



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

233411

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 23 08 82  
(21) (PV 6112-82)

(40) Zveřejněno 17 07 84

(45) Vydáno 15 08 86

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 M 1/03,  
B 01 D 13/00,  
C 08 L 33/00,  
C 09 J 3/14//  
(C 08 L 33/00,  
33/02, 33/08,  
33/10, 33/18,  
33/24)

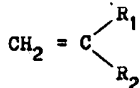
(75)

Autor vynálezu

AMBROŽ LUDVÍK ing. CSc., HÁN PAVEL ing. CSc., BRNO,  
ŠTOL MIROSLAV ing., PRAHA

## (54) Způsob spojování membrán s konstrukčními díly hemodialyzátorů a hemofiltrů lepením

Způsob spojování membrán s konstrukčními díly hemodialyzátorů a hemofiltrů, lepením jehož podstata spočívá v tom, že se jako adheziva použijí lepicího systému sestávajícího z alespoň jedné polymerovatelné kapalné etylénicky nenasycené sloučeniny obecného vzorce



kde symbol  $R_1$  je vodík, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku nebo CN-skupina a symbol  $R_2$  je skupina  $-\text{CO}-\text{O}-R_1$ ,  $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ , nebo  $-\text{O}-\text{CO}-R_1$  kde

$R_1$  má shora uvedený význam, jejíž obsah v lepicím systému činí 20 až 100 % hmot., přičemž případný zbytek do 100 % hmot. tvoří katalyzátory polymerace v množství do 5 % hmot. a anorganická plnidla a/nebo polymerní látky v množství do 80 % hmot.

Vynález se týká způsobu spojování membrán s konstrukčními díly hemodialyzátorů a hemofiltrů lepením. Popsané užití lepicího systému je vhodné pro zhotovení přístrojů určených k oddělování kapalných směsí, zejména hemodialyzátorů, hemofiltrů a membránových filtrů pro reverzní osmózu.

K oddělení rozpouštědla od látek rozpuštěných a dispergovaných v kapalných soustavách se v posledním období používají ve stále větším měřítku membránové separátory. Důležitost nabyly zvláště metody čištění vodných roztoků a disperzí přírodních látek dialýzou a ultrafiltrací, kterými dochází k separaci v závislosti na molekulové hmotnosti, respektive polaritě daných sloučenin. V oblasti medicíny jsou hemodialýza a hemofiltrace (to je dialýza a ultrafiltrace krve) podstatou léčebného postupu "umělé ledviny" při chronickém selhání ledvin.

Konstrukční řešení hemodialyzátorů a hemofiltrů se ustálilo na třech základních typech přístrojů: deskových dialyzátorech s paralelním tokem krve, cívkových dialyzátorech a kapilárních dialyzátorech využívajících jako membrány dutá vlákna. Otázka hermetického utěsnění prostorů, v nichž se nachází roztok nesoucí oddělované látky, v daném případě krev či jiné biologické tekutiny, od prostorů kam permetují přes membránu vybrané typy sloučenin, provází od samých prvopočátků technická řešení membránových separátorů. Semi-permeabilní dialyzační či ultrafiltrační membrána je plošný útvar s mikroporézni strukturou, kde tloušťka aktivní vrstvy je od 1  $\mu\text{m}$  do cca 200  $\mu\text{m}$ . Tyto plošné útvary se vyznačují nízkou pevností, křehkostí, značným bobtnáním ve vodě a snadným pronikáním vodných médií netěsnostmi podél povrchu membrány.

Je známo těsnění dialyzátorů a ultrafiltrů mechanicky, sevřením membrány tlakem mezi vhodně profilované tuhé nebo elastické desky, ovázáním konců membrány nití, provázkem či konečně zaskřípnutí okrajů do tvarovaných koncovek. Takováto řešení předpokládají, že v místě těsného spoje bude působit tlaková síla řádově 10 kPa a více, čehož důsledkem jsou robustní konstrukce a vysoká hmotnost takových přístrojů. Navíc dutá vlákna pro kapilární hemodialyzátory tímto způsobem nejdou vůbec utěsnit. Pro výrobu lehkých deskových hemodialyzátorů s paralelním tokem krve a rovněž pro kapilární hemodialyzátory a hemofiltrů jsou dnes používány jako těsnicí polymerní hmoty silikonové a polyuretanové elastomery nebo epoxidové pryskyřice. Technologický postup utěsnění membrány spočívá v zamíchávání vulkanizačního či síťovacího činidla do viskózního polymeru, který neobsahuje rozpouštědla či jiná nízkomolekulární ředidla, čímž dojde k vytvrzení tmelu. U silikonového elastomeru například tvorbu můstků pendantních vinylových skupin vinyl-siloxanů zabudovaných v řetězci, u polyuretanových elastomerů reakcí koncových isokyanátových skupin -NCO s polyolem a extenderem, u epoxidů podobnou reakcí koncových oxiranových cyklů. K ztuhnutí polymerní směsi dochází během cca 15 minut.

Nevýhodou dosud užívaných polymerních adheziv je, že mají při lepení komerčně dostupných celulósových a plně syntetických polymerních membrán nízkou pevnost lepeného spoje, což je výrazná charakteristika zejména tmelů silikonových a epoxidových. Adheziva na bázi polyuretanů pak vytvářejí ve styku s povrchem membrány drobné bublinky oxidu uhličitého, které jsou pak příčinou netěsnosti výrobku. Vysoký obsah změkčovadel s vlhkostí v membránách je rovněž příčinou špatné reprodukovatelnosti procesu tvrdnutí uvedených adheziv.

Nyní bylo nalezeno, že nedostatky dříve užívaných adhezivních spojů se odstraní, jestliže pro vytvoření pevného spoje membrán a k utěsnění v konstrukčních prvcích se použije způsob spojování membrán s konstrukčními díly hemodialyzátorů a hemofiltrů lepením, jehož podstata spočívá v tom, že se jako adheziva použije lepicího systému sestávajícího z alespoň jedné polymerovatelné kapalné etylenicky nenasycené sloučeniny obecného vzorce



kde symbol  $\text{R}_1$  je vodík, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku nebo CN- skupina a symbol  $\text{R}_2$  je skupina  $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_1$ ,  $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ , nebo  $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_1$ , kde  $\text{R}_1$  má shora uvedený význam, jejíž obsah v lepicím systému činí 20 až 100 % hmot., přičemž případný zbytek do 100 % hmot. tvoří katalyzátory polymerace v množství do 5 % hmot. a anorganická plnidla a/nebo polymerní látky v množství do 80 % hmot. Tento lepicí systém je popřípadě zahuštěn polymerními přísadami na bázi polymerů a kopolymerů nenasycených sloučenin obecného vzorce (I), přičemž obsah výše uvedených sloučenin v kopolymeru leží v mezích 10 až 100 % hmot., s výhodou 50 až 95 % hmot. a komonomery jsou pak etylen, 2-metylpropen, styren, butadien, akrylonitril, vinylalkohol, vinylchlorid, popřípadě deriváty přírodních polymerů například acetylcelulóza, nitrocelulóza, modifikovaný albumin, kasein a/nebo polyestery vyrobené z kyseliny ftalové, adipové a maleinové a derivátů etylenglykolu, kde molekulová hmotnost těchto polymerních přísad leží v rozmezí 500 až 1 000 000 daltonů s výhodou 200 až 50 000 daltonů.

Použije se lepicího systému zahuštěného anorganickými plnidly, jenž tvoří kysličníky a hydroxidy odvozené od křemíku, hořčíku, vápníku, zinku, titanu, baria, železa, manganu, chromu a cínu.

Podstatou vytvoření pevného adhézního spojení membrány s konstrukčními díly separátoru je pronikání nízkomolekulárního monomeru obecného vzorce (I) o nízké viskozitě do porézní makrostruktury membrány a také naleptání a bobtnání povrchových vrstev dílů. V následujícím procesu pak dochází k zpolymerování sloučeniny vzorce (I) vlivem katalyticky aktivních sloučenin, mezi něž počítáme zejména: radikálové iniciátory například organické peroxy-, azosloučeniny a kyslík, popřípadě kombinace jejich s redukční složkou, například aromatickými aminy, sulfinovými sloučeninami, cukry, solemi  $\text{Fe}^{2+}$ , borany a alkylborany, silany a alkylsilany, alany a alkylaleny; bazicky reagující sloučeniny, například kovové oxidy  $\text{MgO}$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  a od nich odvozené hydroxidy, vlhkost, látky s reaktivními  $-\text{OH}$  a  $-\text{NH}$  skupinami, úmyslně přidávané nebo obsažené na povrchu lepených spojů. Analogického účinku se dosáhne ozářením adhézní směsi zdroji ultrafialového záření, RTG či jiným typem ionizujícího záření. K iniciaci polymerace pak může docházet již ve fázi promíchávání složek adhézní směsi, či teprve při jejím nanesení na spojované plochy, anebo v celém dalším průběhu vytvrzování adhézního spoje.

Adhézní vrstva vzniklá zpolymerováním lepicího systému na bázi etylenicky nenasycených sloučenin je tedy charakterizována jak interakcí s pevnou složkou a kapalnou složkou vytvářející membránu, tak též s konstrukčními prvky tělesa hemodialyzátoru nebo hemofiltru jako celku. Tyto charakteristiky se projeví zejména při používání dialyzátorů a ultrafiltrů (obecně membránových separátorů) pro dělení vodných roztoků a disperzí. Běžné adhézní spoje při namočení membrány ztrácejí pevnost, k čemuž v případě použití lepicího systému podle vynálezu nedochází.

Zlepšení elasticity spoje, případně lepší prvotní adhézní spojení membrány s tělesem separátoru se dosáhne tak, že adhézní směs je zahuštěna polymerními přísadami na bázi polymerů a kopolymerů nenasycených sloučenin vzorce (I), přičemž obsah výše uvedených sloučenin v kopolymeru leží v mezích 10 až 100 hmotnostních procent, a výhodou 50 až 95 hmotnostních procent, komonomery jsou pak zejména etylen, 2-metylpropen, styren, butadien, akrylonitril, vinylalkohol a vinylchlorid.

Použitelné jsou rovněž deriváty přírodních polymerů například acetylcelulóza, nitrocelulóza, modifikovaný albumin, kasein a/nebo nenasycené polyestery vyrobené z kyseliny ftalové, adipové a maleinové a derivátů etylenglykolu, kde molekulová hmotnost těchto

polymerních přísad leží v rozmezí 500 až 1 000 000 daltonů a výhodou v mezích 2 000 až 50 000 daltonů.

Tvorba adhézního spoje je velkou měrou ovlivňována materiály, mezi kterými se spoj vytváří. Podstatou zhoršení kvality utěsnění membrán doposud používanými tmely je špatná penetrace adheziva do povrchových vrstev spojovacích materiálů, případně zeslabení adhezních sil změkčovadly a nízkomolekulárními látkami schopnými migrace ze spojovaných materiálů, jako příklad je možno uvést glycerin a vodu, které zhoršují kvalitu spoje polyuretanových adheziv. Materiálem z něhož jest vyrobena membrána bývá obvykle hydrát-celulóza získaná xantogenátovým nebo mědnato-amoniovým procesem, deacetylací acetylcelulózy a podobně. Dalšími typy komerčně dostupných membrán jsou ploché, listové, tubulární a vláknité útvary vyrobené ze syntetických polymerů a kopolymerů například z kopolymeru akrylonitril-kyselina etylensulfonová. Tělesa membránových separátorů mohou být vyrobená z kovů například hliníku, titanu, nerezí a podobně, z keramických materiálů a skla nebo z polymerů, termoplastů nebo elastomerů například polypropylenu, z polykarbonátu či polymethylmetakrylátu.

Závažným faktorem pevnosti adhézního spoje je ztužovací efekt anorganických plnidel obsažených ve směsi. Způsob lepení odpovídající tomuto vynálezu využívá k zlepšení vlastností spoje ztužovacího efektu jemně disperzních plnidel, zejména kysličníků, hydroxidů a solí organických kyselin kovových prvků Ba, Mg, Ca, Sr, Be, Zn, Cd, Al, Si, Ti, Sn, Fe, Ce, Cr a Mn, a taktéž aktivních forem uhlíku, zejména sazí a vláken.

Membránové separátory vyrobené podle popsaného způsobu mají vysokou pevnost spoje membrány s kovy, skleněnými a plastovými díly. Jsou vhodné pro čištění vody od mechanických a některých rozpustných příměsí s cílem přípravy pitné vody, pro zlepšení kvality přírodních roztoků, ovocných šťáv, fyziologických tekutin a podobně.

Zvláště významné je použití pro odstraňování toxinů z krve na zařízení umělé ledvina, pro oxygenaci krve, k filtračnímu dělení buněčných komponent a krevní plazmy a tak dále.

Následující příklady ilustrují některé varianty použití polymerního adheziva podle vynálezu:

#### P ř í k l a d 1

Celofánová membrána tloušťky 50  $\mu$ m se rozloží na opěrné desce vyrobené z hliníku s mechanicky opracovanými kanálky s drážkami pro průtok dialyzačního roztoku. Pryžovou šablonu ze silikonového elastomeru se membrána přitlačí v místech požadovaných spojů k opěrné desce a místa spojů se nanese cca 0,2 mm vysoká vrstva polymerního adheziva o složení:

1-kyanoethylakrylát (monomerní)	100 hmot. d.
Kopolymer etylén-vinylacetát 45/55 (tech. produkt Lewepran od fy BASF, NSR, mol. hmotnost 175 000 daltonů)	7 hmot. d.

Během 30 minut dojde vlivem katalytického působení vlhkosti a kysličníku hlinitého k ztuhnutí adheziva. Pevnost spoje za sucha i za mokra je vyšší nežli pevnost celofánové membrány.

## Příklad 2

Tubulární membrána z regenerované celulózy cupramoniového způsobu výroby, typ Cuprophan (výrobek fy ENKA, NSR), obsahující cca 6 hmotnostních procent vlhkosti a 30 hmotnostních procent glycerinu se proloží opěrnými síťovitými elementy vyrobenými z polyetyléntereftalátu a umístí se v tělese separátoru vyrobeném z polykarbonátu.

Adhezni směs o složení:

Methylmetakrylát monomerní	82 hmot. d.
M-hydroxyethylakrylamid monomerní	5 hmot. d.
Polymethylmetakrylát suspenzní, perličkový (výrobek Spofa-Dental, ČSSR) produkt s mol. hmotností cca 40 000 daltonů, diacetylperoxid	25 hmot. d.  2 hmot. d.

Iniciátor diacetylperoxid rozpuštěn ve směsi monomerů. Pak rozmíchán PMMA a ihned zpracováno jako zalévací hmota prostorů mezi tělesem, membránou a opěrnými síťkami. Teplota vytvrzování 30° až 40 °C, doba minimálně 2 hodiny. Pevnost spojů mezi polyesterem a polykarbonátem 200 kPa, spoj mezi okolními díly a membránou má vyšší pevnost za sucha i za mokra nežli vlastní membrána.

## Příklad 3

Dutá kapilární vlákna z regenerované celulózy vnějšího průměru cca 200 μm o tloušťce stěny cca 15 μm, upravená do tvaru rohože se navinou na vnitřní jádro z PVC. Tento svazek se umístí ve skleněné trubici opatřené vhodnými přívodními trubicemi pro vstup a výstup vodného roztoku. Povrch skla v místech budoucího spoje se zdraní leptáním. Svazek se pak zalije v koncích trubice polymerním adhezivem o složení:

Butylakrylát monomerní, čistý	3 hmot. d.
Vinylacetát monomerní, čistý	40 hmot. d.
Nenasycený polyester (CHS-104)	30 hmot. d.
Mikromletý vápenec	7 hmot. d.
Azo-bis-isobutyronitril	1,2 hmot. d.

Plnidlo a iniciátor se rozmíchají v nenasyceném polyesteru a nakonec se přidají monomerní složky. Tvrzení se iniciuje UV světlem po dobu 10 až 15 minut, po vzniku gelovité struktury se udržuje při 60° až 70 °C 10 až 12 hodin. Zalepené konce kapilár vyčnívající ze skleněné trubice se odříznou a takto se otevře vstup do vnitřních prostorů kapilárních membrán. Výrobek je těsný až do tlaku 53,32 kPa.

## Příklad 4

Adhezni směs odpovídající vynálezu se připraví ve dvou fázích:

a) Předpolymer:	
Methylmetakrylát monomerní	78 hmot. d.
N-Hydroxyethylmetakrylamid	0,5 hmot. d.
Dibenzoylperoxid	0,5 hmot. d.
Kysličník křemičitý (Aerosil)	1 hmot. d.

Směs se ve skleněném reaktoru v inertní atmosféře za míchání zahřívá na teplotu 75 °C po dobu cca 30 minut. Vzniklý předpolymer se ochladí na 0 °C. Před aplikací na utěsnění svazku tubulárních membrán podle příkladu 2 se k předpolymeru přidá:

Nitrocelulóza	2,5 hmot. d.
kys. askorbová	0,5 hmot. d.
Aceton	20 hmot. d.

Během cca 20 minut vznikne spoj vhodný pro další manipulaci. Další vytvrzování až do konečné pevnosti spoje je účelné provádět 2 až 5 dnů při teplotě 40° až 50 °C.

#### P ř í k l a d 5

Adhezní směs obsahující pouze nenasycenou sloučeninu a iniciátor pro lepení hemodialyzátorů má složení:

2-Hydroxyethylmetakrylát, destilovaný.	75 hmot. d.
Glycerin, čistota dle ČSL 3	30 hmot. d.
Azo-bis-isobutyronitril (AIBN)	0,5 hmot. d.

#### P ř í k l a d 6

Adhezivní směs má složení:

Methylmetakrylát monomerní	75 hmot. d.
Etylakrylát monomerní	15 hmot. d.
kys. matakrylová	1,2 hmot. d.
Kopolymer akrylonitril/etylakrylát (Sokrat Ch. Z. Sokolov)	8,5 hmot. d.
Kysličník hořečnatý (magnesia usta)	3,5 hmot. d.
Azo-bis-isobutyronitril (AIBN)	0,5 hmot. d.

Směs se aplikuje na lepené spoje po krátkém osvětlení UV lampou.

### P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob spojování membrán s konstrukčními díly hemodialyzátorů a hemofiltrů lepením, vyznačující se tím, že se jako adheziva použije lepicího systému sestávajícího z alespoň jedné polymerovatelné kapalně etylenicky nenasycené sloučeniny obecného vzorce



kde symbol  $\text{R}_1$  je vodík, alkyl s 1 až 12 atomy uhlíku nebo CN- skupina a symbol  $\text{R}_2$  je skupina  $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_1$ ,  $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ , nebo  $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_1$ , kde  $\text{R}_1$  má shora uvedený význam, jejíž obsah v lepicím systému činí 20 až 100 % hmot., přičemž případný zbytek do 100 % hmot. tvoří katalyzátory polymerace v množství do 5 % hmot. a anorganická plnidla a/nebo polymerní látky v množství do 80 % hmot.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije lepicího systému zahuštěného polymerními přísadami na bázi polymerů a kopolymerů nenasycených sloučenin obecného vzorce (I), přičemž obsah výše uvedených sloučenin v kopolymeru leží v mezích 10 až 100 % hmot., s výhodou 50 až 95 % hmot. a komonomery jsou pak zejména etylén, 2-metylpropén, styren, butadien, akrylonitril, vinylalkohol, vinylchlorid, popřípadě deriváty přírodních polymerů například acetylcelulóza, nitrocelulóza, modifikovaný albumin, kasein a/nebo polyestery vyrobené z kyseliny ftalové, adipové a maleinové a derivátů etylenglykolu, kde molekulová hmotnost těchto polymerních přísad leží v rozmezí 500 až 1 000 000 daltonů s výhodou 200 až 50 000 daltonů.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije lepicího systému zahuštěného anorganickými plnidly, jež tvoří kysličníky a hydroxidy odvozené od křemíku, hořčíku, vápníku, zinku, titanu, baria, železa, manganu, chromu a cínu.