

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 459 674

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 13649

(54) Dialyseur avec membrane en fibres creuses et son procédé de fabrication.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). B 01 D 13/00; A 61 M 1/03.

(22) Date de dépôt..... 19 juin 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : RFA, 22 juin 1979, n° P 29 25 172.7.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 3 du 16-1-1981.

(71) Déposant : Société dite : AKZO NV, résidant aux Pays-Bas.

(72) Invention de : Klaus Gerlach et Gerhard Wick.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Bureau D. A. Casalonga,
8, av. Percier, 75008 Paris.

"Dialyseur avec membrane en fibres creuses et son procédé de fabrication."

La présente invention concerne des dialyseurs avec des filaments creux à plusieurs composants liés en tant que membranes qui sont constitués au moins par deux couches, notamment d'une couche en cellulose régénérée qui représente la membrane proprement dite et d'une couche qui contient des particules adsorbantes telles que du charbon actif ou de l'oxyde d'aluminium.

Il est connu d'utiliser dans les dialyseurs des membranes sous forme de filaments creux à deux composants en cellulose régénérée formés de deux couches adhérant solidement l'une à l'autre, une de celles-ci étant en cellulose régénérée et éventuellement en un dérivé cellulosique tandis que l'autre couche est en cellulose régénérée qui contient 1 à 15 95 % en poids de particules adsorbantes uniformément réparties incorporées ayant une taille moyenne allant jusqu'à 40 µm. Des membranes de ce genre sont décrites par exemple dans la demande de brevet allemande publiée n° 2 627 858. Dans la 20 structure d'un dialyseur approprié, les filaments creux de ce genre sont assemblés en faisceaux et leurs extrémités sont enrobées dans une masse, en particulier en polyuréthane, selon les procédés classiques. Après durcissement de la masse 25 d'enrobage les filaments sont coupés à leurs extrémités de sorte qu'il se forme un plateau tubulaire laissant ouverts les orifices des filaments creux.

Pour la dialyse le liquide à dialyser peut alors traverser les filaments creux. Ainsi les constituants à séparer 30 peuvent diffuser à travers la paroi de la couche cellulosique. La matière adsorbante est à même d'adsorber en même temps certains produits.

Il s'est révélé que, en coupant les filaments enrobés 35 les particules d'adsorbant sont extraites de leur enrobage et viennent se placer sur la surface coupée ou tombent dans les canaux creux. Pendant la dialyse il est possible que de telles particules gênent parce qu'elles bouchent par exemple les filaments creux.

En utilisant un tel dialyseur pour l'hémodialyse il peut se faire en outre que des particules de charbon par exemple parviennent dans le circuit sanguin et là peuvent causer de gros dégâts, mettant en danger la santé du patient.

5 On s'est efforcé déjà à surmonter des difficultés de ce genre en éliminant tout d'abord les fines telles que la poussière des particules de charbon utilisées. Toutefois ceci n'est possible que dans une certaine mesure; finalement on n'a pas pu éviter que par suite du coupage les particules de charbon soient de nouveau finement divisées et que les plus petites des particules se détachent.

10 15 Il est donc devenu nécessaire d'avoir un dispositif ne présentant pas les inconvénients mentionnés ci-dessus ainsi qu'un procédé avantageux pour la fabrication de dialyseur de ce genre.

La présente invention a donc pour objet de fournir un dialyseur avec filaments à plusieurs composants comme membranes, qui sur les surfaces de section ne présente aucune particules d'adsorbant librement mobiles, qui dispose de surfaces lisses sur les plateaux tubulaires et qui est utilisable longtemps et ne présente pas d'inconvénients toxicologiques et puissent être utilisé en particulier pour l'hémodialyse sans qu'il pénètre des particules de l'adsorbant dans le sang.

25 30 35 Cet objet est réalisé, selon la présente invention, par un dialyseur avec comme membrane des filaments creux à plusieurs composants assemblés en faisceaux qui présentent une couche contenant les particules d'adsorbant placée du côté du dialysat et qui sont constitués du côté produit retenu par une couche en cellulose régénérée et éventuellement en un dérivé cellulosique et qui ont leurs extrémités enrobées dans du polyuréthane durci et sectionnées pour former un plateau tubulaire laissant ouvert l'orifice des filaments creux, ce dialyseur étant caractérisé par un cachetage des surfaces de section avec le polyuréthane ayant une épaisseur de 0,2 à 2 um laissant ouverts les orifices des filaments.

De préférence le cachetage est constitué par des polyuréthanes qui sont obtenus en faisant réagir des composés

di- et trihydroxylés avec un di-isocyanate dans un solvant.

Il s'est révélé particulièrement avantageux d'utiliser pour la constitution des polyuréthanes du triméthylolpropane comme composé trihydroxylé. Comme composé dihydroxylé le dipropylèneglycol est particulièrement approprié.

Un polyuréthane très approprié est celui qu'on obtient en faisant réagir l'huile de ricin, le triméthylolpropane, le dipropylèneglycol et le diphenylméthane-di-isocyanate.

Comme composé dihydroxylé on peut utiliser également des polyalkylèneglycols en particulier du polytétraméthylène-glycol. Il s'est révélé particulièrement avantageux d'utiliser en même temps que les polyalkylèneglycols également le dipropylèneglycol.

De préférence le cachetage est constitué par des polyuréthanes qui ont été obtenus en faisant réagir les composés hydroxylés avec les di-isocyanates dans un rapport des groupes OH aux groupes NCO égal à 1 - 1,5, en particulier égal à 1,25 - 1,4.

Pour cacheter les surfaces de section des filaments creux à plusieurs composants assemblés en faisceau, qui servent de membranes dans un dialyseur et qui du côté dialysat présentent une couche contenant les particules adsorbantes et du côté produit retenu sont constitués par une couche en cellulose régénérée éventuellement en un dérivé cellulosique et dont les extrémités sont enrobées dans du polyuréthane durci et sont sectionnées pour avoir un plateau tubulaire laissant ouvert ., on utilise un procédé qui est caractérisé par le fait qu'on pulvérise sur les surfaces de section une solution de polyuréthane à 10 % - 20 % en poids, ayant une viscosité de 8 à 15 mPa.s qui, en plus du solvant, contient un diluant ayant un indice d'évaporation de 2 à 25, et éventuellement un agent d'étalement. Il s'est révélé avantageux d'utiliser des solutions exemptes de gel. Comme solvant est approprié en particulier l'acétate d'éthylglycol; comme diluant l'isopropanol est particulièrement avantageux.

Il est favorable d'effectuer la pulvérisation sur les surfaces de section chauffées à 40° - 60°C.

Comme agent d'étalement l'acétobutyrate de cellulose

est particulièrement approprié.

Il est très favorable d'utiliser des solutions de polyuréthanes ayant une viscosité de 10 à 11 mPa.s.

La préparation des polyuréthanes a lieu selon le procédé utilisé habituellement dans la chimie des polyuréthanes. Les réactifs sont dissous dans un solvant l'acétate d'éthylglycol étant surtout utilisé comme solvant. D'autres solvants appropriés sont d'autres esters acétiques comme par exemple l'acétate d'éthyle et d'autres encore.

Il est avantageux de dissoudre séparément les composés hydroxylés d'une part et le di-isocyanate d'autre part et d'ajouter lentement la solution de di-isocyanate dans une solution préparée à l'avance des composés hydroxylés. Il est favorable d'opérer sous une atmosphère d'azote.

La concentration des matières de départ dans les solutions est réglée à une valeur suffisamment élevée pour qu'on puisse obtenir après la réaction une concentration finale de 10 à 20 % en poids de polyuréthane en ajoutant l'agent d'étalement et le diluant. Donc la concentration des matières de départ dans le solvant se situe avantageusement au-dessus de 30 % en poids; une concentration favorable est comprise entre environ 40 % en poids ou même 60 % en poids.

La solution des composés hydroxylés préparée à l'avance peut être chauffée, par exemple à 80°C; pendant l'addition du di-isocyanate il faut faire attention à ce que la température ne monte pas trop haut; elle ne doit pas dépasser, dans toute la mesure du possible, 90°C.

Pendant la réaction il est avantageux d'agiter; il faut faire attention à ce que l'addition du di-isocyanate ne s'effectue pas trop rapidement, car par suite de la réaction exothermique, la température ne doit pas monter trop haut. En général l'addition du di-isocyanate dure 20 à 30 minutes. Ensuite on laisse encore réagir à 90°C jusqu'à ce que une grande partie des groupes NCO réagi. Ceci demande en général encore 1 heure et demie à deux heures.

Dans la solution de polyuréthane encore chaude on ajoute ensuite l'agent d'étalement. Les agents d'étalement, appelés encore agents d'égalisation, sont des produits d'addi-

tion qui sont ajoutés aux nombreux produits d'enduction, en particulier aux laques et qui accélèrent l'étalement d'une peinture, c'est-à-dire son aptitude à égaliser les aspérités, les rayures, les soufflures, etc. se formant au cours de l'application. Comme agents d'étalement sont appropriés, le glycol et les éthers de glycol, les esters, les cétones, les huiles de silicone, la 5 les polymères vinyliques et d'autres produits. L'agent d'étalement pose ici un problème car lors de la pulvérisation sur les surfaces de section il faut prendre soin que le cachetage terminé souhaité forme sur l'adsorbant une épaisseur de 0,2 à 2 µm, mais ne forme pas simultanément une peau qui fermerait les orifices des filaments creux. L'agent d'étalement exerce ainsi une influence 10 en particulier sur les propriétés superficielles de la solution de polyuréthane utilisée pour le cachetage. L'agent d'étalement peut être également ajouté à un moment 15 ultérieur, par exemple quand le diluant est déjà ajouté.

Comme agent d'étalement est approprié en particulier dans le cadre de la présente invention l'acétoburyrate de cellulose, par exemple un produit qui le jour du dépôt de cette demande était vendu dans le commerce sous la marque "Cellit Bp 20 500" (Société BAYER AG, Leverkusen). L'agent d'étalement est avantageusement ajouté sous forme d'une solution, le solvant déjà utilisé dans la fabrication du polyuréthane étant de 25 préférence employé.

En général la quantité d'agent d'étalement ajouté atteint de 3 à environ 10 % en poids (exprimé en matière sèche du poly-uréthane). De préférence on ajoute environ 4 à 6 % en poids d'agent d'étalement.

Après avoir ajouté l'agent d'étalement, on ajoute le 30 diluant qui sert à activer l'évaporation du solvant après la pulvérisation. Sont appropriés pour cela entre autres des alcools, comme le méthanol et les esters acétiques à bas point d'ébullition comme l'acétate d'éthyle. De préférence on utilise l'isopropanol comme diluant.

Lors de l'addition du diluant la concentration finale du polyuréthane n'est en général pas encore réglée, mais on obtient une concentration qui est encore légèrement supé-

rieure à la concentration avec laquelle on effectue la pulvérisation. Après l'addition du diluant on filtre éventuellement pour éliminer la fraction gel ou toutes autres impuretés éventuellement présentes. Après la filtration en ajoutant encore du diluant, qui avantageusement est utilisé sous forme d'une solution dans un rapport d'une partie de diluant pour une partie de solvant, on règle la concentration finale.

Pour opérer ultérieurement avec la solution il est important qu'elle soit réglée à une viscosité favorable qui se situe dans la zone de 8 à 15 mPa.s, de préférence dans le domaine de 9 à 13 mPa.s. Des solutions appropriées de ce genre présentent en général une concentration de 10 à 20 % en poids de polyuréthane. Le reste de la solution est constitué par le solvant et le diluant ainsi que par l'agent d'étalement. Bien entendu, il va de soi que le diluant et le solvant se tiennent dans un rapport mesuré l'un par rapport à l'autre, la quantité de solvant n'étant en général pas inférieure à la quantité de diluant, car sinon il risque de se produire un précipité. Eventuellement après la deuxième addition de diluant on filtre encore une fois, ce qui fait qu'on obtient une solution à pulvériser qui est exempte de gel et de tous autres corps étrangers.

Les viscosités mentionnées sont mesurées de façon habituelle à 20°C. Pour la constitution du polyuréthane on utilise des composés di- et trihydroxylés ainsi que des di-isocyanates. A côté du triméthylolpropane l'huile de ricin est de préférence utilisée.

Comme composés dihydroxylés on utilise surtout le dipropylèneglycol. En ajoutant du triméthylolpropane on dirige favorablement en particulier la réaction de réticulation, ce qui influence favorablement surtout les propriétés mécaniques du cachetage.

Le dipropylèneglycol doit entre autres bien dissoudre le polyuréthane dans le mélange solvant-diluant et assurer ainsi une bonne aptitude à la pulvérisation et la formation d'un cachetage approprié. En outre, comme autre composé hydroxylé on peut utiliser conjointement le polytétraméthylène-

glycol.

A la place de l'huile de ricin on peut utiliser également les polyétherdiols comme le polytétraméthylène glycol ou le polypropylène glycol.

5 La pulvérisation de la solution peut être effectuée à l'aide des dispositifs de pulvérisation types. Ainsi l'utilisation de gaz propulseurs comme le CO₂, les hydrocarbures chloro-fluorés ou d'air comprimé est possible. Il est également possible d'opérer à l'aide d'un simple appareil de nébulisation, l'air propulseur étant fourni manuellement à 10 l'aide d'une poire en caoutchouc.

Lors de la pulvérisation sur les surfaces de section avec la solution de polyuréthane il faut faire attention de ne pas pulvériser la solution en trop grande quantité. Il 15 suffit par conséquent d'effectuer la pulvérisation sur les surfaces de section en un temps très court. Le solvant s'évapore relativement rapidement. En général, il suffit d'effectuer deux pulvérisations sur les surfaces de section.

Pour la pulvérisation on utilise au moins ce qu'on appelle la technique de pulvérisation croisée; pour cela la 20 surface reçoit une pulvérisation rapide de gauche à droite et de haut en bas. En général la durée de pulvérisation est très courte. Il suffit d'une fraction de seconde par exemple un quart de seconde. Avec des durées de pulvérisation plus 25 longues on risque d'obturer les filaments creux. La distance du pulvérisateur au plateau tubulaire doit être comprise entre environ 20 et 30 cm.

Par chauffage la formation du cachetage est accélérée, de ce fait il est favorable que les plateaux tubulaires à 30 enduire par pulvérisation aient une température d'environ 40° à 60°C.

Il est avantageux d'effectuer le cachetage dans une pièce sans poussière en particulier quand les dialyseurs sont utilisés pour l'hémodialyse, ou toute autre application médicale.

35 L'indice d'évaporation est une mesure servant à déterminer la rapidité avec laquelle un liquide s'évapore dans l'air en dessous de son point d'ébullition à une température

déterminée. Cet indice est déterminé selon la norme DIN 53170.

Il est tout à fait surprenant que selon la présente invention il soit possible de parvenir à des surfaces de section en polyuréthane cachetées qui laissent ouverts les orifices des filaments creux, mais ne laissent pas pénétrer de particules d'adsorbant à l'intérieur des filaments creux. Ainsi il est possible d'obtenir par une simple pulvérisation un cachetage étanche, sans que les orifices des filaments creux soient bouchés.

La surface de section obtenue est très unie, de sorte qu'il n'y a aucun problème d'étanchéité pendant la dialyse. Le cachetage est très élastique, résistant vis-à-vis de la plupart des liquides, en particulier vis-à-vis du sang et absolument sans danger pour le sang humain, c'est-à-dire non-toxique. Les durées de pulvérisation nécessaires sont très courtes; en général une pulvérisation effectuée en une ou deux fois sur les surfaces de section suffit pour obtenir une couche de cachetage continue. A l'aide du cachetage on peut boucher les trous qui peuvent aussi être présents éventuellement dans l'enrobage de polyuréthane.

Le cachetage sert en outre à éviter les zones mortes sur le plateau tubulaire, ce qui pour la qualité du sang purifié est de la plus haute importance. Grâce au cachetage on empêche une circulation turbulente du sang.

Le dialyseur selon la présente invention est approprié en particulier dans l'hémodialyse pour la purification du sang dans les maladies hépatiques, les empoisonnements, la schizophrénie, etc.

La présente invention est illustrée par les exemples descriptifs et non limitatifs ci-après.

EXEMPLE 1

73,95 g d'huile de ricin, 86,3 g de dipropylèneglycol et 27,35 g de triméthylolpropane sont dissous dans 322,45 g d'acétate d'éthylglycol et placé dans un appareil muni d'un agitateur (ballon à trois tubulures avec agitateur, thermomètre, réfrigérant à reflux). Par une ampoule à brome réglée à la température de 80°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 314,4 g de diphenylméthane-di-isocyanate-(4,4')

dans 540,65 g d'acétate d'éthylglycol en l'espace de 20 à 30 minutes. Après avoir laissé réagir pendant environ 2 heures à 2 heures et demie, on ajoute 20,1 g de "Cellit BP 500" dissous dans 180,9 g d'acétate d'éthylglycol et on agite pendant environ 10 minutes. Ensuite on ajoute 1044 g d'isopropanol et on continue d'agiter. On obtient ainsi une solution à 20 % en poids de matière solide. Après filtration, on règle à une viscosité de 10,5 mPa.s en ajoutant encore de l'isopropanol dissous dans la même quantité d'acétate d'éthylglycol. La solution ainsi obtenue peut être pulvérisée immédiatement.

EXEMPLE 2

21,5 g de polytétraméthyléneglycol (poids moléculaire 1000), 17,3 g de dipropyléneglycol et 5,5 g de triméthylolpropane sont dissous dans un mélange de 14,8 g d'acétate d'éthylglycol et de 14,8 g d'acétate d'éthyle pour avoir une solution à 60 % en poids, puis placés dans un récipient muni d'un agitateur. Ensuite on ajoute goutte à goutte une solution de 54,4 g de diphenylméthane-di-isocyanate-(4,4') dans un mélange de solvants comprenant 18,1 g d'acétate d'éthylglycol et 18,1 g d'acétate d'éthyle. Au bout d'environ 2 à 3 heures, on ajoute d'abord 158 g d'acétate d'éthylglycol puis 158 g d'isopropanol. La solution est réglée à une viscosité de 11 mPa.s après filtration en ajoutant de l'isopropanol sans ajouter d'agent d'étalement. La solution ainsi obtenue peut être pulvérisée immédiatement.

EXEMPLE 3

9,25 g de polypropyléneglycol (poids moléculaire = 400), 17,26 g de dipropyléneglycol et 5,47 g de triméthylolpropane sont dissous dans 55 g d'acétate d'éthylglycol et placés dans un appareil muni d'un agitateur. Par une ampoule à brosse on ajoute ensuite goutte à goutte une solution de 62,88 g de diphenylméthane-di-isocyanate-(4,4') dans 108,1 g d'acétate d'éthylglycol en l'espace de 20 à 30 minutes. Au bout de 2 à 3 heures on ajoute, tout en agitant, 3,79 g de "Cellit PB 500" dissous dans 34,1 g d'acétate d'éthylglycol. Ensuite on ajoute 197,3 g d'isopropanol. Après filtration la solution à 20 % en poids de matière solide est de nouveau diluée pour obtenir une solution pulvérisable.

R_E_V_E_N_D_I_C_A_T_I_O_N_S

1.- Dialyseur avec comme membranes des filaments creux à plusieurs composants assemblés en faisceau qui présentent une couche contenant des particules d'adsorbant placée du côté dialysat et qui sont constitués du côté produit retenu par une couche en cellulose régénérée et éventuellement en un dérivé cellulosique, et qui ont leurs extrémités enrobées dans du polyuréthane durci et sectionnées pour avoir un plateau tubulaire laissant ouverts les orifices des filaments creux, ce dialyseur étant caractérisé par un cachetage des surfaces de section avec des polyuréthanes, épais de 0,2 à 2 µm laissant ouverts les orifices des filaments.

10 2.- Dialyseur selon la revendication 1, caractérisé par un cachetage avec des polyuréthanes qui sont obtenus en faisant réagir des composés dihydroxylés et trihydroxylés avec un di-isocyanate dans un solvant.

15 3.- Dialyseur selon la revendication 2, caractérisé par le fait qu'on utilise le triméthylolpropane comme composé trihydroxylé.

20 4.- Dialyseur selon les revendications 2 et 3, caractérisé par le fait qu'on utilise le dipropylèneglycol comme composé dihydroxylé.

25 5.- Dialyseur selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisé par le fait qu'on utilise un polyuréthane obtenu en faisant réagir l'huile de ricin, le triméthylolpropane, le dipropylèneglycol et le 4,4'-diphénylméthanedi-isocyanate.

30 6.- Dialyseur selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisé par le fait qu'on utilise simultanément des polyalkylèneglycols comme composés dihydroxylés.

7.- Dialyseur selon la revendication 6, caractérisé par le fait qu'on utilise simultanément le polytétraméthylèneglycol comme polyalkylèneglycol.

35 8.- Dialyseur selon l'une quelconque des revendications 2 à 7, caractérisé par le fait qu'on utilise un polyuréthane obtenu en faisant réagir des composés hydroxylés avec des di-isocyanates dans un rapport des groupes OH aux groupes NCO de 1 à 1,5.

9.- Dialyseur selon la revendication 8, caractérisé par le fait que le rapport des groupes OH aux groupes NCO va de 1,25 à 1,4.

10.- Procédé pour cacheter les surfaces de section de filaments creux à plusieurs composants assemblés en faisceau qui servent de membranes dans un dialyseur et qui présentent du côté dialysat une couche contenant des particules d'adsorbant et qui sont constitués du côté produit retenu par une couche en cellulose régénérée et éventuellement en un dérivé cellulosique, qui ont leurs extrémités enrobées dans du polyuréthane durci et sectionnées pour avoir un plateau tubulaire laissant leurs orifices ouverts, ce procédé étant caractérisé par le fait qu'on pulvérise sur les surfaces de section une solution de polyuréthane à 10 - 20 % en poids ayant une viscosité de 8 à 15 mPa.s qui, en plus du solvant, contient un diluant ayant un indice d'évaporation de 2 à 25 et éventuellement un agent d'étalement.

11.- Procédé selon la revendication 10, caractérisé par le fait qu'on utilise des solutions sans gel.

12.- Procédé selon les revendications 10 et 11, caractérisé par le fait qu'on utilise l'acétate d'éthylglycol comme solvant.

13.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, caractérisé par le fait qu'on utilise l'isopropanol comme diluant.

14.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, caractérisé par le fait qu'on effectue la pulvérisation sur les surfaces de section chauffées à 40°-60°C.

15.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 14, caractérisé par le fait qu'on utilise l'acétobutyrate de cellulose comme agent d'étalement.

16.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 15, caractérisé par le fait qu'on utilise des solutions de polyuréthane ayant une viscosité de 10 à 11 mPa.s.