

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

220316 ✓
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
A 61 M 1/03



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 06 02 78
(21) (PV 705-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 11 02 77
(P 27 05 733.6 a P 27 05 735.8).
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 27 08 82

(45) Vydáno 15 11 85

(72)

Autor vynálezu HENNE WERNER dr., DÜNWEG GUSTAV, WUPPERTAL (NSR)

(73)

Majitel patentu AKZO NV, ARNHEM (Nizozemí)

(54) Dialyzační membrána pro hemodialýzu a způsob její výroby

1

2

Vynález se týká dialyzační membrány pro hemodialýzu a způsobu její výroby.

Podstata dialyzační membrány podle vynálezu spočívá v tom, že je tvořena alespoň dvěma na sebe uloženými a k sobě pevně lnoucími vrstvami.

Podstata způsobu výroby dialyzační membrány spočívá v tom, že se nejméně dva roztoky Schweizerova činidla vytlačují zvláknovací tryskou s alespoň dvěma od sebe oddělenými štěrbinami a proudy materiálu, vycházející z různých štěrbin se bezprostředně po výstupu z trysky vedou společně a po průchodu vzduchem se vedou tryskou s maximální 15- až 500násobnou vzdáleností štěrbin, do srážecí lázně.

Vynález se týká dialyzační membrány pro hemodialýzu a způsobu její výroby. Dialyzační membrána je v tomto případě regenerována botnáním ve Schweizerově činidle.

Dialyzační membrána pro umělé ledviny, z celulózy, regenerované svrchu uvedeným způsobem, má velký význam, protože při použití těchto membrán je možné dosáhnout výhodné dynamické permeability a permeability pro metabolity lidského organismu. Dialyzační membrány pro hemodialýzu se obvykle připravují s tloušťkou 5 až 100 μm , ale jsou známy i dialyzační membrány s tloušťkou menší než 5 mm.

U dialyzačních membrán, které se vyrábějí z celulózy srážením z roztoku celulózy a Schweizerova činidla vzniká nebezpečí, že budou obsahovat zeslabená místa a popřípadě štěrbin, protože nerozpuštěný podíl hydroxidu měďnatého a kysličníku křemičitého se při vysoké viskozitě roztoku celulózy dá jen velmi nesnadno oddělit. Částičky o velikosti 1 až 10 mm zůstávají v membráně a na těchto místech vzniká při použití membrány nebezpečí vzniku štěrbin. Takto vzniklé štěrbin jsou velkým nebezpečím pro nemocného a mohou vést k životu nebezpečným situacím.

Je také známo, že při použití dialyzačních membrán z regenerované celulózy v umělých ledvinách dochází velmi snadno k nežádoucímu srážení krve v případě, že nemocný nebyl předběžně medikamentózně ošetřen tak, aby k těmto příhodám nemohlo dojít. V DT OS 17 20 087 bylo již navrženo snížit nebezpečí zvýšené srážlivosti krve tak, že se polymerní materiál membrány uvede v reakci s alkalickou solí protisrážlivých látek s kationtovým zbytkem, jako je například heparin nebo heparoidní sloučeniny. Z alkylohalogenidů jsou pro tento způsob zpracování dialyzační membrány vhodné také halogenalkyldialkylaminy. Z velké řady možných polymerů je možno užít také celulózu, s výhodou acetat celulózy.

Bylo by velmi výhodné uplatnit toto zpracování také na celulóze, regenerované z roztoku Schweizerova činidla, přičemž by bylo možno celulózu modifikovat před regenerací a po regeneraci antitrombogenními látkami, čímž by bylo možno získat materiály, které však mají velmi malou pevnost a celou řadu netěsných míst. Při pokusu o provádění tohoto postupu byla pevnost membrány při použití ve vlhkém prostředí přibližně 0,1 kp/mm², což je na hranici pevnosti, která je požadována pro dialyzační membránu. Tento nedostatek je možno překonat tak, že se modifikuje pouze část celulózy, regenerované z roztoku Schweizerova činidla. Tímto způsobem je možno zvýšit pevnost membrány, dochází však k podstatnému poklesu antitrombogenního účinku.

Byly činěny pokusy omezit tvorbu netěsných míst v dialyzačních membránách naprosto přesnou kontrolou těchto membrán, tato kontrola je však velmi nákladná zejména

na na čas a mimoto nezajišťuje úplnou jistotu, že membrána taková místa neobsahuje.

Vynález si klade za úkol navrhnout dialyzační membránu, u níž by bylo odstraněno nebezpečí výskytu netěsných míst a štěrbin a u níž by bylo možno dosáhnout žádoucí modifikace membrány bez ovlivnění její pevnosti.

Podle vynálezu je tento úkol vyřešen tak, že membrána je tvořena alespoň dvěma na sebe uloženými a k sobě pevně lnoucími vrstvami.

U vrstvené dialyzační membrány se sice mohou ještě vyskytovat v jedné z vrstev nerozpuštěné částice, avšak tyto mohou maximálně perforovat vrstvu, v níž jsou uloženy. S výhodou je vrstva, přivrácená ke krevní straně, vytvořena slabší než ostatní vrstvy. Nevyskytuje se perforace procházející celou membránou. Tato by teoreticky mohla vzniknout pouze tehdy, jestliže se náhodně usadí nerozpuštěné částice ve všech vrstvách na přesně stejném místě. V praxi lze takovému případu zabránit dodatečně tím, že se při vytlačování částice vzájemně posunou, takže se nemohou usadit na tomtéž místě.

V mnoha případech je žádoucí používat pro ovlivnění dialyzačních vlastností, trombogenních vlastností a i z jiných důvodů, modifikované celulózy, například zesterifikované nebo etherifikované celulózy nebo jinak celulózu chemicky modifikovat. V takových případech není často nutné vyrobit celou stěnu membrány z modifikované celulózy. Proto může u vytvoření vynálezu sestávat dialyzační membrána, uspořádaná na krevní straně částečně z modifikované celulózy, tj. tato vrstva sestává ze směsi celulózy a modifikované celulózy.

Vynález umožňuje vyrobit dialyzační membránu pro hemodialýzu se sníženým trombogenním účinkem z regenerované celulózy, a sice takové, která je regenerována ze Schweizerova činidla — na níž jsou navázány antitrombogenní sloučeniny, která vykazuje vysokou mechanickou pevnost a jejíž dialyzační výkon při normální ultrafiltraci je při použití v umělých ledvinách velmi vysoký, a která přitom vykazuje maximální antitrombogenní účinek.

Takováto dialyzační membrána sestává z nejméně dvou vrstev celulózy, regenerované ze Schweizerova činidla, přičemž vrstva celulózy, uspořádaná na krevní straně je modifikovaná celulóza, která obsahuje příslušné chemicky vázané antitrombogenní účinné látky.

Takto sestavená dialyzační membrána má stejný antitrombogenní účinek jako dialyzační membrána, která sestává pouze z modifikované celulózy a obsahuje chemicky vázanou antitrombogenní účinnou látku. Mechanická pevnost dialyzační membrány podle vynálezu je ale oproti membráně z nemodifikované celulózy jen nepatrně snížena.

na, kdežto antitrombogenní účinek a dialyzační schopnost odpovídají požadavkům.

Tloušťka vrstev na straně přivrácené ke krevnímu proudu může být velmi nízká, je možno užít vrstvy o tloušťce 1 až 5 nm, aniž by došlo ke snížení antitrombogenního účinku. Protože membrána o tloušťce 5 nm z nemodifikované celulózy má dostatečnou pevnost, vyrábí se dialyzační membrána podle vynálezu s výhodou tak, že tloušťka vrstvy, přivrácené ke krevnímu proudu, tvoří 10 až 50 % celkové tloušťky stěny membrány.

Jako modifikovaná celulóza je výhodná zejména dialkylaminoalkylcelulóza a z tohoto typu celulózy diethylaminoethylcelulóza. Stupeň substituce celulózy se má pohybovat v rozmezí 0,1 až 3,0. Stupněm substituce se rozumí počet dialkylaminoskupin na jednu jednotku anhydridu glukózy v celulóze. Je možno užít také směs modifikované celulózy s čistou celulózou. Stupeň substituce této vrstvy je možno libovolně volit.

Pro použití v dialyzační membráně podle vynálezu je výhodným antitrombogenním prostředkem heparin. Heparin je vysoce sulfonovaný mukopolysacharid z D-glukózaminu a kyseliny D-glukonové a má molekulovou hmotnost 6000 až 20 000. Pro použití dialyzační membrány podle vynálezu jsou zvláště vhodné frakce s vysokou molekulovou hmotností. Z dalších antitrombogenních látek připadají v úvahu kyselina acetylosalicylová, dikumarol nebo fenylpropyl-4-hydroxykumarin.

Protože je heparin možno vázat na řadu polymerů, které by vyvolaly v organismu vznik trombózy, je možno jej užít ke snížení tohoto nebezpečí. Tento účinek je znám a byl popsán například v *Chemical and Engineering News* č. 15, str. 37.

Dialyzační membrána podle vynálezu může mít všechny běžné tvary, například ploché fólie, trubice nebo dutá vlákna.

Výhodným provedením dialyzační membrány podle vynálezu je trubice, jejíž průsvit je 100 až 250 mm při celkové tloušťce stěny 10 až 100 nm. Trubice, jejichž vnitřním prostorem je vedena krev jsou výhodnější než plocha fólie, protože jejich strana přivrácená ke krevnímu proudu je chráněna proti poškození a nepříznivým vlivům zevního prostředí.

Reakce modifikované vrstvy celulózy s antitrombogenním prostředkem na straně přivrácené ke krevnímu proudu se s výhodou provádí těsně před použitím, aby bylo možné snížit ztráty účinnosti uvedené látky v průběhu skladování dialyzační membrány. Těsně před použitím je výhodné provádět tuto modifikaci také proto, že je snadnější ji provést až po upevnění membrány do dialyzačního přístroje.

V poslední době se prosazují ve zvýšené míře umělé ledviny, u nichž je dialyzační membrána vytvořena z dutých vláken. Značně zmenšená velikost takovýchto dialyzátorů, která byla umožněna právě tím, že byla

použita dutá vlákna, otevírá možnosti vyrábět umělé ledviny, které by mohly obsluhovat sami pacienti.

Také dialyzační membrány podle vynálezu mohou být vytvořeny ve tvaru dutého vlákna. Průměr takovéhoho dutého vlákna činí 50 až 1000 μm při celkové tloušťce stěny 5 až 100 μm .

Jednotlivé vrstvy mohou přitom také činit jen 1 až 3 μm .

Předmětem vynálezu je rovněž způsob výroby dialyzační membrány.

Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se nejméně dva roztoky Schweizerova činidla vytlačují zvláknovací tryskou s alespoň dvěma od sebe oddělenými štěrbinami a proudy materiálu, vycházející z různých štěrbin se bezprostředně po výstupu z trysky vedou společně a po průchodu vzduchem se vedou tryskou s maximální 15- až 500násobnou vzdáleností štěrbin, do srážecí lázně. Koagulací, která nastává ve srážecí lázni, jsou uvedené proudy spolu pevně spojeny podle jednotlivé vrstvy. Počet Schweizerových činidel a štěrbin se řídí podle předvídaného čísla vrstev v membráně.

U plochých fólií a trubic, u nichž se používá poměrně velkých trysek je délka průchodu vzduchem s výhodou 15- až 50násobkem odstupe štěrbin trysky, kdežto v případě dutých vláken činí tato délka 150- až 500násobek odstupe štěrbin trysky. Tento odstup je možno měnit v širokém rozmezí, protože se tento odstup nastavuje podle potřeb jednotlivých zařízení.

Další zpracování takto získané membrány se provádí známým způsobem při použití Schweizerova činidla, přičemž je možné užít týchž srážecích a pracích lázní, jako při provádění známých postupů.

Tloušťku jednotlivých vrstev dialyzační membrány je možno volit nastavením štěrbin trysky, úpravou viskozity Schweizerova činidla a délkou vzdušné dráhy jednotlivých proudů, vycházejících z trysky.

Dialyzační membrána podle vynálezu, sestávající z několika vrstev, je schopna splnit nároky a ultrafiltraci, i pokud jde o clearance, který je v tomto případě nejdůležitější hodnotou. Vynález umožňuje zamezit i u membrán, regenerovaných ze Schweizerova činidla tvorbě netěsných míst, což podstatně zvyšuje bezpečnost provozu dialyzátorů, opatřených membránami podle vynálezu.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

Příklad 1

Způsob výroby modifikovaného zvláknovacího roztoku celulózy

V roztoku kyslíčnicku měďnatého a amoniaku se rozpustí jako modifikovaná celulóza diethylaminoethylcelulóza se stupněm substituce 2,5 na výsledný obsah 9 hmotnost-

ních % celulózy. Po filtraci se tento roztok smísí s roztokem Sweizerova činidla v poměru 1 : 5 tak, aby vznikla homogenní směs.

Tento roztok se stupněm substituce 0,5 bylo možno zpracovat na dialyzační membránu, jejíž pevnost za vlhka byla však pouze 0,1 kp/mm², což není dostatečné pro dialyzační membránu. Mimoto měla tato membrána řadu netěsných míst, což vylučuje její použití pro hemodialýzu.

Příklad 2

Výroba dvouvrstevné trubicovité fólie

Roztok z příkladu 1 s obsahem modifikované celulózy se přivádí do vnitřní prstencovité štěrbině zvláknovací trysky s dvěma štěrbinami, kdežto do vnější prstencovité štěrbině se přivádí roztok čisté celulózy ve Schweizerově činidle. Oba roztoky se vytlačují tryskou a vedou do vhodné srážecí lázně. Vháněním vzduchu do centrálního průsvitu trubice nebo vháněním tekutiny, například vody, se vnitřní vrstva takto vznikající trubicovité fólie pevně spojí se zevní vrstvou. Oba zvláknovací roztoky se přivádějí do trysky v poměru, žádaném podle tloušťky vrstvy výsledné dialyzační membrány.

Délka průchodu vzduchem je 30násobek vzájemného odstupu štěrbin trysky. Ve srážecí lázni se vede výsledná fólie na válec, kterým se změní dráha fólie z vertikální na horizontální, načež se výsledná fólie známým způsobem vymývá a suší. Pevnost za vlhka je 0,7 kp/cm².

Příklad 3

Výroba dvousložkového dutého vlákna

Roztok z příkladu 1 se vede do vnitřní štěrbině trysky pro výrobu dvousložkových dutých vláken, kdežto do vnější štěrbině se vede roztok čisté celulózy ve Schweizerově činidle. Množství roztoku je určeno žádanou tloušťkou výsledné stěny dutého vlákna. Středním otvorem trysky se vede kapalný isopropylmyristát, který zůstává ve vnitřním prostoru dutého vlákna a odstraní se až z hotového vlákna. Za zvláknovací tryskou prochází vlákno vzduchem v délce, rovné 320násobku vzájemného odstupu štěrbin trysky a pak se přivádí do srážecí lázně. Po koagulaci vlákna následuje běžně praní a sušení s následným navíjením dvousložkového dutého vlákna. Pevnost takto získaného vlákna za vlhka je 0,75 kp/cm².

Příklad 4

Použití k dialýze a výsledky

Duté vlákno se stěnou, sestávající ze dvou

vrstev podle příkladu 3 se užíje v dialyzátoru příslušného typu. V suchém stavu skladovaný dialyzátor se nechá před použitím protékat půl hodiny 0,1% roztokem sodné soli heparinu ve fyziologickém roztoku. Pak se dialyzátor promyje půl litrem fyziologického roztoku, takže se v roztoku již nenachází žádný heparin. Dialyzační membrána pak obsahuje pouze chemicky vázaný heparin, čímž je dialyzátor připraven pro použití u nemocného. U těchto dialyzátorů, vybavených dialyzačními membránami podle vynálezu bylo možno podstatně snížit dávku heparinu, nutnou v krevním oběhu nemocného, a to až na zlomky původní dávky, aniž by došlo k nebezpečí srážení krve a tím k zablokování dialyzátoru. Pomocí dialyzační membrány podle vynálezu bylo možno také odstranit skryté nebezpečí vnitřního krvácení.

Výsledky budou osvětleny pomocí obrázků 1 až 5.

Na obr. 1 je znázorněna zvláknovací tryska, která je vhodná pro výrobu dialyzační membrány podle vynálezu ve tvaru dutého vlákna, sestávajícího ze dvou složek. Na obr. 1 je znázorněn přívod 1 pro kapalinu, vedenou do dutého prostoru, jakou je například isopropylmyristát. Prstencovitou štěrbinou 2 se vytlačuje roztok modifikované celulózy ve Schweizerově činidle, kdežto prstencovitou štěrbinou 2' se vytlačuje jiný roztok celulózy, obecně čisté celulózy v roztoku Schweizerova činidla.

Na obr. 2 je znázorněna tryska, kterou je možno použít k výrobě trubicovité fólie podle vynálezu. Středním přívodem 4 se přivádí plyn nebo kapalina, například voda jako výplň vnitřního prostoru trubicovité fólie. Prstencovitou štěrbinou 2 se přivádí první roztok celulózy ve Schweizerově činidle, kdežto štěrbinami 2' a 2'' se přivádí jiné roztoky celulózy ve Schweizerově činidle.

Na obr. 3 je znázorněn příčný řez dialyzační membránou podle vynálezu ve formě dvousložkového dutého vlákna. Vrstva, která bude přivrácena ke krevnímu proudu obsahuje modifikovanou celulózu s chemicky vázanou látkou s antitrombogenním účinkem. Vrstva 4' je přivrácena k dialyzátu a sestává z čisté celulózy.

Na obr. 4 je znázorněn průřez trojvrstevnou trubicovitou membránou. Vnitřní vrstva 5 je z modifikované celulózy a je přivrácena ke krevnímu proudu. Vrstvy 5' a 5'' mohou být vrstvy téhož typu celulózy nebo odlišných typů, které byly regenerovány ze stejných nebo různých roztoků celulózy ve Schweizerově činidle.

Na obr. 5 je znázorněn příčný řez dialyzační membránou ve formě fólie. Vrstva 6 je přivrácena ke krevnímu proudu a sestává z modifikované celulózy a vrstva 6' je přivrácena dialyzátu a sestává z čisté celulózy.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Dialyzační membrána pro hemodialýzu ve formě ploché fólie, trubice z fólie nebo dutého vlákna z celulózy, regenerované z roztoků Schweizerova činidla, vyznačující se tím, že je tvořena alespoň dvěma na sebe uloženými a k sobě pevně lnoucími vrstvami.

2. Dialyzační membrána podle bodu 1 vyznačující se tím, že vrstva, přivrácená ke krevní straně je tvořena směsí celulózy a modifikované celulózy.

3. Dialyzační membrána podle bodu 2 vyznačující se tím, že vrstva, přivrácená ke krevní straně sestává ze směsi celulózy a modifikované celulózy, která je modifikovaná chemickým navázáním antitrombogenní látky.

4. Dialyzační membrána podle bodů 2 a 3 vyznačující se tím, že tloušťka vrstvy, přivrácené ke krevní straně tvoří 10 až 50 % celkové tloušťky stěny membrány.

5. Dialyzační membrána podle bodů 2 až 4 vyznačující se tím, že modifikovanou celulózu pro vrstvu membrány, přivrácenou ke krevní straně je dialkylaminoalkylcelulóza se stupněm substituce 0,1 až 3.

6. Způsob výroby dialyzační membrány

podle bodů 1 až 5 vyznačující se tím, že se nejméně dva roztoky Schweizerova činidla vytlačují zvlákňovací tryskou s alespoň dvěma od sebe oddělenými štěrbinami a proudy materiálu, vycházející z různých štěrbin se bezprostředně po výstupu z trysky vedou společně a po průchodu vzduchem se vedou tryskou s maximální 15- až 500násobnou vzdáleností štěrbin, do srážecí lázně.

7. Způsob podle bodu 6 vyznačující se tím, že se zvlákňovací materiál vede vzduchem na vzdálenost nejvýše 15- až 50násobku vzájemného odstupu štěrbin trysky.

8. Způsob podle bodu 6 vyznačující se tím, že se zvlákňovaný materiál vede vzduchem na vzdálenost nejvýše 150- až 500násobku vzájemného odstupu štěrbin trysky.

9. Způsob podle bodů 6 až 8 vyznačující se tím, že se vnitřní štěrbinou vytlačuje alespoň jeden roztok s obsahem modifikované celulózy ve Schweizerově činidle.

10. Způsob podle bodů 6 až 9 vyznačující se tím, že se reakce s antitrombogenní látkou provádí bezprostředně před použitím dialyzační membrány.