



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.³: D 01 F 2/28

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

632 536

⑰ Numéro de la demande: 7275/78

⑰ Titulaire(s):
Cordis Dow Corporation, Miami/FL (US)

⑱ Date de dépôt: 04.07.1978

⑳ Priorité(s): 05.07.1977 US 812929

⑱ Inventeur(s):
Michael J. Kell, Concord/CA (US)
Robert D. Mahoney, Dublin/CA (US)

㉑ Brevet délivré le: 15.10.1982

㉒ Fascicule du brevet
publié le: 15.10.1982

㉒ Mandataire:
Kirker & Cie, Genève

⑤④ Fibre creuse d'acétate de cellulose et procédé pour sa fabrication.

⑤⑦ Les fibres creuses d'acétate de cellulose sont formées à partir d'une composition contenant 41 à 50 % d'acétate de cellulose, 2 à 20 % de glycérine et 30 à 57 % de polyéthylèneglycol. Ces fibres sont refroidies, étirées à froid avant retrait des plastifiants et nouvelle plastification par de la glycérine.

Application aux fibres semi-perméables des reins artificiels.

REVENDEICATIONS

1. Fibre creuse d'acétate de cellulose, caractérisée en ce qu'elle a un diamètre interne compris entre 100 et 350 μ et une épaisseur de paroi comprise entre 20 et 60 μ , la paroi ayant une perméabilité sélective lorsqu'elle est utilisée dans une hémodialyse, pour l'eau et les solutés à retirer du sang, représentée par un coefficient d'ultrafiltration compris entre 2 et 6 $\text{cm}^3 \cdot \text{h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{Torr}$ et un coefficient pour l'urée compris entre 0,015 et 0,045 cm/min .

2. Fibre selon la revendication 1, caractérisée en ce que la perméabilité sélective est aussi représentée par un coefficient de créatinine compris entre 0,013 et 0,027 cm/min .

3. Fibre selon la revendication 2, caractérisée en ce que la perméabilité sélective est aussi représentée par un coefficient de vitamine B₁₂ compris entre 0,002 et 0,005 cm/min .

4. Fibre selon la revendication 1, caractérisée en ce que le coefficient d'ultrafiltration est compris entre 5 et 6, et le coefficient d'urée est compris entre 0,030 et 0,045.

5. Fibre selon la revendication 2, caractérisée en ce que le coefficient de créatinine est compris entre 0,020 et 0,027 cm/min .

6. Procédé de réalisation de fibres creuses d'acétate de cellulose selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend la formation d'un mélange intime de 41 à 50% en poids d'acétate de cellulose, de 2 à 20% en poids de glycérine et de 30 à 57% en poids de polyéthylène glycol ayant un poids moléculaire compris entre 150 et 600, la fabrication de fibres creuses à partir d'une masse fondue du mélange, le refroidissement des fibres, l'étrirage à froid des fibres, en quantité comprise entre 2 et 20% de la longueur des fibres refroidies, la lixiviation des fibres afin que le polyéthylène glycol et la glycérine en soient retirés, et une nouvelle plastification des fibres par la glycérine, puis leur séchage.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'acétate de cellulose du mélange est présent à raison de 42 à 47% en poids.

8. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'étrirage à froid est réalisé à raison de 10 à 15% de la longueur des fibres refroidies.

La présente invention concerne une fibre creuse et semi-perméable d'acétate de cellulose, utile dans les reins artificiels, ainsi que son procédé de réalisation.

On a déjà mis des esters cellulosiques, et notamment l'acétate de cellulose, sous forme de fibres semi-perméables creuses, et on les a utilisées comme membranes de séparation dans divers procédés comprenant le dessalement de l'eau de mer, l'ultrafiltration des solutions aqueuses et non aqueuses, des opérations d'échange d'ions, la concentration des sels, la purification des courants usés et analogues. Les membranes perméables de séparation préparées à partir d'esters cellulosiques filmogènes sont décrites, par exemple, dans de nombreux brevets des Etats-Unis d'Amérique dont les plus intéressants paraissent être les brevets des Etats-Unis d'Amérique N^{os} 3532527 et 3494780. Les brevets précités décrivent un procédé de filage à l'état fondu d'esters cellulosiques, notamment de triacétate et d'acétate, à partir d'une composition de filage à l'état fondu qui contient un plastifiant compatible du type tétraméthylènesulfone, décrit par exemple dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique N^{os} 2219006, 2451299 et 3423491, et un polyol dont le poids moléculaire est compris entre environ 62 et 20 000. Le rapport pondéral du plastifiant de sulfolane au polyol dans le mélange est indiqué comme variant entre environ 0,66/1 et 5/1 et, de préférence, entre environ 0,8/1 et 1,3/1. Le rôle indiqué de la variation des proportions relatives des matières est la modification de l'aptitude des fibres à séparer le sel de l'eau de mer. De telles fibres, préparées par mise en œuvre des procédés des brevets précités N^{os} 3532527 et 3494780, bien qu'elles soient utiles pour le dessalement de l'eau de

mer, ne donnent pas satisfaction dans l'hémodialyse sous forme de fibres creuses dans des reins artificiels.

Des membranes d'acétate de cellulose ayant diverses formes ont constitué le sujet de recherches très poussées, financées par The National Institutes of Health et The Office of Saline Water depuis le milieu des années soixante. The National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases a aussi financé des recherches portant sur la modification des fibres creuses connues d'acétate de cellulose, afin d'évaluer les possibilités d'utilisation dans des reins artificiels. Une étude de ce type portant sur trois ans, ayant comme objectif principal la mise au point d'un rein artificiel contenant des fibres creuses d'acétate de cellulose, a été réalisée par The Dow Chemical Company, Western Division Research Laboratories en 1971-1973, dans le cadre du contrat NIH N^o 70-2302. Dans le cadre de ce contrat, des fibres d'acétate de cellulose ont été préparées par filage à l'état fondu d'un mélange d'acétate de cellulose et de triéthylène glycol, et certaines des fibres obtenues ont été incorporées à des reins artificiels et étudiées cliniquement en hémodialyse. Les meilleurs reins artificiels qui ont été réalisés dans le cadre de ce projet, bien qu'ils donnent satisfaction car ils peuvent être utilisés en toute sécurité pour la dialyse d'un certain nombre de patients dans une clinique, au cours d'essais, n'ont cependant pas donné satisfaction car leurs propriétés de transport par circulation de même sens, lors du retrait d'eau et de solutés de faible poids moléculaire tels que l'urée et la créatinine, ne sont pas aussi bonnes que celles des reins artificiels actuellement disponibles et ayant des fibres creuses de cellulose; le problème posé par ces reins est que les vitesses de retrait d'eau sont trop élevées et que le rapport du soluté sanguin à l'eau retirée est trop faible, si bien que l'étude a été abandonnée.

Depuis le début des années septante, au moment où les reins artificiels à fibres creuses ont été mis d'abord sur le marché par Cordis Dow Corp. aux Etats-Unis d'Amérique, les fibres creuses de ces reins artificiels ont été formées presque exclusivement de fibres cellulosiques. Les fibres sont le produit formé soit par le procédé au cuproammonium, soit par le procédé décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N^o 3546209. Bien que les fibres creuses de cellulose aient un marché important parce qu'elles constituent actuellement la meilleure forme de membranes semi-perméables destinées aux reins artificiels, les spécialistes savent que de nombreux problèmes de production reviennent au cours du filage à l'état fondu de telles fibres et de leur incorporation dans des reins artificiels ne présentant pas de fuites. Ainsi, la résistance à la traction des fibres est relativement faible, et la rupture des fibres rend la manipulation au cours du traitement des fibres et du montage dans une chambre de dialyse à la fois complexe et difficile. Etant donné ces difficultés présentées par les fibres capillaires de cellulose, on cherche toujours des fibres capillaires semi-perméables qui soient peu coûteuses, de filage facile à partir de matières fondues et pouvant former des reins artificiels à l'échelle industrielle, ces fibres devant être aptes à retirer les solutés du sang tels que l'urée, la créatinine, l'acide urique et l'eau, avec des débits supérieurs à ceux qui caractérisent les fibres capillaires de cellulose utilisées actuellement.

L'invention concerne donc une fibre creuse d'acétate de cellulose ayant de meilleures propriétés que les fibres creuses de cellulose et d'ester cellulosique de type connu, ayant des caractéristiques réglables sélectivement de perméabilité qui rendent possible la réalisation de reins artificiels contenant de telles fibres, et donnant des décharges d'eau et de solutés qui sont supérieures à celles qui caractérisent les reins artificiels actuels du commerce contenant des fibres creuses de cellulose. L'invention concerne aussi un procédé de réalisation de telles fibres d'acétate de cellulose.

Plus précisément, l'invention concerne des fibres creuses et semi-perméables d'acétate de cellulose ayant une combinaison de caractéristiques de perméabilité et de décharge, pour l'eau et les solutés du sang dont le poids moléculaire est inférieur à 1400 environ, qui sont variables les unes par rapport aux autres et réglables afin de donner les caractéristiques optimales de fonctionnement lorsqu'elles sont utilisées dans un rein artificiel, au cours d'une hémodialyse. Les

caractéristiques optimales de fonctionnement pour un rein artificiel sont un débit élevé de décharge des solutés du sang utilisé par rapport au débit de retrait d'eau, afin que la purification du sang qui protège la santé puisse être réalisée en un temps minimal.

Les nouvelles fibres selon l'invention sont préparées à partir d'une nouvelle composition de filage à l'état fondu. Cette composition permet le filage à sec d'acétate de cellulose, le refroidissement à l'air et l'enroulement sur des rouleaux sans extraction préalable de matières. Cette composition est un mélange d'acétate de cellulose, de certaines proportions de polyéthylène glycol, ayant un poids moléculaire compris entre environ 150 et 600, et de glycérine; cette composition peut être filée à l'état fondu sous forme de fibres creuses dont la résistance mécanique et la facilité d'utilisation dans les reins artificiels sont supérieures aux propriétés correspondantes des fibres de cellulose, avec cependant une combinaison favorable de caractéristiques de perméabilité de l'eau et des solutés du sang. Ces caractéristiques de perméabilité sont encore améliorées et optimisées par traitement des fibres filées au cours de certaines étapes de traitement, réglées suivant le filage. La perméabilité de ces fibres peut être modifiée et réglée par modification des quantités relatives de chacun des trois constituants de la composition, et l'optimisation du rapport des décharges du soluté de faible poids moléculaire du sang et de l'eau est obtenue lorsque la composition est réglée en fonction d'un refroidissement réglé et d'un degré réglé d'étirage à froid ou d'allongement de la fibre filée juste après refroidissement et avant retrait de la fibre filée de la glycérine ou du polyéthylène glycol de la fibre refroidie. Le filage à sec, à l'air, à température ambiante et le réglage convenable de l'étirage à froid, ainsi que la sélection soigneuse des quantités de chacun des constituants dans la composition rendent possible la formation de fibres d'acétate de cellulose ayant une combinaison choisie de propriétés de décharge et des rapports accrus des décharges du soluté et de l'eau par rapport à ceux des fibres creuses d'acétate de cellulose actuellement connues.

La famille ou spectre résultant de fibres constitue un produit selon l'invention.

Le procédé de l'invention comprend des étapes assurant le réglage et la corrélation de la composition de filage à l'état fondu et du refroidissement des fibres filées, avec l'importance de l'étirage à froid et les conditions de la séparation et du séchage, afin que les fibres d'acétate de cellulose aient la perméabilité voulue.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront mieux de la description qui va suivre, faite en référence aux dessins annexés sur lesquels:

la fig. 1 est un diagramme ternaire représentant les proportions des trois constituants combinés dans les compositions selon l'invention, comme indiqué par la zone indiquée par les points A, B, C et D, et

la fig. 2 est un diagramme synoptique illustrant les diverses étapes utilisées pour le traitement des compositions correspondant à la zone indiquée sur la fig. 1, lors de la formation d'une famille de fibres capillaires d'acétate de cellulose creuses selon l'invention.

On considère d'abord la composition de filage à l'état fondu. Cette composition contient, en pourcentages pondéraux, 41 à 50% environ d'acétate de cellulose, 2 à 20% environ de glycérine et le reste de polyéthylène glycol dont le poids moléculaire est compris entre environ 150 et 600. Comme indiqué sur la fig. 1, cette famille ou spectre de compositions à trois constituants se trouve dans la surface délimitée par les valeurs extrêmes donnant la zone indiquée par les points A, B, C et D. Une composition quelconque comprenant une quantité de chacun des trois constituants correspondant à la zone A, B, C, D de la fig. 1 convient pour le filage à l'état fondu sous forme de fibres capillaires creuses; après refroidissement, séparation, par l'eau, de glycol et de glycérine et mise sous la forme d'un rein artificiel de type connu, les fibres ont un comportement aussi bon ou même meilleur que celui des fibres de cellulose actuellement utilisées et formées par mise en œuvre du procédé au cuproammonium ou du procédé décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique précité N° 3546209. Des compositions particulièrement avantageuses pour

l'optimisation des caractéristiques de fonctionnement, pour certains patients subissant une dialyse intermittente, sont indiquées dans la fig. 1 par la zone E, F, G, H.

Les trois constituants, l'acétate de cellulose, l'éthylène glycol et la glycérine, sont utilisés depuis longtemps séparément dans les membranes, et l'acétate de cellulose a été combiné à un polyol, tel que des glycols, dans des compositions qui contiennent aussi un plastifiant ou solvant de l'acétate de cellulose, par exemple du type sulfolane, comme indiqué dans le brevet précité des Etats-Unis d'Amérique N° 3532527. Cependant, on ne savait pas que la glycérine, qui n'est pas un solvant de l'acétate de cellulose à température ambiante, pouvait être utilisée, en combinaison avec des glycols choisis de faible poids moléculaire, pour la formation de fibres creuses résistantes ayant des caractéristiques modifiées de perméabilité par rapport à celles qui sont obtenues en présence d'un solvant du type sulfolane; de même, on ne savait pas que certaines proportions de glycérine dans ces compositions permettaient la modification et le réglage du transport du soluté de faible poids moléculaire à travers la paroi de la fibre, par rapport au transport d'eau à travers la même paroi.

L'expression acétate de cellulose utilisée dans le présent mémoire désigne le diacétate de cellulose. Celui-ci, tel qu'il est disponible dans le commerce aux Etats-Unis d'Amérique, convient à l'utilisation selon l'invention et il est avantageux bien que des quantités déterminées de monoacétate et de triacétate puissent être présentes, par exemple jusqu'à 25% environ, des quantités plus faibles étant normalement présentes dans le diacétate de cellulose du commerce.

Lorsque l'acétate de cellulose est dissous dans un solvant tel que le diméthylsulfoxyde, le sulfolane, le triéthylène glycol ou d'autres glycols de faible poids moléculaire liquides à température ambiante, et lorsqu'il est filé par une filière classique en formant une mèche de fibres, les fibres individuelles ont tendance à coller ou à se souder lorsqu'elles sont prélevées sur une âme. De telles fibres, même lorsqu'elles sont refroidies en deçà du point de gélification et durcies sous forme de fibres solides, conservent une certaine quantité de solvant qui maintient apparemment des zones superficielles suffisamment molles pour qu'elles collent au cours du prélèvement. Jusqu'à présent, on a dû retirer le solvant de la fibre filée et refroidie avant le prélèvement et on a utilisé, à cet effet, un bain d'eau chaude assurant une lixiviation ou une séparation du solvant. On constate cependant que les fibres capillaires creuses, transmises juste après refroidissement dans un bain de lixiviation, soumettent les fibres à des impulsions importantes et provoquent un défaut d'uniformité de l'épaisseur des parois et du diamètre interne. On constate en outre, selon l'invention, que le soudage des fibres peut être évité, sans lixiviation avant prélèvement sur des âmes, par l'utilisation d'un glycol de faible poids moléculaire sous la forme d'un solvant de l'acétate de cellulose, modifié par les quantités spécifiées de glycérine. Apparemment, la glycérine réduit l'effet de ramollissement superficiel du glycol et les fibres peuvent être enroulées et même allongées et enroulées sur des âmes sous tension sans collage ou soudage. Les fibres filées résultantes ont une excellente uniformité d'épaisseur de paroi et de diamètre interne et elles peuvent être conservées indéfiniment à température ambiante sur des âmes, en vue d'un traitement ultérieur dans des reins artificiels.

La glycérine modifie aussi apparemment la gélification de l'acétate de cellulose lors du refroidissement, si bien que la porosité résultante de la paroi de la fibre est modifiée. Lorsque la glycérine est présente dans la composition filée, comme indiqué précédemment, une fibre gélifiée se forme et a une résistance suffisante pour conserver son intégrité et, pratiquement, son uniformité d'épaisseur de paroi et de diamètre interne lors de l'allongement ou de l'étirage à froid juste après gélification ou solidification, comme décrit en détail dans la suite en référence à l'étirage à froid. On note que, de façon surprenante, cet étirage à froid modifie aussi la porosité de la paroi de la fibre si bien que les solutés du sang, ayant un faible poids moléculaire, passent plus facilement à travers la paroi, en provenance du sang circulant à l'intérieur de la fibre, vers une solution de dialysat circulant à l'extérieur de la fibre. Une augmentation importante d'un

tel transport des solutés, c'est-à-dire des solutés dont le poids moléculaire peut atteindre 1400 et qui recouvrent l'urée, la créatinine, l'acide urique et d'autres corps tels que la vitamine B₁₂ et d'autres vitamines, est obtenue sans augmentation du transport de l'eau à travers la même paroi de la fibre. Bien que le mécanisme de cette modification, à la suite de l'étirage à froid, ne soit pas parfaitement compris, on constate que l'importance de l'étirage à froid et la quantité de glycérine présente dans la composition de filage sont reliées et dépendent l'une de l'autre. De manière générale, lors de l'utilisation d'une composition qui contient de l'acétate de cellulose dissous dans un polyéthylène glycol de poids moléculaire compris entre environ 150 et 600, avec au moins 2% environ de glycérine, une augmentation du transport des solutés du sang apparaît lorsque l'étirage à froid augmente jusqu'à 20% de la longueur de la fibre filée. Cette augmentation se poursuit lorsque la teneur en glycérine augmente, mais la relation n'est pas parfaitement linéaire; lorsque les proportions de glycérine dans la composition sont comprises entre 3 et 10% et lorsque celles de l'acétate de cellulose sont comprises entre 42 et 47% environ, le polyéthylène glycol formant le reste, l'amélioration du rapport des transports du soluté et de l'eau est obtenue lorsque l'étirage à froid augmente jusqu'à 15% de la longueur des fibres filées et, pour 43 à 45% d'acétate de cellulose, on obtient d'excellents résultats pour 10% environ. L'augmentation maximale du rapport des transports de soluté et d'eau est obtenue avec les compositions comprises dans la zone avantageuse E, F, G, H de la fig. 1, et l'étirage optimal à froid peut être facilement déterminé pour la composition choisie à partir de quelques essais simples.

On considère maintenant le traitement des fibres creuses à l'aide de la composition de filage à l'état fondu.

Comme indiqué sur la fig. 2, le procédé comprend la formation de la composition précitée, le filage à l'état fondu de fibres creuses et leur refroidissement à l'état gélifié et cohérent, puis l'allongement ou étirage à froid des fibres. Celles-ci peuvent être stockées ou plusieurs mèches peuvent être consolidées en un faisceau de fibres ayant, par exemple, 3000 à 30 000 fibres, en vue d'un traitement ultérieur avant montage dans des reins artificiels. Les fibres d'un faisceau consolidé passent dans une cuve 16 de lixiviation qui retire le glycol et la glycérine, avec formation d'un faisceau de fibres creuses semi-perméables. Le faisceau attaqué est alors replastifié en 18 par une solution de glycérine dans de l'eau, l'excès de glycérine est retiré en 20 et les fibres subissent un séchage 22. Les fibres séchées constituent le produit 24 selon l'invention.

La formulation de la composition de filage peut être réalisée de toute manière commode à l'aide de l'appareillage classique de mélange, la caractéristique importante étant que le mélange suffise à l'obtention d'une grande uniformité. Par exemple, la poudre d'acétate de cellulose sèche est mélangée à une quantité pesée de polyéthylène glycol et de glycérine dans un mélangeur Hobart à gradient élevé de cisaillement; le mélange est ensuite homogénéisé et remélangé par introduction dans une extrudeuse à deux vis qui est chauffée, les deux vis tournant en sens inverses, la matière fondue extrudée étant alors chassée par une filière ayant par exemple 16 à 32 trous, du type comprenant un dispositif classique d'alimentation par gaz qui est destiné à injecter un gaz dans l'âme de la matière extrudée. Un gaz avantageux à cet effet est l'azote, mais d'autres gaz peuvent donner satisfaction, notamment l'anhydride carbonique, l'air et d'autres gaz inoffensifs. La matière extrudée provenant de la filière subit un refroidissement, par exemple dans un courant d'air de force et/ou de température variables, afin que la matière extrudée subisse une gélification et une solidification sous forme de fibres cohérentes solides. Par exemple, les fibres ont une dimension capillaire, c'est-à-dire que leur diamètre interne est compris entre environ 150 et 300 μ , et leur paroi a une épaisseur de 20 à 50 μ . Bien que les fibres selon l'invention conviennent particulièrement bien à l'hémodialyse dans les reins artificiels, les avantages du filage à sec et de la formation de fibres qui peuvent être prélevées sur des âmes de support sans lixiviation préalable sont aussi applicables aux fibres destinées à d'autres applications telles que l'ultrafiltration, etc. Ces

autres fibres doivent avoir un diamètre externe compris entre environ 350 et 400 μ , et une épaisseur de paroi comprise entre environ 10 et 80 μ .

Au cours du procédé selon l'invention, la courte période qui suit la sortie de la matière extrudée des orifices de la filière est très importante pour l'obtention de la perméabilité voulue dans les fibres produites. Pendant cette période, la porosité et, ainsi, la perméabilité de la fibre sont déterminées à la fois par la vitesse de refroidissement et par l'allongement ou l'étirage à froid auquel les fibres sont soumises. La porosité, pour une composition donnée, augmente, pour une tension donnée régnant dans la fibre, par un refroidissement très important de la fibre fondue, compte tenu de la porosité obtenue après un refroidissement moins rapide ou une gélification plus lente de la matière extrudée sous forme de fibres. L'augmentation de porosité obtenue par ce refroidissement a normalement un effet sur l'aptitude de la fibre à transporter l'eau et peut être utilisée, le cas échéant, pour la modification ou la sélection préalable du débit d'ultrafiltration de la fibre résultante lorsqu'elle est utilisée dans une hémodialyse. L'augmentation du débit d'air à température ambiante sur la matière extrudée permet de petits réglages de la porosité de la fibre; de manière analogue, on peut obtenir un effet semblable par abaissement de la température de la matière de refroidissement, ou les deux paramètres peuvent être réglés afin que les conditions soient optimales. Il est avantageux que le refroidissement soit assuré par de l'air à température ambiante, et on obtient des résultats satisfaisants industriellement sans refroidissement au-dessous de la température ambiante.

L'allongement ou l'étirage à froid est réalisé de façon satisfaisante par passage des fibres extrudées et solidifiées sur une série de rouleaux, ou des séries distantes de rouleaux, par exemple des rouleaux Godet; l'étirage à froid voulu peut être obtenu par réglage de la vitesse de rotation du second rouleau ou du second groupe de rouleaux, suivant l'axe de circulation des fibres. Une bonne corrélation entre le degré d'étirage à froid des fibres et la vitesse mesurée ou préréglée de rotation du jeu aval de rouleaux est habituellement obtenue et, pour un pourcentage particulier voulu d'étirage à froid, il suffit que la vitesse de rotation du jeu aval de rouleaux soit réglée avec précision par rapport à celle du jeu amont de rouleaux. Le prélèvement ou l'enroulement des fibres étirées à froid ou allongées sur des âmes ou des rouleaux peut être réalisé avec des bobinoirs disponibles dans le commerce, tels que des bobinoirs Leasona, en prenant soin qu'une légère tension soit appliquée aux fibres pendant le prélèvement.

Dans un mode de réalisation avantageux de l'invention, plusieurs rouleaux ou âmes de fibres étirées à froid sont montés afin que plusieurs mèches de fibres passent dans un dispositif classique de rassemblement qui forme un faisceau consolidé, les fibres consolidées subissant alors une lixiviation qui retire la glycérine et le polyéthylène glycol. Le traitement de lixiviation peut être mis en œuvre de toute manière commode, par exemple par passage du faisceau de fibres dans un bain d'un solvant choisi, ou par immersion de façon semi-continue des âmes ou rouleaux dans un tel solvant. Le solvant de lixiviation peut être choisi parmi les matières qui constituent de bons solvants pour le plastifiant et la glycérine et de mauvais solvants pour l'acétate de cellulose, l'eau étant avantageuse. On utilise de façon satisfaisante des solutions aqueuses, des alcools ou des combinaisons, par exemple du méthanol, de l'éthanol, du propanol et leurs mélanges, les solutions aqueuses diluées de sulfate de sodium, de sulfate de magnésium et le chlorure de sodium. La lixiviation peut être réalisée à température ambiante ou plus élevée, les températures supérieures à la température ambiante étant recommandées jusqu'à 80 à 90°C par exemple. Le procédé le plus avantageux de lixiviation met en œuvre un bain primaire et un bain secondaire de lixiviation, le premier ayant une température supérieure à la température ambiante et de préférence comprise entre 80 et 90°C, les fibres y restant pendant 5 à 30 s, alors que la lixiviation secondaire dure 1 à 10 min et de préférence 2 à 4 min à température ambiante. A titre de directive pour la sélection de la température optimale de la lixiviation primaire destinée à donner des fibres ayant le débit voulu de transport d'eau,

on constate que, lorsque le pourcentage d'acétate de cellulose passe de 41 à 50%, le débit de transport d'eau, par rapport aux fibres de cellulose, diminue plus lentement lorsque la température de la matière de lixiviation passe d'environ 20 à environ 80°C. L'augmentation de la température de lixiviation entre environ 50 et 90°C a tendance à accentuer la perméabilité des fibres au transport de l'urée, de la créatinine et d'autres solutés à faible poids moléculaire, jusqu'à la vitamine B₁₂ incluse.

Lorsque les fibres ont subi la lixiviation et lorsque la perméabilité voulue a été établie, la conversion des fibres sous forme sèche nécessite une nouvelle plastification par la glycérine ou un composé équivalent. Cette nouvelle plastification est de préférence réalisée avec une solution d'eau et de glycérine qui peut contenir, de façon satisfaisante, environ 30 à 60% de glycérine en poids, de bons résultats étant obtenus avec une solution aqueuse à 50% de glycérine.

Par exemple, à titre de directive, lorsque la glycérine de la solution de replastification a une concentration qui diminue au-dessous de 50% environ, le débit de transport d'eau diminue aussi. Comme indiqué sur la fig. 2, après replastification, les fibres peuvent subir un séchage par passage dans une étuve classique de séchage ou de toute autre manière, par exemple par retrait sous vide. Une partie de la glycérine peut aussi être éventuellement retirée par circulation forcée d'air, le faisceau de fibres passant au niveau d'un jeu de l'âme d'air placée en regard, à des pressions et pendant des temps qui provoquent la réduction de la teneur en glycérine présente dans la fibre. Lorsque la glycérine est réduite par séchage, ou sous vide, ou par augmentation de la pression d'air de soufflage d'environ 0,07 à 0,42 bar, il apparaît une réduction des capacités de transport d'eau et de soluté dans les fibres résultantes. Par exemple, des conditions satisfaisantes pour le séchage sont de 40 à 80°C environ, pendant 1 à 6 min; pour des temps de séchage plus longs, au-delà de 60°C, les débits de transport du soluté diminuent et on doit donc utiliser des températures plus basses afin que le rapport du transport du soluté à l'eau retirée pendant l'hémodialyse par intermittence soit optimal.

Les fibres creuses d'acétate de cellulose selon l'invention, qui peuvent être formées à l'aide des compositions précitées de filage à l'état fondu, au cours des étapes indiquées et avec les conditions indiquées, possèdent une combinaison de propriétés de transport d'eau et de transport de soluté qui les distingue des fibres creuses connues d'acétate de cellulose. Les propriétés déterminantes des fibres selon l'invention sont indiquées le plus commodément sous forme de coefficients. La perméabilité de transport d'eau est exprimée sous forme du coefficient d'ultrafiltration K_{UFR} , et ce coefficient est compris entre environ 2 et 6 mm/h · m² · Torr de différence de pression entre les deux faces de la membrane. Le coefficient K_{UFR} représente un nombre correspondant à l'aptitude de la fibre semi-perméable à transmettre l'eau par unité de pression du gradient dans la zone efficace de la membrane. Cette zone efficace représente la partie exposée de la paroi semi-perméable des fibres creuses au contact du fluide et qui permet le transport de l'eau, par exemple, par mètre carré ou par toute autre unité de surface.

La perméabilité de transport du soluté est exprimée par le coefficient de transfert de masse globale par diffusion ou de dialyse de la membrane K_m . Ce coefficient est un nombre représentatif de l'aptitude de la fibre semi-perméable d'acétate de cellulose à séparer un constituant dissous, ou soluté, dans un fluide placé d'un côté de la paroi semi-perméable de la fibre, et à transporter ou laisser passer ce constituant vers un autre fluide qui est au contact de l'autre face de la même paroi, en fonction de la surface efficace de la membrane semi-perméable et de la concentration du soluté dans les deux fluides placés de part et d'autre de la paroi. Bien que le débit de transport du soluté du sang au dialysat soit extrêmement important comme paramètre limitant qui détermine le temps minimal nécessaire à une hémodialyse complète avec le rein artificiel contenant les fibres creuses d'acétate de cellulose selon l'invention, et bien que le débit puisse être déterminé à partir des décharges de chaque soluté, exprimé en centimètres cubes de soluté par minute, le coefficient K_m représente un nombre indiquant l'aptitude de la fibre à transmettre

les solutés en fonction de leur masse ou de leur dimension moléculaire, K_m étant exprimé en centimètres par minute. La décharge représente un nombre $K_r U$ dans le cas de la décharge d'urée rénale, ou $K_r Cr$ pour la décharge de créatinine rénale, en centimètres cubes par minute, comme indiqué au chapitre 41 dans le volume 2 de l'ouvrage de Frank A. Gotch, «The Kidney». Dans le cas des fibres excellentes selon l'invention, le coefficient de la membrane pour l'urée ($K_{urée}$) correspond à une plage de 0,015 à 0,045 cm/min environ, le coefficient de la membrane pour la créatinine ($K_{créatinine}$) est compris entre environ 0,013 et 0,027 cm/min, et le coefficient de la membrane pour la vitamine B₁₂ ($K_{B_{12}}$) est compris entre environ 0,002 et 0,005 cm/min. Le rapport du coefficient de dialyse de la membrane K_m au coefficient d'ultrafiltration K_{UFR} dépasse 3/1 environ, étant donné les plages indiquées pour les coefficients précités et les unités données pour chacun.

Dans le cas de l'hémodialyse, la combinaison la plus avantageuse de propriétés de transport d'eau et de soluté correspond à une valeur de K_{UFR} comprise entre environ 3 et 5 cm³/h · m² · Torr, avec un coefficient $K_{urée}$ supérieur à environ 0,20 cm/min et un rapport $K_{urée}/K_{UFR}$ supérieur à 5/1. De telles fibres rendent possible la construction de reins artificiels du type général fabriqué par Cordis Dow Corp. qui réduit notablement le temps nécessaire au traitement d'hémodialyse, et donne une grande souplesse et une grande facilité de réglage au cours de l'hémodialyse par rapport aux reins artificiels à fibres creuses du commerce, ayant des fibres du type fabriqué par le procédé décrit dans le brevet précité des Etats-Unis d'Amérique N° 3546209. Par rapport à de tels reins artificiels qui donnent un coefficient K_{UFR} inférieur à 1 mm/h · m² · Torr, lors d'un fonctionnement à température ambiante, le débit du retrait d'eau du sang dialysé par les reins artificiels, pour une même surface efficace et avec les fibres d'acétate de cellulose selon l'invention, dans des conditions analogues, est supérieur de 2 à 6 fois. Bien qu'un coefficient K_{UFR} dépassant 6 environ puisse nécessiter le remplacement d'une partie de l'eau retirée avant que le traitement atteigne la teneur prédéterminée en eau à la fin de l'hémodialyse, une augmentation de la vitesse de retrait de l'eau présente certains avantages quant à la facilité et à la souplesse du réglage au cours de la dialyse. En outre, les reins artificiels ayant des fibres d'acétate de cellulose, dont les coefficients de transport de soluté ont les valeurs indiquées par mètre carré, permettent un retrait plus rapide des solutés du sang tels que l'urée, la créatinine, l'acide urique, etc. Par exemple, les reins artificiels ayant 1 m² de surface efficace de fibres d'acétate de cellulose selon l'invention, ayant les coefficients compris dans la plage indiquée, donnent par exemple une décharge d'urée comprise entre environ 100 et 165 cm³/min, une décharge de créatinine comprise entre environ 80 et 135 cm³/min et une décharge de vitamine B₁₂ comprise entre environ 15 et 45 cm³/min.

L'invention concerne toute une plage de compositions de filage et des paramètres variables de traitement dans les étapes utilisées pour la fabrication des fibres, si bien que la sélection préalable et la fabrication des fibres d'acétate de cellulose ayant des coefficients optimaux K_{UFR} et K_m sont relativement faciles, les fibres pouvant former des reins artificiels de valeur prédéterminée, satisfaisant au critère particulier posé par le traitement des patients. L'utilisation de compositions particulières de filage à l'état fondu et la sélection de conditions convenables de traitement permettent la formation relativement facile des fibres d'acétate de cellulose selon l'invention, possédant simultanément les débits voulus de retrait d'eau et de soluté, dans les plages indiquées précédemment. Ainsi, les fibres selon l'invention permettent la fabrication facile et commode d'une famille de reins artificiels ayant des débits réglés et prédéterminés assurant le retrait d'eau et de soluté au cours d'une hémodialyse.

Les exemples qui suivent concernent les fibres d'acétate de cellulose selon l'invention et indiquent les effets sur les coefficients K_{UFR} et K_m de la composition de filage, ainsi que de l'étirage à froid auquel les fibres sont soumises au cours du traitement. Ces exemples indiquent aussi les propriétés de transport des fibres qui caractérisent les fibres selon l'invention.

Exemples 1 à 9:

On prépare trois lots de fibres d'acétate de cellulose avec des compositions différentes de filage à l'état fondu. La première composition contient, en pourcentages pondéraux, 43% d'acétate de cellulose et 57% de polyéthylène glycol ayant un poids moléculaire d'environ 400, la seconde composition contient 43% d'acétate de cellulose, 50% de polyéthylène glycol ayant un poids moléculaire d'environ 400 et 7% de glycérine, et la troisième composition contient 43% d'acétate de cellulose, 39% de polyéthylène glycol de poids moléculaire de l'ordre de 400 et 18% de glycérine. On utilise la même matière à base d'acétate de cellulose pour les trois compositions, cette matière étant disponible auprès de Eastman Chemical Products, Inc., Kingsport, Tennessee, sous la référence CA-400-25, cet acétate de cellulose ayant un teneur en acétyle approximative de 39,9%, déterminée selon la norme ASTM D-871-72, la viscosité déterminée par chute d'une bille étant de 17 à 35 s, selon la norme ASTM D-1343. Le polyéthylène glycol de chacune des compositions est de la qualité USP PEG E-400 de The Dow Chemical Company, et la glycérine est de la qualité USP de The Dow Chemical Company, Midland, Michigan.

On prépare chaque lot par mélange poussé d'acétate de cellulose en poudre avec le polyéthylène glycol et avec la glycérine, dans un mélangeur normalisé Hobart de laboratoire, avec addition lente des ingrédients liquides lorsque la palette du mélangeur tourne. Après mélange uniforme, on introduit la matière dans la zone d'alimentation d'une extrudeuse chauffée, maintenue à 200°C environ, et on chasse la masse extrudée dans une filière à nombreux orifices montée afin que de l'air soit introduit par le centre de chaque filière, si bien qu'il se forme des fibres creuses.

On prépare trois bobines de fibres à partir de chacun des lots par variation des conditions de prélèvement au cours du filage et de l'enroulement. On forme une première bobine de fibres, n'ayant pas de formage à froid ou d'allongement, par passage des fibres dans l'air vers un premier et un second jeu de rouleaux tournant à la même vitesse. On forme une seconde bobine de fibres par réglage de la vitesse du second jeu de rouleaux à une valeur qui dépasse de 10% celle du premier jeu de rouleaux, la troisième bobine étant formée lorsque le second jeu de rouleaux a une vitesse supérieure de 20% à celle du premier jeu.

Les neuf bobines de fibres ainsi formées sont utilisées pour la détermination des coefficients de transport d'eau et d'urée dans un appareil d'essai de laboratoire, à partir des fibres décrites. L'appareil d'essai comprend un réservoir de fluide ayant un agitateur magnétique, un becher d'essai de dialyseur ayant un agitateur magnétique, une plaque formant couvercle supérieur ayant des connecteurs et des raccords sous pression destinés à coopérer avec les extrémités des manchons de fermeture fixés à chaque extrémité d'un faisceau de fibres contenant 160 à 192 fibres par faisceau. Le faisceau est replié en U, placé dans le becher et est relié à la plaque de fermeture; un manchon est relié à une canalisation de fluide et à une pompe qui est elle-même reliée à une canalisation qui rejoint le réservoir, alors que l'autre manchon est relié par une canalisation de retour au réservoir, si bien que le fluide de ce dernier peut être pompé à une pression réglable par les lumières des fibres qui se trouvent dans le becher de dialyse. Ce becher a aussi des raccords d'entrée et de sortie de dialysat et, lors de l'essai, les fibres sont immergées dans une mare agitée d'eau pour l'essai K_{UFR} ou d'une solution eau/urée, placée autour des filtres pour l'essai $K_{urée}$.

Le coefficient K_{UFR} de transport d'eau est déterminé par pompage d'eau sous pression dans les fibres et mesure de l'augmentation du volume d'eau à l'extérieur des fibres dans le becher, les essais étant réalisés à 21°C. Le coefficient K_{UFR} est alors calculé pour chaque essai, pour les fibres indiquées dans le tableau I, en centimètres cubes par mètre carré par heure et par Torr de différence de pression, comme indiqué dans le tableau II.

Le coefficient $K_{urée}$ pour l'urée est déterminé par disposition d'eau dans le réservoir d'alimentation et par pompage de cette eau

dans les lumières des fibres, le liquide entourant les fibres, dans le becher de dialyse, étant initialement une solution d'urée dans de l'eau. Les mesures sont réalisées pour la détermination de la concentration de l'urée dans le fluide qui recircule, à certains intervalles.

Les essais sont réalisés à 21°C et il n'y a pas de différence de pression de part et d'autre de la paroi des fibres au cours des essais. Le coefficient $K_{urée}$ est déterminé compte tenu de la différence des concentrations d'urée dans le réservoir d'alimentation et dans le becher, à l'extérieur des fibres, en fonction du temps et de la surface des fibres, suivant l'équation:

$$N = K_{urée} A (C_1 - C_2)$$

dans laquelle N représente le flux à travers la membrane, en mol/min, C_1 représente la concentration initiale de l'urée, C_2 la concentration finale ou mesurée de l'urée et A la surface de membrane ou de paroi des fibres entre les deux solutions.

Dans un système à deux chambres, en l'absence d'une différence de pression ou d'une ultrafiltration résultante, le transfert d'urée à travers la paroi de la membrane peut être intégré dans un intervalle de temps t et on a l'équation:

$$\text{Log} \left[\frac{(C_1 - C_2)^{t=0}}{(C_1 - C_2)^t} \right] = \left[\frac{(V_1 + V_2)}{(V_1 V_2)} \cdot A \right] K_{urée}$$

dans laquelle V_1 est le volume de la solution du réservoir d'alimentation et V_2 celui de la solution dans le becher de dialyse. Au cours des essais, les volumes V_1 et V_2 et la surface A sont des constantes, si bien que le relevé des valeurs des deux côtés de l'équation intégrée donne une droite, la pente permettant le calcul de $K_{urée}$ en centimètres par minute. Les valeurs ainsi obtenues pour les neuf lots de fibres sont indiquées dans le tableau II, dans la colonne donnant $K_{urée}$.

Tableau I

Composition de filage	Dimension des fibres: diamètre interne (μ)	Dimension des fibres: diamètre externe (μ)	Epaisseur moyenne de paroi (μ)
Lot N° 1 43% polymère (CA-400-25) 57% plastifiant (PEG-E-400)	179	260	40,5
Lot N° 2 43% polymère (CA-400-25) 50% plastifiant (PEG-E-400) 7% plastifiant (glycérine)	185	260	37,5
Lot N° 3 43% polymère (CA-400-25) 39% plastifiant (PEG-E-400) 18% plastifiant (glycérine)	174	253	39,5

Tableau I (suite)

Composition de filage	Dimension des fibres: diamètre interne (μ)	Dimension des fibres: diamètre externe (μ)	Epaisseur moyenne de paroi (μ)
Lot N° 1 43% polymère (CA-400-25) 57% plastifiant (PEG-E-400)	180	261	40,5
Lot N° 2 43% polymère (CA-400-25) 50% plastifiant (PEG-E-400) 7% plastifiant (glycérine)	193	273	40,0
Lot N° 3 43% polymère (CA-400-25) 39% plastifiant (PEG-E-400) 18% plastifiant (glycérine)	213	282	34,5
Lot N° 1 43% polymère (CA-400-25) 57% plastifiant (PEG-E-400)	180	264	42,0
Lot N° 2 43% polymère (CA-400-25) 50% plastifiant (PEG-E-400) 7% plastifiant (glycérine)	195	274	39,5
Lot N° 3 43% polymère (CA-400-25) 39% plastifiant (PEG-E-400) 18% plastifiant (glycérine)	224	297	36,5

Tableau II

Composition de filage	Etirage 0%			Etirage 10%			Etirage 20%		
	K_{UFR} cm ³	$K_{urée}$ cm	$\frac{K_{urée}}{K_{UFR}}$	K_{UFR} cm ³	$K_{urée}$ cm	$\frac{K_{urée}}{K_{UFR}}$	K_{UFR} cm ³	$K_{urée}$ cm	$\frac{K_{urée}}{K_{UFR}}$
	cm ³ /h · m ² · Torr	min ¹⁰⁻³	$\frac{K_{urée}}{K_{UFR}}$	cm ³ /h · m ² · Torr	min ¹⁰⁻³	$\frac{K_{urée}}{K_{UFR}}$	cm ³ /h · m ² · Torr	min ¹⁰⁻³	$\frac{K_{urée}}{K_{UFR}}$
Lot N° 1 43% polymère (CA-400-25) 57% plastifiant (PEG-E-400)	6,01	22,95	3,82	6,33	21,92	3,46	7,20	24,74	3,44
Lot N° 2 43% polymère (CA-400-25) 50% plastifiant (PEG-E-400) 7% plastifiant (glycérine)	5,18	23,29	4,49	4,64	25,3	5,45	4,14	22,90	5,53
Lot N° 3 43% polymère (CA-400-25) 39% plastifiant (PEG-E-400) 18% plastifiant (glycérine)	4,61	17,48	3,79	5,04	17,92	3,55	4,93	18,19	3,69

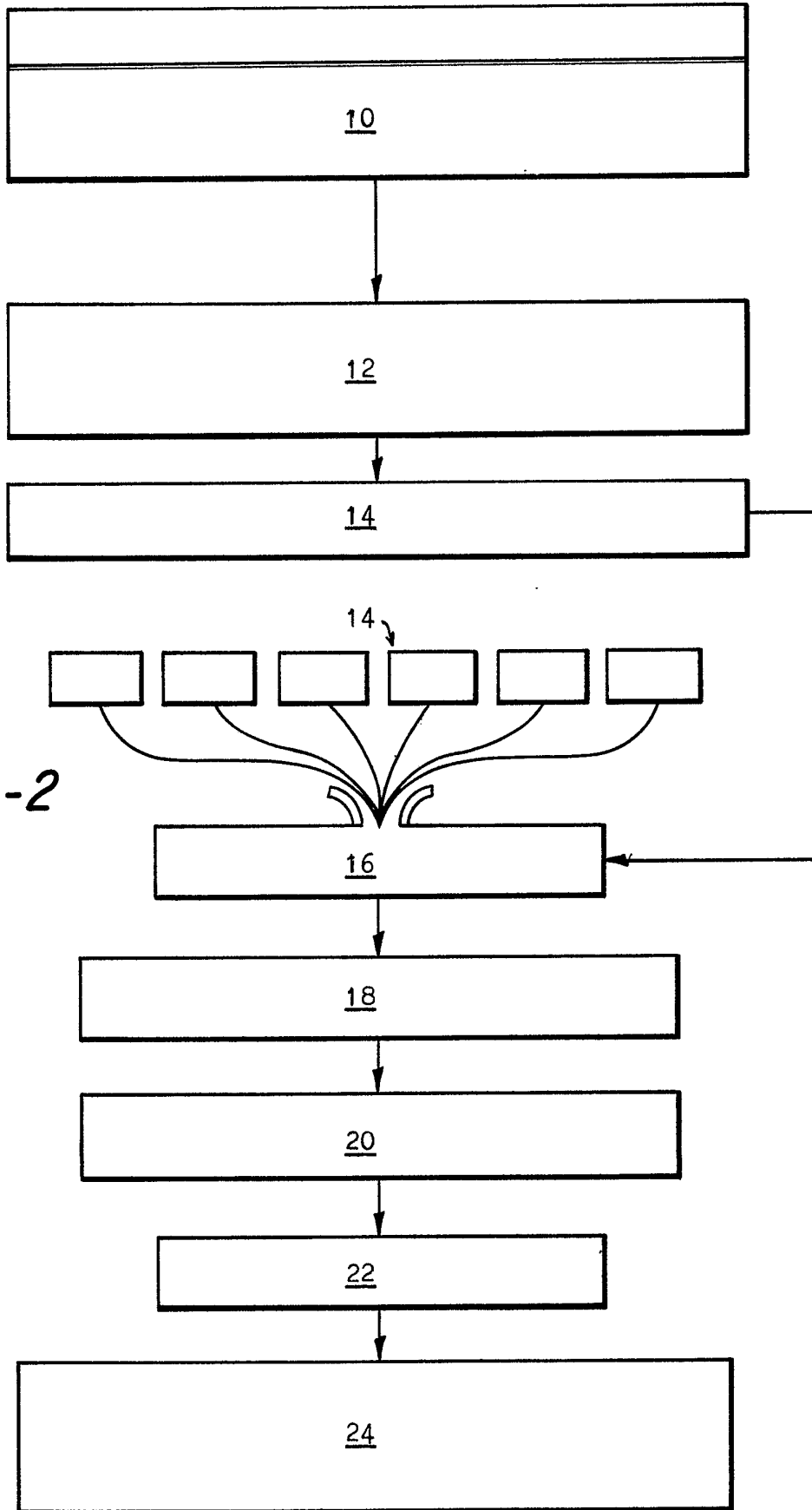


Fig-2

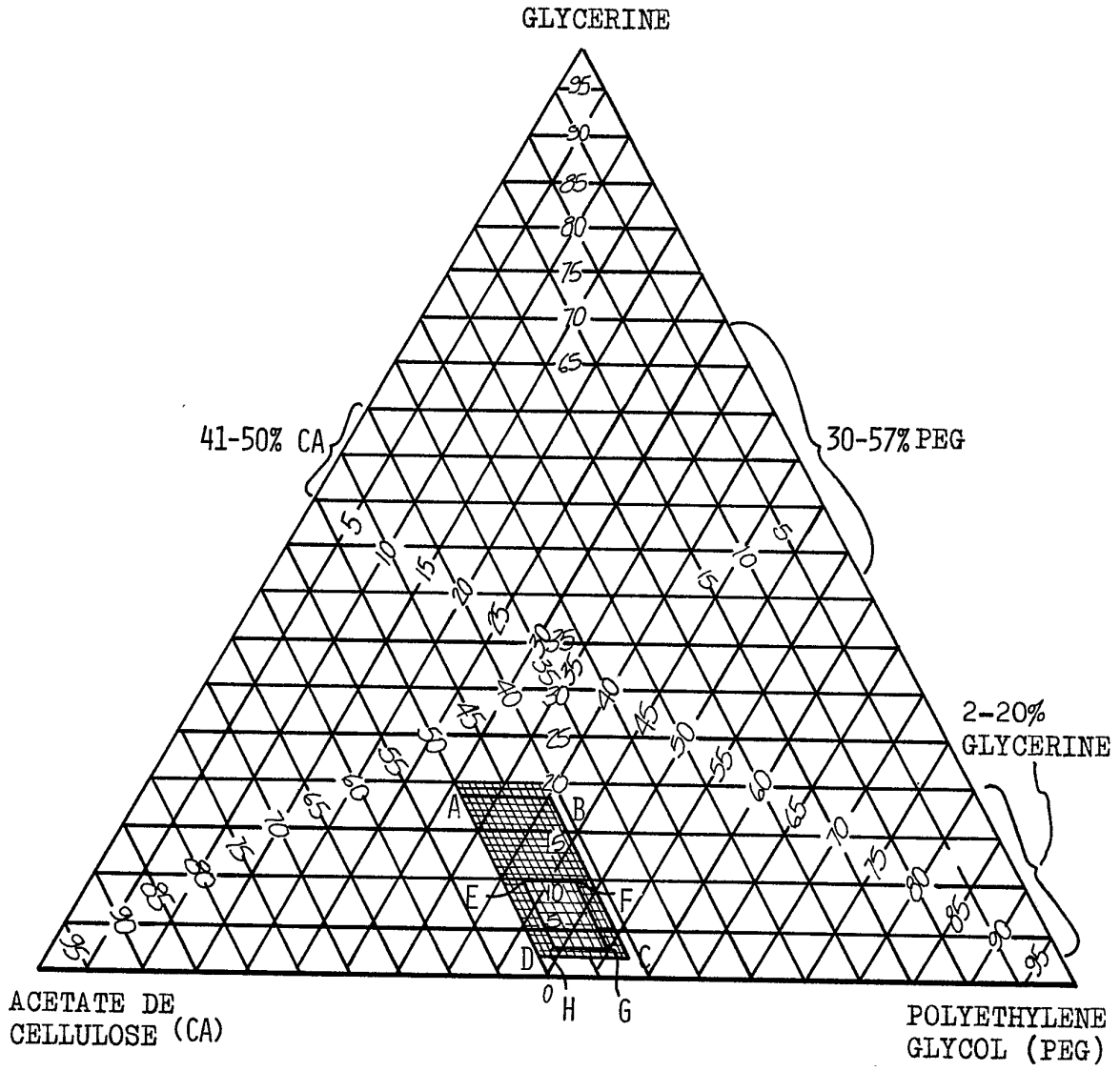


Fig-1