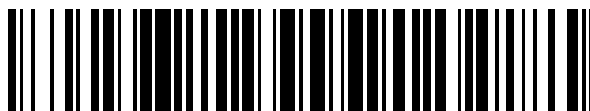


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 841**

51 Int. Cl.:

**A61M 1/18** (2006.01)  
**B01D 63/02** (2006.01)  
**B01D 69/08** (2006.01)  
**B01D 71/44** (2006.01)  
**B01D 71/68** (2006.01)  
**C02F 1/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA  
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2008 PCT/JP2008/072027**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2009 WO09072548**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2008 E 08858348 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **17.03.2021 EP 2216060**

54 Título: **Membrana de fibras huecas porosa para el tratamiento de la sangre**

30 Prioridad:

**06.12.2007 JP 2007316214**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente modificada:  
**29.10.2021**

73 Titular/es:

**ASAHI KASEI MEDICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**1-105, Kanda Jinbo-cho, Chiyoda-ku**  
**Tokyo , JP**

72 Inventor/es:

**HIDAKA, HIDETOSHI y**  
**ICHI, TAKAHIRO**

74 Agente/Representante:

**DURAN-CORRETJER, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 394 841 T5

## DESCRIPCIÓN

Membrana de fibras huecas porosa para el tratamiento de la sangre

5 Sector técnico

La presente invención se refiere a una membrana de fibras huecas porosa para el tratamiento de la sangre. La presente invención se refiere en particular a una membrana de fibras huecas porosa para el tratamiento de la sangre que presenta un riesgo bajo de que la membrana se dañe mecánicamente cuando se utiliza en tratamiento de  
10 diálisis y además tiene unas excelentes propiedades de fraccionamiento.

Antecedentes de la técnica

La terapia de purificación de la sangre de un tipo de circulación extracorpórea se ha utilizado ampliamente como  
15 método de tratamiento para mejorar un síntoma, mediante la eliminación de materiales etiológicos y productos de desecho tóxicos acumulados en la sangre debido a diversas causas. Cada una de las membranas para el tratamiento de la sangre es una membrana de separación cargada en un dispositivo para el tratamiento de la sangre, tal como un dializador de sangre, un dispositivo de filtración de sangre, un fraccionador de componentes sanguíneos o un separador de plasma que se utiliza en la terapia de purificación de sangre del tipo de circulación  
20 extracorpórea. Actualmente, la mayor parte de las membranas son membranas para el tratamiento de la sangre de un tipo de membrana de fibras huecas.

La estructura de membrana de las membranas para el tratamiento de la sangre se clasifica de forma aproximada en una membrana homogénea, que no tiene capa de piel en ninguna sección transversal de la membrana y es densa  
25 en su totalidad, y una membrana no homogénea, que comprende una capa de piel (capa densa) como región con función de separación y una capa de soporte, como región de refuerzo. Además, la membrana no homogénea se clasifica de forma aproximada en una membrana simétrica y una membrana asimétrica. Una estructura de membrana de este tipo se diseña de forma adecuada, según la utilización específica de la membrana. En el caso de un dializador de sangre, que es un ejemplo típico de dispositivo para el tratamiento de la sangre desde el punto de  
30 vista de porcentaje en la cantidad de la misma o variedades de producto de la misma, se da una gran importancia al equilibrio entre el rendimiento de la difusión y el rendimiento de la filtración, a efectos de mejorar el rendimiento del dializador. Como medio para envolver unas eficiencias de difusión y de filtración muy elevadas se adopta a menudo una estructura porosa asimétrica como la estructura de membrana del mismo.

Como material de las membranas para el tratamiento de la sangre, se ha utilizado un material de membrana  
35 preparado principalmente a partir de un polímero, incluyendo los ejemplos del polímero celulosa, acetato de celulosa, poliamida, poliolefina, poliacrilonitrilo y polímeros basados en polisulfona. En particular, el polímero basado en polisulfona tiene una excelente eficiencia de formación de film, así como una excelente seguridad biológica y/o estabilidad química. El polímero se puede diseñar para tener diversas permeabilidades o estructuras de membrana.  
40 Por lo tanto, en los últimos años el polímero se ha extendido rápidamente como material de membrana de las membranas para el tratamiento de la sangre.

Una estructura de membrana y material de membrana de este tipo se han combinado para estudiar diversas  
45 membranas de fibras huecas porosas para el tratamiento de la sangre en las cuales se utiliza un polímero basado en polisulfona. Tal como se ha descrito anteriormente, en particular, con respecto a un dializador de sangre, por motivos relacionados con el tamaño de los materiales que se van a separar, es necesario prestar atención no sólo a la eficiencia de la filtración, tal como en otros dispositivos para el tratamiento de la sangre, sino también mantener un delicado equilibrio entre la eficiencia de la difusión y la eficiencia de la filtración. Para el objetivo, la forma de su  
50 recipiente es un factor importante; sin embargo, un factor básico es, por lo tanto, la propiedad de fraccionamiento inherente a la membrana del mismo.

En general, la propiedad de fraccionamiento de una membrana es un índice del grado de separación en  
55 componentes a los que se hará permear a través de la membrana y componentes a los que se inhibirá su permeación a través de la misma, y que se obtiene tras resultados extensos de todos los principios de separación que incluyen difusión, filtración, adsorción y similares.

En el caso de una membrana de fibras huecas para la diálisis de la sangre, la propiedad de fraccionamiento es un  
60 índice del grado en el que proteínas de bajo peso molecular, tales como  $\beta_2$ -microglobulina, que es una toxina urémica y es una de las dianas que se pretende eliminar mediante el tratamiento de diálisis, se hacen permear y eliminar en una proporción elevada mientras que se impide que una albúmina, que es una proteína útil que tiene una pequeña diferencia en peso molecular respecto a las proteínas mencionadas anteriormente y debe mantenerse en el tratamiento de diálisis, permee a través de la membrana. El grado de la propiedad de fraccionamiento, al que puede  
65 hacerse referencia como definición de la misma, es un rendimiento importante requerido para las membranas para el tratamiento de la sangre. Se conocen un gran número de membranas de fibras huecas porosas basadas en polisulfona en las cuales la propiedad de fraccionamiento se mejora desde el punto de vista de la estructura de la membrana, el procedimiento de producción y otros puntos diversos (por ejemplo, los documentos de patente 1 y 2).

Sin embargo, ninguna de las membranas tiene una propiedad de fraccionamiento tan definida como el riñón vivo. Por lo tanto, se ha deseado una mejora técnica adicional.

Mientras tanto, las membranas de fibras huecas porosas para el tratamiento de la sangre tienen generalmente diámetros internos y externos y espesor de membrana más pequeños que las membranas de fibras huecas industriales, y por lo tanto, las propiedades mecánicas de las mismas nunca son elevadas. Como resultado, aunque una membrana de fibras huecas porosa para el tratamiento de la sangre sea suficiente para el tratamiento ordinario de la sangre, la membrana puede verse dañada mecánicamente por diversos factores. Habitualmente, se debe prestar una atención especial a la manipulación de la misma; sin embargo, por ejemplo, cuando las membranas de fibras huecas se insertan, como un haz, en un recipiente cilíndrico para fabricar un dispositivo para el tratamiento de la sangre, las membranas de fibras huecas en la región circunferencial exterior del haz pueden sufrir una fricción con la pared interior del recipiente que se doblará. Esto provoca una apariencia externa de baja calidad, o un flujo de sangre insatisfactorio. Por lo tanto, es inevitable excluir los productos insatisfactorios del procedimiento de producción. Además, el efecto del agua introducida en un dispositivo para el tratamiento de la sangre es grande; por lo tanto, en un dispositivo para el tratamiento de la sangre de tipo húmedo, sus membranas de fibras huecas pueden verse dañadas mecánicamente por un caudal de agua elevado, una presión de agua elevada, las salpicaduras del agua y similares durante la etapa de relleno de agua o durante la transferencia después de la etapa de llenado con agua. En una operación de lavado llevada a cabo en una instalación de terapia antes de que se utilice el dispositivo, o en una etapa de lavado, en la que se reutiliza el dispositivo, las membranas de fibras huecas pueden verse afectadas por un caudal de agua elevado o una presión de agua elevada, tanto si el dispositivo es del tipo mojado o seco. En el peor de los casos, la velocidad del flujo de agua elevada o la presión del agua elevada o las salpicaduras del agua pueden cortar las fibras. En ese caso, es indispensable eliminar las membranas del proceso de producción y parar la utilización del dispositivo a efectos de cambiar las membranas en la instalación de la terapia. Además, cuando el dispositivo se utiliza en un estado en el que no se detecta por avanzado un problema en las membranas, la sangre puede perderse de forma desfavorable en mayor o menor cantidad.

La causa de los daños mecánicos de una membrana de fibras huecas es, en primer lugar, el hecho de que el diámetro y el espesor de membrana son muy pequeños. Las propiedades físicas inherentes en un polímero del material de la membrana o las propiedades inherentes en la membrana de fibras huecas obtenidas del mismo constituyen una preocupación importante. Se ha considerado, por ejemplo, que un efecto de la resistencia a la rotura o el alargamiento de rotura de la membrana de fibras huecas, como propiedad mecánica inherente en la membrana, es particularmente importante. De esta manera, no hay forma de eludir la inevitabilidad física de que las membranas de fibras huecas porosas para el tratamiento de la sangre resulten dañadas mecánicamente con facilidad mientras que se requiere que el espesor de membrana se haga tan pequeño como sea posible desde el punto de vista de diseño de un dispositivo para el tratamiento de la sangre en una forma compacta, haciendo que la permeabilidad sea más alta o haciendo que el diámetro del haz sea más pequeño. Por consiguiente, una mejora de las propiedades mecánicas de las membranas de fibras huecas también sigue siendo un asunto técnicamente importante.

Por lo tanto, se presta atención a las técnicas recientes sobre las propiedades mecánicas, tales como la resistencia a la rotura, alargamiento o similares, de las membranas de fibras huecas de alta eficiencia para la purificación de la sangre, en particular una membrana de fibras hueca basada en polisulfona. Por ejemplo, el documento de patente 3 da a conocer que la resistencia de una membrana se mejora colocando una capa de soporte de forma continua con una capa densa, y el documento de patente 4 da a conocer que una estructura inclinada de una membrana asimétrica es importante para una propiedad de fraccionamiento marcada. Sin embargo, estas descripciones son simples descripciones de una estructura básica o una característica de una membrana asimétrica, que ya se ha generalizado. El documento de patente 5 da a conocer que la membrana de fibras huecas que tiene una estructura asimétrica inclinada y que tiene un espesor de membrana de 35 a 55  $\mu\text{m}$  presenta una resistencia elevada y un alargamiento elevado. Sin embargo, esta membrana de fibras huecas es una membrana obtenida mediante el hilado de una solución de hilado cruda formadora de membrana a la cual se ha añadido agua bajo una condición especial de coagulación a baja temperatura, y no está claro el grado de la propiedad de fraccionamiento de la misma y una estructura de membrana específica de la misma.

En relación con estas técnicas, existen algunas que describen con más detalle una relación entre la resistencia o el alargamiento de una membrana de fibras huecas y la estructura de la membrana. En primer lugar, desde un punto de vista relativamente macroscópico, el documento de patente 6 da a conocer una estructura de red de una sección de espesor de membrana de fibras huecas, cuya estructura está hecha de una polisulfona con una capa de cubierta hecha de polivinilpirrolidona (agente hidrofílicante). El documento de patente 7 da a conocer una relación entre un cambio de estructura microscópica debido a un efecto de Barus provocado justo por debajo de una sección de hilado y el alargamiento o la propiedad de fraccionamiento. Aunque estas membranas de fibras huecas tienen una resistencia y alargamiento excelentes, cualquiera de los documentos muestra solamente un ejemplo en el que el espesor de membrana es de 45  $\mu\text{m}$ ; parece ser inevitable que cuando la membrana se hace más fina, se disminuyen las propiedades mecánicas de la misma.

Por el contrario, los documentos de patente 8 y 9 dan a conocer la denominada membrana de fibras huecas basada en polisulfona con su espesor reducido, que tiene un espesor de membrana de 35  $\mu\text{m}$ . Sin embargo, cualquiera de estas membranas es una membrana de estructura homogénea considerando la relación entre la porosidad de la

membrana y la resistencia de la misma, y éstas no tienen una estructura de membrana de este tipo como estructura de membrana asimétrica de la cual se considera de forma cuidadosa su rendimiento de difusión.

Mientras tanto, desde un punto de vista a un nivel molecular más microscópico, el documento de patente 10 da a conocer que la unión entre los propios polímeros se refuerza optimizando la tensión para el hilado, de tal modo que se obtiene una membrana que tiene unas propiedades mecánicas más elevadas, incluso cuando la membrana tiene la misma porosidad. El documento de patente 11 da a conocer que cuando la polivinilpirrolidona penetra entre las partículas de polisulfona, la resistencia de la membrana se reduce. Aunque estas membranas de fibras huecas tienen una resistencia y alargamiento excelentes, cualquiera de los documentos solamente muestra un ejemplo de la membrana que tiene un espesor de 45 µm, parece ser inevitable que cuando se reduce el espesor de la membrana, las propiedades mecánicas de la misma se reducen. Con respecto a la relación con la estructura de membrana, sólo se sugiere un mecanismo presupuesto. Los detalles del mismo no quedan claros. Por el contrario, los documentos de patente 12 y 13 dan a conocer la denominada membrana de fibras huecas basada en polisulfona de espesor reducido que tiene un espesor de membrana de 35 µm. Sin embargo, la membrana que se da a conocer en el documento de patente 12 es una membrana de estructura homogénea aunque el documento de patente 12 da a conocer que sellando la polivinilpirrolidona en una estructura densa, la membrana mantiene el alargamiento antes y después del tratamiento térmico. El documento de patente 13 da a conocer que la densidad de la membrana, más específicamente la proporción de espesor entre una capa densa y una capa gruesa y otras se centran en la resistencia o el alargamiento de la membrana y da a conocer adicionalmente que cuando el contenido en polivinilpirrolidona es elevado, el esqueleto de la membrana se suaviza, y esto es ventajoso para conseguir el alargamiento. Sin embargo, el alargamiento resultante es, como máximo, del 46,3 %. De este modo, no se puede decir que se obtenga un alargamiento suficientemente elevado. Tal como se ha descrito anteriormente, la polivinilpirrolidona, que es un agente hidrofílico, afecta en gran medida a la resistencia y al alargamiento de la membrana de fibras huecas basada en polisulfona, de este modo la pirrolidona no es necesariamente preferente desde el punto de vista de propiedades mecánicas de la membrana. Sin embargo, cuando la polisulfona con una gran hidrofobicidad se hace adecuada para el tratamiento de la sangre, es muy conveniente utilizar polivinilpirrolidona como agente hidrofílico por diversos motivos. Esto hace más difícil reducir el espesor de las membranas de fibras huecas basadas en polisulfona.

Tal como se ha descrito anteriormente, la relación entre las propiedades mecánicas de una membrana de fibras huecas basada en polisulfona que tiene una propiedad de fraccionamiento excelente y la estructura de membrana específica de la misma, se ha estudiado principalmente en términos de porosidad, densidad y homogeneidad en estructura. Sin embargo, ninguna de las membranas de fibras huecas obtenidas podría ser satisfactoria. Como estructura de membrana, por ejemplo, puede darse una estructura fibrilar, desde un punto de vista diferente a los puntos de vista mencionados anteriormente. Se conocen una técnica que hace referencia a la relación entre una estructura fibrilar de una superficie de membrana y la propiedad de fraccionamiento de la misma (documento de patente 14) y una técnica que hace referencia a la relación entre una estructura fibrilar de una superficie de membrana y la compatibilidad con la sangre de la misma (documento de patente 15). También se conoce una técnica que hace referencia a la homogeneidad de una estructura fibrilar en una sección de espesor de una membrana (documento de patente 16). Sin embargo, no se conoce nada acerca de un efecto dado a las propiedades mecánicas por dicha estructura microscópica. Por consiguiente, se ha esperado, como una dirección para conseguir mejoras adicionales, descubrir nuevas relaciones a las que no se ha prestado atención hasta la fecha, entre un factor de estructura de membrana, las propiedades mecánicas, la propiedad de fraccionamiento y similares.

Documento de patente 1: JP-A-H04-300636  
 Documento de patente 2: JP-A-H10-243999  
 Documento de patente 3: JP-B-H05-54373  
 Documento de patente 4: JP-A-2003-33432  
 Documento de patente 5: JP-A-2000-334281  
 Documento de patente 6: JP-A-2005-58906  
 Documento de patente 7: JP-A-2003-245524  
 Documento de patente 8: JP-A-H10-109023  
 Documento de patente 9: JP-A-H09-154936  
 Documento de patente 10: WO 98/52683  
 Documento de patente 11: JP-A-2003-154240  
 Documento de patente 12: JP-A-H10-216488  
 Documento de patente 13: JP-A-2005-342139  
 Documento de patente 14: WO 2005/46763  
 Documento de patente 15: JP-A-2005-87350  
 Documento de patente 16: JP-A-H10-118472

Los documentos EP 1547 628, EP 18 34 655 Y JP 06 165926 dan a conocer fibras huecas basadas en polisulfona con tamaños de poro que disminuyen de forma continua hacia el lumen.

Características de la invención

Problemas a solucionar por la invención

5 Un objetivo de la presente invención es dar a conocer una membrana de fibras huecas porosa para el tratamiento de la sangre, que tiene unas propiedades mecánicas elevadas, no resulta dañada mecánicamente con facilidad durante el proceso de producción o transporte de la misma, o en el momento de la manipulación en una instalación de terapia, y tiene, además, una propiedad de fraccionamiento excelente, incluso cuando la membrana es una membrana de fibras huecas basada en polisulfona con el espesor reducido.

Medios para solucionar los problemas

A efectos de solucionar los problemas, los presentes inventores han realizado estudios y han descubierto que un esqueleto denominado "fibrillas" presente como una red en la mayor parte de secciones de espesor de una membrana, desempeña un papel importante en la relación del mismo con las propiedades mecánicas de la membrana, en particular, con el alargamiento. Los presentes inventores han descubierto que los problemas se pueden solucionar especificando los factores de la estructura de membrana en una escala de micrómetro que no se ha conocido hasta la fecha, es decir, el espesor de las fibrillas y la distribución de las mismas, de modo que los descubrimientos han conducido a la terminación de la presente invención. Específicamente, la presente invención se define en las reivindicaciones.

Efectos de la invención

Según la presente invención, se puede dar a conocer una membrana de fibras huecas porosa para el tratamiento de la sangre, que tiene propiedades mecánicas elevadas, no se daña mecánicamente con facilidad durante el procedimiento de producción o transporte de la misma o en el momento de la manipulación en una instalación de terapia, y tiene, adicionalmente, una propiedad de fraccionamiento excelente, incluso cuando la membrana es una membrana de fibras huecas basada en polisulfona de espesor reducido. En particular, la membrana de fibras huecas porosa para el tratamiento de la sangre de la presente invención tiene un alargamiento suficientemente alto incluso si la membrana es más delgada que la de la técnica anterior, de tal modo que la membrana ejerce un efecto de inhibición de la ocurrencia de una fuga debido a las salpicaduras, por ejemplo. Un principio de guía de este tipo para el diseño de la estructura de una membrana, contribuye adicionalmente en gran medida al desarrollo de membranas de fibras huecas para el tratamiento de la sangre en el futuro.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1a es un diagrama esquemático que ilustra los puntos de medición de una sección transversal cortada de una membrana de fibras huecas que tiene un espesor de membrana de 30  $\mu\text{m}$  o inferior en la presente invención. En la figura, cada una de las regiones rodeada por un marco en negrita muestra una región que se va a fotografiar, y cada una de las regiones en blanco muestra una franja de región que se va a medir. Las tomas individuales se ilustran desviando cada una respecto a la otra en una dirección vertical de forma conveniente para la descripción.

La figura 1b es un diagrama esquemático que ilustra los puntos de medición de una sección transversal cortada de una membrana de fibras huecas que tiene un espesor de membrana de más de 30  $\mu\text{m}$  en la invención.

La figura 2 es un diagrama esquemático que ilustra fibrillas en una estructura porosa en la invención.

La figura 3 es un diagrama esquemático que ilustra un lugar de medición del espesor de la fibrilla en la invención.

Descripción de los numerales de referencia.

- 1 Primera toma
- 2 Segunda toma
- 3 Tercera toma
- 4 Fibrillas
- 5 Región de la junta
- 6 Poro
- 7 Espesor de las fibrillas

Mejor modo de llevar a cabo la invención

A continuación, se describirá la membrana de fibras huecas porosa para el tratamiento de la sangre de la presente invención.

La membrana de fibras huecas porosa para el tratamiento de la sangre de la presente invención es una membrana para el tratamiento de la sangre que rellena en forma de haz un dispositivo para el tratamiento de la sangre utilizado

para la terapia de purificación de la sangre de un tipo de circulación extracorpórea. El dispositivo para el tratamiento de la sangre es, en particular, preferentemente, por ejemplo, un dializador de sangre, un dispositivo de filtración de sangre, un dispositivo de filtración y diálisis de sangre, o un artículo sostenible de los mismos, específicamente un dializador de sangre sostenible, un dispositivo de filtración de sangre sostenible o un dispositivo de filtración y diálisis de sangre sostenible. Dependiendo de cada aplicación, se pueden determinar las especificaciones detalladas de la membrana para el tratamiento de la sangre, tal como la dimensión, la propiedad de fraccionamiento de la misma o similares.

Es necesario que la membrana comprenda un polímero basado en polisulfona hidrofóbico como material principal, y polivinilpirrolidona, cuya principal utilización es como agente hidrofilizante para membranas de purificación de sangre. De esta manera, la propiedad de fraccionamiento se controla de forma delicada con la utilización, y este material se coloca dentro de la membrana de fibras huecas porosa que tiene una estructura de membrana microscópica que se describirá más adelante. De forma adicional, la compatibilidad de la sangre también se optimiza fácilmente.

Siempre que el material comprenda básicamente esta composición, el material también puede contener un segundo agente hidrofilizante, tal como glicerina, polietilenglicol o similares, otros aditivos, un modificador superficial o similares.

El polímero basado en polisulfona (al que se hará referencia, a continuación, como PSf) es un nombre genérico de las polisulfonas de tipo bisfenol (a las que se hará referencia, a continuación, como Bis-PSf), que es un polímero que tiene unidades de repetición, cada una de las cuales está representada por la siguiente fórmula (1), o polietersulfonas (a las que se hará referencia, a continuación, como PES), que es un polímero que tiene unidades de repetición, cada una de las cuales está representada mediante la siguiente fórmula (2), y que se utiliza ampliamente como materia prima de una membrana de fibras huecas:



en las que  $\Phi$  representa un anillo de benceno, y  $n$  representa un número de unidad de repetición en el polímero. La Bis-PSf de fórmula (1) está disponible comercialmente, por ejemplo, bajo el nombre de "UDEL (marca registrada)" de Solvay o bajo el nombre de "Ultrason (marca registrada)" de BASF, y la PES de fórmula (2) está disponible comercialmente bajo el nombre de "SUMIKA EXCEL (marca registrada)" de Sumitomo Chemical Co., Ltd. Según el grado de polimerización de las mismas o similares, están disponibles algunos tipos de polímeros, de este modo, se pueden utilizar estos polímeros de forma adecuada.

La polivinilpirrolidona (a la que se hace referencia, a continuación, como PVP) es un compuesto polimérico soluble en agua obtenido mediante la polimerización de N-vinilpirrolidona, y se utiliza ampliamente como agente hidrofilizante o agente formador de poros para las materias primas de una membrana de fibras huecas. La PVP está disponible comercialmente bajo el nombre de "PLASDONE (marca registrada)" de ISP o bajo el nombre de "LUVITEC (marca registrada)" de BASF, y en los dos casos, están disponibles algunos polímeros que tienen pesos moleculares diferentes, por lo tanto, se pueden utilizar estos polímeros de forma adecuada.

La estructura de la membrana es un cuerpo poroso. Cuando la sección de espesor de membrana se observa bajo un microscopio electrónico de barrido a un aumento de aproximadamente 1000 veces, se reconoce la siguiente estructura: una red hecha del polímero y un gran número de poros finos, los cuales son regiones diferentes a la red, están presentes sustancialmente en la totalidad. La membrana es diferente de la denominada membrana homogénea, que no tiene poros finos observables a un aumento tal como el indicado y parece ser sustancialmente uniforme. Más específicamente, la estructura de membrana es una estructura porosa en gradiente en la que en una sección transversal perpendicular a la dirección longitudinal, es decir, en una sección de espesor de membrana, el tamaño de poro de los poros aumenta de forma gradual desde el interior, que es la parte hueca, hacia el exterior. En una estructura de membrana de este tipo, el interior es una capa relativamente densa y la parte más interior es una capa que domina la propiedad de fraccionamiento. Por otra parte, la capa relativamente gruesa, constituye exclusivamente una capa de soporte; sin embargo, la estructura de gradiente, en la que el tamaño de poro de los poros aumenta gradualmente, hace que la transferencia de masa sea más suave en la diálisis o filtración y, al mismo tiempo, contribuye a una mejora en las propiedades mecánicas. Si están presentes microhuecos que tienen un diámetro de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  hasta varias decenas de micrómetros, la continuidad de la variación del tamaño de poro resulta dañada. De este modo, es preferente que no contenga microhuecos.

La membrana de fibras huecas porosa para el tratamiento de la sangre de la presente invención debería tener un espesor de membrana no inferior a 25  $\mu\text{m}$  e inferior a 40  $\mu\text{m}$ . Dicho espesor de membrana ya se conoce en el caso de membranas para el tratamiento de la sangre utilizando PSf. Sin embargo, el espesor de membrana que se utiliza en la práctica es de aproximadamente 40 a 55  $\mu\text{m}$  en el caso de polisulfona de tipo bisfenol (Bis-PSf). Un espesor de membrana se tiene que hacer más pequeño que este espesor a efectos de obtener una ventaja reduciendo el

espesor de la membrana. En cuanto a la PES, se utiliza la membrana que tiene incluso un espesor de aproximadamente 35  $\mu\text{m}$ . Sin embargo, la membrana de fibras huecas de este polímero tiene la desventaja de tener unas propiedades mecánicas bajas, en particular, resistencia y alargamiento. Según los descubrimientos de los presentes inventores, un alargamiento medido de forma real de la misma se encuentra solo en el orden del 30 %. Si el espesor de membrana se hace tan pequeño como de menos de 25  $\mu\text{m}$  en una membrana de fibras huecas porosa utilizando PSf, es difícil obtener propiedades mecánicas predeterminadas, incluso cuando se controla una estructura microscópica de la membrana, que se describirá a continuación. Por lo tanto, la capacidad de manipulación se reduce extremadamente en el procedimiento de producción. Adicionalmente, también aumenta de forma desfavorable el riesgo de que la membrana resulte dañada mecánicamente por el flujo del agua o similares. El espesor de membrana es preferentemente inferior a 30  $\mu\text{m}$ , en particular, preferentemente inferior a 35  $\mu\text{m}$  a efectos de que la membrana pueda ganar propiedades mecánicas predeterminadas mientras que se da importancia a la propiedad de fraccionamiento como eficiencia de las membranas de diálisis de sangre.

La membrana de fibras huecas porosa para el tratamiento de la sangre de la presente invención se caracteriza porque en la estructura porosa en gradiente mencionada anteriormente, la membrana tiene una región similar a un esqueleto denominada "fibrillas" presente en forma de red en la mayor parte de su sección de espesor de membrana, así como por ser una membrana delgada. En la región microscópica estructural similar a un esqueleto, el espesor (T) de las fibrillas es particularmente importante. La membrana se caracteriza por los siguientes dos puntos: el "espesor promedio total (Tav)", que es el valor promedio en la totalidad de la sección de espesor de membrana; y "la proporción (To/Ti) del espesor exterior promedio (To) con respecto al espesor interior promedio (Ti) en la sección de espesor de membrana".

En primer lugar se describe el espesor de las fibrillas mientras se muestra un método de medición del mismo. Una membrana de fibras huecas diana se moja con agua y, a continuación, se corta en forma sustancialmente perpendicular a la dirección longitudinal en el estado en el que la membrana se congela a -30 °C, obteniéndose de este modo una muestra de corte de sección transversal. Se utiliza un microscopio electrónico de barrido (SEM-S4700 de potencia de resolución alta fabricado por Hitachi Ltd. en la presente invención) para observar la muestra de corte de sección transversal resultante a un voltaje de aceleración de fotografía de 10 kV con un aumento de fotografía de 10000 veces. Bajo las condiciones, se puede observar la estructura correspondiente a una anchura de 15  $\mu\text{m}$  de la sección de espesor de membrana. En primer lugar, en una membrana de fibras huecas que tiene un espesor de membrana de 30  $\mu\text{m}$  o menos, la parte más interna (parte hueca) de la sección de espesor de membrana se encaja con un extremo del campo visual, y se realiza una primera toma. A continuación, la parte más externa se encaja con el extremo del campo visual y se realiza una segunda toma (véase figura 1 (a)). En una membrana de fibras huecas que tiene un espesor de membrana de más de 30  $\mu\text{m}$ , se determina el punto central en el espesor de membrana. A continuación, se encaja el centro del campo visual con el punto central, y se realiza una tercera toma adicional (véase figura 1 (b)). En las fotografías estructurales individuales de la sección transversal obtenidas de este modo, se fotografía una estructura porosa en la cual el polímero que comprende la membrana se desarrolla en forma de red para hacer un gran número de poros. Se observan como paredes poliméricas que parten los poros individuales en forma de fibras; de este modo, esta región estructural se denomina fibrillas en la presente invención (véase figura 2). Tal como se ilustra en la figura 1, cada fibrilla hace que la sección de espesor de membrana se desarrolle en forma tridimensional, mientras que la región de junta unida entra las propias fibrillas se forma por una parte rodeada por tres o más poros. Por consiguiente, las fibrillas a las que se hace referencia en la presente invención son diferentes de las fibrillas que se forman en la dirección longitudinal por estiramiento elevado en el hilado en fundido (también se puede hacer referencia a las fibrillas como estructuras lamelares), y también son diferentes de las fibrillas formadas en la dirección longitudinal de la superficie interior de una membrana de fibras huecas en el hilado en mojado.

El espesor (T) de la fibrilla en la presente invención se define como un valor obtenido leyendo el espesor de la vecindad del centro de cada fibrilla observado en las fotografías mencionadas anteriormente, es decir, el espesor de la parte que tiene la anchura más pequeña en la distancia entre las regiones de junta que se unen entre las propias fibrillas, en un ángulo de 90 grados en la dirección longitudinal de la fibrilla (véase figura 3). El espesor de la fibrilla puede leerse a partir de las fotografías impresas a mano utilizando una escala, o también puede leerse en una pantalla de ordenador por medio de un software de procesamiento de imágenes. Una región en la que se miden los espesores de las fibrillas es una franja de región que se corresponde con una anchura de 5  $\mu\text{m}$  en la región central en la dirección del espesor de membrana en cada fotografía de estructura de membrana, que se obtiene realizando las tomas de regiones correspondientes a 15  $\mu\text{m}$  de anchura. Se seleccionan cien fibrillas arbitrariamente a partir de las fibrillas presentes en la franja de la región y se miden los espesores de las mismas. Esta operación se realiza aproximadamente para cada fotografía de estructura. Se define el promedio de los espesores de todas las fibrillas medidas como el "espesor promedio total (Tav)". El promedio de los espesores de las fibrillas en la parte interior del campo de la vista de la capa más exterior en la sección de espesor de membrana se define como el "espesor interior promedio (To)". El promedio de los espesores de las fibrillas en el interior del campo de la vista de la capa más interna de la misma se define como el "espesor exterior promedio (Ti)". A continuación se calcula la "proporción entre los espesores de fibrillas (To/Ti)" y éste se utiliza como un índice que muestra la distribución de los espesores de las fibrillas en la dirección del espesor de membrana.

En una membrana de fibras huecas que tiene una estructura en gradiente como en la presente invención a menudo se forma una capa densa, que tiene un espesor generalmente de 2 a 3  $\mu\text{m}$  en la parte más interna de la sección de espesor de membrana. Habitualmente, una capa densa de este tipo tiene partículas poliméricas agrupadas de forma densa, y tiene una estructura de membrana en la que no se observan las fibrillas que se definen en la presente invención. Sin embargo, en este caso también una línea de 5  $\mu\text{m}$ , aparte de la parte más interna en la dirección del espesor de membrana, se establece como un punto de partida excluyendo, de este modo, la región en la que las partículas se agrupan de forma densa a partir de la región en la que se van a medir los espesores de las fibrillas.

Los inventores han realizado investigaciones detalladas sobre los espesores de las fibrillas en la estructura porosa, a los cuales no se había prestado atención hasta la fecha. Como resultado, los presentes inventores han descubierto por primera vez que las propiedades mecánicas de una membrana de fibras huecas, en particular, el alargamiento y la propiedad de fraccionamiento, se pueden controlar controlando su estructura de membrana microscópica de tal manera que el espesor promedio total ( $T_{av}$ ) se establece dentro de un intervalo específico y además las fibrillas se disponen en su sección de espesor de membrana de tal modo que la proporción ( $T_o/T_i$ ) del espesor exterior promedio ( $T_o$ ) con respecto al espesor interior promedio ( $T_i$ ) en la dirección del espesor de membrana se encuentra dentro de un intervalo específico.

En primer lugar, se describe el control del alargamiento. En la presente invención, el alargamiento indica el alargamiento de rotura en la dirección longitudinal de la membrana en un ensayo de resistencia a la tracción. Una membrana de fibras huecas no puede utilizarse tal cual en el tratamiento de la sangre. De este modo, aproximadamente de varios miles a varias decenas de miles de las fibras huecas se unen en forma de haz, y el haz se inserta en un recipiente cilíndrico. A continuación, los dos extremos del mismo se sellan con resina para fabricar un módulo (dispositivo para el tratamiento de la sangre). Típicamente, se rellena el mismo con una solución acuosa para formar un dispositivo para el tratamiento de la sangre de tipo mojado y, a continuación, el dispositivo se esteriliza. En este momento, si las propiedades mecánicas de las membranas de fibras huecas son bajas, la posibilidad de daños posteriores se vuelve elevada: la pieza de trabajo cede a la deformación en la etapa de fabricación del módulo; o en el momento del llenado o transporte del dispositivo, el dispositivo cede al movimiento (salpicaduras) del agua rellena. En una operación de lavado antes de que el dispositivo se utilice en una instalación de terapia o en la etapa de lavado, cuando el dispositivo se reutiliza, el dispositivo puede resultar afectado por un flujo de agua elevado o una presión de agua elevada. De este modo, tanto si el dispositivo es del tipo mojado como si es del tipo seco, el agua puede provocar daños mecánicos. Cuando las membranas de fibras huecas en este estado se utilizan para el tratamiento de diálisis, se teme que se induzcan en mayor o menor extensión fugas de sangre a partir de las fibras huecas.

Parece ser que los daños mecánicos de las membranas de fibras huecas debidos al agua son la principal preocupación entre las propiedades mecánicas de resistencia y alargamiento. Sin embargo, como resultado de investigaciones detalladas por los presentes inventores, de forma sorprendente, el daño mecánico podría impedirse simplemente haciendo mayor el alargamiento. Los presentes inventores han establecido que los espesores de fibrilla de las membranas de fibras huecas porosas contribuyen particularmente a una mejora en el alargamiento y han descubierto que el daño mecánico de las membranas de fibras huecas debido al agua se pueden impedir completamente estableciendo un espesor promedio total ( $T_{av}$ ) de las fibrillas de 100  $\mu\text{m}$  o más, incluso cuando las membranas son una membrana delgada de PSf que tiene un espesor no inferior a 25  $\mu\text{m}$  e inferior a 40  $\mu\text{m}$ . Es decir, incluso una membrana de este tipo puede mantener suficientemente el 50 % o más de su alargamiento. Si el espesor promedio total ( $T_{av}$ ) se hace tan pequeño como de menos de 100 nm, no se tiende a obtener fácilmente un alargamiento suficiente. De este modo, aumenta la tendencia a que membrana experimente daño mecánico por un impacto grande. El espesor es, más preferentemente, de 110 nm o más. Por lo tanto, se puede asumir un mecanismo de la siguiente manera: las fibrillas en una forma fibrosa se encuentran en forma de un tambor de mano suave (tudumi), y esta forma se combina con una composición mezclada que comprende PSf, que es hidrofóbica y dura, y PVP, que es hidrofílica y blanda, de tal modo que la membrana se estira y encoge localmente, con lo que la membrana absorbe una tensión de deformación para librarse del daño mecánico.

Aunque es importante para mantener el alargamiento que las fibrillas se hagan gruesas, también se ha descubierto que existe un límite en la relación de las mismas con la permeabilidad a la albúmina. Específicamente, se ha descubierto que cuando el espesor promedio total ( $T_{av}$ ) es más pequeño, la cantidad que se fuga de albúmina es más pequeña. Los presentes inventores han realizado adicionalmente estudios exhaustivos para descubrir que cuando el espesor promedio total ( $T_{av}$ ) de las fibrillas se establece en 200 nm o menos, la cantidad fugada de albúmina se puede impedir en un grado tal que no se provoca desnutrición. El espesor ( $T_{av}$ ) es, más preferentemente, de 180 nm o menos. Por lo tanto, aunque el mecanismo que se asume se describirá a continuación, por el motivo mencionado anteriormente, es necesario establecer el espesor promedio total ( $T_{av}$ ) de las fibrillas de 100 nm o más y 200 nm o menos. Cuando dichas fibrillas constituyen una estructura porosa, se obtiene una membrana con unas propiedades mecánicas excelentes (en particular, el alargamiento) mientras que es una membrana delgada, y además la membrana gana un efecto de impedimento de las fugas de albúmina que es una parte de la propiedad de fraccionamiento.

Además, de forma sorprendente, también se ha descubierto que en las fibrillas, la distribución de los espesores en la sección de espesor de membrana, así como el espesor promedio ( $T_{av}$ ), también concierne a la propiedad de



fraccionamiento. Específicamente, como la proporción ( $T_o/T_i$ ) del espesor exterior promedio ( $T_o$ ) con respecto al espesor interior promedio ( $T_i$ ) en la dirección del espesor de membrana es más pequeña, la propiedad de fraccionamiento se mejora. La propiedad de fraccionamiento a la que se hace referencia en la presente invención indica la proporción entre el índice de eliminación (depuración) de  $\beta_2$ -microglobulina y el índice de pérdida (cantidad fugada) de albúmina. En cuanto a la propiedad de fraccionamiento de las membranas de diálisis de la sangre, a menudo se discute acerca de la proporción de permeabilidad entre  $\beta_2$ -microglobulina, que se debe eliminar de la sangre y albúmina, que debe permanecer en la sangre. Sin embargo, en las fibras huecas de PSf, la eficiencia de las cuales se ha ido haciendo elevado, los valores de la propiedad que indican la eficiencia han alcanzado un tope; de este modo, no se ha descubierto fácilmente una diferencia entre los mismos. Además, la membrana delgada de la presente invención también contribuye a la eficiencia de la difusión inherente en la membrana en la eliminación de  $\beta_2$ -microglobulina (véase, por ejemplo, "The High Performance Membrane for hemodialysis Staff" ("La membrana de alto rendimiento para el personal de hemodiálisis"), editada por el High Performance Membrane Workshop, Tokyo Igakusha (1990), pág. 139). Por consiguiente, que la proporción entre la depuración de  $\beta_2$ -microglobulina y la cantidad fugada de albúmina se convierta en un índice para la propiedad de fraccionamiento da como resultado una evaluación extremadamente adecuada de una membrana de fibras huecas con una propiedad de fraccionamiento excelente.

Los resultados de estudios exhaustivos realizados por los presentes inventores demuestran que a efectos de mostrar una propiedad de fraccionamiento excelente para el tratamiento clínico, es necesario disponer las fibrillas que tienen un espesor promedio total en el intervalo mencionado anteriormente dentro de la sección de espesor de membrana de tal modo que la proporción del espesor exterior con respecto al interior ( $T_o/T_i$ ) sea de 2 o menos. Cuando cada una de las fibrillas se dispone de esta manera para construir una estructura porosa de una membrana delgada, se puede obtener una propiedad de fraccionamiento excelente. Si la proporción de espesor exterior con respecto a interior es superior a 2, el índice para la propiedad de fraccionamiento al que se hace referencia en la presente invención se vuelve tan bajo como de 100. La propiedad de fraccionamiento, de este modo, es insuficiente para la aplicación para el tratamiento de la sangre. La proporción espesor exterior con respecto a interior ( $T_o/T_i$ ) es más preferentemente 1,8 o menos, y de la forma más preferente es 1, desde el punto de vista de homogeneidad. Siempre que se utilicen una solución interna formadora de huecos coagulable y un baño de coagulación exterior para formar una membrana en hilado seco y mojado, utilizando un espacio de aire en un método de producción, es muy difícil establecer la proporción de espesor exterior con respecto a interior ( $T_o/T_i$ ) de menos de 1 solamente controlando la propiedad coagulable.

El motivo por el cual el espesor promedio total ( $T_{av}$ ) y la proporción del espesor exterior con respecto a interior ( $T_o/T_i$ ) descritos anteriormente conciernen a la permeabilidad de la albúmina (cantidad fugada) y la propiedad de fraccionamiento no está claro; sin embargo, la implicación puede pensarse que se basa en el siguiente principio.

En primer lugar, se conoce bien que la albúmina tiene una carga negativa. Por lo tanto, cuando una cantidad grande de albúmina se adsorbe sobre las fibrillas en la sección de espesor de membrana, las propias fibrillas se cargan intensamente con electricidad negativa para actuar sobre la albúmina que trata de permear nuevamente como una resistencia en base a la repulsión de cargas. El espesor promedio total ( $T_{av}$ ) pequeño de las fibrillas provoca un aumento del área superficial en la que la albúmina está adsorbida, que a su vez provoca un incremento en la densidad de la repulsión de cargas. La estructura significa una estructura capaz de suprimir de forma eficaz las fugas de albúmina.

Que las fibrillas tengan un cierto nivel de espesor promedio total ( $T_{av}$ ) y una proporción ( $T_o/T_i$ ) de espesor exterior con respecto a interior pequeña puede mantener elevada la densidad de repulsión de cargas de la totalidad de la sección de espesor de membrana. Como resultado, la estructura significa una estructura preferente en la cual la totalidad de la sección de espesor de membrana actúa de forma eficaz para inhibir la permeación de la albúmina. De forma inversa, que la proporción de espesor exterior con respecto a interior ( $T_o/T_i$ ) sea grande significa que la densidad de repulsión de cargas es baja en la región de la capa exterior de la membrana. De este modo, no se puede esperar el efecto de suprimir las fugas de albúmina. Además, desde el punto de vista de hidrodinámica, cuando el espesor de fibrilla ( $T$ ) es más grande, es decir, el espesor promedio total ( $T_{av}$ ) y/o el espesor exterior promedio ( $T_o$ ) son o es grande, se desarrollan remolinos del líquido que permean a través de la membrana de modo que la adsorción de la albúmina sobre las fibrillas se inhibe. Como resultado, no se forma fácilmente una capa de repulsión de cargas eficaz, que es desventajosa para suprimir las fugas de albúmina. El efecto mencionado anteriormente es un efecto peculiar de la albúmina, que es una proteína cargada. El efecto no funciona en proteínas de bajo peso molecular que se van a eliminar, entre las que se incluye la  $\beta_2$ -microglobulina, como efecto inhibidor de permeación. Por consiguiente, una estructura de membrana en la que el espesor promedio total ( $T_{av}$ ) es pequeño y la proporción de espesor exterior con respecto a interior ( $T_o/T_i$ ) es pequeña puede pensarse que muestra una excelente propiedad de fraccionamiento sólo por medio de una marcada inhibición de la albúmina.

Por otra parte, el comportamiento de permeación de la  $\beta_2$ -microglobulina sería el siguiente: que las fibrillas tengan un cierto nivel de espesor promedio ( $T_{av}$ ) y una proporción ( $T_o/T_i$ ) de espesor exterior con respecto a interior grande significa que el espesor interior promedio ( $T_i$ ) de las mismas es excesivamente pequeño, es decir, existen poros muy pequeños en la región de la capa más interna. En el caso de poros pequeños, el flujo de líquido permanece

fácilmente de modo que las proteínas de bajo peso molecular que se pretenden eliminar, tales como la  $\beta_2$ -microglobulina, también permanecen a una concentración elevada. En una membrana de flujo elevado, tal como la de la presente invención, se dice que el efecto de difusión actúa también sobre las proteínas de bajo peso molecular, tales como  $\beta_2$ -microglobulina. Sin embargo en una estructura microscópica que se corresponde con un caso en el que la resistencia de la membrana líquida se desarrolla extremadamente, tal como se ha descrito anteriormente, la difusión y eliminación de la  $\beta_2$ -microglobulina puede inhibirse en gran medida. En otras palabras, parece ser que la membrana que tiene una proporción de espesor exterior con respecto a interior ( $T_o/T_i$ ) grande se convierte totalmente en un obstáculo contra las proteínas de bajo peso molecular para actuar de forma desventajosa sobre la propiedad de fraccionamiento.

Hasta la fecha, una mejora en los rendimientos de una membrana se ha dirigido principalmente hacia una mejora en la permeabilidad. Como resultado, se ha buscado un aumento de una estructura de gradiente. En la época en la que la técnica de fabricar poros en una membrana era inmadura y las membranas en un intervalo desde membranas de flujo bajo hasta membranas de flujo medio eran una corriente principal, no se provocaba una fuga excesiva de albúmina. De este modo, el concepto de diseño nunca fue un error. Sin embargo, actualmente, las membranas de flujo alto se han vuelto una corriente principal, y las fugas de albúmina se han convertido en un problema clínico; de este modo, se ha deseado un nuevo concepto de diseño. La membrana de fibras huecas porosa para el tratamiento de la sangre de la presente invención se ha creado tomando como objetivo el control de la estructura de fibrillas de una sección de espesor de membrana que se ha considerado que no tiene un efecto grande sobre la propiedad de permeación de las proteínas. La membrana de fibras huecas porosa de la presente invención sugiere un nuevo concepto de diseño con el fin de desarrollar membranas de fibras huecas porosas para el tratamiento de la sangre en el futuro.

La membrana de fibras huecas porosa para el tratamiento de la sangre de la presente invención comprende PSf y PVP, y tiene una estructura porosa en gradiente a efectos de mostrar propiedades mecánicas elevadas a la vez que es una membrana delgada, y necesita tener el requisito de espesor de membrana especificado y el espesor de fibrillas y la proporción de espesor exterior con respecto a interior especificados. A efectos de preparar la membrana en un aspecto más preferente, se pueden añadir adicionalmente los siguientes requisitos.

Un primer requisito es la permeabilidad al agua de la membrana de fibras huecas. Cuando la membrana de fibras huecas se utiliza rellenando un dispositivo para el tratamiento de la sangre, la permeabilidad al agua de la membrana de fibras huecas se establece en el intervalo de 120 a 450 ml/m<sup>2</sup>/h/mm Hg a efectos de inhibir la permeación de endotoxinas en un dializado a la sangre mientras que, como mínimo, se elimina agua en la sangre. A un nivel de este tipo, se puede eliminar la  $\beta_2$ -microglobulina mientras que la cantidad fugada de albúmina se inhibe a un valor bajo. En particular, a efectos de maximizar la propiedad de fraccionamiento mientras que se mejora la permeabilidad de la  $\beta_2$ -microglobulina, la permeabilidad al agua de la membrana de fibras huecas se establece en el intervalo de 120 a 450 ml/m<sup>2</sup>/h/mmHg.

Un segundo requisito es la densidad de área promedio total ( $AD_{av}$ ) de las fibrillas, es decir, el número de fibrillas por unidad de área de la sección de espesor de membrana. La densidad de área promedio total ( $AD_{av}$ ) de las fibrillas es un factor preferente para aumentar el efecto basado en el espesor promedio total y la proporción del espesor exterior con respecto al interior de las fibrillas. Si la densidad de área promedio total ( $AD_{av}$ ) es extremadamente baja, surge una carencia de resistencia en la membrana de fibras huecas. Al contrario, si la densidad es demasiado alta, la totalidad de la membrana se vuelve desfavorablemente densa. La densificación extrema no sólo daña las ventajas de la estructura porosa en gradiente, sino que también puede no mantener el equilibrio entre la rigidez y el alargamiento aumentando la rigidez de la membrana de fibras huecas. Por consiguiente, cuando el espesor promedio total es de 100 a 200 nm, la densidad de área promedio total ( $AD_{av}$ ) de las fibrillas se encuentra preferentemente en el intervalo de 2 a 60 fibrillas por micrómetro cuadrado, más preferentemente de 5 a 30 fibrillas por micrómetro cuadrado.

La densidad de área promedio total ( $AD_{av}$ ) se mide de la misma manera que el método de medición del espesor promedio total ( $T_{av}$ ) de las fibrillas. Específicamente, en la región en la que se mide el espesor promedio total ( $T_{av}$ ) en las fotografías estructurales, se cuenta el número total de las fibrillas en lugar del espesor de 100 fibrillas seleccionadas de forma arbitraria. Se suman los números en cada fotografía. Un valor obtenido dividiendo este número total por el área total del área de medición es la densidad de área promedio total ( $AD_{av}$ ).

Para un microscopio electrónico es posible tomar una fotografía que tenga una profundidad dentro del intervalo de su profundidad focal. De este modo, se pueden observar fibrillas adicionales en la parte de atrás de algunos poros. Dado que la profundidad es de aproximadamente menos de 1  $\mu$ m bajo las presentes condiciones, la región de profundidad se considera en el mismo plano que el área de medición. En la presente invención, también se cuentan las fibrillas adicionales observadas de esta manera. Cada una de las fotografías estructurales es una sección transversal cortada de la membrana de fibras huecas, de este modo, sólo las fibrillas que se extienden en direcciones bidimensionales sustancialmente sobre la sección transversal cortada se observan claramente mientras que las fibrillas en la dirección del eje Z no se pueden contar dado que las fibrillas están en la parte posterior del campo visual o están cortadas en el aspecto del campo visual. Sin embargo, es suficientemente significativo para el

contaje excluir las fibrillas en dirección bidimensional de las fibrillas que se desarrollan tridimensionalmente dado que esas fibrillas son sustancialmente aleatorias.

A continuación se describirá un método para producir la membrana de fibras huecas porosa para el tratamiento de la sangre de la invención.

Una solución de hilado cruda formadora de membrana se puede preparar disolviendo PSf y PVP en un disolvente común. Entre los ejemplos del disolvente común se incluyen un disolvente, tal como dimetilacetoamida (a la que se hará referencia, a continuación, como DMAc), dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida, sulfolano, dioxano o similares, y cualquier disolvente preparado a partir de un líquido mezclado de dos o más de dichos disolventes. La solución de reserva formadora de membranas se puede añadir con un aditivo, tal como agua. Sin embargo, el agua tiende a perjudicar la estabilidad de la solución de reserva formadora de membranas, de este modo, preferentemente, el agua no se añade si es posible.

En la presente invención, se requiere un alargamiento superior a un cierto nivel tal como se ha descrito anteriormente. En relación con una propiedad peculiar de la PSf sobre este punto, la Bis-PSf tiende a ser mejor que la PES. De este modo, la Bis-PSf es particularmente preferente.

La solución de reserva comprende un agente hidrofiliante para mitigar la hidrofobicidad de la PSf para dar compatibilidad con la sangre a la membrana. Como agente hidrofiliante utilizable en una membrana de fibras huecas para el tratamiento de la sangre, son conocidos PVP, polietilenglicol, 2-metacrilóiloxietilfosforilcolina (MPC), monoéster de poliglicol, almidón y derivados del mismo, derivados de celulosa solubles en agua, tal como carboximetilcelulosa, acetato de celulosa y similares, y cualquier combinación de los mismos. Sin embargo, si se utiliza un agente hidrofiliante con baja afinidad con la PSf, deberían haber defectos microscópicos subyacentes en el dispositivo para el tratamiento de la sangre, de modo que el alargamiento se reduce desfavorablemente como resultado. Si el agente hidrofiliante tiene un poder hidrofiliante bajo, aunque la afinidad sea elevada, el agente necesita utilizarse en una gran cantidad. De este modo, también se provoca una caída en el alargamiento. Por este motivo a efectos de obtener la membrana de fibras huecas de la presente invención, es fundamental utilizar un agente hidrofiliante que tenga tanto afinidad elevada con la PSf como capacidad hidrofiliante elevada. Es necesario utilizar PVP como agente hidrofiliante que tiene las dos ventajas.

Si el peso molecular de la PVP utilizada como agente hidrofiliante es bajo, las fibrillas que comprenden la membrana de fibras huecas tienden a volverse delgadas. Como resultado, la resistencia a tracción de la membrana de fibras huecas se vuelve baja de forma desfavorable. En la membrana de fibras huecas porosa de la presente invención, es preferente utilizar una PVP que tenga un peso molecular alto a efectos de controlar el espesor promedio total de las fibrillas a 100 nm o más y a 200 nm o menos. En general, es preferente utilizar PVP de los grados K80 a K90, que tiene aproximadamente un peso molecular promedio en peso de 1000000.

La concentración de la PSf en la solución de reserva formadora de membranas no está particularmente limitada, siempre que se pueda formar una membrana y la membrana formada tenga una eficiencia como membrana permeable. La concentración es del 5 al 35 % en peso, preferentemente del 10 al 30 % en peso. En el caso en el que se puede conseguir una eficiencia permeable al agua elevada, la concentración de polímero (más baja es mejor) es preferentemente del 10 al 25 % en peso. La concentración de PVP se ajusta de tal modo que la proporción de mezcla de la PVP con respecto a la PSf es del 27 % en peso o menos, preferentemente del 18 al 27 % en peso, más preferentemente del 20 al 27 % en peso. Si la proporción de mezcla de la PVP con respecto a la PSf es superior al 27 % en peso, la cantidad de elución tiende a aumentar. Si la proporción es inferior al 18 % en peso, la concentración de PVP en la superficie interior de la membrana se reduce de tal modo que se observa de forma desfavorable un síntoma de leucopenia en el cual la concentración de leucocitos en la sangre de un paciente disminuye rápidamente.

A continuación, la solución de reserva formadora de membranas y una solución interna formadora de huecos que coagula la solución de reserva se descargan simultáneamente en el aire utilizando un dispositivo de extrusión de orificios múltiples ("spinneret") desde el orificio del hilador. La solución interna formadora de huecos puede ser agua, o un líquido de coagulación hecho principalmente de agua. En general, el líquido es preferentemente una solución mezclada que comprende el mismo disolvente que se utiliza en la solución de reserva formadora de membranas y agua, por ejemplo, puede utilizarse una solución acuosa de DMAc al 20-60 % en peso y similares. En este momento, ajustando la cantidad de descarga de la solución de reserva y la cantidad de descarga de la solución interna formadora de huecos, el diámetro interior y el espesor de membrana de la membrana de fibras huecas se puede ajustar hasta los valores deseados. El diámetro interior de la membrana de fibras huecas puede ser de 170 a 250  $\mu\text{m}$  en una aplicación para el tratamiento de la sangre, preferentemente de 180 a 200  $\mu\text{m}$ . Si el espesor de membrana es demasiado grande, la resistencia a la transferencia de masa es grande como membrana permeable, y de este modo la eficiencia de la difusión y eliminación de materiales de peso molecular bajo disminuye. Por lo tanto, es necesario que el espesor de membrana de la membrana de fibras huecas de la presente invención sea inferior a 40  $\mu\text{m}$ .

La solución de reserva formadora de membranas descargada desde el hilador junto con la solución interna

formadora de huecos corre a través de la región de espacio de aire, se introduce en un baño de coagulación que comprende agua como componente principal instalado por debajo del hilador, y se sumerge en el baño de coagulación durante un cierto periodo de tiempo para completar la coagulación. El proceso es el denominado hilado en seco y mojado. La región de espacio de aire significa un espacio entre el hilador y el baño de coagulación. La solución de reserva formadora de membranas empieza a coagular desde la parte de la superficie interior con un componente de disolvente pobre en la solución interna formadora de huecos descargada simultáneamente desde el hilador. Mientras que la solución de reserva corre a través de la región de espacio de aire, la coagulación progresa hacia el exterior. El disolvente pobre suministrado a partir de la solución interna formadora de huecos permea a través de la solución de reserva formadora de membranas principalmente por efecto de la difusión, y se forma la estructura de la membrana de fibras huecas. Hacia el exterior, la concentración del disolvente pobre se vuelve más baja. Por consiguiente, la coagulación en la parte de la superficie exterior progresa más lentamente que en la parte de la superficie interior. Si el tiempo de operación en la región de espacio de aire es largo, progresa la coagulación lenta en la parte de la superficie exterior y las estructuras de fibrilla crecen gruesas. De forma inversa, si el tiempo de funcionamiento a través de la región de espacio de aire es corto, la solución de reserva se sumerge en el baño de coagulación en el estado en el que el disolvente pobre suministrado a partir de la solución interna formadora de huecos no se difunde suficientemente hacia la parte de la superficie exterior. La parte de la superficie exterior que no ha coagulado todavía se coagula bruscamente con el líquido del baño de coagulación hecho principalmente de agua que es un disolvente pobre, de tal modo que se inhibe la formación de poros. Como resultado, las estructuras de fibrilla en la parte de la superficie exterior también se vuelven gruesas.

En la invención, es particularmente preferente disponer las fibrillas de tal modo que la proporción ( $T_o/T_i$ ) del espesor exterior promedio ( $T_o$ ) con respecto al espesor interior promedio ( $T_i$ ) sea de 2 o menos en la sección de espesor de membrana. A efectos de realizar dicha estructura de membrana, se ha descubierto que es preferente controlar la longitud del espacio de aire, la velocidad de hilado y el espesor de la membrana de fibras huecas según la expresión relacional representada por la siguiente desigualdad (3):

$$-0,18 \leq H/V - M/46,6 \leq 0,18 \quad (3)$$

en la que H es la longitud del espacio de aire (m), V es la velocidad de hilado (m/segundo), y M es el espesor de la membrana de fibras huecas ( $\mu\text{m}$ ).

H/V representa el tiempo de funcionamiento a través de la región del espacio de aire, y M/46,6 significa la velocidad de permeación de la solución interna formadora de huecos. "H/V - M/46,6" significa el equilibrio de coagulación de la solución de reserva formadora de membranas en la región de espacios de aire, y es una expresión relacional para disponer las fibrillas tal como se ha descrito anteriormente. Entre los ejemplos de un caso en el que el valor de "H/V - M/46,6" es superior a 0,18 en la desigualdad (3) se incluye un caso en el que la velocidad de hilado es lenta de tal modo que el tiempo de funcionamiento a través del espacio de aire es largo, y los avances de coagulación lentos, por lo que las estructuras de fibrilla se vuelven gruesas, y un caso en el que el espesor de membrana es pequeño, y la permeación de la solución interna formadora de huecos es relativamente rápida, por lo que las estructuras de fibrilla se vuelven gruesas. Por otra parte, entre los ejemplos de un caso en el que el valor de "H/V - M/46,6" es inferior a 0,18 se incluye un caso en el que la longitud del espacio de aire es corta, el tiempo de funcionamiento a través del espacio de aire es, de este modo, corto, y la solución de reserva se sumerge momentáneamente en el baño de coagulación, por lo que las estructuras de fibrilla en la parte de la superficie exterior se vuelven gruesas, y un caso en el que el espesor de membrana es grande, la solución de reserva se sumerge, de este modo, en el baño de coagulación en el estado en el que el disolvente pobre suministrado a partir de la solución interna formadora de huecos no se difunde suficientemente hacia la parte de la superficie exterior, por lo que las estructuras de fibrilla se vuelven gruesas.

El número de fibrillas muestra una correlación negativa con el espesor de fibrilla, siempre que el tipo de solución de reserva formadora de membranas y la cantidad de descarga de la misma sean constantes. A medida que las estructuras de fibrilla son más gruesas, el número de las mismas tiende a ser inferior.

Después del final de la inmersión de la membrana de fibras huecas en el baño de coagulación, la membrana se lava con agua caliente o similar para eliminar el disolvente que permanece sobre la membrana de fibras huecas. A continuación, la membrana de fibras huecas se introduce sucesivamente en un secador para secarse con aire caliente o similar, por lo que se puede obtener una membrana de fibras huecas seca. En el caso en que la membrana de fibras huecas se seque de forma continua sin resultar cortada, de forma natural, el secado avanza desde la superficie exterior de la membrana de fibras huecas. De este modo, la parte de la superficie exterior experimenta una histéresis térmica más intensa que la parte de la superficie interior. Utilizando este principio, es posible encoger específicamente solo las fibrillas en la parte exterior en la dirección del espesor de membrana para ajustar el espesor en la extensión de los valores más pequeños. En este momento, la temperatura del aire caliente utilizado para el secado es, preferentemente, de 150 a 180 °C. Sin embargo, a una temperatura de este tipo, es necesario evitar que las fibrillas en la totalidad de la membrana de fibras huecas resulten encogidas o reblandecidas. De este modo, resulta necesario el secado a velocidad alta en un tiempo corto. Cuando el secado se acaba preferentemente en 60 segundos, los espesores de las fibrillas en la parte de la superficie exterior se pueden ajustar por encogimiento. En ese momento, es eficaz, desde el punto de vista de eficacia de secado, hacer fluir el aire

caliente a contracorriente respecto a la dirección de movimiento de la membrana de fibras huecas. Sin embargo, a efectos de controlar una estructura de fibrilla microscópica, tal como en la presente invención, es preferente, de forma alternativa, hacer fluir a contracorriente y hacer fluir en el mismo sentido de la corriente para reducir un encogimiento rápido. El espesor de las fibrillas no sólo se controla por la sección de hilado sino también por la utilización de un método de secado de este tipo en combinación con la sección. De este modo, se puede controlar tanto el espesor promedio total como la proporción de espesor exterior con respecto a interior.

Las membranas de fibras huecas porosas para el tratamiento de la sangre, tal como las que se obtienen a través de las etapas mencionadas anteriormente, se suministran en forma de un haz con la longitud y el número de membranas ajustados de tal modo que tengan un área de membrana deseada, en una etapa de fabricación de módulo. En esta etapa con el haz se llena un recipiente cilíndrico que tiene dos toberas (toberas de entrada y salida para un dializado) cerca de los dos extremos de una parte del mismo, respectivamente. Los dos extremos se embeben con resina de uretano. Cuando estas operaciones se realizan a mano o mediante una máquina, sobre las membranas de fibras huecas actúan efectos de tensión, doblamiento y compresión grandes, en particular, las membranas de fibras huecas resultan dañadas mecánicamente con facilidad cerca de la circunferencia exterior del haz. A efectos de absorber las deformaciones mecánicas e impedir la tensión, las membranas de fibras huecas necesitan tener un alargamiento superior a un cierto nivel. Tal como se ha descrito anteriormente, las membranas de fibras huecas porosas de la presente invención tienen ciertamente un alargamiento suficiente seleccionando la materia o materias primas de las mismas y optimizando la estructura de la membrana (los espesores y la distribución de las fibrillas).

A continuación, las regiones de uretano curado se cortan para ser trabajadas en extremos en los que las membranas de fibras huecas se abren. Las tapas de encabezado, cada una de las cuales tiene toberas (toberas laterales de sangre) para la introducción de líquido (descarga) se encajan en los dos extremos para hacer una fabricación en forma de un dispositivo para el tratamiento de la sangre. A continuación, la pieza de trabajo se somete a esterilización con rayos radiales, un haz de electrones o similares para completar un dispositivo para el tratamiento de la sangre.

#### [Ejemplos]

La presente invención se describirá específicamente mediante los siguientes ejemplos, sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos. En primer lugar, se describen métodos para la evaluación de una membrana de fibras huecas o un dispositivo para el tratamiento de la sangre.

#### [Alargamiento de una membrana de fibras huecas]

Se utiliza una conexión rápida "chuck" para fijar una membrana de fibras huecas seca con una longitud de 20 cm se fija utilizando conexiones rápidas sobre la región de medición de una máquina de ensayos de tracción (serie EZ Test, fabricado por Shimadzu Corp.) en una habitación con las condiciones de temperatura de 20 a 25 °C y humedad relativa del 55 al 60 %. Se tira de la membrana a una velocidad de 30 cm/minuto. La longitud de alargamiento cuando la membrana se rompe se divide por 20 cm, que es la longitud de la membrana de fibras huecas antes de la medición y, a continuación, se multiplica por 100. El valor resultante se define como alargamiento (%).

#### [Resistencia al impacto de la membrana de fibras huecas (Ensayo de fugas)]

Como test realizado bajo la suposición de que se van a producir salpicaduras de sangre en el dispositivo para el tratamiento de la sangre durante el transporte de la misma, se lleva a cabo un ensayo de gota en un dispositivo para el tratamiento de la sangre en el que se encajan tapas duras hechas de polipropileno dentro de todas las toberas. En el estado en el que la parte de la sangre del mismo se sella con las tapas, se rellena con agua la región exterior hueca (parte sin sangre). La parte sin sangre se vuelve a sellar con tapas y, a continuación, en el estado en el que los dos encabezados se localizan a lo largo de la dirección vertical, el dispositivo se hace caer desde una altura de 75 cm para aplicar un impacto en el mismo. Después de la caída, se realiza un ensayo de fugas en las membranas de fibras huecas. Hasta que se generan fugas o el número total de operaciones de ensayo alcanza 10, se repiten la caída y el ensayo de fugas. Bajo estas condiciones, la parte interior de los huecos no se rellena con agua, que puede actuar de cojín. Como resultado, las membranas se dañan más fácilmente por las salpicaduras del agua cuando el dispositivo se hace caer. De este modo, el ensayo se corresponde con un ensayo más severo que se realiza bajo la suposición de que se provocan unas salpicaduras fuertes.

En cuanto al ensayo de fugas sobre las membranas de fibras huecas, se rellena con agua el dispositivo para el tratamiento de la sangre. En el estado en el que el dispositivo se fija de tal modo que se dirigen dos toberas de los recipientes cilíndricos hacia arriba, las toberas se abren. Además, desde la tobera de uno de los encabezados se aplica presión a la parte interior mediante aire comprimido que tiene una presión de 0,15 MPa (en este momento, se cierra la otra tobera de encabezado). El dispositivo se observa durante 30 segundos. El estado en el que no hay fugas de aire en el recipiente en el periodo que se está evaluando, se considera sin fugas. El estado en el que hay fugas de aire, se considera fuga (NG).

[Permeabilidad al agua de las membranas de fibras huecas]

Se recogen muestras de membranas de fibras huecas y a partir de las mismas se fabrican minimódulos que tienen una longitud efectiva de 18 cm. Las membranas de fibras huecas pueden encontrarse en condiciones mojadas o en condiciones secas. El minimódulo fabricado se sumerge en agua pura, la temperatura de la cual se ajusta a  $37 \pm 0,5$  °C, durante 1 hora antes de que se mida la permeabilidad al agua. Mientras tanto, se hace que el agua pura, la temperatura de la cual se ha ajustado a  $37 \pm 0,5$  °C, pase a través del módulo, se mide la cantidad de agua que permea a través de las membranas de fibras huecas a una diferencia de presión transmembrana de 200 mmHg.

[Eficiencia permeable de un dispositivo para el tratamiento de la sangre en plasma bovino]

En una medición de depuración utilizando plasma bovino, según un método para evaluar eficiencias de un dispositivo para el tratamiento de la sangre, método que se prescribe en la Japanese Society for Dialysis Therapy ("Sociedad japonesa para la terapia de diálisis") (Takeshi Sato y otros, en el Journal of the Japanese Society for Dialysis Therapy, 1996, vol. 26, págs. 1231-1245, y Yoshito Kawaguchi y otros, en el Journal of the Japanese Society for Dialysis Therapy, 1999, vol. 32, págs. 1465-1469), la depuración de la urea y de la  $\beta_2$ -microglobulina se miden bajo las siguientes condiciones: caudal de entrada en la parte de la sangre:  $Q_{Bin} = 200$  ml/minuto, caudal de entrada en la parte del dializado:  $Q_{Din} = 500$  ml/minuto, caudal del filtrado  $Q_F = 10$  ml/minuto/m<sup>2</sup>.

Sobre la cantidad de fugas de albúmina, se hacen circular 2 l de plasma bovino que tiene una concentración de proteína total de  $6,5 \pm 0,5$  g/dl en la parte de la sangre y 5 l de un dializado en la parte del dializado bajo las condiciones de  $Q_{Bin} = 200$  ml/minuto,  $Q_{Din} = 500$  ml/minuto, y  $Q_F = 0$  ml/minuto. Después de la circulación durante una hora, se recoge el dializado. La concentración de albúmina en el dializado se analiza según el método CBB (Coomassie Plus Protein Assay Reagent ("Reactivo para el ensayo de proteínas Coomassie Plus"), fabricado por PIERCE Co.). La cantidad de albúmina que se fuga al dializado durante la circulación de una hora se define como cantidad de fuga de albúmina.

#### Ejemplo 1

Se preparó una solución de reserva formadora de membranas que comprendía 17 partes en peso de Bis-PSf (P 1700, fabricado por Solvay Co.), 4 partes en peso de PVP (K-90, fabricada por ISP, Inc.), y 79 partes en peso de DMAc (reactivo de grado especial, fabricado por Kishida Chemical Co., Ltd.). Como solución interna formadora de huecos, se utilizó una solución de DMAc al 60 % en peso en agua, y la solución se descargó desde un hilador que tenía una anchura de rendija de 50  $\mu$ m. En este caso, la temperatura de la solución de reserva formadora de membranas era de 40 °C en el momento de la descarga. La solución de reserva descargada se pasó a través de una sección en caída cubierta con un capuchón y, a continuación, se sumergió en un baño de coagulación hecho de agua, 60 °C de temperatura, para coagular. En este momento, la longitud del espacio de aire y la velocidad de hilado eran de 400 mm y 30 m/minuto, respectivamente. El resultante se lavó con agua, y se secó para obtener membranas para el tratamiento de la sangre. La temperatura de secado y el tiempo de secado eran de 160 °C y 100 segundos, respectivamente. Las cantidades de descarga de la solución de reserva formadora de membranas y la solución interna formadora de huecos se ajustaron para obtener la membrana seca que tenía un espesor de 35  $\mu$ m y un diámetro interior de 185  $\mu$ m (el espesor de membrana y el diámetro interior se ajustaron de la misma forma que en los ejemplos y los ejemplos comparativos que se describen a continuación). Bajo las condiciones de hilado, el valor de "H/V - M/46,6" era de 0,05. A partir de las membranas de fibras huecas resultantes, se fabricó un dispositivo para el tratamiento de la sangre (riñón artificial) que tenía un área de membrana efectiva de 1,5 m<sup>2</sup>.

En las membranas de fibras huecas resultantes, el espesor de membrana, el  $T_{av}$ , el  $T_i$ , el  $T_o$ , la proporción de  $T_i/T_o$ , el  $AD_{av}$ , el alargamiento, la depuración de urea (Urea CL), la depuración de  $\beta_2$ -microglobulina ( $\beta_2$ MG CL), la cantidad de fugas de albúmina (cantidad de fuga de Alb) y la permeabilidad al agua se muestran en la tabla 1, junto con las de los ejemplos y ejemplos comparativos que se describen a continuación. El ensayo de resistencia al impacto se realizó 10 veces en total; sin embargo, no se observó ninguna fuga.

#### Ejemplo 2

Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 1, excepto en que se utilizó una solución de DMAc al 50 % en peso en agua como solución interna formadora de huecos. Bajo las condiciones de hilado, el valor de "H/V - M/46,6" era de 0,06. El ensayo de resistencia al impacto se realizó 10 veces en total; sin embargo, no se observó ninguna fuga.

#### Ejemplo 4

Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 1, excepto en que se utilizó una solución de DMAc al 50 % en peso en agua como solución interna formadora de huecos, y la longitud del espacio de aire y la velocidad de hilado fueron de 200 mm y 21 m/minuto, respectivamente. Bajo las condiciones de hilado, el valor de "H/V - M/46,6" era de -0,17.

## Ejemplo 5

- 5 Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 1, excepto en que se utilizó una solución de DMAc al 50 % en peso en agua como solución interna formadora de huecos, y la longitud del espacio de aire y la velocidad de hilado eran de 600 mm and 39 m/minuto, respectivamente. Bajo las condiciones de hilado, el valor de "H/V - M/46,6" era de 0,17.

## Ejemplo 6

- 10 Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 1, excepto en que se utilizó una solución de DMAc al 50 % en peso en agua como solución interna formadora de huecos, y la longitud del espacio de aire y la velocidad de hilado fueron de 200 mm and 25 m/minuto, respectivamente, y las cantidades de descarga de la solución de reserva formadora de membranas y la solución interna formadora de huecos se ajustaron para obtener la membrana seca  
15 que tenía un espesor de 25  $\mu\text{m}$  y un diámetro interior de 185  $\mu\text{m}$ . Bajo las condiciones de hilado, el valor de "H/V - M/46,6" era de -0,05.

## Ejemplo 7

- 20 Se preparó una solución de reserva formadora de membranas que comprendía 17 partes en peso de PES (SUMIKA EXCEL 4800P, fabricada por Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 4 partes en peso de PVP (K-90, fabricada por ISP Inc.), y 79 partes en peso de DMAc (reactivo de grado especial, fabricado por Kishida Chemical Co., Ltd.). Como solución interna formadora de huecos, se utilizó una solución de DMAc al 30 % en peso en agua y la solución se descargó desde un hilador que tenía una anchura de rendija de 50  $\mu\text{m}$ .

- 25 En este caso, la temperatura de la solución de reserva formadora de membranas era de 40 °C en el momento de la descarga. La solución de reserva descargada se pasó a través de una sección en caída cubierta con un capuchón y, a continuación, se sumergió en un baño de coagulación hecho de agua, con una temperatura de 60 °C para ser coagulada. En este momento, la longitud del espacio de aire y la velocidad de hilado eran de 400 mm y 30 m/minuto,  
30 respectivamente. El resultante se lavó con agua y se secó para obtener membranas para el tratamiento de la sangre. La temperatura de secado y el tiempo de secado eran 160 °C y 100 segundos, respectivamente. Las cantidades de descarga de la solución de reserva formadora de membranas y la solución interna formadora de huecos se ajustaron de tal forma que se obtuviera el espesor y el diámetro interior de la membrana seca de 35  $\mu\text{m}$  y 185  $\mu\text{m}$ , respectivamente. Bajo las condiciones de hilado, el valor de "H/V - M/46,6" era de 0,04. A partir de las  
35 membranas de fibras huecas resultantes, se fabricó un dispositivo para el tratamiento de la sangre (riñón artificial) que tenía un área de membrana efectiva de 1,5 m<sup>2</sup>.

## [Ejemplo comparativo 1]

- 40 Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 1, excepto en que se utilizó una solución de DMAc al 50 % en peso en agua como solución interna formadora de huecos, y la velocidad de hilado fue de 25 m/minuto. Bajo las condiciones de hilado, el valor de "H/V - M/46,6" era de 0,20.

## [Ejemplo comparativo 2]

- 45 Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 1, excepto en que se utilizó una solución de DMAc al 50 % en peso en agua como solución interna formadora de huecos, y la velocidad de hilado era de 45 m/minuto. Bajo las condiciones de hilado, el valor de "H/V - M/46,6" era de -0,21.

## [Ejemplo comparativo 3]

- 50 Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 1, excepto en que se utilizó una solución de DMAc al 50 % en peso en agua como solución interna formadora de huecos, y la temperatura de secado era de 120 °C. Bajo las condiciones de hilado, el valor de "H/V - M/46,6" era de 0,05.

## Ejemplo comparativo 4

- 55 Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 1, excepto en que se utilizó una solución de DMAc al 50 % en peso en agua como solución interna formadora de huecos, y el tiempo de secado era de 250 segundos. Bajo las condiciones de hilado, el valor de "H/V - M/46,6" era de 0,04.

## [Ejemplo comparativo 5]

- 65 Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 1, excepto en que se utilizó una solución de DMAc al 50 % en peso en agua como solución interna formadora de huecos, y la temperatura de secado era de 190 °C. Bajo las condiciones de hilado, el valor de "H/V - M/46,6" era de 0,06.

## [Ejemplo comparativo 6]

Se llevó a cabo el mismo método que en el ejemplo 1, excepto en que se utilizó una solución de DMAc al 50 % en peso en agua como solución interna formadora de huecos, y las cantidades de descarga de la solución de reserva formadora de membranas y la solución interna formadora de huecos se ajustaron para obtener la membrana seca que tenía un espesor de 45  $\mu\text{m}$  y el diámetro interior de la membrana seca de 185  $\mu\text{m}$ . Bajo las condiciones de hilado, el valor de "H/V - M/46,6" era de -0,16.

## [Ejemplo comparativo 7]

Se preparó una solución de reserva formadora de membranas que comprendía 17 partes en peso de PES (SUMIKA EXCEL 4800P, fabricada por Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 4 partes en peso de PVP (K-90, fabricada por ISP Inc.), y 79 partes en peso de DMAc (reactivo de grado especial, fabricado por Kishida Chemical Co., Ltd.). Como solución interna formadora de huecos, se utilizó una solución de DMAc al 30 % en peso en agua y la solución se descargó desde un hilador que tenía una anchura de rendija de 50  $\mu\text{m}$ . En este caso, la temperatura de la solución de reserva formadora de membranas era de 40 °C en el momento de la descarga. La solución de reserva descargada se pasó a través de una sección en caída cubierta con un capuchón y, a continuación, se sumergió en un baño de coagulación hecho de agua, con una temperatura de 60 °C, para ser coagulada. En este momento, la longitud del espacio de aire y la velocidad de hilado eran de 200 mm y 30 m/minuto, respectivamente. El resultante se lavó con agua y se secó para obtener membranas para el tratamiento de la sangre. La temperatura de secado y el tiempo de secado eran 160 °C y 100 segundos, respectivamente. Las cantidades de descarga de la solución de reserva formadora de membranas y la solución interna formadora de huecos se ajustaron de tal forma que se obtuviera una membrana que tuviera el espesor de 35  $\mu\text{m}$  y el diámetro interior de 185  $\mu\text{m}$ , respectivamente. Bajo las condiciones de hilado, el valor de "H/V - M/46,6" era de -0,35. A partir de las membranas de fibras huecas resultantes, se fabricó un dispositivo para el tratamiento de la sangre (riñón artificial) que tenía un área de membrana efectiva de 1,5 m<sup>2</sup>.

## [Ejemplo comparativo 8]

Se preparó una solución de reserva formadora de membranas que comprendía 17 partes en peso de PES (SUMIKA EXCEL 4800P, fabricada por Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 0,8 partes en peso de PVP (K-90, fabricada por ISP Inc.), 3,2 partes en peso de PVP (K-30, fabricada por ISP Inc.) y 79 partes en peso de DMAc (reactivo de grado especial, fabricado por Kishida Chemical Co., Ltd.). Como solución interna formadora de huecos, se utilizó una solución de DMAc al 30 % en peso en agua y la solución se descargó desde un hilador que tenía una anchura de rendija de 50  $\mu\text{m}$ . En este caso, la temperatura de la solución de reserva formadora de membranas era de 40 °C en el momento de la descarga. La solución de reserva descargada se pasó a través de una sección en caída cubierta con un capuchón y, a continuación, se sumergió en un baño de coagulación hecho de agua, con una temperatura de 60 °C para ser coagulada. En este momento, la longitud del espacio de aire y la velocidad de hilado eran de 200 mm y 30 m/minuto, respectivamente. El resultante se lavó con agua y se secó para obtener membranas para el tratamiento de la sangre. La temperatura de secado y el tiempo de secado eran de 160 °C y 100 segundos, respectivamente. Las cantidades de descarga de la solución de reserva formadora de membranas y la solución interna formadora de huecos se ajustaron de tal forma que se obtuviera el espesor y el diámetro interior de la membrana seca de 30  $\mu\text{m}$  y 185  $\mu\text{m}$ , respectivamente. Bajo las condiciones de hilado, el valor de "H/V - M/46,6" era de -0,25. A partir de las membranas de fibras huecas resultantes, se fabricó un dispositivo para el tratamiento de la sangre (riñón artificial) que tenía un área de membrana efectiva de 1,5 m<sup>2</sup>.

Tal como se muestra en las tablas 1 y 2, la membrana de fibras huecas en la que las fibrillas que tienen un espesor promedio total ( $T_{av}$ ) de 100 a 200 se disponen de tal modo que la proporción ( $T_o/T_i$ ) del espesor exterior promedio ( $T_o$ ) de las fibrillas con respecto al espesor interior promedio ( $T_i$ ) de las mismas en la dirección del espesor de la membrana es 2 o menos, tiene un alargamiento elevado del 50 % o más, incluso cuando la membrana es una membrana delgada que tiene un espesor de membrana inferior a 40  $\mu\text{m}$ . Además, en el ensayo de fugas hecho bajo la suposición de condiciones severas, se muestra una resistencia al impacto elevada. En particular, en el caso de utilizar Bis-PSf, la tendencia es remarcable. Los efectos en las propiedades mecánicas peculiares de los polímeros individuales se reconocen incluso en el caso de utilizar la misma PSf. Además, la membrana muestra una propiedad de fraccionamiento elevada, el valor de índice de la cual es considerablemente mayor que 100.

En la tabla 2 se muestran ejemplos en los que la proporción de espesor exterior con respecto a interior ( $T_o/T_i$ ) de las fibrillas es ligeramente inferior a 1, y existen ejemplos en los que la homogeneidad parece ser elevada (ejemplos comparativos 4 y 5). Sin embargo, este resultado es debido al encogimiento de secado excesivo. Probablemente, debido a un efecto de la histéresis térmica de la misma, se provoca un inconveniente tanto sobre la elongación como sobre la propiedad de fraccionamiento.



[Tabla 1]

	Ejemplo						
	1	2	4	5	6	7	
Concentración de la solución interna formadora de huecos	60	50	50	50	50	30	
Longitud del espacio de aire	400	400	200	600	200	400	
Velocidad de hilado	30	30	21	39	25	30	
Espesor de membrana	35,1	34,7	34,6	35,0	24,9	35,5	
H/V - M/46,6	0,05	0,06	-0,17	0,17	-0,05	0,04	
Temperatura de secado	160	160	160	160	160	160	
Tiempo de secado	100	100	100	100	100	100	
Tav	168	149	153	140	144	151	
Ti	131	118	120	113	117	103	
To	212	186	229	224	220	178	
To/Ti	1,62	1,58	1,91	1,98	1,88	1,73	
ADav	9,2	15,9	23,5	13,0	16,2	30,7	
Permeabilidad al agua	396,1	135,0	133,9	130,5	142,7	151,3	
Urea CL	199,2	198,5	198,4	197,9	198,1	198,6	
β <sub>2</sub> -MG CL(a)	79,3	46,0	47,3	44,1	49,5	48,2	
Cantidad fugada de Alb (b)	0,6	0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	
Propiedad de fraccionamiento (a/b)	132	460	473<	441<	495<	482<	
Alargamiento	78,3	76,5	76,1	74,5	72,9	54,6	
Generación de fugas	10<	10<	10<	10<	10<	7	

[Tabla 2]

	Ejemplo comparativo							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Concentración de la solución interna formadora de huecos								
Longitud del espacio de aire	50	50	50	50	50	50	30	30
Velocidad de hilado	400	400	400	400	400	400	200	200
Espesor de membrana	25	45	30	30	30	30	30	30
H/V - M/46,6	35,6	34,8	35,1	35,3	34,5	44,8	34,9	30,1
Temperatura de secado	0,20	-0,21	0,05	0,04	0,06	-0,16	-0,35	-0,25
Tiempo de secado	160	160	120	160	190	160	160	160
Tav	100	100	100	250	100	100	100	100
Ti	163	155	214	125	118	224	110	84
To	84	152	113	129	118	146	83	46
To/Ti	218	351	388	124	114	306	327	87
ADav	2,61	2,31	3,43	0,96	0,97	2,10	3,94	1,89
Permeabilidad al agua	17,4	18,7	16,3	15,1	15,6	2,7	38,3	50,5
Urea CL	133,2	130,8	134,7	130,1	129,8	133,4	149,2	168,3
$\beta_2$ -MG CL (a)	198,3	198,3	198,5	198,1	198,0	197,3	198,0	198,7
Cantidad fugada de Alb (b)	48,0	46,7	49,8	50,3	52,4	49,2	47,5	49,9
Propiedad de fraccionamiento (a/b)	0,6	0,8	0,9	1,0	1,2	0,5	0,8	1,1
Alargamiento	80	58	55	50	44	98	59	45
Generación de fugas	79,1	76,6	81,8	74,0	71,5	80,2	39,2	40,3
	10<	10<	10<	8	7	10<	3	4

Aplicabilidad industrial

- 5 La membrana de fibras huecas porosa para el tratamiento de la sangre de la presente invención presenta un riesgo bajo de que resulte dañada mecánicamente y tiene una propiedad de fraccionamiento excelente entre toxinas urémicas y proteínas útiles cuando la membrana se utiliza en el tratamiento de diálisis. De este modo, la membrana se puede utilizar de forma segura y efectiva en tratamientos de circulación extracorpórea, tales como la diálisis de la sangre y similares.

## REIVINDICACIONES

1. Membrana porosa, de fibras huecas, para el tratamiento de la sangre, que comprende un polímero basado en polisulfona y polivinilpirrolidona, y que tiene una estructura porosa en gradiente en la que el tamaño de poro de los poros aumenta desde el interior de la membrana hacia el exterior de la misma, en una dirección de espesor de la membrana, en la que la estructura porosa tiene un espesor de membrana no inferior a 25  $\mu\text{m}$  e inferior a 40  $\mu\text{m}$ , y se disponen fibrillas que tienen un espesor promedio total de 100 a 200 nm de tal modo que una proporción ( $T_o/T_i$ ) de un espesor exterior promedio ( $T_o$ ) de las fibrillas con respecto a un espesor interior promedio ( $T_i$ ) de las mismas en la dirección del espesor de la membrana es no inferior a 1 y no superior a 2, representando  $T_o$  y  $T_i$  el promedio del espesor de 100 fibrillas seleccionadas de forma arbitraria que están presentes en la franja de región correspondiente a una anchura de 5  $\mu\text{m}$  en la región central en la dirección del espesor de la membrana en cada fotografía de la estructura de membrana, las fotografías tomadas en la parte más interna y la parte más externa de la membrana para una anchura de 15  $\mu\text{m}$ , y si una capa densa está presente, se toma como punto de partida una línea separada 5  $\mu\text{m}$  de la parte más interna en la dirección del espesor de la membrana;

en la que la membrana porosa, de fibras huecas, tiene una permeabilidad al agua de 120 a 450  $\text{ml/m}^2/\text{h}/133,322 \text{ Pa}$  (de 120 a 450  $\text{ml/m}^2/\text{h}/\text{mm Hg}$ ).

2. Membrana porosa, de fibras huecas, para el tratamiento de la sangre, según la reivindicación 1, en la que la densidad de área promedio total ( $AD_{av}$ ) de las fibrillas es de 2 a 60 fibrillas por micrómetro cuadrado de la sección transversal que se corta de forma sustancialmente perpendicular a la dirección longitudinal.

3. Membrana porosa, de fibras huecas, para el tratamiento de la sangre, según la reivindicación 1 o 2, en la que el polímero basado en polisulfona es una polisulfona de tipo bisfenol que comprende unidades de repetición de fórmula (1)



en la que  $\Phi$  representa un anillo de benceno y  $n$  representa el número de unidades de repetición.

4. Dispositivo para el tratamiento de la sangre obtenido rellenando con membranas porosas, de fibras huecas, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, un recipiente cilíndrico, embebiendo los dos extremos de las mismas en una resina, trabajando los extremos en extremos abiertos de membrana de fibras huecas y, a continuación, colocando una tapa de encabezado con una tobera de introducción de líquido o de descarga de líquido en los dos extremos.

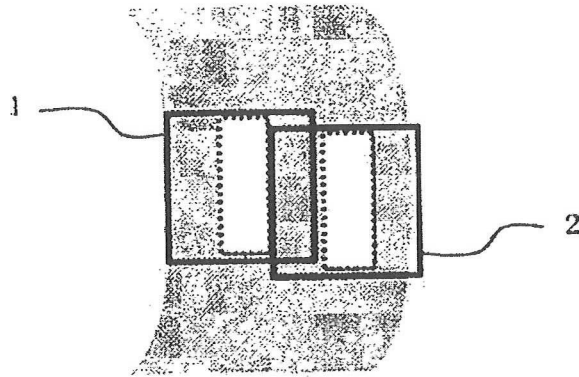


Fig. 1a

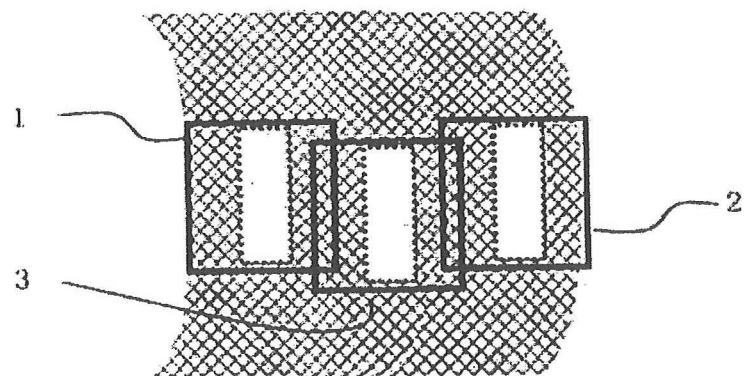


Fig. 1b

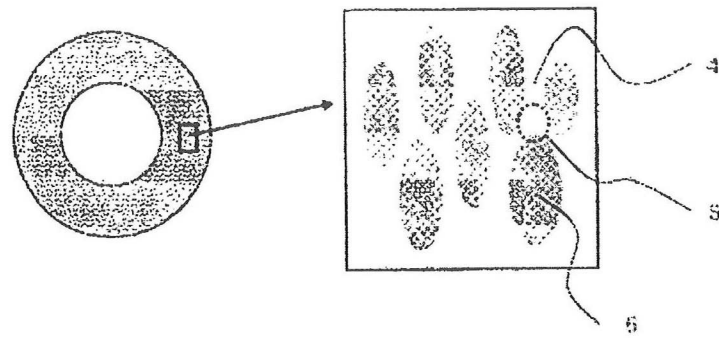


Fig. 2

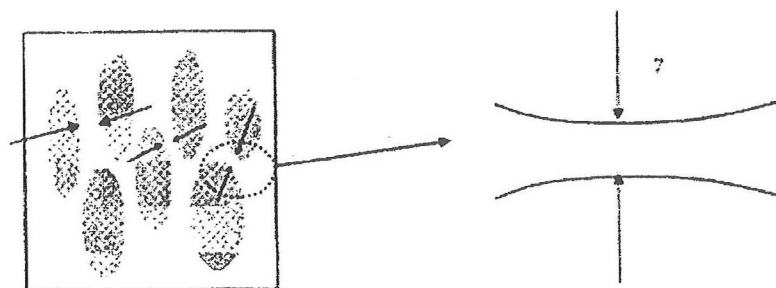


Fig. 3

## REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

*Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.*

### Documentos de patentes citados en la descripción

- JP H04300636 A [0012]
- JP H10243999 A [0012]
- JP H0554373 B [0012]
- JP 2003033432 A [0012]
- JP 2000334281 A [0012]
- JP 2005058906 A [0012]
- JP 2003245524 A [0012]
- JP H10109023 A [0012]
- JP H09154936 A [0012]
- WO 9852683 A [0012]
- JP 2003154240 A [0012]
- JP H10216488 A [0012]
- JP 2005342139 A [0012]
- WO 200546763 A [0012]
- JP 2005087350 A [0012]
- JP H10118472 A [0012]
- EP 1547628 A [0013]
- EP 1834655 A [0013]
- JP 6165926 A [0013]

### Literatura no patente citada en la descripción

- The High Performance Membrane for hemodialysis Staff. Tokyo Igakusha, 1990, 139 [0034]
- **TAKESHI SATO et al.** Japanese Society for Dialysis Therapy. *Journal of the Japanese Society for Dialysis Therapy*, 1996, vol. 26, 1231-1245 [0065]
- **YOSHITO KAWAGUCHI et al.** *Journal of the Japanese Society for Dialysis Therapy*, 1999, vol. 32, 1465-1469 [0065]