiente a la eliminación completa del aclaramiento de fagos en el ensayo de placas varía según Tpre. En el presente ensayo, la evaluación se lleva a cabo bajo la condición Tpre mediante la que se puede juzgar con seguridad $>5,5$ y todos los casos en donde el LRV correspondiente a la eliminación completa es superior a 5,5 se consideran $>5,5$.

10. Filtración a presión constante de una solución de inmunoglobulinas

- 20 Se disolvió polvo Dulbecco PBS (-) "Nissui" comercialmente disponible en Nissui Seiyaku (9,6 g) en agua destilada para hacer un volumen total de 1000 mL con lo que se obtuvo PBS. Se diluyó Kenkitsu Venoglobulin IH Yoshitomi, disponible comercialmente en Tanabe-Mitsubishi Pharmaceutical, hasta cinco veces usando PBS para preparar una solución al 1,0% de preparación de inmunoglobulinas de ser humano para inyección intravenosa (pH 6,8) (en lo sucesivo, puede abreviarse como IVIG). Se llenó una cámara con la IVIG al 1,0%, se conectó un micromódulo a la
25 misma y se configuró en tal estado que se hizo posible la filtración desde el interior hacia el exterior de la fibra hueca. La temperatura del líquido a evaluar se controló a 25 °C y se realizó una filtración a presión constante con una presión de filtración de 1,0 bar. El tiempo de filtración y la cantidad filtrada se monitorizaron con intervalos de tiempo predeterminados y se midió la relación entre el tiempo de filtración y la cantidad filtrada. La filtración se llevó a cabo hasta que se lograron 50 L de filtrado por 1 m² de la muestra. Se midió la concentración de IVIG en el filtrado
30 recuperado y se calculó la tasa de recuperación usando la relación con la concentración del líquido original $\{[(\text{concentración de filtrado})/(\text{concentración de líquido original})] \times 100\}$. Cuando la tasa de recuperación es del 95% o más, se considera que se logra una buena recuperación.

11. Filtración a caudal constante de una solución de inmunoglobulinas

- 35 Se llenó una jeringa con una solución al 1,0% de inmunoglobulinas de ser humano para inyección intravenosa (pH 6,8) (en lo sucesivo, puede abreviarse como IVIG) preparada de la misma manera que en el punto 10 anterior y se ajustó a una bomba de jeringa. Se conectó un micromódulo al mismo para dar como resultado un estado en donde era posible la filtración desde el interior hacia el exterior de la fibra hueca. La temperatura del líquido a evaluar se controló a 25 °C, la filtración se realizó a una caudal constante (120 L/m²/h) y se realizó una filtración a caudal constante hasta que la presión de filtración alcanzó 3 bares. La presión de filtración y la cantidad filtrada se monitorizaron con
40 intervalos de tiempo predeterminados y se midieron la relación entre el tiempo de filtración y la cantidad filtrada y la tendencia creciente de la presión de filtración. Se determinó la cantidad total de líquido que se filtró hasta que la presión de filtración alcanzó 3 bares. Además, se midió la concentración de IVIG en el filtrado, se calculó la cantidad de IVIG que podía filtrarse y recuperarse mediante el mismo método mencionado anteriormente. El peso total de la IVIG recuperada se calculó a partir del producto de la concentración de IVIG en el líquido filtrado/recuperado y la cantidad de filtrado y el
45 valor (g/m²) calculado dividiendo el peso anterior entre el área de la membrana se evaluó como la cantidad recuperada. Cuando la cantidad recuperada que se filtró hasta que la presión de filtración alcanzó 3 bares fue de 500 g/m² o más, se juzgó que la membrana de fibra hueca tenía una capacidad de recuperación suficientemente alta.

12. Absorbancia UV (220 a 350 nm)

- 50 Se pesó un paquete de membranas de fibra hueca en estado seco (1 g), se sumergió en 100 g de agua de RO y se extrajo a 132 °C durante 20 minutos usando un autoclave. Se midió la absorbancia dentro de un rango de longitudes de onda de 220 a 350 nm del extracto utilizando un espectrofotómetro (U-3000 fabricado por Hitachi) y se evaluó la absorbancia máxima dentro de este rango de longitudes de onda como soluto. Del hecho de que un copolímero de vinilpirrolidona con acetato de vinilo tiene una absorción derivada del grupo C=O se puede evaluar el grado de elución del mismo.

55

Ejemplo 1

Se mezclaron y disolvieron a 55 °C PES (Ultrason (marca registrada) 6020P fabricado por BASF) (27% en peso), VA6/4 (Luvitec (marca registrada) VA 64), fabricado por BASF, al 9% en peso, NMP, fabricado por Mitsubishi Chemical, al 28,8% en peso y TEG, fabricado por Mitsui Chemical, al 35,2% en peso para dar una solución homogénea. Además, se eliminó la espuma de esta solución bajo sellado hermético al vacío y la solución resultante se utilizó como solución para la preparación de membranas. La solución anterior se descargó desde una pieza en forma de anillo de una boquilla de tubo en orificio mientras que, de una parte central de la misma, se descargó como líquido central un líquido mixto de NMP al 42,75% en peso, TEG al 52,25% en peso y agua de ósmosis inversa al 5% en peso y, después de pasar a través de un espacio de aire, se introdujo en un baño de coagulación que se llenó con un líquido de coagulación externo que consistía en un líquido mixto de NMP al 27% en peso, TEG al 33% en peso y agua de RO al 40% en peso. En ese momento, la temperatura de la boquilla se fijó en 50 °C y la temperatura del líquido de coagulación exterior se fijó en 30 °C. Después de extraerse del baño de coagulación, se hizo pasar por un baño de lavado a 55 °C para realizar un lavado en línea y, posteriormente, se enrolló utilizando una bobinadora.

Las membranas de fibra hueca enrolladas se convirtieron en un paquete de 40 cm de longitud que consistía en 5000 membranas. Con el propósito de eliminar el líquido central del mismo se dejó el paquete en posición vertical durante 30 minutos. Posteriormente, se sumergió en agua de RO a 85 °C en posición vertical recta para someterlo a un tratamiento de lavado. El líquido del depósito de agua caliente se cambió cinco veces para repetir el tratamiento de lavado. Después de eso, el paquete, estando aún húmedo, se sumergió rápidamente en agua caliente a 40 °C, se colocó en una máquina esterilizadora de vapor a alta presión y se sometió a un tratamiento con agua caliente a alta presión a 140 °C durante 20 minutos. Posteriormente, se secó por medio de microondas con una temperatura en el aparato de 35 °C. El tratamiento con vapor de agua a alta presión y el secado se repitieron tres veces.

El paquete resultante se sumergió en una solución que contenía 2-propanol, fabricado por Nakarai Tesque, al 20% en peso, HPC (peso molecular promedio en peso: 50000), fabricado por Nippon Soda, al 0,5% en peso y agua de RO al 79,5% en peso a 25 °C, el recipiente se cerró herméticamente y luego se despresurizó rápidamente hasta -0,07 MPa. Después de dejar reposar durante 20 minutos, se volvió a poner el recipiente a la presión normal y luego se extrajo el paquete. El paquete se dejó reposar durante 5 minutos en posición vertical para eliminar el líquido de tratamiento del mismo. Después de eso, se sumergió en agua de RO a 80 °C en posición vertical y se realizó un tratamiento de gelificación durante 1 hora. Después de eso, se llevó a cabo el secado por medio de microondas con la temperatura en el dispositivo de 35°C mediante lo que se preparó un paquete.

En la membrana de fibra hueca resultante, el diámetro interior era de 195 µm y el espesor de la membrana de 59 µm. Cuando se preparó un micromódulo y se midió el flujo de agua pura se encontró que era de 190 L/(m²·h·bar). A partir de la observación de una imagen SEM y de una sección transversal después de la filtración de coloide de oro, se observó una capa densa solo en el lado exterior. Además, la cantidad de copolímero de VA existente en toda la membrana (medición por RMN) y la cantidad de copolímero de VA existente cerca de la superficie exterior (medición por IR) fueron 7,6% en peso y 7,1% en peso, respectivamente, y la relación IR/RMN fue 0,93. Por consiguiente, es probable que el copolímero de VA se dispersara homogéneamente. La cantidad de HPC fue del 1,3% en peso. La resistencia a la rotura y la presión de estallido de la membrana de fibra hueca fueron 67 g/filamento y >9 bares, respectivamente. Además, en la filtración a presión constante de IVIG, la tasa de recuperación fue >98%. Además, en la filtración a caudal constante de IVIG pudieron recuperarse 2750 g/m² de IVIG. Como resultado de la medición de la capacidad de eliminación de virus utilizando ØX-174, el valor LRV fue >5,5. Además, el valor máximo de la absorbancia UV (220 a 350 nm) fue 0,051. Los resultados anteriores se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 2

Se mezclaron PES (30% en peso), VA6/4 al 6% en peso, NMP al 28,8% en peso y TEG al 35,2% en peso y se disolvieron a 55 °C para dar una solución homogénea. Además, se eliminó la espuma de esta solución y la solución resultante se utilizó como solución para la preparación de la membrana. La solución anterior se descargó de una pieza en forma de anillo de una boquilla de tubo en orificio mientras que, de una parte central de la misma, se descargó un líquido mixto de NMP al 40,5% en peso, TEG al 49,5% en peso y agua de ósmosis inversa al 10% en peso como líquido central y, después de pasar a través de un espacio de aire, se introdujo en un baño de coagulación que se llenó con un líquido de coagulación externo que consistía en un líquido mixto de NMP al 24,75% en peso, TEG al 30,25% en peso y agua de RO al 45% en peso. En ese momento, la temperatura de la boquilla se fijó en 55 °C y la temperatura del líquido de coagulación exterior se fijó en 30 °C. Después de extraerse del baño de coagulación, se hizo pasar por un baño de lavado a 55 °C para realizar un lavado en línea y, posteriormente, se enrolló utilizando una bobinadora.

El paquete deseado se preparó sometiendo la membrana de fibra hueca enrollada al mismo tratamiento que en la etapa mostrada en el Ejemplo 1.

En la membrana de fibra hueca resultante, el diámetro interior era de 185 µm y el espesor de la membrana de 55 µm. Cuando se preparó un micromódulo y se midió el flujo de agua pura se encontró que era de 170 L/(m²·h·bar). A partir de la observación de una imagen SEM y de una sección transversal después de la filtración de coloide de oro se observó una capa densa solo en el lado exterior. Además, la cantidad de copolímero de VA existente en toda la membrana (medición por RMN) y la cantidad de copolímero de VA existente cerca de la superficie exterior (medición

por IR) fueron 7,1% en peso y 7,0% en peso, respectivamente, y la relación IR/RMN fue 0,99. Por consiguiente, es probable que el copolímero de VA se dispersara homogéneamente. La cantidad de HPC fue del 1,2% en peso. La resistencia a la rotura y la presión de estallido de la membrana de fibra hueca fueron 78 g/filamento y >9 bares, respectivamente. Además, en la filtración a presión constante de IVIG la tasa de recuperación fue >98%. Además, en la filtración a caudal constante de IVIG pudieron recuperarse 950 g/m² de IVIG. Como resultado de la medición de la capacidad de eliminación de virus utilizando ØX-174, el valor LRV fue >5,5. Además, el valor máximo de la absorbancia UV (220 a 350 nm) fue 0,036. Los resultados anteriores se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 3

Se mezclaron PES (24% en peso), VA6/4 al 12% en peso, NMP al 38,4% en peso y TEG al 25,6% en peso y se disolvieron a 65°C para dar una solución homogénea. Además, se eliminó la espuma de esta solución y la solución resultante se utilizó como solución para la preparación de la membrana. La solución anterior se descargó de una pieza en forma de anillo de una boquilla de tubo en orificio mientras que, de una parte central de la misma, se descargó como líquido central un líquido mixto de NMP al 54% en peso, TEG al 36% en peso de TEG y agua de ósmosis inversa al 10% en peso y, después de pasar a través de un espacio de aire, se introdujo en un baño de coagulación que se llenó con un líquido de coagulación externo que consistía en un líquido mixto de NMP al 18% en peso, TEG al 12% en peso y agua de RO al 70% en peso. En ese momento, la temperatura de la boquilla se fijó en 55 °C y la temperatura del líquido de coagulación exterior se fijó en 40 °C. Después de extraerse del baño de coagulación se hizo pasar por un baño de lavado a 55 °C para realizar un lavado en línea y, posteriormente, se enrolló utilizando una bobinadora.

El paquete deseado se preparó sometiendo la membrana de fibra hueca enrollada al mismo tratamiento que en la etapa mostrada en el Ejemplo 1.

En la membrana de fibra hueca resultante, el diámetro interior era de 200 µm y el espesor de la membrana de 59 µm. Cuando se preparó un micromódulo y se midió el flujo de agua pura se encontró que era de 135 L/(m²·h·bar). A partir de la observación de una imagen SEM y de una sección transversal después de la filtración de coloide de oro, se observó una capa densa solo en el lado exterior. Además, la cantidad de copolímero de VA existente en toda la membrana (medición por RMN) y la cantidad de copolímero de VA existente cerca de la superficie exterior (medición por IR) fueron 7,6% en peso y 7,6% en peso, respectivamente, y la relación IR/RMN fue 1,0. Por consiguiente, es probable que el copolímero de VA se dispersara homogéneamente. La cantidad de HPC fue del 1,7% en peso. La resistencia a la rotura y la presión de estallido de la membrana de fibra hueca fueron 52 g/filamento y >9 bares, respectivamente. Además, en la filtración a presión constante de IVIG, la tasa de recuperación fue del 97%. El peso molecular fraccional fue de 150000 a 1000000. Además, en la filtración a caudal constante de IVIG pudieron recuperarse 876 g/m² de IVIG. Como resultado de la medición de la capacidad de eliminación de virus usando ØX-174, el valor LRV fue >5,5. Además, el valor máximo de la absorbancia UV (220 a 350 nm) fue 0,062. Los resultados anteriores se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 4

Se mezclaron PES (20% en peso), VA6/4 al 6% en peso, NMP al 37% en peso y TEG al 37% en peso y se disolvieron a 65 °C para dar una solución homogénea. Además, se eliminó la espuma de esta solución bajo un sellado hermético al vacío y la solución resultante se utilizó como solución para la preparación de la membrana. La solución anterior se descargó de una pieza en forma de anillo de una boquilla de tubo en orificio mientras que, de una parte central de la misma, se descargó un líquido mixto de NMP al 45% en peso, TEG al 45% en peso y agua de ósmosis inversa al 10% en peso como líquido central y, después de pasar a través de un espacio de aire, se introdujo en un baño de coagulación que se llenó con un líquido de coagulación externo que consistía en una mezcla de NMP al 30% en peso, TEG al 30% en peso de TEG y agua de RO al 40% en peso. En ese momento, la temperatura de la boquilla se fijó en 45 °C y la temperatura del líquido de coagulación exterior se fijó en 30° C. Después de extraerse del baño de coagulación se hizo pasar por un baño de lavado a 55 °C para realizar un lavado en línea y, posteriormente, se enrolló utilizando una bobinadora.

El paquete deseado se preparó sometiendo la membrana de fibra hueca enrollada al mismo tratamiento que en la etapa mostrada en el Ejemplo 1.

En la membrana de fibra hueca resultante, el diámetro interior era de 205 µm y el espesor de la membrana de 55 µm. Cuando se preparó un micromódulo y se midió el flujo de agua pura se encontró que era de 195 L/(m²·h·bar). A partir de la observación de una imagen SEM y de una sección transversal después de la filtración de coloide de oro se observó una capa densa solo en el lado exterior. Además, la cantidad de copolímero de VA existente en toda la membrana (medición por RMN) y la cantidad de copolímero de VA existente cerca de la superficie exterior (medición por IR) fueron 6,5% en peso y 6,7% en peso, respectivamente, y la relación IR/RMN fue 1,03. Por consiguiente, es probable que el copolímero de VA se dispersara homogéneamente. La cantidad de HPC fue del 2,0% en peso. Dado que no hay diferencia, es probable que el copolímero de VA se dispersara homogéneamente. La resistencia a la rotura y la presión de estallido de la membrana de fibra hueca fueron 45 g/filamento y 7,5 bares, respectivamente. La presión de estallido fue ligeramente baja. Además, en la filtración a presión constante de IVIG, la tasa de recuperación fue del 96%. Además, en la filtración a caudal constante de IVIG pudieron recuperarse 1005 g/m² de IVIG. Como resultado

de la medición de la capacidad de eliminación de virus utilizando ϕ X-174, el valor LRV fue 4,8. Además, el valor máximo de la absorbancia UV (220 a 350 nm) fue 0,023. Los resultados anteriores se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 5

5 Se preparó una membrana en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1, se enrolló con una máquina bobinadora, se sometió a un tratamiento de lavado en la misma forma de paquete y en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1 y luego se sometió al tratamiento con agua caliente y a secado bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 1 durante tres veces.

10 El paquete resultante se sumergió en una solución que contenía 2-propanol al 27% en peso, HPC (peso molecular promedio en peso: 50000) al 0,5% en peso y agua de RO al 72,5% en peso y se sometió al mismo tratamiento que en el Ejemplo 1 mediante el cual se preparó el paquete pretendido.

15 En la membrana de fibra hueca resultante, el diámetro interior era de 210 μ m y el espesor de la membrana de 60 μ m. Cuando se preparó un micromódulo y se midió el flujo de agua pura se encontró que era de 175 L/(m²·h·bar). A partir de la observación de una imagen SEM y de una sección transversal después de la filtración de coloide de oro se observó una capa densa solo en el lado exterior. Además, la cantidad de copolímero de VA existente en toda la membrana (medición por RMN) y la cantidad de copolímero de VA existente cerca de la superficie exterior (medición por IR) fueron 6,8% en peso y 6,5% en peso, respectivamente, y la relación IR/RMN fue 0,96. Por consiguiente, es probable que el copolímero de VA se dispersara homogéneamente. La cantidad de HPC fue del 1,5% en peso. La resistencia a la rotura y la presión de estallido de la membrana de fibra hueca fueron 62 g/filamento y >9 bares, respectivamente. Además, en la filtración a presión constante de IVIG la tasa de recuperación fue >98%. Además, en la filtración a caudal constante de IVIG pudieron recuperarse 1500 g/m² de IVIG. Como resultado de la medición de la capacidad de eliminación de virus utilizando ϕ X-174 el valor LRV fue >5,5. Además, el valor máximo de la absorbancia UV (220 a 350 nm) fue 0,041. Los resultados anteriores se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 6

25 Se preparó una membrana en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1, se enrolló con una máquina bobinadora, se sometió a un tratamiento de lavado en la misma forma de paquete y en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1 y luego se sometió al tratamiento con agua caliente y al secado bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 1 durante tres veces.

30 El paquete resultante se sumergió en una solución que contenía etanol, fabricado por Nakarai Tesque, al 15% en peso, HPC (peso molecular promedio en peso: 140000) al 0,1% en peso y agua de RO al 84,9% en peso y se sometió al mismo tratamiento que en el Ejemplo 1, mediante lo cual se preparó el paquete pretendido.

35 En la membrana de fibra hueca resultante, el diámetro interior era de 195 μ m y el espesor de la membrana de 60 μ m. Cuando se preparó un micromódulo y se midió el flujo de agua pura se encontró que era de 197 L/(m²·h·bar). A partir de la observación de una imagen SEM y de una sección transversal después de la filtración de coloide de oro se observó una capa densa solo en el lado exterior. Además, la cantidad de copolímero de VA existente en toda la membrana (medición por RMN) y la cantidad de copolímero de VA existente cerca de la superficie exterior (medición por IR) fueron 7,9% en peso y 7,2% en peso, respectivamente, y la relación IR/RMN fue 0,91. Por consiguiente, es probable que el copolímero de VA se dispersara homogéneamente. La cantidad de HPC fue del 0,8% en peso. La resistencia a la rotura y la presión de estallido de la membrana de fibra hueca fueron 65 g/filamento y >9 bares, respectivamente. Además, en la filtración a presión constante de IVIG la tasa de recuperación fue >98%. Además, en la filtración a caudal constante de IVIG pudieron recuperarse 2800 g/m² de IVIG. Como resultado de la medición de la capacidad de eliminación de virus utilizando ϕ X-174, el valor LRV fue >5,5. Además, el valor máximo de la absorbancia UV (220 a 350 nm) fue 0,042. Los resultados anteriores se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 7

45 Se mezclaron PES (27% en peso), VA65/35 (Luvitec (marca registrada) VA6535) al 7% en peso, NMP al 29,7% en peso y TEG al 36,3% en peso y se disolvieron a 55 °C para dar una solución homogénea. Además, se eliminó la espuma de esta solución bajo un sellado hermético al vacío y la solución resultante se utilizó como solución para la preparación de la membrana. La solución anterior se descargó de una pieza en forma de anillo de una boquilla de tubo en orificio mientras que, de una parte central de la misma, se descargó un líquido mixto de NMP al 42,75% en peso, TEG al 52,25% en peso y agua de ósmosis inversa al 5% en peso como líquido central y, después de pasar a través de un espacio de aire, se introdujo en un baño de coagulación que se llenó con un líquido de coagulación externo que consistía en un líquido mixto de NMP al 27% en peso de NMP, TEG al 33% en peso y agua de RO al 40% en peso. En ese momento, la temperatura de la boquilla se fijó en 50 °C y la temperatura del líquido de coagulación exterior se fijó en 30 °C. Después de extraerse del baño de coagulación, se hizo pasar por un baño de lavado a 55 °C para realizar un lavado en línea y, posteriormente, se enrolló utilizando una bobinadora.

55 El paquete deseado se preparó sometiendo la membrana de fibra hueca enrollada al mismo tratamiento que en la etapa mostrada en el Ejemplo 1.

En la membrana de fibra hueca resultante, el diámetro interior era de 195 μm y el espesor de la membrana de 59 μm . Cuando se preparó un micromódulo y se midió el flujo de agua pura se encontró que era de 190 $\text{L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{bar})$. A partir de la observación de una imagen SEM y de una sección transversal después de la filtración de coloide de oro se observó una capa densa solo en el lado exterior. Además, la cantidad de copolímero de VA existente en toda la membrana (medición por RMN) y la cantidad de copolímero de VA existente cerca de la superficie exterior (medición por IR) fueron 7,5% en peso y 7,6% en peso, respectivamente, y la relación IR/RMN fue 1,01. Por consiguiente, es probable que el copolímero de VA se dispersara homogéneamente. La cantidad de HPC fue del 1,3% en peso. La resistencia a la rotura y la presión de estallido de la membrana de fibra hueca fueron 65 g/filamento y >9 bares, respectivamente. Además, en la filtración a presión constante de IVIG, la tasa de recuperación fue >98%. Además, en la filtración a caudal constante de IVIG pudieron recuperarse 2030 g/m^2 de IVIG. Como resultado de la medición de la capacidad de eliminación de virus utilizando $\phi\text{X-174}$ el valor LRV fue >5,5. Además, el valor máximo de la absorbancia UV (220 a 350 nm) fue 0,069. Los resultados anteriores se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 8 (referencia)

Se preparó una membrana en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1, se enrolló con una máquina bobinadora, se sometió a un tratamiento de lavado en la misma forma de paquete y en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1 y luego se sometió al tratamiento con agua caliente y a secado bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 1 durante tres veces.

El paquete resultante se sumergió en una solución que contenía 2-propanol al 20% en peso, curdian, fabricado por Kirin Kyowa Foods Co., Ltd., al 0,1% en peso y agua de RO al 79,9% en peso, en donde el pH de la solución se ajustó a 12 y se sometió al mismo tratamiento que en el Ejemplo 1, mediante lo cual se preparó el paquete pretendido.

En la membrana de fibra hueca resultante, el diámetro interior era de 195 μm y el espesor de la membrana de 59 μm . Cuando se preparó un micromódulo y se midió el flujo de agua pura se encontró que era de 170 $\text{L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{bar})$. A partir de la observación de una imagen SEM y de una sección transversal después de la filtración de coloide de oro se observó una capa densa solo en el lado exterior. Además, la cantidad de copolímero de VA existente en toda la membrana (medición por RMN) y la cantidad de copolímero de VA existente cerca de la superficie exterior (medición por IR) fueron 7,3% en peso y 7,5% en peso, respectivamente, y la relación IR/RMN fue 1,03. Por consiguiente, es probable que el copolímero de VA se dispersara homogéneamente. La cantidad de curdian fue del 0,7% en peso. La resistencia a la rotura y la presión de estallido de la membrana de fibra hueca fueron 66 g/filamento y >9 bares, respectivamente. Además, en la filtración a presión constante de IVIG, la tasa de recuperación fue del 96%. Además, en la filtración a caudal constante de IVIG pudieron recuperarse 1050 g/m^2 de IVIG. Como resultado de la medición de la capacidad de eliminación de virus utilizando $\phi\text{X-174}$ el valor LRV fue >5,5. Además, el valor máximo de la absorbancia UV (220 a 350 nm) fue 0,048. Los resultados anteriores se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 9

Se preparó la misma solución para la preparación de la membrana que en el Ejemplo 1. La cantidad de descarga se ajustó para que el diámetro interior de la membrana de fibra hueca fuera de 300 μm y el espesor de la membrana de 70 μm . Con respecto a las etapas posteriores, se llevó a cabo el mismo tratamiento que en las etapas mostradas en el Ejemplo 1, mediante lo cual se preparó el paquete pretendido.

En la membrana de fibra hueca resultante, el diámetro interior era de 302 μm y el espesor de la membrana de 72 μm . Cuando se preparó un micromódulo y se midió el flujo de agua pura se encontró que era de 157 $\text{L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{bar})$. A partir de la observación de una imagen SEM y de una sección transversal después de la filtración de coloide de oro se observó una capa densa solo en el lado exterior. Además, la cantidad de copolímero de VA existente en toda la membrana (medición por RMN) y la cantidad de copolímero de VA existente cerca de la superficie exterior (medición por IR) fueron 7,9% en peso y 7,8% en peso, respectivamente, y la relación IR/RMN fue 0,99. Por consiguiente, es probable que el copolímero de VA se dispersara homogéneamente. La cantidad de HPC fue del 1,1% en peso. La resistencia a la rotura y la presión de estallido de la membrana de fibra hueca fueron 85 g/filamento y >9 bares, respectivamente. Además, en la filtración a presión constante de IVIG la tasa de recuperación fue del 97%. Además, en la filtración a caudal constante de IVIG pudieron recuperarse 2008 g/m^2 de IVIG. Como resultado de la medición de la capacidad de eliminación de virus utilizando $\phi\text{X-174}$ el valor LRV fue >5,5. Además, el valor máximo de la absorbancia UV (220 a 350 nm) fue 0,061. Los resultados anteriores se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 10

Se mezclaron y disolvieron a 50 °C PSf (UDEL (marca registrada) P3500 fabricado por Amoco) (25% en peso), VA6/4 (Luvitec (marca registrada) VA 64), fabricado por BASF, al 8% en peso, NMP, fabricado por Mitsubishi Chemical, al 30,15% en peso y TEG, fabricado por Mitsui Chemical, al 36,25% en peso para dar una solución homogénea. Además, se eliminó la espuma de esta solución bajo un sellado hermético al vacío y la solución resultante se utilizó como solución para la preparación de las membranas. La solución anterior se descargó de una pieza en forma de anillo de una boquilla de tubo en orificio mientras que, de una parte central de la misma, se descargó un líquido mixto de NMP al 42,75% en peso, TEG al 52,25% en peso y agua de ósmosis inversa al 5% en peso como líquido central y, después de pasar a través de un espacio de aire, se introdujo en un baño de coagulación que se llenó con un líquido de

coagulación externo que consistía en un líquido mixto de NMP al 27% en peso, TEG al 33% en peso y agua de RO al 40% en peso. En ese momento, la temperatura de la boquilla se fijó en 50 °C y la temperatura del líquido de coagulación exterior se fijó en 30 °C. Después de extraerse del baño de coagulación, se hizo pasar por un baño de lavado a 55 °C para realizar un lavado en línea y, posteriormente, se enrolló utilizando una bobinadora.

- 5 Las membranas de fibra hueca enrolladas se convirtieron en un paquete de 40 cm de longitud que consistía en 5000 membranas. Con el propósito de eliminar el líquido del centro del mismo, se dejó el paquete en una posición vertical durante 30 minutos. Posteriormente, se sumergió en agua de RO a 85 °C en posición vertical recta para someterlo a un tratamiento de lavado. El líquido del depósito de agua caliente se cambió cinco veces para repetir el tratamiento de lavado. Después de eso, el paquete, estando aún húmedo, se sumergió rápidamente en agua caliente a 40 °C, se colocó en una máquina esterilizadora de vapor de agua a alta presión y se sometió a un tratamiento con agua caliente a alta presión a 140 °C durante 20 minutos. Posteriormente, se secó por medio de microondas con una temperatura en el aparato de 35°C. El tratamiento con vapor de agua a alta presión y el secado se repitieron tres veces.

- 15 El paquete resultante se sumergió en una solución que contenía 2-propanol, fabricado por Nakarai Tesque, al 20% en peso, HPC (peso molecular promedio en peso: 50000), fabricado por Nippon Soda, al 0,5% en peso y agua de RO al 79,5% en peso a 25°C, el recipiente se cerró herméticamente y luego se despresurizó rápidamente hasta -0,07 MPa. Después de dejarlo reposar durante 20 minutos, se volvió a poner el recipiente a la presión normal y luego se extrajo el paquete del mismo. El paquete se dejó reposar durante 5 minutos en posición vertical para eliminar el líquido de tratamiento del mismo. Después de eso, se sumergió en agua de ósmosis inversa a 80 °C en posición vertical recta y se realizó un tratamiento de gelificación durante 1 hora. Después de eso, se llevó a cabo el secado por medio de microondas con una temperatura en el aparato de 35°C, mediante lo cual se preparó un paquete.

- 20 En la membrana de fibra hueca resultante, el diámetro interior era de 195 µm y el espesor de la membrana de 60 µm. Cuando se preparó un micromódulo y se midió el flujo de agua pura se encontró que era de 145 L/(m²·h·bar). A partir de la observación de una imagen SEM y de una sección transversal después de la filtración de coloide de oro, se observó una capa densa solo en el lado exterior. Además, la cantidad de copolímero de VA existente en toda la membrana (medición por RMN) y la cantidad de copolímero de VA existente cerca de la superficie exterior (medición por IR) fueron 7,2% en peso y 7,0% en peso, respectivamente, y la relación IR/RMN fue 0,97. Por consiguiente, es probable que el copolímero de VA se dispersara homogéneamente. La cantidad de HPC fue del 1,5% en peso. La resistencia a la rotura y la presión de estallido de la membrana de fibra hueca fueron 42 g/filamento y >9 bares, respectivamente. Además, en la filtración a presión constante de IVIG la tasa de recuperación fue >98%. Además, en la filtración a caudal constante de IVIG pudieron recuperarse 975 g/m² de IVIG. Como resultado de la medición de la capacidad de eliminación de virus utilizando øX-174 el valor LRV fue >5,5. Además, el valor máximo de la absorbancia UV (220 a 350 nm) fue 0,035. Los resultados anteriores se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo Comparativo 1

- 35 Se preparó una membrana en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1, se enrolló con una máquina bobinadora, se sometió a un tratamiento de lavado en la misma forma de paquete y en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1 y luego se sometió al tratamiento con agua caliente y a secado bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 1 durante tres veces. El paquete resultante no se sometió al tratamiento para adherir el segundo polímero hidrófilo a la superficie de la membrana de fibra hueca.

- 40 En la membrana de fibra hueca resultante, el diámetro interior era de 196 µm y el espesor de la membrana de 60 µm. Cuando se preparó un micromódulo y se midió el flujo de agua pura se encontró que era de 185 L/(m²·h·bar). A partir de la observación de una imagen SEM y de una sección transversal después de la filtración de coloide de oro se observó una capa densa solo en el lado exterior. Además, la cantidad de copolímero de VA existente en toda la membrana (medición por RMN) y la cantidad de copolímero de VA existente cerca de la superficie exterior (medición por IR) fueron 9,8% en peso y 10,4% en peso, respectivamente, y la relación IR/RMN fue 1,06. Por consiguiente, es probable que el copolímero de VA se dispersara homogéneamente. La cantidad de HPC fue 0,0% en peso. La resistencia a la rotura y la presión de estallido de la membrana de fibra hueca fueron 67 g/filamento y >9 bares, respectivamente. Además, en la filtración a presión constante de IVIG la tasa de recuperación fue >98%. Además, en la filtración a caudal constante de IVIG pudieron recuperarse 950 g/m² de IVIG. Como resultado de la medición de la capacidad de eliminación de virus utilizando øX-174 el valor LRV fue >5,5. Sin embargo, el valor máximo de la absorbancia UV (220 a 350 nm) fue de 0,210. Dado que no se eliminó el exceso de VA6/4, la absorbancia UV fue alta. Los resultados anteriores se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo comparativo 2

- 55 Se preparó una membrana en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1, se enrolló con una máquina bobinadora, se sometió a un tratamiento de lavado en la misma forma de paquete y en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1 y luego se sometió al tratamiento con agua caliente y a secado bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 1 durante tres veces.

Se preparó una solución que contenía 2-propanol al 20% en peso y agua de RO al 80% en peso, en la cual no se disolvió ningún agente hidrofílicante. El paquete resultante se sometió al mismo tratamiento que en el Ejemplo 1 usando la solución preparada para dar el paquete pretendido.

En la membrana de fibra hueca resultante, el diámetro interior era de 195 μm y el espesor de la membrana de 57 μm . Cuando se preparó un micromódulo y se midió el flujo de agua pura, se encontró que era de 190 $\text{L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{bar})$. A partir de la observación de una imagen SEM y de una sección transversal después de la filtración de coloide de oro se observó una capa densa solo en el lado exterior. Además, la cantidad de copolímero de VA existente en toda la membrana (medición por RMN) y la cantidad de copolímero de VA existente cerca de la superficie exterior (medición por IR) fueron 7,3% en peso y 7,5% en peso, respectivamente, y la relación IR/RMN fue 1,03. Por consiguiente, es probable que el copolímero de VA se dispersara homogéneamente. La cantidad de HPC fue 0,0% en peso. La resistencia a la rotura y la presión de estallido de la membrana de fibra hueca fueron 68 g/filamento y >9 bares, respectivamente. Además, en la filtración a presión constante de IVIG la tasa de recuperación fue del 93%, lo que indicó una disminución de la cantidad de tratamiento. Además, en la filtración a caudal constante de IVIG pudieron recuperarse 300 g/m^2 de IVIG. Como resultado de la medición de la capacidad de eliminación de virus usando $\phi\text{X-174}$ el valor LRV fue >5,5. El valor máximo de la absorbancia UV (220 a 350 nm) fue 0,031. Con respecto a la razón por la cual disminuyó la cantidad de tratamiento de IVIG es probable que, aunque se eliminó el exceso de VA6/4 con una solución acuosa de etanol, no hubo hidrofílicación mediante el segundo polímero hidrófilo y la inhibición de la adsorción de la proteína fue insuficiente por lo que es probable que la cantidad de tratamiento para una solución de proteína se hiciera baja. Los resultados anteriores se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo Comparativo 3

Se mezclaron y disolvieron a 55° C PES (20% en peso), PVP (polivinilpirrolidona Luvitec (marca registrada) K85), fabricada por BASF, al 6% en peso, NMP al 33,3% en peso y TEG al 40,7% en peso para dar una solución homogénea. Además, se eliminó la espuma de esta solución bajo un sellado hermético a vacío y la solución resultante se utilizó como solución para la preparación de la membrana. La solución anterior se descargó de una pieza en forma de anillo de una boquilla de tubo en orificio mientras que, de una parte central de la misma se descargó un líquido mixto de NMP al 40,5% en peso, TEG al 49,5% en peso y agua de ósmosis inversa al 10% en peso como líquido central y, después de pasar a través de un espacio de aire, se introdujo en un baño de coagulación que se llenó con un líquido de coagulación exterior que consistía en un líquido mixto de NMP al 27% en peso, TEG al 33% en peso y agua de RO al 40% en peso. En ese momento, la temperatura de la boquilla se fijó en 55°C y la temperatura del líquido de coagulación exterior se fijó en 60°C. Después de extraerse del baño de coagulación, se hizo pasar por un baño de lavado a 55 °C para realizar un lavado en línea y, posteriormente, se enrolló utilizando una bobinadora.

El paquete pretendido se preparó sometiendo la membrana de fibra hueca enrollada al mismo tratamiento que en la etapa mostrada en el Ejemplo 1.

En la membrana de fibra hueca resultante, el diámetro interior era de 192 μm y el espesor de la membrana de 63 μm . Cuando se preparó un micromódulo y se midió el flujo de agua pura se encontró que era de 136 $\text{L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{bar})$. A partir de la observación de una imagen SEM y de una sección transversal después de la filtración de coloide de oro se observó una capa densa tanto en el lado interior como en el lado exterior de la membrana de fibra hueca. Además, la cantidad de PVP que existía en toda la membrana (medición por RMN) y la cantidad de PVP que existía cerca de la superficie exterior (medición por IR) eran del 3,5% en peso y del 7,6% en peso, respectivamente, y la relación IR/RMN era 2,17. En consecuencia, es probable que la PVP no se dispersara homogéneamente, sino que se distribuyera abundantemente cerca de la superficie exterior. La cantidad de HPC contenida en la misma fue del 1,3% en peso. Se supone que la razón por la cual la estructura de la membrana es tal que se forma una capa densa tanto en la superficie interna como en la externa y la distribución de PVP no es homogénea es provocada por la diferencia entre la interacción de PES y PVP y la interacción de PES y VA6/4. Cuando la solución de hilatura se coagula para formar una membrana, VA6/4 y PVP se gelifican inmediatamente en un estado de incorporación en PES cerca de las superficies interna y externa que actúan como punto de inicio para la coagulación mediante lo cual es probable que se forme una estructura densa. El control se lleva a cabo principalmente mediante la concentración del líquido de coagulación (concentración de líquido central en la superficie interior mientras que, en la superficie exterior, concentración de líquido de coagulación). Con respecto a esto, la tendencia a la coagulación es más fuerte en una combinación de PES con PVP y es probable que se forme una capa densa incluso a alta concentración mediante lo cual se forma una estructura densa incluso en la superficie interna. Además, en una parte relativamente escasa de un área media de la membrana que se coagula gradualmente y que ocupa la mayor parte de la membrana, VA6/4 se coagula de forma estable en un estado compatible durante un proceso en donde PES es compatible con VA6/4 o PVP seguido de coagulación, pero, dado que una cantidad abundante de PVP pasa a la fase líquida y se elimina por lavado, su cantidad total contenida en la misma disminuye. Debido a los cambios en la estructura de la membrana y la composición como tal, la tasa de recuperación disminuyó al 92% en una filtración a presión constante de la solución de IVIG y en una filtración a caudal constante de la solución de IVIG la tasa de recuperación llegó a 123 g/m^2 mostrando bajas eficiencias. La resistencia a la rotura y la presión de estallido de la membrana de fibra hueca fueron de 35 g/filamento y 7,8 bares, respectivamente. Como resultado de la medición de la capacidad de eliminación de virus usando $\phi\text{X-174}$, el valor LRV fue >5,5. Además, el valor máximo de la absorbancia UV (220 a 350 nm) fue 0,021. Los resultados anteriores se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo comparativo 4

Se mezclaron y disolvieron a 55 °C PES (27% en peso), VA6/4 al 9% en peso, NMP al 28,8% en peso y TEG al 35,2% en peso para dar una solución homogénea. Además, se eliminó la espuma de esta solución bajo un sellado hermético al vacío y la solución resultante se utilizó como solución para la preparación de la membrana. La solución anterior se descargó de una pieza en forma de anillo de una boquilla de tubo en orificio mientras que, de una parte central de la misma, se descargó un líquido mixto de NMP al 27% en peso, TEG al 33% en peso y agua de ósmosis inversa al 40% en peso como líquido central y, después de pasar a través de un espacio de aire, se introdujo en un baño de coagulación que se llenó con un líquido de coagulación externo que consistía en un líquido mixto de NMP al 38,25% en peso, TEG al 46,75% en peso y agua de RO al 15% en peso. En ese momento, la temperatura de la boquilla se fijó en 50 °C y la temperatura del líquido de coagulación exterior se fijó en 60 °C. Después de extraerse del baño de coagulación, se hizo pasar por un baño de lavado a 55 °C para realizar un lavado en línea y, posteriormente, se enrolló utilizando una bobinadora.

El paquete pretendido se preparó sometiendo la membrana de fibra hueca enrollada al mismo tratamiento que en la etapa mostrada en el Ejemplo 1.

En la membrana de fibra hueca resultante, el diámetro interior era de 195 µm y el espesor de la membrana de 60 µm. Cuando se preparó un micromódulo y se midió el flujo de agua pura se encontró que era de 310 L/(m²·h·bar). A partir de la observación de una imagen SEM y de una sección transversal después de la filtración de coloide de oro se observó una capa densa en la superficie interna únicamente. La cantidad de copolímero de VA existente en toda la membrana (medición por RMN) y la cantidad de copolímero de VA existente cerca de la superficie exterior (medición por IR) fueron 7,1% en peso y 4,2% en peso, respectivamente, y la relación IR/RMN fue 0,59. En consecuencia, la distribución de VA6/4 cerca de la superficie exterior fue pequeña y es probable que el copolímero de VA no se dispersara homogéneamente. La cantidad de HPC contenida en la misma fue del 1,1% en peso. Con respecto a la razón por la cual se formó una capa densa en la superficie interna y disminuyó la cantidad de VA/64 en la superficie externa, sus detalles son ambiguos pero es probable que, dado que se formó una capa densa en la superficie interna debido a la baja concentración de líquido central y se suprimió la formación de una capa densa en la superficie exterior debido a la alta concentración del líquido de coagulación, la densificación de la capa tuvo lugar solo en la superficie interior y aumentó la cantidad de solución de lavado que pasaba a través de la superficie exterior que tenía un tamaño de poros grande y que, como resultado de ello, disminuyó la cantidad de VA6/4 contenida en la misma. La resistencia a la rotura y la presión de estallido de la membrana de fibra hueca fueron 65 g/filamento y >9 bares, respectivamente. Además, en la filtración a presión constante de IVIG la tasa de recuperación fue del 93%, lo que indicaba una tasa de recuperación baja. Además, en la filtración a caudal constante de IVIG pudieron recuperarse 50 g/m² de IVIG. Como resultado de la medición de la capacidad de eliminación de virus utilizando ØX-174, el valor LRV fue >5,5. Además, el valor máximo de la absorbancia UV (220 a 350 nm) fue 0,065. La razón por la que disminuyó la cantidad de proteína tratada probablemente se debió al hecho de que, durante la filtración, la proteína provoca la obstrucción en la capa densa en el lado de la superficie interna y, como resultado, la cantidad tratada disminuyó rápidamente. Los resultados anteriores se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo comparativo 5

La hilatura se llevó a cabo en las condiciones del Ejemplo Comparativo 3 y el enrollado se realizó utilizando una máquina bobinadora. Después de eso, se llevaron a cabo el lavado y el secado en las condiciones que se muestran en el Ejemplo 1 para preparar un paquete.

El paquete resultante se sumergió en una solución que contenía 2-propanol al 20% en peso, VA6/4 al 0,5% en peso y agua de RO al 79,5% en peso a 25 °C, el recipiente se cerró herméticamente y luego se despresurizó rápidamente hasta -0,07 MPa. Después de dejarlo reposar durante 20 minutos, se volvió a poner el recipiente a la presión normal y luego se extrajo el paquete del mismo. El paquete se dejó reposar durante 5 minutos en posición vertical para eliminar la solución acuosa del mismo. Después de eso, se llevó a cabo el secado por medio de microondas con una temperatura en el dispositivo de 35 °C para dar la membrana de fibra hueca pretendida.

Cuando se midió el flujo de agua pura de la membrana de fibra hueca resultante se encontró que era de 135 L/(m²·h·bar). A partir de la observación de una imagen SEM y de una sección transversal después de la filtración de coloide de oro se observó una capa densa tanto en el lado interior como en el lado exterior de la membrana de fibra hueca. Además, la cantidad de PVP que existía en toda la membrana (medición por RMN) y la cantidad de PVP que existía cerca de la superficie exterior (medición por IR) eran del 3,5% en peso y del 7,6% en peso, respectivamente, y la relación IR/RMN era de 2,17. En consecuencia, es probable que la PVP no se dispersara homogéneamente, sino que se distribuyera abundantemente cerca de la superficie exterior. La resistencia a la rotura y la presión de estallido de la membrana de fibra hueca fueron de 35 g/filamento y 7,8 bares, respectivamente. Además, en la filtración a presión constante de IVIG, la tasa de recuperación fue del 91%. Además, en la filtración a caudal constante de IVIG pudieron recuperarse 110 g/m² de IVIG. Como resultado de la medición de la capacidad de eliminación de virus utilizando ØX-174 el valor LRV fue >5,5. Además, el valor máximo de la absorbancia UV (220 a 350 nm) fue 0,045. En el caso de la inmersión en la solución de VA6/4 era probable que el VA6/4 no revistiera la superficie de la membrana o se extrajera inmediatamente y, en consecuencia, no se logró una hidrofiliación suficiente. Los resultados anteriores se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo Comparativo 6

Se mezclaron y disolvieron a 55°C PES (27% en peso), NMP al 32,85% en peso y TEG al 40,15% en peso para dar una solución homogénea. Además, se eliminó la espuma de esta solución bajo un sellado hermético al vacío y la solución resultante se utilizó como solución para la preparación de la membrana. La solución anterior se descargó de una pieza en forma de anillo de una boquilla de tubo en orificio mientras que, de una parte central de la misma, se descargó un líquido mixto de NMP al 13,5% en peso, TEG al 16,5% en peso y agua de ósmosis inversa al 70% en peso como líquido central y, después de pasar a través de un espacio de aire, se introdujo en un baño de coagulación que se llenó con un líquido de coagulación externo que consistía en un líquido mixto de NMP al 2,25% en peso, TEG al 2,75% en peso y agua de RO al 95% en peso. En ese momento, la temperatura de la boquilla se fijó en 50 °C y la temperatura del líquido de coagulación exterior se fijó en 60 °C. Después de extraerse del baño de coagulación, se hizo pasar por un baño de lavado a 55 °C para realizar un lavado en línea y, posteriormente, se enrolló utilizando una bobinadora.

El paquete pretendido se preparó sometiendo la membrana de fibra hueca enrollada al mismo tratamiento que en la etapa mostrada en el Ejemplo 1.

En la membrana de fibra hueca resultante, el diámetro interior era de 200 µm y el espesor de la membrana de 56 µm. Cuando se preparó un micromódulo y se midió el flujo de agua pura se encontró que era de 815 L/(m²·h·bar). A partir de la observación de una imagen SEM y de una sección transversal después de la filtración de coloide de oro se observó una capa densa solo en el lado interno. La cantidad de HPC fue del 1,2% en peso. La resistencia a la rotura y la presión de estallido de la membrana de fibra hueca fueron 55 g/filamento y >9 bares, respectivamente. En la filtración a presión constante de IVIG ocurrió la obstrucción por lo que no fue posible la filtración esperada. Además, en la filtración de IVIG a caudal constante, la obstrucción también se produjo inmediatamente por lo que no fue posible la filtración. Cuando se midió ØX-174 como capacidad de eliminación de virus, el valor LRV fue 4,5. Dado que se preparó una membrana sin el uso de VA6/4 no fue posible el control de la estructura de la membrana, por lo que no se pudo mantener el tamaño de poro a través del cual puede filtrarse la IVIG. Los resultados anteriores se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo comparativo 7

Se hiló una membrana en las mismas condiciones que en el Ejemplo Comparativo 6, se enrolló con una máquina bobinadora, se sometió a un tratamiento de lavado en la misma forma de paquete y en las mismas condiciones que en el Ejemplo 1 y luego se sometió al tratamiento con agua caliente y secado bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 1 durante tres veces.

El paquete resultante se sumergió en una solución que contenía 2-propanol al 20% en peso, VA6/4 al 0,5% en peso y agua de RO al 79,5% en peso a 25 °C, el recipiente se cerró herméticamente y luego se despresurizó rápidamente hasta -0,07 MPa. Después de dejar reposar durante 20 minutos, se volvió a poner el recipiente a la presión normal y luego se extrajo el paquete del mismo. El paquete se dejó reposar durante 5 minutos en posición vertical para eliminar la solución de tratamiento del mismo. Después de eso, se realizó el secado por medio de microondas con una temperatura en el dispositivo de 35°C.

El paquete resultante se sumergió en una solución que contenía 2-propanol al 20% en peso, HPC (peso molecular promedio en peso: 50000) al 0,5% en peso y agua de RO al 79,5% en peso a 25 °C, el recipiente se cerró herméticamente y luego se despresurizó rápidamente hasta -0,07 MPa. Después de dejar reposar durante 20 minutos, se volvió a poner el recipiente a la presión normal y luego se extrajo el paquete del mismo. El paquete se dejó reposar durante 5 minutos en posición vertical para eliminar la solución de tratamiento del mismo. Después de eso, se sumergió en agua de ósmosis inversa a 80 °C en posición vertical y se realizó un tratamiento de gelificación durante 1 hora. Después de eso, se llevó a cabo el secado por medio de microondas con una temperatura en el dispositivo de 35°C para dar la membrana de fibra hueca pretendida.

En la membrana de fibra hueca resultante, el diámetro interior era de 199 µm y el espesor de la membrana de 57 µm. Cuando se preparó un micromódulo y se midió el flujo de agua pura se encontró que era de 720 L/(m²·h·bar). De la observación de una imagen SEM se observó una capa densa en el lado interno. Según la medición por RMN, no se detectó VA6/4 y no se formó ningún revestimiento. La cantidad de HPC contenida en el mismo fue del 1,2% en peso. La resistencia a la rotura y la presión de estallido de la membrana de fibra hueca fueron 55 g/filamento y >9 bares, respectivamente. En la filtración a presión constante de IVIG ocurrió la obstrucción por lo que no fue posible la filtración esperada. Además, en la filtración a caudal constante de IVIG, la obstrucción también se produjo inmediatamente por lo que no fue posible la filtración. Cuando se midió ØX-174 como capacidad de eliminación de virus, el valor LRV fue 4,5. En la preparación de la membrana usando una solución de hilatura a la que no se añadió VA6/4 el control de la estructura fue difícil y el revestimiento de VA6/4 fue imposible. En consecuencia, incluso cuando se llevó a cabo un revestimiento usando HPC en una membrana que tenía un tamaño de poro pequeño, el resultado fue que no se pudo permear ninguna proteína. Los resultados anteriores se muestran en la Tabla 2.

Tabla 1

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Diámetro interno (µm)	195	185	200	205	210
Espesor de la membrana (µm)	59	55	59	55	60
Flujo de agua pura (L/(m ² .h.bar))	190	170	135	196	175
Estructura	Solo la capa externa tiene una capa densa	Solo la capa externa tiene una capa densa	Solo la capa externa tiene una capa densa	Solo la capa externa tiene una capa densa	Solo la capa externa tiene una capa densa
Tipo de polímero hidrófobo	PES	PES	PES	PES	PES
Tipo de primer polímero hidrófilo	Copolímero de VA (VA6/4)	Copolímero de VA (VA6/4)	Copolímero de VA (VA6/4)	Copolímero de VA (VA6/4)	Copolímero de VA (VA6/4)
Tipo de segundo polímero hidrófilo	HPC	HPC	HPC	HPC	HPC
Primer polímero hidrófilo (% RMN)	7,6	7,1	7,6	6,5	6,8
Primer polímero hidrófilo (% IR)	7,1	7	7,6	6,7	6,5
IR/RMN	0,93	0,99	1	1,03	0,96
Segundo polímero hidrófilo (% RMN)	1,3	1,2	1,7	2	1,5
Resistencia a la rotura (g/filamento)	67	78	52	45	62
Resistencia al estallido (presión de estallido) (bares)	>9	>9	>9	7,5	>9
Tasa de eliminación de ØX-174 (valor LRV)	>5,5	>5,5	>5,5	>4,8	>5,5
Tasa de recuperación (%) de IVIG al 1% en filtración a presión constante	>98	>98	97	96	>98
Tasa de recuperación (g/m ²) de IVIG al 1% en filtración a caudal constante	2750	950	876	1005	1500
Absorbancia UV (220-350 nm)	0,051	0,036	0,062	0,023	0,041

	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8*	Ejemplo 9	Ejemplo 10
Diámetro interno (µm)	195	195	195	302	195
Espesor de la membrana (µm)	60	59	59	72	60
Flujo de agua pura (L/(m ² .h.bar))	197	190	170	157	145
Estructura	Solo la capa externa tiene una capa densa	Solo la capa externa tiene una capa densa	Solo la capa externa tiene una capa densa	Solo la capa externa tiene una capa densa	Solo la capa externa tiene una capa densa
Tipo de polímero hidrófobo	PES	PES	PES	PES	PSf
Tipo de primer polímero hidrófilo	Copolímero de VA (VA6/4)	Copolímero de VA (VA6/4)	Copolímero de VA (VA6/4)	Copolímero de VA (VA6/4)	Copolímero de VA (VA6/4)
Tipo de segundo polímero hidrófilo	HPC	HPC	Curdian	HPC	HPC
Primer polímero hidrófilo (% RMN)	7,9	7,5	7,3	7,9	7,2
Primer polímero hidrófilo (% IR)	7,2	7,6	7,5	7,8	7,0
IR/RMN	0,91	1,01	1,03	0,99	0,97
Segundo polímero hidrófilo (% RMN)	0,8	1,3	0,7	1,1	1,5
Resistencia a la rotura (g/filamento)	65	65	66	85	42
Resistencia al estallido (presión de estallido) (bares)	>9	>9	>9	>9	>9
Tasa de eliminación de ØX-174 (valor LRV)	>5,5	>5,5	>5,5	>5,5	>5,5
Tasa de recuperación (%) de IVIG al 1% en filtración a presión constante	>98	>98	96	97	>98
Tasa de recuperación (g/m ²) de IVIG al 1% en filtración a caudal constante	2800	2030	1050	2008	975
Absorbancia UV (220-350 nm)	0,042	0,069	0,048	0,061	0,035

* Ejemplo de referencia

Tabla 2

	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo comparativo 4
Diámetro interno (µm)	196	195	192	195
Espesor de la membrana (µm)	60	57	63	60
Flujo de agua pura (L/(m ² .h.bar))	185	190	136	310
Estructura	Solo la capa externa tiene una capa densa	Solo la capa externa tiene una capa densa	La capa externa y la interna tienen una capa densa	Solo la capa interna tiene una capa densa
Tipo de polímero hidrófobo	PES	PES	PES	PES
Tipo de primer polímero hidrófilo	Copolímero de VA (VA6/4)	Copolímero de VA (VA6/4)	PVP	Copolímero de VA (VA6/4)
Tipo de segundo polímero hidrófilo	-	-	HPC	HPC
Primer polímero hidrófilo (% RMN)	9,8	7,3	3,5	7,1
Primer polímero hidrófilo (% IR)	10,4	7,5	7,6	4,2
IR/RMN	1,06	1,03	2,17	0,59
Segundo polímero hidrófilo (% RMN)	0	0	1,3	1,1
Resistencia a la rotura (g/filamento)	67	68	35	65
Resistencia al estallido (presión de estallido) (bares)	>9	>9	7,8	>9
Tasa de eliminación de ØX-174 (valor LRV)	>5,5	>5,5	>5,5	>5,5
Tasa de recuperación (%) de IVIG al 1% en filtración a presión constante	>98	93	92	93
Tasa de recuperación (g/m ²) de IVIG al 1% en filtración a caudal constante	950	300	123	50
Absorbancia UV (220-350 nm)	0,21	0,031	0,021	0,065

	Ejemplo comparativo 5	Ejemplo comparativo 6	Ejemplo comparativo 7
Diámetro interno (μm)	192	200	199
Espesor de la membrana (μm)	63	56	57
Flujo de agua pura ($\text{L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{bar})$)	135	815	720
Estructura	La capa externa y la interna tienen una capa densa	Solo la capa interna tiene una capa densa	Solo la capa interna tiene una capa densa
Tipo de polímero hidrófobo	PES	PES	PES
Tipo de primer polímero hidrófilo	PVP	-	-
Tipo de segundo polímero hidrófilo	Copolímero de VA (VA6/4)	HPC	Copolímero de VA (VA6/4)
Primer polímero hidrófilo (% , RMN)	3,5	-	-
Primer polímero hidrófilo (% , IR)	7,6	-	-
IR/RMN	2,17	-	-
Segundo polímero hidrófilo (% , RMN)	-	1,2	1,2
Resistencia a la rotura (g/filamento)	35	55	55
Resistencia al estallido (presión de estallido) (bares)	7,8	>9	>9
Tasa de eliminación de $\phi\text{X-174}$ (valor LRV)	>5,5	4,5	4,5
Tasa de recuperación (%) de IVIG al 1% en filtración a presión constante	91	-	-
Tasa de recuperación (g/m^2) de IVIG al 1% en filtración a caudal constante	110	-	-
Absorbancia UV (220-350 nm)	0,045	-	-

Aplicabilidad Industrial

En la membrana porosa de fibra hueca según la presente invención, la recuperación de una sustancia permeante, tal como una proteína, y el atrapamiento de partículas finas, tales como virus, pueden llevarse a cabo eficientemente en caso de que se separe y purifique una solución que contiene una proteína o sustancia similar. En consecuencia, se puede usar ventajosamente para construir un proceso de separación con productividad y seguridad garantizadas y se espera que contribuya en gran medida a la industria.

REIVINDICACIONES

1. Una membrana porosa de fibra hueca para el tratamiento de un líquido que contiene proteínas, caracterizada porque la membrana de fibra hueca consiste en una estructura asimétrica que tiene el área más densa en el lado exterior en la dirección de la sección transversal de la membrana y contiene un polímero hidrófobo y un primer polímero hidrófilo, porque la superficie y la parte porosa de dicha membrana de fibra hueca están revestidas con un segundo polímero hidrófilo, porque dicho polímero hidrófobo es un polímero de tipo polisulfona, porque dicho primer polímero hidrófilo es un copolímero de vinilpirrolidona con acetato de vinilo, y porque dicho segundo polímero hidrófilo es un polímero de tipo celulosa, en donde la cantidad del segundo polímero hidrófilo contenido en la membrana, determinada como se establece en la descripción, es de 0,5 a 2,5% en peso
2. La membrana porosa de fibra hueca según la reivindicación 1, en donde la cantidad de dicho primer polímero hidrófilo contenido en la membrana, determinada como se establece en la descripción, es de 5 a 9% en peso.
3. La membrana porosa de fibra hueca según la reivindicación 1 ó 2, en donde la relación en peso de la cantidad del primer polímero hidrófilo que existe cerca de la superficie exterior mediante una medición IR a la cantidad del primer polímero hidrófilo existente en toda la membrana mediante una medición de RMN es de 0,9 a 1,1, en donde cerca de la superficie es dentro de una extensión de 1 μm a 2 μm desde la superficie exterior, y los valores de IR y RMN se determinan como se establece en la descripción.
4. La membrana porosa de fibra hueca según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la absorbancia máxima es de 0,1 o menos, cuando la absorbancia de un extracto se mide en condiciones de un rango de longitudes de onda de 200 a 350 nm y una longitud de celda de 1 cm, en donde el extracto se ha preparado de tal manera que se pesa 1 g de un paquete de la membrana de fibra hueca en estado seco, se sumerge en 100 g de agua y se somete a una extracción en autoclave durante 20 minutos con la temperatura alcanzada/retenida de 132 °C.
5. Un método para fabricar la membrana porosa de fibra hueca para el tratamiento de un líquido que contiene proteínas mencionado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque dicho método comprende una etapa en donde se forma una membrana porosa de fibra hueca usando una solución preparada disolviendo conjuntamente el polímero hidrófobo y el primer polímero hidrófilo en el mismo disolvente y luego el segundo polímero hidrófilo se reviste en la superficie y la parte porosa de la membrana de fibra hueca.
6. Uso de una membrana porosa de fibra hueca según la reivindicación 1, para la eliminación de virus de un líquido que contiene proteínas.
7. El uso según la reivindicación 6, en donde el líquido que contiene proteínas se filtra desde el interior de dicha membrana de fibra hueca hacia el exterior de dicha membrana de fibra hueca.