



(51) МПК
B01D 69/08 (2006.01)
B01D 53/22 (2006.01)
B01D 71/26 (2006.01)
A61M 16/22 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
B01D 69/08 (2019.05); B01D 53/22 (2019.05); A61M 16/22 (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2018136090, 20.04.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 20.04.2017

Дата регистрации:
 01.11.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 21.04.2016 EP 16166434.7

(45) Опубликовано: 01.11.2019 Бюл. № 31

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 21.11.2018

(86) Заявка РСТ:
 US 2017/028525 (20.04.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2017/184817 (26.10.2017)

Адрес для переписки:
 105215, Москва, а/я 26, Рыбиной Н.А.

(72) Автор(ы):

**ВОЙГТ, Ина (DE),
 АНСОРГЕ, Вольфганг (DE),
 УИЛФАРТ, Флорентин (СА),
 ШМИДТ, Майкл (СА),
 ХАЕЛССИГ, Ян (СА)**

(73) Патентообладатель(и):

**ЗМ ИННОВЕЙТИВ ПРОПЕРТИЗ
 КОМПАНИ (US)**

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: US 6497752 В1, 24.12.2002. WO 2014/
 094139 А1, 26.06.2014. US 7429343 В2, 30.09.2008.
 RU 2035981 С1, 27.05.1995.

(54) Половолоконная мембрана для использования в системе ингаляционного наркоза

(57) Реферат:

Изобретение относится к цельной асимметричной гидрофобной половолоконной мембране. Предлагается цельная асимметричная гидрофобная половолоконная мембрана для удерживания средств для ингаляционного наркоза, при этом данная мембрана состоит, главным образом, из поли(4-метил-1-пентена) и содержит внутреннюю поверхность, обращенную к ее полости, и наружную поверхность, обращенную наружу, опорный слой с губчатой микропористой структурой с открытыми порами между внутренней поверхностью и наружной поверхностью и прилегающий к этому опорному слою на наружной поверхности разделительный слой с более плотной структурой, при этом

опорный слой свободен от макрополостей и поры в опорном слое являются в среднем по существу изотропными, при этом разделительный слой имеет толщину в диапазоне 1,0-3,5 мкм и мембрана характеризуется проницаемостью в отношении CO₂, составляющей 20-60 моль/(ч·м²·бар), коэффициентом α(CO₂/N₂) разделения газов по меньшей мере 5 и селективностью CO₂/средство для ингаляционного наркоза по меньшей мере 150, мембрана характеризуется пористостью в диапазоне от более 35 об.% до менее 50 об.%. Технический результат – повышение газопроницаемости мембраны. 3 н. и 12 з.п. ф-лы, 5 ил., 5 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
B01D 69/08 (2006.01)
B01D 53/22 (2006.01)
B01D 71/26 (2006.01)
A61M 16/22 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

B01D 69/08 (2019.05); B01D 53/22 (2019.05); A61M 16/22 (2019.05)(21)(22) Application: **2018136090, 20.04.2017**(24) Effective date for property rights:
20.04.2017Registration date:
01.11.2019

Priority:

(30) Convention priority:
21.04.2016 EP 16166434.7(45) Date of publication: **01.11.2019 Bull. № 31**(85) Commencement of national phase: **21.11.2018**(86) PCT application:
US 2017/028525 (20.04.2017)(87) PCT publication:
WO 2017/184817 (26.10.2017)Mail address:
105215, Moskva, a/ya 26, Rybinoj N.A.

(72) Inventor(s):

**VOJGT, Ina (DE),
ANSORGE, Volfgang (DE),
UILFART, Florentin (CA),
SHMIDT, Majkl (CA),
KHAELSSIG, Yan (CA)**

(73) Proprietor(s):

**3M INNOVEJTIV PROPERTIZ KOMPANI
(US)**(54) **HOLLOW-FIBER MEMBRANE FOR USE IN AN INHALATION ANESTHESIA SYSTEM**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to a solid asymmetric hydrophobic hollow-fiber membrane. Disclosed is a solid asymmetric hydrophobic hollow-fiber membrane for retaining agents for inhalation anesthesia, wherein said membrane consists mainly of poly(4-methyl-1-pentene) and comprises an inner surface facing its cavity and an outer surface facing outward, support layer with a porous microporous structure with open pores between the inner surface and the outer surface and a separating layer with a denser structure adjacent to that support layer on the outer

surface, wherein the support layer is free from macroscopic cavities and pores in the support layer are substantially isotropic on average, wherein the separating layer has a thickness in range of 1.0–3.5 μm and the membrane is characterized by CO_2 permeability, which is 20–60 $\text{mol}/(\text{h}\cdot\text{m}^2\cdot\text{bar})$, coefficient $\alpha(\text{CO}_2/\text{N}_2)$ of gases separation by at least 5 and CO_2 inhalation narcosis agent selectivity for at least 150, membrane is characterized by porosity in range from more than 35 vol% to less than 50 vol%.

EFFECT: high gas permeability of the membrane.
15 cl, 5 dwg, 5 tbl

Изобретение относится к цельной асимметричной гидрофобной полуволоконной мембране, подходящей, в частности, для газообмена, состоящей, главным образом, из поли(4-метил-1-пентена) и имеющей внутреннюю поверхность, обращенную к ее полости, и наружную поверхность, обращенную наружу, при этом мембрана содержит между внутренней поверхностью и наружной поверхностью опорный слой с губчатой микропористой структурой с открытыми порами и прилегающий к этому опорному слою на наружной поверхности разделительный слой с более плотной структурой, при этом опорный слой свободен от макрополостей, и при этом поры в опорном слое являются в среднем по существу изотропными.

Изобретение также относится к способу изготовления данной мембраны с использованием процесса термоиндуцированного разделения фаз, при этом мембрана имеет губчатую микропористую структуру с открытыми порами.

Во многих применениях в областях химии, биохимии или медицины возникает проблема отделения газообразных компонентов от жидкостей или добавления таких компонентов к жидкостям. Для указанных процессов газообмена имеет место возрастающее использование мембран, служащих в качестве разделительной мембраны между соответствующей жидкостью, от которой газообразный компонент необходимо отделить, или в которую газообразный компонент необходимо добавить, и текучим веществом, служащим для поглощения или высвобождения данного газообразного компонента. Важное применение процессов газообмена на основе мембран в области медицины предназначено для оксигенаторов, также называемых искусственными легкими. В этих оксигенаторах, применяемых, например, в операциях на открытом сердце, происходит насыщение крови кислородом и удаление из крови диоксида углерода. Обычно для таких оксигенаторов используют пучки полуволоконных мембран.

Для того чтобы снабжать кровь достаточным количеством кислорода и одновременно в достаточной степени удалять диоксид углерода из крови, мембраны должны обеспечивать высокую степень переноса газа: достаточное количество кислорода должно переноситься от обращенной к газу стороны мембраны к обращенной к крови стороне, и, наоборот, достаточное количество диоксида углерода должно переноситься от обращенной к крови стороны мембраны к обращенной к газу стороне, т.е. скорости потока газа или переноса газа, выраженные как объем газа, перенесенный за единицу времени через единицу площади поверхности мембраны от одной стороны мембраны к другой, должны быть высокими. Решающее влияние на скорости переноса оказывает пористость мембраны, поскольку достаточные скорости переноса могут быть достигнуты только в случае достаточно высокой пористости. Мембраны для оксигенации описаны, например, в документах EP-A 0 299381, US 6409921 или US 6497752.

Для поддержания стресса на низком уровне и расслабления пациента, во время выполнения многих медицинских процедурах пациент должен спать. Поэтому, для усыпления пациента в ходе хирургического вмешательства к воздуху для дыхания добавляют средства для ингаляционного наркоза, т.е. смесь газов для ингаляционного наркоза. Поскольку газы для ингаляционного наркоза являются дорогостоящими, смесь воздуха и газов для ингаляционного наркоза является циркуляционной.

В уровне техники известны системы ингаляционного наркоза, в которых средство для ингаляционного наркоза после его доставки пациенту частично используется повторно. Преимущество заключается в том, что используется меньшее количество средства для ингаляционного наркоза. Это является финансово выгодным из-за

относительно высокой стоимости большинства средств для ингаляционного наркоза. Использование меньших количеств средств для ингаляционного наркоза может также быть благоприятно для окружающей среды, поскольку некоторые средства для ингаляционного наркоза, такие как севофлуран на основе галогенированных

5 углеводородов, представляют собой парниковые газы.

Диоксид углерода образуется в клетке и высвобождается через альвеолы легких во время выдоха на уровне приблизительно 5% выдыхаемой смеси текучих веществ. Концентрация в конце выдоха называется значением парциального давления диоксида углерода в выдыхаемом воздухе в конце выдоха. Уровень диоксида углерода при вдохе

10 обычно составляет значительно менее 0,5%. Присутствие избыточных уровней диоксида углерода в крови пациента будет уменьшать значение рН крови (ацидоз) и в отсутствие надлежащего воздействия будет оказывать влияние на мозговую активность пациента и в конечном итоге приводить к бессознательному состоянию и смерти.

Когда пациент вдыхает средство для ингаляционного наркоза в виде смеси текучих

15 веществ, средство для ингаляционного наркоза проходит через альвеолы легких в кровь пациента. Пациент выдыхает смесь текучих веществ, содержащую, среди прочих компонентов, выдыхаемое средство для ингаляционного наркоза, выдыхаемый кислород O₂ и выдыхаемый диоксид углерода CO₂. Вследствие действия легких человека, содержание диоксида углерода в выдыхаемой смеси текучих веществ выше, чем во

20 вдыхаемой смеси текучих веществ. Кроме того, содержание кислорода в выдыхаемой смеси текучих веществ ниже, чем во вдыхаемой смеси текучих веществ. Для обеспечения возможности повторного использования смеси текучих веществ (содержащей выдыхаемое текучее вещество для ингаляционного наркоза) содержание диоксида углерода в выдыхаемой смеси текучих веществ должно быть снижено до уровней,

25 пригодных для повторного вдыхания.

В уровне техники известны системы ингаляционного наркоза, нацеленные на уменьшение количества газообразного диоксида углерода, повторно вдыхаемого

30 пациентом. Некоторые специалисты в данной отрасли сосредоточились на уменьшении содержания диоксида углерода в выдыхаемой смеси наряду с попытками сохранения в системе ингаляционного наркоза выдыхаемого кислорода и выдыхаемого молекулярного средства для ингаляционного наркоза для повторного вдыхания. Их

35 желание сохранить уровень выдыхаемого текучего кислорода основывается на представлении о том, что кислород необходимо обеспечить в виде части вдыхаемой смеси в соответствующем количестве, для того чтобы поддерживать достаточное насыщение кислородом крови пациента с целью обеспечения возможности правильного метаболизма. Множество публикаций сосредоточено на специфичном отделении или связывании CO₂ и, таким образом, его отделении от смеси текучих веществ, содержащей

40 средство для ингаляционного наркоза.

В некоторых традиционных системах ингаляционного наркоза с целью уменьшения

45 количества выдыхаемого диоксида углерода в системе ингаляционного наркоза используются поглотители диоксида углерода. В некоторых случаях используют натронную известь или баралим. Севофлуран и другие средства для ингаляционного наркоза в виде паров могут реагировать с указанными поглотителями диоксида углерода с образованием вредных химических веществ, таких как соединение А. Соединение А, как было обнаружено, оказывает отрицательные воздействия, например, токсические воздействия, на почки и мозг.

Для того чтобы обойти проблемы, возникающие в результате использования

абсорбирующих материалов для удаления выдыхаемого CO_2 , была предложена система ингаляционного наркоза для лечения пациента, которая содержит полимерную половолоконную мембрану, по меньшей мере частично непроницаемую для выдыхаемого молекулярного средства для ингаляционного наркоза, но проницаемую для кислорода и диоксида углерода (см. WO 2012/174649; WO 2014/094139).

Половолоконные мембраны, используемые в таких системах ингаляционного наркоза, могут быть выполнены из полиметилпентена и могут иметь асимметричную структуру с пористым опорным слоем и более плотным наружным слоем. Например, была использована половолоконная мембрана, поступающая в продажу под торговой маркой OXYPLUS[®] (3M Corporation), содержащаяся в оксигенаторе QUADROX-D[®] (Maquet Cardiopulmonary AG).

И хотя было обнаружено, что в оксигенаторах, содержащих мембраны OXYPLUS[®], можно в достаточной мере выполнить удаление CO_2 и уравнивание количества O_2 , через эту мембрану по-прежнему проходят некоторые количества средств для ингаляционного наркоза. С другой стороны, в примерах публикации WO 2012/174649 использовалась аналогичная мембрана, поступающая в продажу под торговой маркой ULTRAPHOBIC (3M Corporation), проявляющая приемлемое удерживание средств для ингаляционного наркоза, но в которой перенос CO_2 и O_2 через стенку мембраны является недостаточным.

Поэтому целью настоящего изобретения является получение мембраны, которая обладает улучшенными характеристиками газопроницаемости и которая может быть использована в системе ингаляционного наркоза. Дополнительной целью настоящего изобретения является создание способа изготовления такой мембраны.

Указанная цель достигается цельной асимметричной половолоконной мембраной для удерживания средств для ингаляционного наркоза, которая состоит главным образом из поли(4-метил-1-пентена), имеет внутреннюю поверхность, обращенную к ее полости, наружную поверхность, обращенную наружу, и содержит опорный слой с губчатой микропористой структурой с открытыми порами между внутренней поверхностью и наружной поверхностью и прилегающий к этому опорному слою на наружной поверхности разделительный слой с более плотной структурой, при этом опорный слой свободен от макрополостей, и поры в опорном слое являются в среднем по существу изотропными, и характеризуется тем, что

- разделительный слой имеет толщину в диапазоне 1,0-3,5 мкм,

- при этом что мембрана характеризуется проницаемостью в отношении CO_2 ,

составляющей 20-60 моль/(ч·м²·бар), коэффициентом разделения газов $\alpha(\text{CO}_2/\text{N}_2)$, составляющим по меньшей мере 5, и селективностью CO_2 /молекулярное средство для ингаляционного наркоза, составляющей по меньшей мере 150,

- при этом что мембрана характеризуется пористостью в диапазоне от более 35 об. % до менее 50 об. %.

Такие мембраны превосходно находят применение в системах ингаляционного наркоза для лечения пациентов, при этом структура мембраны в целом обеспечивает возможность высокой проницаемости в отношении CO_2 , т.е. приемлемый перенос диоксида углерода через стенку мембраны, и, таким образом, делает возможными достаточно высокие степени удаления CO_2 из выдыхаемой смеси текучих веществ в системе ингаляционного наркоза. С другой стороны, высокая селективность

СО₂/средство для ингаляционного наркоза, составляющая по меньшей мере 150, что обусловлено структурой разделительного слоя мембраны согласно изобретению, обеспечивает удерживание мембраной средств для ингаляционного наркоза в чрезвычайно высокой степени, и, таким образом, средства для ингаляционного наркоза, добавленные в смесь текучих веществ, вдыхаемую пациентом, почти количественно остаются в системе ингаляционного наркоза. Поэтому еще одним аспектом настоящего изобретения является использование в системе ингаляционного наркоза цельной асимметричной гидрофобной полуволоконной мембраны согласно изобретению. В предпочтительном воплощении мембрана согласно настоящему изобретению имеет селективность СО₂/средство для ингаляционного наркоза в диапазоне 220-1000. Особенно предпочтительной является селективность СО₂/средство для ингаляционного наркоза в диапазоне 400-1000. Значения и диапазоны для селективности СО₂/средство для ингаляционного наркоза являются, в частности, действительными для севофлурана в качестве средства для ингаляционного наркоза.

Под средством для ингаляционного наркоза следует понимать молекулярное средство для ингаляционного наркоза, которое может содержать полигалогенированный простой эфир. В частности молекулярное средство для ингаляционного наркоза может содержать по меньшей мере одно из следующего: севофлуран, изофлуран или десфлуран. Молекулярное средство для ингаляционного наркоза предпочтительно может иметь молекулярный вес более 168 г/моль.

Половолоконная мембрана согласно настоящему изобретению имеет асимметричную структуру в том смысле, что она содержит на одной стороне стенки мембраны плотный разделительный слой, покрывающий более шероховатый пористый опорный слой. В контексте настоящего изобретения под цельной асимметричной мембраной следует понимать мембрану, в которой разделительный и опорный слои состоят из одного и того же материала, и они были сформированы совместно непосредственно во время изготовления мембраны, и в результате этого оба слоя являются соединенными друг с другом в единое целое. При переходе от разделительного слоя к опорному слою изменение происходит лишь в том, что касается структуры мембраны. Для сравнения можно привести в пример композитные мембраны, например, имеющие многослойную структуру, которая формируется путем нанесения на отдельном этапе процесса плотного слоя в качестве разделительного слоя на пористый, часто микропористый, опорный слой или опорную мембрану. В результате материалы, составляющие опорный и разделительный слои, в случае композитных мембран также имеют и различные свойства.

Благодаря ее структуре, полуволоконная мембрана согласно настоящему изобретению отличается высокими скоростями потока газа и высокими скоростями переноса газа, или газопроницаемостями, соответственно, с одновременным сохранением высоких уровней безопасности в отношении проницаемости средств для ингаляционного наркоза. Для достижения этого, объемную пористость мембраны согласно настоящему изобретению необходимо регулировать в довольно узком диапазоне 35-50 об. %, при этом объемная пористость по существу определяется структурой опорного слоя. Предпочтительно, мембрана обладает объемной пористостью в диапазоне 40-50 об. %.

С другой стороны, необходимо, чтобы мембрана согласно настоящему изобретению содержала определенный разделительный слой с плотной структурой, обеспечивающей перенос кислорода и диоксида углерода, однако безопасно удерживающей газы для

ингаляционного наркоза. Было обнаружено, что для достижения безопасного удерживания средств для ингаляционного наркоза разделительный слой должен иметь минимальную толщину 1,0 мкм, тогда как для достаточного переноса кислорода и диоксида углерода толщина разделительного слоя не должна превышать 3,5 мкм.

5 Предпочтительно, разделительный слой полволоконной мембраны согласно настоящему изобретению может иметь толщину 1,0-2,0 мкм, и более предпочтительно толщину 1,0-1,8 мкм. В дополнительном предпочтительном воплощении мембраны согласно настоящему изобретению структура мембраны резко изменяется при переходе от разделительного слоя к опорному, т.е. структура мембраны изменяется по существу без переходной области и внезапно, без постепенного превращения микропористой опорной структуры в разделительный слой. Толщину разделительного слоя для мембран
10 согласно изобретению можно определить простым способом путем измерения слоя с использованием изображений изломов, получаемых при помощи сканирующей электронной микроскопии или характеристики ультратонких срезов с использованием просвечивающей электронной микроскопии.

Опорный слой мембраны согласно изобретению может иметь различную структуру. В одном воплощении мембраны согласно изобретению опорный слой может иметь губчатую, ячеистую структуру с открытыми порами, в которой поры можно описать как окруженные микроячейки, соединенные друг с другом каналами, порами меньшего
20 размера или ходами. В другом воплощении мембраны согласно изобретению опорный слой может иметь структуру, не являющуюся ячеистой, в которой полимерная фаза и поры образуют взаимопроникающие сетчатые структуры. В любом случае, однако, опорный слой свободен от макрополостей, т.е. не содержит поры, часто называемые в литературе пальцеобразными порами, или кавернами.

Поры опорного слоя могут иметь любую геометрию и являться, например, удлинненными, цилиндрическими, имеющими округлую форму, а также могут иметь более или менее неправильную форму. Согласно изобретению, поры опорного слоя являются в среднем по существу изотропными. Под этим понимается, что, хотя отдельные поры могут также иметь удлинненную форму, в среднем поры во всех
30 направлениях в пространстве имеют по существу одинаковую протяженность так, что между протяженностями в отдельных направлениях в пространстве могут существовать отклонения до 20%.

Мембрана согласно изобретению содержит разделительный слой на своей наружной поверхности. В предпочтительном воплощении мембрана согласно изобретению имеет на своей внутренней поверхности, обращенной к полости, сетчатую структуру с открытыми порами, содержащую приблизительно круглые отверстия. Под
35 приблизительно круглыми отверстиями следует понимать отверстия, в которых отношение большой оси к малой оси не превышает 2:1. Благодаря структуре с открытыми порами такие мембраны на одной своей стороне обладают, например, сравнительно небольшим сопротивлением течению газа.

Разделительный слой влияет на скорости потока газа и переноса газа. Он также влияет на то, можно ли и в насколько значительной мере можно отделить различные газы в смеси газов друг от друга, т.е., например, на коэффициент разделения газов α (CO_2/N_2).

45 В плотном разделительном слое мембраны согласно настоящему изобретению перенос газа или течение газа происходит посредством диффузии в растворе. Непроницаемость разделительного слоя и его пригодность, в частности, для переноса газов часто нельзя оценить с достаточной надежностью только на основании

визуального контроля, например, с использованием электронного микроскопа. В данном случае играет роль не только размер имеющихся пор или, в целом, таких дефектов структуры, как трещины, но также их количество. Однако для мембран, содержащих плотный разделительный слой, свойства разделительного слоя можно оценить путем изучения газопроницаемости и течения газа через мембрану, а также коэффициентов разделения газов.

Хорошо известно, что общие принципы переноса газов в полимерных мембранах зависят от размера пор в мембране. В мембранах с плотным разделительным слоем газ проникает через такую мембрану посредством механизмов диффузии в растворе, т.е. проникновение газа через непористые мембраны имеет две составляющие: растворение и диффузию. Компоненты в подаваемом газе растворяются в материале полимерной мембраны под высоким давлением, а затем диффундируют через мембрану по градиенту их концентрации к стороне пермеата данной мембраны. Селективность мембраны определяется путем комбинирования различий компонентов в плане растворимости и диффузионной способности.

Модель растворения-диффузии предполагает, что давление в мембране является постоянным при давлении (p_0) подачи, и, таким образом, диффузия поддерживается за счет разности концентраций. Данная модель способна описать пропускающую способность в зависимости от растворимости и диффузионной способности. Закон Генри соотносит концентрацию растворенного вещества в мембране с объемным парциальным давлением, приложенным к мембране, и учитывает нарушение непрерывности между объемной концентрацией и концентрацией в мембране. Таким образом, поток J_i можно выразить исходя из парциальных давлений, вводя коэффициент растворимости по уравнению 1:

$$J_i = \frac{D_i S_i}{l} (p_{i0} - p_{i1}) \quad (1)$$

где S_i - коэффициент растворимости компонента i (моль м^{-2} бар $^{-2}$), соотносящий парциальное давление компонента с концентрацией в фазе мембраны, и p_{i0} и p_{i1} - парциальные давления (бар) компонента i на граничных поверхностях мембраны, соответственно, со стороны подачи и стороны пермеата.

Пропускающая способность P_i описывает поток J_i , нормированный по времени, площади и движущей силе. P_i представляет собой произведение коэффициента растворимости S_i на коэффициент диффузии D_i в мембране. Поскольку часто трудно стабильным образом определить толщину мембраны, в особенности для асимметричных мембран, в которых пропорциональная толщина опорного слоя и плотной оболочки может изменяться, пропускающую способность и толщину мембраны часто объединяют друг с другом в один параметр, называемый проницаемостью K_i . Проницаемость можно вычислить непосредственно путем нормализации потока для движущей силы с использованием уравнения 2:

$$K_i = \frac{P_i}{l} = \frac{D_i S_i}{l} = \frac{J_i}{p_{i0} - p_{i1}} \quad (2)$$

Обычно можно предположить, что парциальные давления компонентов на каждой граничной поверхности мембраны (0 и 1) равны, соответственно, средним парциальным давлениям подачи и пермеата. Мембраны согласно настоящему изобретению представляют собой полволоконные мембраны с плотным слоем на наружной стороне.

Во время характеристики подача будет находиться со стороны полости, а пермеат будет находиться на стороне оболочки модуля, содержащего эти волокна. В данном случае проницаемость можно вычислить путем деления потока J_i компонента i через мембрану на среднюю разность парциальных давлений этого компонента между сторонами подачи и пермеата. На стороне оболочки пермеат, как предполагается, является идеально перемешанным, поэтому предполагается, что парциальные давления равны измеренному парциальному давлению на выходе.

В данном случае, проницаемость можно вычислить с использованием уравнения 3, в котором движущая сила парциального давления оценивается с использованием уравнения 4:

$$K_i = \frac{J_i}{\Delta P_{i,LM}} \quad (3)$$

$$\Delta P_{i,LM} = \frac{(y_{if,in} P_f - y_{ip} P_p) - (y_{if,out} P_f - y_{ip} P_p)}{\ln(y_{if,in} P_f - y_{ip} P_p / y_{if,out} P_f - y_{ip} P_p)} = \frac{P_f (y_{if,in} - y_{if,out})}{\ln(y_{if,in} P_f - y_{ip} P_p / y_{if,out} P_f - y_{ip} P_p)} \quad (4)$$

В дополнение к пропускающей способности и проницаемости, дополнительным характерным свойством мембраны, используемым для ее характеристики, является селективность мембраны. Селективность мембраны (α_{ij}) определяется как отношение значений пропускающей способности или проницаемости в отношении двух компонентов (i и j) через мембрану согласно уравнению 5:

$$\alpha_{ij} = \frac{K_i}{K_j} = \frac{P_i}{P_j} \quad (5)$$

Селективность может сообщаться как отношение проницаемости в отношении чистого газа или, при измерении в смеси из нескольких компонентов, как соотношение проницаемостей в отношении газообразных компонентов в смеси.

Для обеспечения характеристики течения газа согласно настоящему изобретению и для обеспечения высокой целостности разделительного слоя, полволоконная мембрана, таким образом, предпочтительно может иметь коэффициент разделения газов $\alpha(\text{CO}_2/\text{N}_2)$ по меньшей мере 8, и более предпочтительно по меньшей мере 10.

Несмотря на присутствие плотного разделительного слоя, мембрана согласно изобретению проявляет высокую проницаемость в отношении O_2 и CO_2 . В частности проницаемость по отношению к CO_2 является важным фактором в системах ингаляционного наркоза для удаления CO_2 из выдыхаемой пациентом смеси текучих веществ. Проницаемости в отношении O_2 и CO_2 , таким образом, рассматриваются как мера способности мембраны к переносу газов, в каждом случае относительно стороны пермеата, поддерживаемой при атмосферном давлении. Мембрана может иметь проницаемость в отношении CO_2 , составляющую 20-60 моль/(ч·м²·бар), и предпочтительно 25-40 моль/(ч·м²·бар). В дополнительном предпочтительном воплощении мембрана может иметь проницаемость в отношении O_2 по меньшей мере 10 моль/(ч·м²·бар), и более предпочтительно 15 моль/(ч·м²·бар).

Половолоконная мембрана предпочтительно имеет наружный диаметр 200-500 мкм, особенно предпочтительно 300-400 мкм. Толщина стенки полволоконной мембраны 50-150 мкм является преимущественной, и при этом толщина 50-100 мкм является

особенно преимущественной.

Половолоконная мембрана согласно изобретению может быть изготовлена посредством способа, в котором формирование мембраны происходит путем процесса термоиндуцированного разделения фаз.

5 Цель изобретения также достигается при помощи способа изготовления цельной асимметричной гидрофобной волоконной мембраны согласно изобретению, состоящей, главным образом, из поли(4-метил-1-пентена) и имеющей внутреннюю поверхность, обращенную к ее полости, и наружную поверхность, обращенную наружу, при этом мембрана содержит между внутренней поверхностью и наружной
10 поверхностью опорный слой с губчатой микропористой структурой с открытыми порами и прилегающий к этому опорному слою на наружной поверхности разделительный слой с более плотной структурой, при этом опорный слой свободен от макрополостей, и поры в опорном слое являются в среднем по существу изотропными, при этом способ содержит по меньшей мере этапы:

15 а) приготовления гомогенного раствора полимерного компонента, состоящего из поли(4-метил-1-пентена), в системе растворителей, содержащей компонент А и компонент В, которые являются жидкими и смешивающимися друг с другом при температуре растворения, при этом используемая смесь полимерного компонента и компонентов А и В имеет критическую температуру расслоения и температуру
20 затвердевания, а также имеет область несмешиваемости в жидком агрегатном состоянии ниже критической температуры расслоения, при этом в качестве компонента А выбран сильный растворитель для полимерного компонента, для которого температура расслоения раствора 25 вес. % полимерного компонента в данном растворителе на по меньшей мере 10% ниже температуры плавления чистого полимерного компонента,
25 при этом температура расслоения и температура плавления измерены в °С, и компонент В повышает температуру расслоения раствора, состоящего из полимерного компонента и компонента А, при этом компонент В представляет собой слабый нерастворитель для полимерного компонента, который не растворяет полимерный компонент с образованием гомогенного раствора при нагревании до температуры кипения
30 компонента В, и для которого температура расслоения системы, состоящей из 25 вес. % полимерного компонента, 10 вес. % слабого нерастворителя и 65 вес. % компонента А, используемого в качестве растворителя, не более чем на 10% выше температуры расслоения системы, состоящей из 25 вес. % полимерного компонента и 75 вес. % компонента А, при этом температуры измерены в °С,

35 б) придания раствору формы полого волокна с наружной и внутренней поверхностями в экструзионной головке, имеющей температуру выше критической температуры расслоения,

с) охлаждения полого волокна с использованием жидкой охлаждающей среды, имеющей входную поверхность, при этом охлаждающая среда не растворяет
40 полимерный компонент или не вступает с ним в химическую реакцию при температурах вплоть до температуры экструзионной головки, и выдерживается до температуры охлаждения ниже температуры затвердевания, при этом охлаждающая среда при температуре охлаждения представляет собой гомогенную, однофазную жидкость, и охлаждение осуществляют с такой скоростью, что происходит термодинамически
45 неравновесное разделение на две жидкие фазы: фазу с высоким содержанием полимера и фазу с низким содержанием полимера, а затем, когда температура падает ниже температуры затвердевания, происходит затвердевание фазы с высоким содержанием полимера,

d) возможного удаления компонентов А и В из полого волокна,

и характеризуется тем, что концентрация полимерного компонента в гомогенном растворе находится в диапазоне 42,5-45,8 вес. %, и концентрация системы растворителей находится в диапазоне 57,5-54,2 вес. %, и при этом полое волокно, выходящее из
5 экструзионной головки, перед попаданием в охлаждающую среду проходит через зазор между выходной поверхностью экструзионной головки и поверхностью охлаждающей среды, при этом указанный зазор имеет длину в диапазоне 5-30 мм.

Было обнаружено, что для получения поволоконной мембраны с требуемыми сбалансированными свойствами в отношении проницаемости для O_2 и CO_2 с одной
10 стороны и средств для ингаляционного наркоза с другой стороны, в способе согласно изобретению является существенной регулировка концентрации полимерного компонента в гомогенном растворе в чрезвычайно узком диапазоне 42,5-45,8 вес. %. В дополнение, для получения разделительного слоя, имеющего требуемые свойства, необходимо прохождение полого волокна, выходящего из экструзионной головки,
15 через зазор перед попаданием в охлаждающую среду. В способе согласно изобретению зазор между экструзионной головкой и входной поверхностью охлаждающей среды может иметь длину в диапазоне 5-30 мм. Посредством регулировки длины зазора в требуемом диапазоне получают поволоконные мембраны с достаточно плотными разделительными слоями, и, в то же время, разделительный слой по-прежнему является
20 достаточно проницаемым для CO_2 .

Способ согласно изобретению основан на процессе термоиндуцированного разделения фаз с разделением на две жидкие фазы. Согласно изобретению, полимерный компонент и компоненты А и В образуют двухкомпонентную систему, в жидком
25 агрегатном состоянии имеющую диапазон, в котором эта система присутствует в виде гомогенного раствора, и диапазон, в котором она проявляет область несмешиваемости. При охлаждении такой смеси из диапазона, в котором она присутствует в виде гомогенного раствора, ниже критической температуры расслоения или температуры разделения фаз, сначала происходит расслоение на две жидкости, или разделение на
30 две жидкие фазы: одну - с высоким содержанием полимера, и другую - с низким содержанием полимера. При дальнейшем охлаждении ниже температуры затвердевания фаза с высоким содержанием полимера затвердевает с образованием трехмерной структуры мембраны. Поэтому скорость охлаждения оказывает существенное влияние на образующуюся пористую структуру. Если скорость охлаждения является достаточно
35 высокой для того чтобы разделение на две жидкие фазы не могло происходить в термодинамически равновесных условиях, но, вместо этого, происходило в термодинамически неравновесных условиях и, с другой стороны, по-прежнему относительно медленно, разделение на две жидкие фазы происходит приблизительно
40 одновременно с образованием большого количества капель жидкости, имеющих по существу одинаковый размер. Тогда получаемый в результате полимерный объект имеет губчатую, ячеистую микроструктуру с открытыми порами. Если скорость охлаждения является значительно более высокой, полимер затвердевает до того, как может образоваться большая часть капель жидкости. В этом случае образуются микроструктуры сетчатого типа. Многие такие губчатые микропористые структуры,
45 образующиеся в процессах с термоиндуцированным разделением на две жидкие фазы, подробно описаны в документе US 4519909, на описание которого в явном виде дается ссылка, и изображены, например, в R.E. Resting, «Synthetic Polymeric Membranes», John Wiley & Sons, 1985, pp. 261-264.

Используемые комбинации полимерного компонента, компонента А и компонента

В, где компоненты А и В совместно образуют систему растворителей, должны быть совместно преобразуемыми в единую гомогенную жидкую фазу и иметь критическую температуру расслоения, ниже которой происходит разделение на две жидкие фазы. Эта температура, однако, является более высокой, чем температура расслоения раствора, содержащего такую же долю полимера, но лишь компонент А в качестве смеси растворителей. В системах полимер/компонент А с областью несмешиваемости в жидком агрегатном состоянии добавление компонента В, таким образом, повышает критическую температуру расслоения. Добавление компонента В делает возможным избирательное управление размером и объемом пор в получаемых пористых структурах.

В качестве компонента А следует использовать компоненты, являющиеся растворителями для полимерного компонента, и в которых при нагревании не более чем до температуры кипения данного компонента указанный полимерный компонент полностью растворяется с образованием гомогенного раствора. Согласно изобретению, в качестве компонента А должен использоваться растворитель, для которого температура расслоения раствора 25 вес. % полимерного компонента в данном растворителе на по меньшей мере 10% ниже температуры плавления чистого компонента, состоящего из по меньшей мере одного полимера, при этом температура расслоения и температура плавления измерены в °С. В пределах объема настоящего изобретения такой растворитель называется сильным растворителем.

Температуру расслоения, или разделения фаз, можно определить простым образом путем первоначального приготовления гомогенного раствора полимерного компонента в растворителе, подлежащем исследованию, а затем нагревания данного раствора до температуры приблизительно на 20°С выше температуры растворения. Для получения достаточной гомогенности, данный раствор перемешивают и выдерживают при этой температуре в течение приблизительно 0,5 часов. Затем раствор перемешивают и охлаждают со скоростью 1°С/мин. Температуру разделения фаз определяют как температуру, при которой становится заметным помутнение. При дальнейшем охлаждении фаза с высоким содержанием полимера затвердевает при температуре затвердевания.

В качестве компонента В согласно изобретению выбирают компонент, являющийся слабым нерастворителем для полимерного компонента. Под нерастворителем для полимерного компонента следует понимать компонент, не растворяющий полимерный компонент в концентрации 1 вес. % в нерастворителе с образованием гомогенного раствора при нагревании не более чем до температуры кипения этого нерастворителя. В пределах объема настоящего изобретения силу нерастворителя оценивают на основе разности между температурой расслоения системы, состоящей из полимерного компонента и сильного растворителя, и температурой расслоения соответствующей системы, содержащей в качестве системы растворителей тот же растворитель и 10 вес. % нерастворителя, подлежащего исследованию. Концентрация полимера в каждом случае составляет 25 вес. %. Тогда под слабым нерастворителем следует понимать нерастворитель, приводящий к повышению температуры расслоения на не более чем 8% относительно температуры расслоения соответствующей системы, состоящей только из растворителя и полимера, при этом температуры измерены в °С. Сильный нерастворитель по определению представляет собой нерастворитель, приводящий к повышению температуры расслоения на по меньшей мере 10%.

Компонент А также может быть смешан с одной или более жидкостями, в частности другими растворителями. Компонент В также может быть использован в виде смеси с одним или более другими компонентами, в частности дополнительными

нерастворителями. В результате, в рамках контекста настоящего изобретения, компонент А следует понимать не только как один компонент, но также как смесь разных растворителей, например двух сильных растворителей или сильного растворителя со слабым, до тех пор, пока сохраняется общее действие сильного растворителя.

5 Аналогично, компонент В также следует понимать как смесь разных нерастворителей, например нескольких слабых нерастворителей, до тех пор, пока сохраняется общее действие слабого нерастворителя.

Долю полимера, необходимую для изготовления мембраны, и соотношение компонента А и компонента В в системе растворителей можно определить путем
10 создания фазовых диаграмм в простых экспериментах. Эти фазовые диаграммы могут быть разработаны с использованием таких известных способов, как описанные в С.А. Smolders, J.J. van Aartsen, A. Steenberg, Kolloid-Z. und Z. Polymere, 243 (1971), pp. 14-20. Как правило, для данного растворителя А, доля компонента В, т.е. слабого нерастворителя, в смеси полимерного компонента, компонента А и компонента В
15 зависит от силы нерастворителя, т.е. компонента В. Предпочтительно, доля компонента В в системе растворителей составляет 1-45 вес. %.

В способе согласно изобретению полимерным компонентом является поли(4-метил-1-пентен). Было обнаружено, что поли(4-метил-1-пентен) обладает высокими коэффициентами пропускающей способности в отношении O_2 и CO_2 и, таким образом,
20 с использованием данного полимера можно реализовать высокие скорости переноса газов или проницаемости с одновременным сохранением благоприятных механических свойств мембран.

Для компонентов А и В, совместно образующих систему растворителей, следует использовать компоненты, удовлетворяющие поставленным условиям. Для способа
25 согласно настоящему изобретению компонент А предпочтительно представляет собой диоктиладипат, изопропилмирилат, дифениловый эфир, дибензиловый эфир или их смеси. Было показано, что преимущественными для компонента В являются триацетат глицерина, диэтилфталат, касторовое масло, N,N-бис(2-гидроксиэтил)талловый амин, соевое масло или их смеси. Особенно хорошие результаты получаются при
30 использовании в качестве компонента В триацетата глицерина. В особенно предпочтительном воплощении способа система растворителей содержит смесь диоктиладипата, триацетата глицерина и касторового масла. Мембраны, изготовленные из данной системы растворителей, с одной стороны, демонстрируют требуемые характеристики в том, что касается скоростей переноса газов (проницаемости) и
35 селективности, а также проявляют хорошие механические свойства.

Доля полимера в растворе должна быть задана в узком диапазоне 42,5-45,8 вес. %, а доля системы растворителей, состоящей из компонентов А и В - в диапазоне 57,5-54,2 вес. %. Доля полимера предпочтительно составляет 43-45,5 вес. %, и доля компонентов А и В составляет 57-54,5 вес. %. При необходимости в качестве добавок к полимерному
40 компоненту, компонентам А и В или раствору полимера могут использоваться дополнительные вещества, такие как антиоксиданты, зародышеобразователи, наполнители и аналогичные вещества.

Для получения полволоконной мембраны, раствору полимера, образованному из полимерного компонента и системы растворителей, придают форму с использованием
45 подходящих экструзионных головок. Могут быть использованы традиционные головки для экструзии полого волокна.

В способе изготовления полволоконных мембран согласно настоящему изобретению раствор полимера экструзируют через кольцевой зазор головки для экструзии полого

волокон с образованием полого волокна. Через центральное отверстие головки для
экструзии полого волокна дозируется текучее вещество, действующее в качестве
внутреннего наполнителя для придания формы и устойчивости полости поволоконной
5 мембраны. Экструдированное полое волокно, выходящее из головки для экструзии
полого волокна на выходной поверхности экструзионной головки, таким образом,
характеризуется поверхностью, обращенной к полости, внутренней поверхностью, и
поверхностью, обращенной в сторону от полости, при этом внешняя поверхность
отделена от внутренней поверхности стенкой полого волокна.

Используемый внутренний наполнитель может находиться в газообразной или
10 жидкой форме. При использовании жидкости в качестве внутреннего наполнителя,
должна быть выбрана жидкость, по существу не растворяющая полимерный компонент
в формованном растворе полимера при температуре ниже критической температуры
расслоения раствора полимера. Для получения структуры с открытыми порами на
внутренней поверхности предпочтительно используются внутренние наполнители,
15 представляющие собой растворители для по меньшей мере одного используемого
полимера, при этом должно быть соблюдено вышеупомянутое условие, и/или
температуры внутреннего наполнителя задают так, чтобы они находились вблизи
температуры раствора полимера. Внутренний наполнитель может являться
смешиваемым с системой растворителей. Предпочтительно, внутренний наполнитель
20 является газообразным; он может представлять собой воздух, парообразное вещество
или, предпочтительно, азот или другие инертные газы.

После формования полое волокно охлаждают с использованием жидкой
охлаждающей среды так, что в полом волокне, т.е. в формованном растворе полимера,
происходит термодинамически неравновесное разделение на две жидкие фазы, и
25 полимерная структура затем затвердевает и застывает. В данном способе жидкая
охлаждающая среда выдерживается при температуре ниже температуры затвердевания.
Согласно изобретению, для получения требуемой цельной асимметричной мембраны
с разделительным слоем охлаждающая среда должна представлять собой среду, которая
не растворяет полимерный компонент и не вступает в химическую реакцию с ним даже
30 тогда, когда среда нагрета до температуры экструзионной головки. Использование
такой охлаждающей среды является решающим для образования разделительного слоя.
Данное требование, накладываемое на охлаждающую среду, исключает, например,
использование в качестве охлаждающей среды смеси компонентов А и В, используемых
в качестве системы растворителей. Несмотря на то, что такая система не будет
35 растворять полимерный компонент при температуре охлаждения, полимерный
компонент образует гомогенный раствор при температуре экструзионной головки, как
было указано ранее.

В способе согласно изобретению выходная поверхность экструзионной головки и
поверхность охлаждающей среды разделены в пространстве зазором, через который
40 экструдированное полое волокно проходит перед вхождением в контакт с жидкой
охлаждающей средой, и который может иметь длину в диапазоне 5-30 мм. В
предпочтительном воплощении способа согласно настоящему изобретению зазор
может иметь длину в диапазоне 15-25 мм. Как упоминалось выше, для того чтобы
разделительный слой имел требуемые характеристики, решающим для
45 экструдированного полого волокна является его прохождение через зазор между
выходной поверхностью головки для экструзии полого волокна и входной поверхностью
жидкой охлаждающей среды. Зазор предпочтительно может представлять собой
воздушный зазор, который может быть по меньшей мере частично нагрет на верхнем

конце головкой для экструзии полого волокна. Предполагается, что образование разделительного слоя на наружной поверхности полого волокна начинается уже в зазоре между экструзионной головкой и поверхностью охлаждающей среды. Только в случае перемещения полого волокна через зазор, имеющий длину в диапазоне 5-30 мм, и предпочтительно, в диапазоне 15-25 мм, после охлаждения получается

половолоконная мембрана, содержащая достаточно плотный разделительный слой. Жидкость, используемая в качестве охлаждающей среды, предпочтительно представляет собой нерастворитель для полимерного компонента, т.е. она не растворяет полимерный компонент с образованием гомогенного раствора при нагревании не более чем до температуры кипения охлаждающей среды. Жидкость, используемая в качестве охлаждающей среды, может также содержать компонент или также может представлять собой смесь разных нерастворителей, поскольку она в целом не растворяет полимерный компонент. В данном случае сделано наблюдение, что степень нерастворяющего характера охлаждающей среды влияет на герметичность образующегося

разделительного слоя. Поэтому в особенно предпочтительном воплощении способа согласно изобретению в качестве охлаждающей среды используется жидкость, представляющая собой сильный нерастворитель для полимерного компонента. Что касается определений нерастворителя и сильного нерастворителя, следует обратиться к предшествующему обсуждению в связи с компонентом В. Предпочтительно, охлаждающая среда при температуре охлаждения представляет собой гомогенную, однофазную жидкость. Это обеспечивает получение мембран с особо гомогенными структурами поверхностей. Жидкая охлаждающая среда может представлять собой жидкость, смешивающуюся с системой растворителей с образованием гомогенного раствора, или жидкость, не растворяющую компоненты, образующие систему растворителей.

Для начала термодинамически неравновесного разделения на две жидкие фазы, температура охлаждающей среды должна быть значительно ниже критической температуры расслоения, или температуры разделения фаз, используемого раствора полимера и, более того, ниже температуры затвердевания для затвердевания фазы с высоким содержанием полимера. В данном случае образованию разделительного слоя способствует максимально возможная разность между температурой расслоения и температурой охлаждающей среды. Охлаждающая среда предпочтительно имеет температуру на по меньшей мере 100°C ниже температуры разделения фаз, и в особенности температуру на по меньшей мере 150°C ниже температуры разделения фаз. Особенно преимущественно, температура охлаждающей среды в данном случае составляет менее 50°C. В отдельных случаях может требоваться охлаждение до температур ниже температуры окружающей среды. Также возможно охлаждение в несколько этапов.

Жидкая охлаждающая среда предпочтительно находится в стволе или трубке для формования, через которую формуемый объект проходит в целях охлаждения. Охлаждающая среда и формуемый объект обычно подаются через ствол или трубку для формования в одном направлении. Формуемый объект и охлаждающая среда могут подаваться через трубку для формования с равными или разными линейными скоростями, при этом, в зависимости от требований, более высокую линейную скорость может иметь либо формуемый объект, либо охлаждающая среда. Варианты данного способа описаны, например, в документах US 4564488 или US 4666607.

После охлаждения и застывания полимерной структуры компоненты А и В обычно удаляют из полученной таким образом структуры мембраны. Удаление может быть

выполнено, например, при помощи экстракции. Предпочтительно, используются экстрагирующие реагенты, которые не растворяют полимер или полимеры, но являются смешивающимися с компонентами А и В. Для удаления экстрагирующего агента из мембраны, может потребоваться последующее высушивание при повышенных температурах. Подходящими экстрагирующими реагентами являются ацетон, метанол, этанол и, предпочтительно, изопропанол.

Ниже изобретение будет более подробно описано со ссылкой на нижеследующие примеры и фигуры.

Для характеристики полученных мембран использовали нижеследующие способы. Определение объемной пористости:

Образец, содержащий по меньшей мере 0,5 г вещества мембраны, подлежащей исследованию, взвешивают в сухом состоянии. Образец мембраны затем помещают на 24 ч в жидкость, которая смачивает мембрану, но не вызывает ее набухание, для того чтобы эта жидкость проникла во все поры. Это может быть определено визуально по тому, что образец мембраны перешел из непрозрачного в стекловидное, прозрачное состояние. Образец мембраны затем извлекают из жидкости, жидкость, удерживающуюся на образце, удаляют путем центрифугирования при приблизительно 1800 g, и определяют массу полученной таким образом влажной, т.е. наполненной жидкостью, мембраны.

Объемную пористость в % определяют в соответствии с нижеследующей формулой б):

$$\text{Объемная пористость [\%]} = 100 \cdot \frac{(m_{\text{wet}} - m_{\text{dry}})/\rho_{\text{liq.}}}{(m_{\text{wet}} - m_{\text{dry}})/\rho_{\text{liq.}} + m_{\text{dry}}/\rho_{\text{polymer}}} \quad (6)$$

где

m_{wet} - вес влажного, наполненного жидкостью образца мембраны

m_{dry} - вес сухого образца мембраны

$\rho_{\text{liq.}}$ - плотность используемой жидкости

ρ_{polymer} - плотность полимера мембраны

Определение проницаемости и селективности:

Газы и смеси газов:

Для определения проницаемости и селективности мембраны использовали следующие газы и смеси газов.

В качестве газа-носителя в экспериментах с тройной смесью газов и для калибровки масс-спектрометра использовали сертифицированную смесь 5% CO₂, взвешенного в O₂. Для калибровки масс-спектрометра также использовали сертифицированную калибровочную смесь газов He, O₂ и N₂. Используемые газы и смеси газов приведены в Таблице 1.

Таблица 1

Газ	Технические параметры	Поставщик
5 CO ₂	фармацевтическая степень чистоты (фармакопея США), чистота 99,5 %, DIN: 02014459	Praxair, Миссиссога, Онтарио, Канада
O ₂	фармацевтическая степень чистоты (фармакопея США), чистота 99,99 %, DIN: 02014408	Praxair, Миссиссога, Онтарио, Канада
10 N ₂		Air Liquide, Дартмут, Новая Шотландия, Канада
5 % CO ₂ , взвешенного в O ₂	фармацевтическая степень чистоты (фармакопея США), чистота 99,5 %, DIN: 02014432	Praxair, Миссиссога, Онтарио, Канада
15 He, O ₂ и N ₂	SPG-3MX0021714	Air Liquide, Дартмут, Новая Шотландия, Канада

Севофлуран (Abbvie, Норт-Чикаго, Иллинойс, США), десфлуран и изофлуран (оба - от Baxter Corporation, Дирфилд, Иллинойс, США) вводили при помощи испарителей для ингаляционного наркоза (Draeger, Любек, Германия). Устройство для определения

20 проницаемости собирали с использованием 1/4-дюймовых пластмассовых штуцеров Legris вакуумного класса из PTFE и 1/4-дюймовых полиэтиленовых трубок, а также 1/8-дюймовых трубок и штуцеров TruWave для линии пермеата и места отбора пробы для масс-спектрометра.

Масс-спектрометр

25 Концентрации газов или составы газов для определения проницаемости и селективности измеряли с использованием масс-спектрометра. Для измерения состава подаваемых газов, потоков ретентата, а также потоков пермеата в испытаниях смесей газов использовали квадрупольный масс-спектрометр (Omnistar, модель PTM81217131, Pfeiffer Vacuum, Аслар, Германия). Управление масс-спектрометром осуществляли при

30 помощи программного обеспечения Quadera (v4.50.004) от Pfeiffer Vacuum. Управление работой масс-спектрометра, анализом, отображением и сохранением данных осуществляли при помощи программного обеспечения Quadera. Для достижения более высокого разрешения и обеспечения точной детекции при низких концентрациях, действия осуществляли с использованием детектирования ионов при помощи вторичного

35 электронного умножителя (SEM). Для всех экспериментов использовали одинаковые режимы работы (напряжение SEM - 910 В, ионный ток - $5,1^{-09}$ А, спектральное разрешение - 50, и выдержка - 1 с).

Масс-спектрометр калибровали для определения удельной концентрации в соответствии с рекомендованной Pfeiffer Vacuum процедурой калибровки. Для

40 исключения собственного сдвига измеренного сигнала SEM, выполняли калибровку сдвига. Затем, для настройки шкалы масс с целью корректировки измеряемого значения каждой представляющей интерес массы до целочисленного значения, проводили калибровку для корректировки шкалы масс. Затем, для идентификации каких-либо

45 максимумов масс-спектров остаточных газов, не связанных с измеряемыми газами, выполняли калибровку для определения фона. Фоновые спектры, полученные в результате данной калибровки, вычитали из результатов последующих измерений. Завершающей калибровкой являлась калибровка, специфичная для газов, при этом при помощи данной калибровки, специфичной для газов, которая влечет за собой

соотнесение соединений с максимумами масс-спектра, максимумы ионов переводятся в значения концентрации. Затем с использованием сертифицированных калибровочных смесей газов строили библиотеку коэффициентов калибровки. Калибровку масс-спектрометра поддерживали на протяжении всего экспериментального испытания.

5 Смеси для калибровки средств для ингаляционного наркоза смешивали путем ручного введения определенного количества жидкого севофлурана, десфлурана или изофлурана в шприц, заполненный кислородом, и его встряхивания для испарения жидкости. Состав вычисляли с использованием свойств соединений и закона идеального газа. Эту смесь затем использовали для калибровки масс-спектрометра. Затем при помощи
10 откалиброванного устройства определяли концентрации, доставляемые испарителями.

Определение характеристик проницаемости

Характеристики проницаемости мембран в модулях измеряли с использованием варианта способа при постоянном давлении и переменном объеме.

На фиг. 1 приведено схематическое изображение экспериментальной системы.

15 Управление скоростью потока подаваемого газа осуществляли с использованием игольчатого клапана, скорость потока измеряли с использованием расхода со стеклянной трубкой (Scott Specialty Gases, Пламстидфилл, Пенсильвания, США), и давление подачи - с использованием аналогового манометра (Speidel Keller, Юнгинген, Германия, точность: ± 5 мм.рт.ст. или $\sim 6,67$ мбар), соединенного с выходным потоком
20 из полости. Для каждого эксперимента давление подачи на стороне полости поддерживали на постоянном уровне 1,2 бар. На стороне оболочки давление пермеата являлось атмосферным. Один порт на стороне оболочки модуля закупоривали, а другой порт при помощи трехходового клапана направляли либо в горизонтально установленную модифицированную пипетку (Fischer Scientific, общий объем 5 мл) для
25 измерения скорости потока, либо в масс-спектрометр - для определения концентрации.

Для измерения скорости потока пипетку перед каждым испытанием наполняли водой, и выполняли измерения времени с интервалами по 0,5 мл по мере замещения воды проникающим газом. Сразу же после измерения объемной скорости потока пермеат подавали в порт ввода пробы масс-спектрометра, состав газа измеряли только
30 для экспериментов со смешанными газами. Концентрации подаваемых газов измеряли, когда оба порта на стороне оболочки были закупорены. Измеряли состав газов из порта для ретентата модуля. Перед каждым испытанием систему продували кислородом.

Измерения проницаемости чистых газов

Проницаемость мембран в отношении чистых газов определяли для чистого диоксида углерода (CO_2), кислорода (O_2) и азота (N_2), подаваемых под давлением 1,2 бар. После стабилизации концентрации газов линию пермеата соединяли с системой пипетки. Затем измеряли четыре показания времени для каждых 0,5 мл по мере замещения пермеата водой. Эти показания усредняли и оценивали для одного испытания. Для каждого модуля и каждого набора режимов работы выполняли по меньшей мере три испытания.
40 Для каждого модуля и каждого набора режимов работы выполняли по меньшей мере три испытания. Проницаемость в отношении чистых газов вычисляли в соответствии с уравнением 7:

$$45 \quad K_i^P = \frac{Q}{A(p_f - p_p)} \quad (7)$$

где Q - молярная скорость потока пермеата (моль/ч), p_f - абсолютное давление подачи (бар), p_p - абсолютное давление пермеата (бар), и A - внутренняя активная площадь

мембраны (m^2). Проницаемость сообщается в единицах моль/ч/м²/бар. Селективность (α_{ij}^P) для чистых газов вычисляли исходя из отношения средней проницаемости в отношении двух чистых газов i и j по уравнению 8:

$$\alpha_{ij}^P = \frac{K_i^P}{K_j^P} \quad (8)$$

где K_i^P и K_j^P - проницаемости в отношении чистых газов для компонентов i и j , соответственно.

Измерения проницаемости в отношении смешанных газов

Процедура для измерения проницаемости в отношении смешанных газов аналогична таковой для системы чистых газов, однако она также требует измерений концентраций пермеата. Составы подаваемой смеси и ретентата определяли так же, как описано выше. В дополнение, после измерений скорости потока пермеат направляли в масс-спектрометр для определения состава пермеата.

Концентрации паров средств для ингаляционного наркоза для экспериментов выбирали вблизи их минимальной альвеолярной концентрации (Minimum Alveolar Concentration, MAC). MAC представляет собой меру действенности газа для ингаляционного наркоза и определяется как минимальная концентрация паров, необходимая для обездвиживания 50% пациентов. MAC для севофлурана, десфлурана и изофлурана определена как равная, соответственно, 2,13%, 6,0% и 1,13%.

Эксперименты для паров проводили при концентрациях паров на уровне MAC для каждого пара. Данную совокупность экспериментов выполняли в режиме работы, близком к клинически значимому, при комнатной температуре и низком давлении подачи (1,2 бар) с использованием севофлурана, изофлурана и десфлурана при их MAC, смешанных с 5% смеси газообразных диоксида углерода и кислорода для имитации выдоха во время применения ингаляционного наркоза. Использовали три модуля каждого типа мембраны и выполняли три прогона для каждого модуля, в сумме $n=9$ испытаний для севофлурана, изофлурана и десфлурана.

Испытания смесей газов заключались, в дополнение к измерению скорости потока, в мониторинге подачи, состава подаваемого газа, ретентата и пермеата при помощи масс-спектрометра. Проницаемости в отношении компонентов смесей газов вычисляли с использованием уравнения 9:

$$K_i^M = \frac{y_p Q}{A \Delta p_{i,ave}} \quad (9)$$

Для вычисления $\Delta p_{i,ave}$ использовали среднелогарифмическую движущую силу (уравнение 4). Селективность α_{ij}^M в смеси газов вычисляли с использованием проницаемости в отношении двух компонентов i и j в смеси газов по уравнению 10:

$$\alpha_{ij}^M = \frac{K_i^M}{K_j^M} \quad (10)$$

Примеры 1-3 и сравнительные примеры 1a, 1b, 2 и 3

В примерах 1-3 и сравнительных примерах 1a, 1b, 2 и 3 мембраны изготавливали в соответствии со следующей процедурой.

Поли(4-метил-1-пентен) (TPX DX845) в качестве полимерного компонента в атмосфере азота растворяли в таре с мешалкой при температуре 260°C в системе растворителей, состоящей из 70 вес. % диоксидадипата, 20 вес. % триацетата глицерина

и 10 вес. % касторового масла. Концентрации полимера и системы растворителей, использованные в примерах 1-3 и сравнительных примерах 1a, 1b, 2 и 3, приведены в таблице 2.

Полученный после дегазации прозрачный и гомогенный раствор подавали при помощи шестеренчатого насоса в головку для экструзии полого волокна с наружным диаметром кольцевого зазора 1,2 мм, нагретую до 248°C, и экструдировали с образованием полого волокна. В полость полого волокна через внутреннее отверстие головки для экструзии полого волокна дозировали азот. После прохождения воздушного отрезка длиной 24 мм полое волокно пропускали через трубку для формования длиной приблизительно 1 м, через которую тек служащий в качестве охлаждающей среды триацетат глицерина, выдержанный при комнатной температуре. Полое волокно, затвердевшее в результате процесса охлаждения в трубке для формования, вытягивали из трубки для формования со скоростью 72 м/мин, наматывали на катушку, после чего экстрагировали изопропанолом, а затем высушивали при приблизительно 120°C. Получали пололоволоконные мембраны с внутренним диаметром приблизительно 200 мкм и толщиной стенки приблизительно 90 мкм, для которых поры на внешней поверхности не наблюдались на изображении со сканирующего электронного микроскопа (SEM) даже при 60000-кратном увеличении. Внутренняя поверхность, обращенная к полости, имела сетчатую структуру с открытыми порами, имеющими приблизительно круглые отверстия. Губчатая микропористая опорная структура с открытыми порами покрыта разделительным слоем толщиной приблизительно 1,5-2,0 мкм.

Таблица 2

Мембрана		Сравн. прим. 1a	Сравн. прим. 1b	Прим. 1	Прим. 2	Прим. 3	Сравн. прим. 2	Сравн. прим. 3
Концентрация полимера	(вес. %)	46,0	46,0	45,8	45,5	45,0	42,5	41,0
Концентрация	(вес. %)	54,0	54,0	54,2	54,5	55,0	57,5	59,0

	системы растворителей								
5	Соотношение система растворителей/полимер		1,17	1,17	1,18	1,20	1,22	1,35	1,44
10	Толщина стенки волокна (мкм)		90	90	90	90	90	90	90
	Внутренний диаметр волокна (мкм)		200	200	200	200	200	200	200
15	Активная внутренняя площадь модуля (см ²)		24	26	26	26	26	26	26
20	Активная внешняя площадь модуля (см ²)		45	49	49	49	49	49	49
	Степень заполнения модуля %		20,00	20,06	20,06	20,06	20,06	20,06	20,06

С использованием мембран каждого примера и сравнительного примера изготавливали испытательные модули для испытания свойств мембран. С этой целью из мембраны каждого типа изготавливали, как минимум, три модуля путем расположения половолоконных мембран в цилиндрическом корпусе и герметизации концов половолоконных мембран в трубчатых оболочках, изготовленных из полиуретана. Полости половолоконных мембран находились в связи по текучей среде, соответственно, с впускным отверстием для подачи и выпускным отверстием для подачи. Пространство в модуле, окружающее половолоконные мембраны находилось в связи по текучей среде с выпускным отверстием для пермеата. Подробности в отношении мембранных модулей приведены в таблице 2.

Для мембран из каждого примера и сравнительного примера с использованием вышеописанных способов испытаний измеряли проницаемость в отношении CO₂, O₂ и N₂, коэффициент разделения газов $\alpha(\text{CO}_2/\text{N}_2)$ и селективность CO₂/средство для ингаляционного наркоза.

Проницаемости в отношении чистых газов для диоксида углерода (CO₂), кислорода (O₂) и азота (N₂) приведены в таблице 3 и показаны на фиг. 2. Свойством, представляющим наибольший интерес для предполагаемого применения, является проницаемость в отношении диоксида углерода. В дополнение, в таблице 2 представлены значения пропускающей способности трех газов для примеров и сравнительных примеров, при этом значения пропускающей способности вычислены на основе соответствующих проницаемостей путем умножения проницаемостей на толщину мембраны (толщина стенки мембраны = 90 мкм).

Таблица 3

	K_i (моль/м ² /бар/ч)			P_{ip} (10 ³ моль см/м ² /бар/ч)			Селективность α_{ij}			
	CO ₂	N ₂	O ₂	CO ₂	N ₂	O ₂	CO ₂ / O ₂	O ₂ /N ₂	CO ₂ / N ₂	
5	Пример 1	23,1	1,6	10,7	208	14	96	2,2	6,9	15,0
	Пример 2	32,3	3,0	12,3	291	27	111	2,6	4,2	10,9
10	Пример 3	31,8	2,7	14,9	286	24	134	2,1	5,7	12,1
	Сравнительный пример 1a	16,7	2,3	7,1	150	21	64	2,3	3,1	7,2
15	Сравнительный пример 1b	19,8	1,7	7,8	178	15	71	2,5	4,6	11,5
20	Сравнительный пример 2	88,6	10,1	36,4	797	91	328	2,4	3,6	8,8
25	Сравнительный пример 3	110,9	10,6	42,2	998	95	380	2,6	4,0	10,5

Для мембран из каждого примера и сравнительного примера выполняли эксперименты со смесями газов, т.е. эксперименты со смесями газов, содержащими или севофлуран (2,0 об. %), изофлуран (6,13 об. %), или десфлуран (1,13 об. %), взвешенными с 5 об. % CO₂ в O₂, и проницаемость K_{CO_2} (в моль/м²/бар/ч) в отношении CO₂ в этих смесях сравнивали с проницаемостью K_{CO_2} в отношении чистого CO₂, которая была определена в экспериментах с чистыми газами (см. выше). Полученные результаты приведены в таблице 4 и показаны на фиг. 3.

Таблица 4

	К _{CO2} (Чистый CO ₂)	К _{CO2} (CO ₂ /O ₂ / севофлуран)	К _{CO2} (CO ₂ /O ₂ / изофлуран)	К _{CO2} (CO ₂ /O ₂ / десфлуран)
Пример 1	23,1	15,8	----	----
Пример 2	32,3	33,1	11,4	25,2
Пример 3	31,8	23,9	10	40,5
Сравнительный пример 1а	16,7	10,4	5,3	10,1
Сравнительный пример 1б	19,8	18,4	7,6	16,6
Сравнительный пример 2	88,6	63,3	----	----
Сравнительный пример 3	110,9	86	----	----

В таблице 5 для полуволоконных мембран из примеров 1-3 и сравнительных примеров 1-3 приведена селективность к CO₂ относительно севофлурана, полученная из экспериментов со смесями газов, наряду с проницаемостью в отношении чистого CO₂. Достаточно высокие селективности CO₂/севофлуран приводят к хорошему удерживанию мембранами газов для ингаляционного наркоза, и в то же время для мембран из примеров 1-3 получены достаточно высокие проницаемости в отношении CO₂. На фиг. 4 приведена диаграмма селективности CO₂/севофлуран в зависимости от проницаемости в отношении чистого CO₂.

Таблица 5

	Соотношение системы растворителей и полимера	Проницаемость в отношении чистого CO ₂ (моль/м ² /бар/ч)	Селективность α _{ij} CO ₂ /севофлуран
Пример 1	1,18	23,1	1130
Пример 2	1,20	32,3	550
Пример 3	1,22	31,8	250
Сравнительный пример 1а	1,17	16,7	1450
Сравнительный Пример 2	1,35	88,6	86
Сравнительный Пример 3	1,44	110,9	93

На фиг. 5 приведен график селективности CO₂/севофлуран в зависимости от

проницаемости в отношении CO_2 для примеров и сравнительных примеров, приведенных в таблице 5.

Данная патентная заявка испрашивает приоритет европейской патентной заявки EP 16166434.7, поданной 21 апреля 2016 г., описание которой содержит пронумерованные страницы 1-45 и фигуры 1-10 на листах чертежей 1-6, и содержание которой полностью включается в данный документ посредством ссылки.

(57) Формула изобретения

1. Цельная асимметричная гидрофобная полуволоконная мембрана для удерживания средств для ингаляционного наркоза, при этом данная мембрана состоит, главным образом, из поли(4-метил-1-пентена) и содержит внутреннюю поверхность, обращенную к ее полости, и наружную поверхность, обращенную наружу, опорный слой с губчатой микропористой структурой с открытыми порами между внутренней поверхностью и наружной поверхностью и прилегающий к этому опорному слою на наружной поверхности разделительный слой с более плотной структурой, при этом опорный слой свободен от макрополостей и поры в опорном слое являются в среднем по существу изотропными, характеризующаяся тем, что

- разделительный слой имеет толщину в диапазоне 1,0-3,5 мкм, и
- при этом мембрана характеризуется проницаемостью в отношении CO_2 ,

составляющей 20-60 моль/(ч·м²·бар), коэффициентом $\alpha(\text{CO}_2/\text{N}_2)$ разделения газов по меньшей мере 5 и селективностью CO_2 /средство для ингаляционного наркоза по меньшей мере 150,

- и при этом мембрана характеризуется пористостью в диапазоне от более 35 об.% до менее 50 об.%.

2. Мембрана по п. 1, характеризующаяся тем, что структура мембраны резко меняется при переходе от разделительного к опорному слою.

3. Мембрана по п. 1 или 2, характеризующаяся тем, что разделительный слой имеет толщину от 1,0 мкм до 2,0 мкм.

4. Мембрана по одному или более из пп. 1-3, характеризующаяся тем, что имеет проницаемость в отношении CO_2 , составляющую 25-40 моль/(ч·м²·бар).

5. Мембрана по одному или более из пп. 1-4, характеризующаяся тем, что имеет проницаемость в отношении CO_2 , составляющую 25-40 моль/(ч·м²·бар), и проницаемость в отношении O_2 по меньшей мере 10 моль/(ч·м²·бар).

6. Мембрана по одному или более из пп. 1-5, характеризующаяся тем, что она имеет селективность CO_2 /средство для ингаляционного наркоза по меньшей мере 220.

7. Мембрана по одному или более из пп. 1-5, характеризующаяся тем, что она имеет селективность CO_2 /средство для ингаляционного наркоза по меньшей мере 400.

8. Мембрана по одному или более из пп. 1-5, характеризующаяся тем, что она имеет коэффициент разделения газов $\alpha(\text{CO}_2/\text{N}_2)$ по меньшей мере 8.

9. Способ получения цельной асимметричной гидрофобной полуволоконной мембраны по одному или более из пп. 1-8, включающий по меньшей мере этапы:

а) приготовления гомогенного раствора полимерного компонента, состоящего из поли(4-метил-1-пентена), в системе растворителей, содержащей компонент А и компонент В, которые являются жидкими и смешиваемыми друг с другом при температуре растворения, при этом используемая смесь полимерного компонента и

компонентов А и В характеризуется критической температурой расслоения и температурой затвердевания, а также имеет область несмешиваемости в жидком агрегатном состоянии ниже критической температуры расслоения, при этом в качестве компонента А выбран сильный растворитель для полимерного компонента, для которого температура расслоения раствора 25 вес.% полимерного компонента в данном растворителе по меньшей мере на 10 % ниже температуры плавления чистого полимерного компонента, при этом температуру расслоения и температуру плавления измеряют в °С, и компонент В повышает температуру расслоения раствора, состоящего из полимерного компонента и компонента А, при этом компонент В представляет собой слабый нерастворитель для полимерного компонента, который не растворяет полимерный компонент с образованием гомогенного раствора при нагревании до температуры кипения компонента В и для которого температура расслоения системы, состоящей из 25 вес.% полимерного компонента, 10 вес.% слабого нерастворителя и 65 вес.% компонента А, используемого в качестве растворителя, не более чем на 10 % выше температуры расслоения системы, состоящей из 25 вес.% полимерного компонента и 75 вес.% компонента А, при этом температуры измеряют в °С,

б) обеспечения формирования раствором полого волокна с наружной и внутренней поверхностями в экструзионной головке, содержащей выходную поверхность и характеризующейся температурой экструзионной головки выше критической температуры расслоения,

с) охлаждения полого волокна с использованием жидкой охлаждающей среды, имеющей входную поверхность, при этом охлаждающая среда не растворяет полимерный компонент или не вступает с ним в химическую реакцию при температурах вплоть до температуры экструзионной головки, и при этом ее выдерживают до температуры охлаждения ниже температуры затвердевания, при этом охлаждающая среда при температуре охлаждения представляет собой гомогенную, однофазную жидкость и охлаждение осуществляется с такой скоростью, что происходит термодинамически неравновесное разделение на две жидкие фазы: фазу с высоким содержанием полимера и фазу с низким содержанием полимера, а затем, когда температура падает ниже температуры затвердевания, происходит затвердевание фазы с высоким содержанием полимера,

д) возможного удаления компонентов А и В из полого волокна, характеризующегося тем, что концентрация полимерного компонента в гомогенном растворе находится в диапазоне 42,5-45,8 вес.% и концентрация системы растворителей находится в диапазоне 57,5-54,2 вес.%, и при этом полое волокно, выходящее из экструзионной головки, перед попаданием в охлаждающую среду проходит через зазор между выходной поверхностью экструзионной головки и поверхностью охлаждающей среды, при этом указанный зазор имеет длину в диапазоне 5-25 мм.

10. Способ по п. 9, характеризующийся тем, что охлаждающая среда представляет собой жидкость, являющуюся сильным нерастворителем для полимерного компонента, для которого температура расслоения системы, состоящей из 25 вес.% полимерного компонента, 10 вес.% сильного нерастворителя и 65 вес.% компонента А, используемого в качестве растворителя, по меньшей мере на 10 % выше температуры расслоения системы, состоящей из 25 вес.% полимерного компонента и 75 вес.% компонента А.

11. Способ по п. 9 или 10, характеризующийся тем, что концентрация полимерного компонента в гомогенном растворе находится в диапазоне 43-45,5 вес.% и концентрация системы растворителей находится в диапазоне 57-54,5 вес.%.

12. Способ по одному или более из пп. 9-11, характеризующийся тем, что в качестве

компонента А используют диоктиладипат, изопропилмиристат, дифениловый эфир, дибензиловый эфир или их смесь.

13. Способ по одному или более из пп. 9-12, характеризующийся тем, что в качестве компонента В используют триацетат глицерина, диэтилфталат, касторовое масло, N,N-
5 бис(2-гидроксиэтил)галловый амин, соевое масло или их смесь.

14. Способ по п. 12, характеризующийся тем, что в качестве компонента А используют диоктиладипат.

15. Применение мембраны по одному или более из пп. 1-8 в системе ингаляционного наркоза.

10

15

20

25

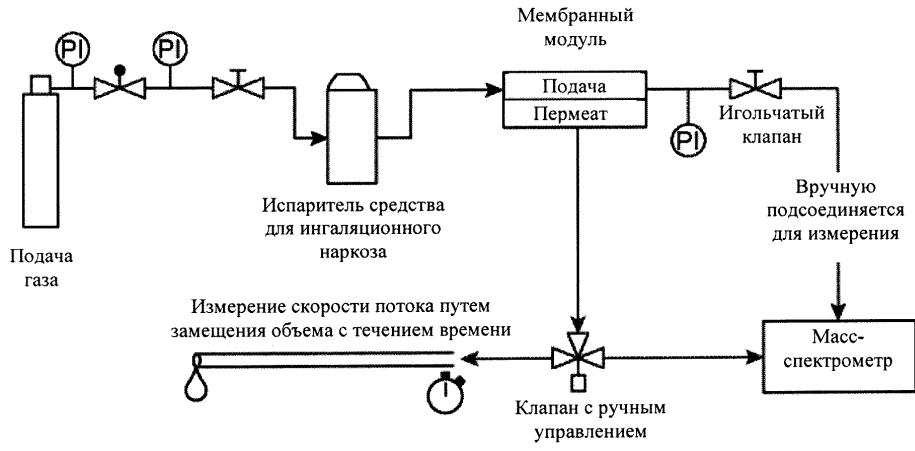
30

35

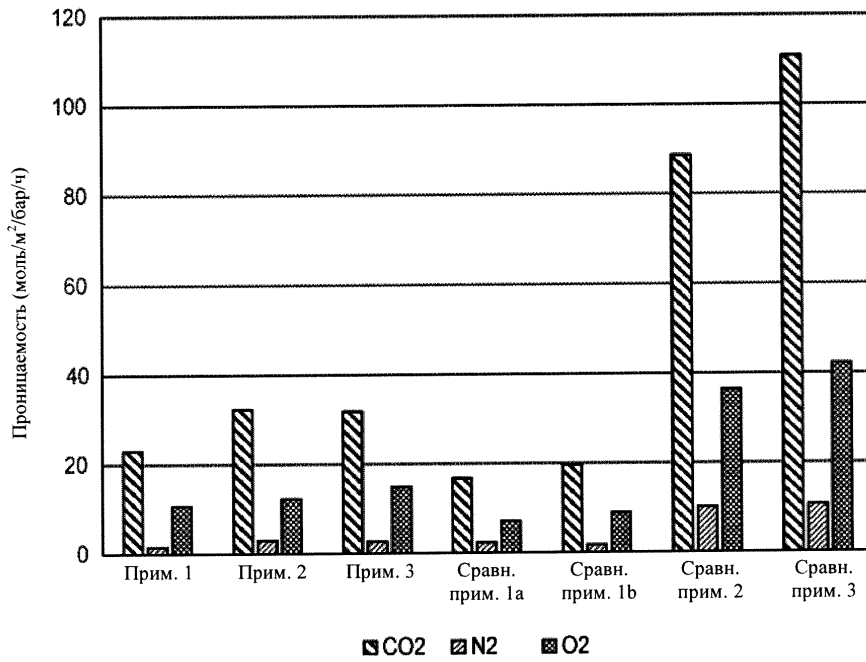
40

45

1/3

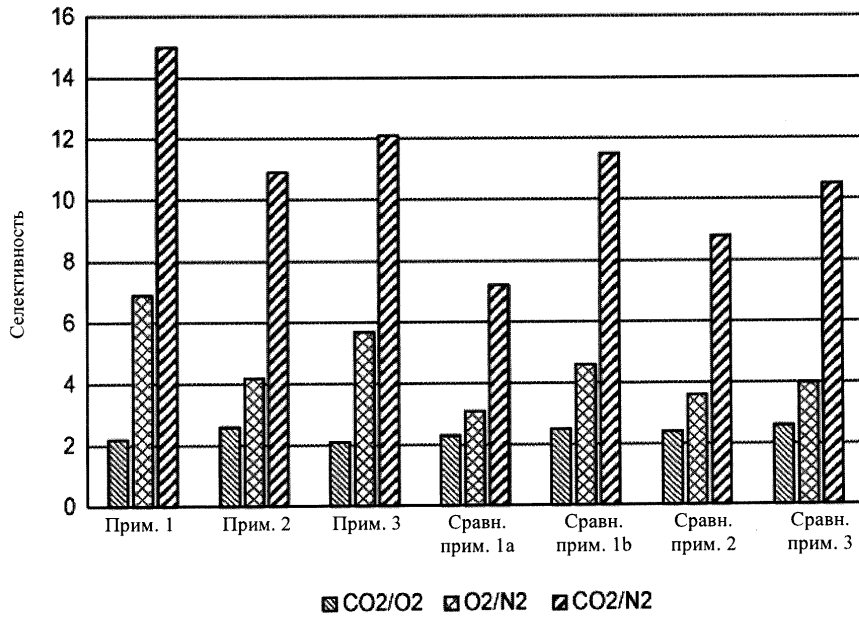


Фиг. 1

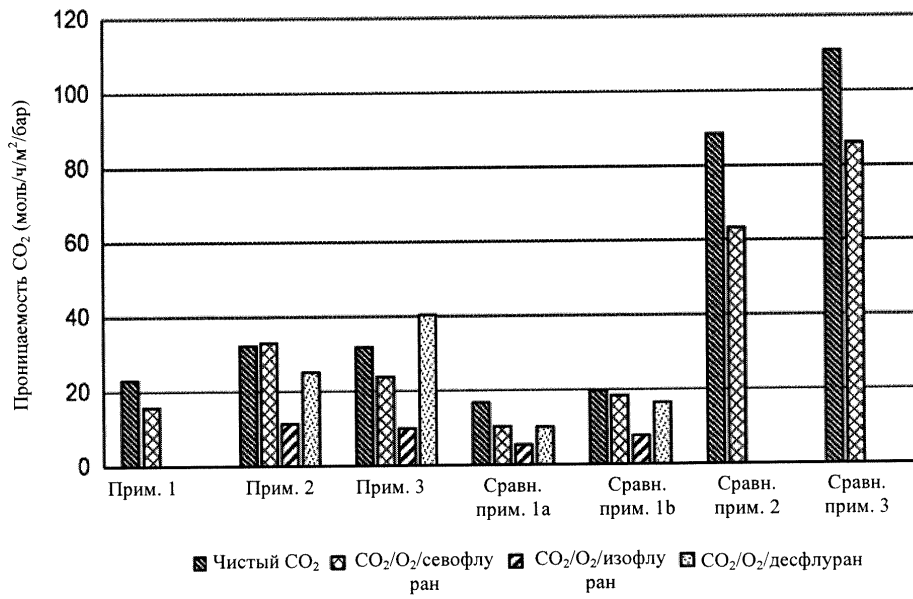


Фиг. 2

2/3

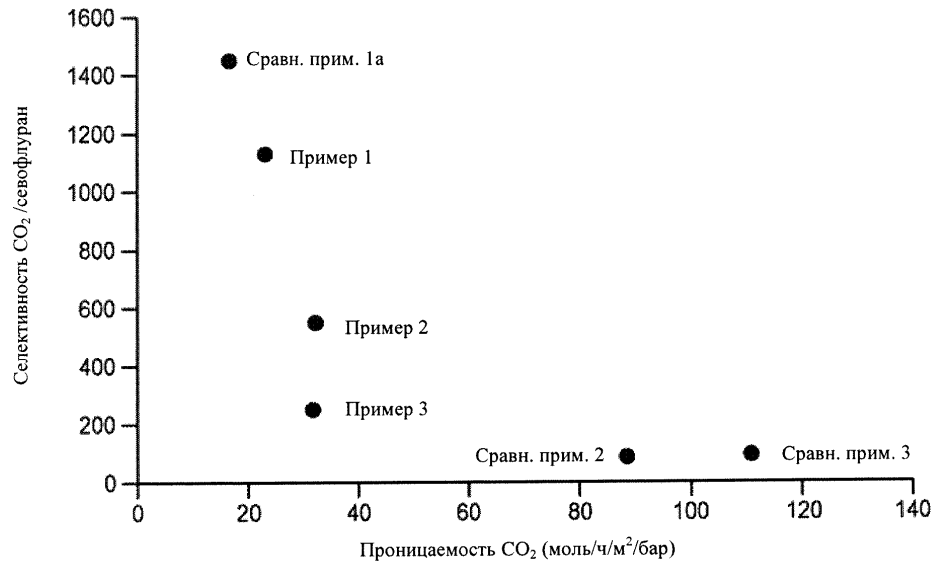


Фиг. 3



Фиг. 4

3/3



Фиг. 5