

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 109**

51 Int. Cl.:

B01D 67/00 (2006.01)

B01D 69/08 (2006.01)

B01D 71/44 (2006.01)

B01D 71/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.01.2017** **PCT/EP2017/051044**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.07.2017** **WO17125470**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2017** **E 17700566 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2023** **EP 3405277**

54 Título: **Proceso para preparar una membrana de filtro**

30 Prioridad:

22.01.2016 EP 16152332

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

25.06.2024

73 Titular/es:

GAMBRO LUNDIA AB (100.0%)
Magistratsvägen 16
220 10 Lund, SE

72 Inventor/es:

KRAUSE, BERND;
BOSCHETTI-DE-FIERRO, ADRIANA;
VOIGT, MANUEL;
GECKELER, JOHANNES y
SCHWEIGER, FERDINAND

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 974 109 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar una membrana de filtro

5 **Sector técnico**

La presente divulgación se refiere a un procedimiento para producir una membrana de filtro de fibra hueca microporosa que tiene un gran diámetro interior y una pared delgada. La fibra puede utilizarse para la filtración estéril de líquidos o la eliminación de partículas de líquidos.

10

Estado de la técnica anterior

La Patente WO 2004/056459 A1 da a conocer una membrana asimétrica permselectiva adecuada para hemodiálisis, que comprende al menos un polímero hidrófobo, por ejemplo polietersulfona, y al menos un polímero hidrófilo, por ejemplo polivinilpirrolidona. La superficie exterior de la membrana de fibra hueca tiene aberturas de poro en el intervalo de 0,5 a 3 μm y el número de poros en la superficie exterior está en el intervalo de 10.000 a 150.000 poros por mm^2 . El tamaño de los poros de la membrana oscila entre 5 y 20 nm. El diámetro interno de la membrana es inferior a 500 μm y la resistencia de su pared es inferior a 90 μm .

15

La Patente US 2014/0175006 A1 da a conocer un módulo de membrana compuesta con membranas de fibra hueca que comprende una capa de soporte de fibra hueca y una capa activa en la superficie de la capa de soporte. La capa activa se forma por polimerización interfacial de una amina y un haluro de acilo sobre el soporte. La capa de soporte puede tener un diámetro interior de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 mm y un grosor de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 μm , por ejemplo, de 50 a 200 μm . En los ejemplos, se utilizó una capa de soporte con un diámetro interior de 0,5 a 1,0 mm y un grosor de 0,1 a 0,15 mm.

20

25

La Patente EP 0 998 972 A1 da a conocer membranas capilares autoportantes que están reforzadas longitudinalmente por fibras de refuerzo continuas incorporadas en la pared de la membrana capilar. El diámetro interior de las membranas capilares es generalmente de 0,2 a 6 mm y particularmente de 0,4 a 3 mm. El grosor de la pared es generalmente de 0,1 a 2 mm y particularmente de 0,2 a 1 mm. En los ejemplos comparativos, se dan a conocer membranas sin fibras de refuerzo que tienen un diámetro interior de 1,5 mm y un grosor de pared de 0,5 mm; o un diámetro interior de 3 mm y un grosor de pared de 1 mm, respectivamente.

30

La Patente EP 1 710 011 A1 está dirigida a una membrana de filtración capaz de retener endotoxinas y sustancias inductoras de citoquinas (CIS), incluyendo ADN bacteriano y/o fragmentos de ADN de medios fluidos y/o líquidos. La membrana de filtración consiste en una mezcla de polímeros que comprende al menos un polímero hidrófobo que contiene azufre en su cadena principal, al menos un homopolímero hidrófilo no cargado de polivinilpirrolidona y al menos un polímero que contiene cargas catiónicas.

35

La Patente EP 1 875 957 A1 A da a conocer un procedimiento para la fabricación de una membrana de fibra hueca asimétrica, que comprende las etapas de extrusión de una solución polimérica a través de la hendidura anular exterior de una boquilla de hilatura de fibra hueca, extrusión simultáneamente de un fluido central a través del orificio interior de la boquilla de hilatura de fibra hueca, en un baño de precipitación, en el que la solución polimérica contiene del 10 al 26 % en peso de polisulfona (PSU), polietersulfona (PES) o poliarilietersulfona (PAES), del 8 al 15 % en peso de polivinilpirrolidona (PVP), del 55 al 75 % en peso de N-alquil-2-pirrolidona (NAP) y del 3 al 9 % en peso de agua, el fluido central contiene del 70 al 90 % en peso de N-alquil-2-pirrolidona (NAP) y del 10 al 30 % en peso de agua, y el baño de precipitación contiene de 0 a 20 % en peso de N-alquil-2-pirrolidona (NAP) y del 80 al 100 % en peso de agua.

40

45

La Patente JP 2014 240041 A da a conocer una membrana de fibra hueca obtenida por separación de fases inducida sin disolvente de una solución de compuesto polimérico que contiene un compuesto polimérico y un disolvente y 0,1-10 % en peso de compuesto inorgánico, en relación con el compuesto polimérico. La membrana presenta una estructura autoportante en la que un diámetro exterior es de 3,6 a 10 mm, un valor SDR que es una relación entre un diámetro exterior y un grosor es de 5,8 a 34 y un diámetro interior es de 3,2 mm o más; y se proporciona una función de separación en ambas superficies.

50

55

La Patente JP 2011 050881 A da a conocer un procedimiento para hilar una membrana de fibra hueca a alta velocidad, teniendo la membrana de fibra hueca una película delgada en comparación con el diámetro interior y teniendo una estructura uniforme. El procedimiento se lleva a cabo descargando simultáneamente un líquido bruto de polímero de hilatura de fibras y el líquido del núcleo inactivo con el líquido bruto de polímero de hilatura de fibras desde boquillas de tubo en orificio, en las que la relación (A)/(B) de la velocidad lineal media de descarga (A) cuando el líquido bruto de hilatura de fibras se descarga desde una parte de la hendidura de la boquilla con respecto a la velocidad lineal media de descarga (B) del líquido del núcleo cuando el diámetro interior de la hendidura de la boquilla se establece como referencia es $0,4 \leq A/B \leq 2,0$, la relación entre el grosor de la película de la membrana de fibra hueca y el diámetro interior de la misma después del hilado es $\geq 0,03$ y $\leq 0,15$ y la relación de calado de la boquilla del líquido bruto de

60

65

polímero de hilado de fibra en una parte de espacio de aire desde la descarga de la boquilla hasta la introducción en un baño de coagulación es ≥ 5 y ≤ 30 .

La Patente DE 10 2013 010 724 A1 se refiere a un medio filtrante de membrana de fibra hueca para sangre entera que comprende un material polimérico que tiene un tamaño de poro que garantiza la permeabilidad al plasma sanguíneo o suero y sus componentes moleculares, pero retiene las células sanguíneas, y al uso de dicho medio filtrante de membrana de fibra hueca para sangre entera para separar plasma sanguíneo de la sangre entera, en el que el plasma sanguíneo preferentemente no muestra hemólisis.

Características de la invención

La presente divulgación proporciona un proceso continuo de hilado por inversión de fase en disolvente para fabricar una membrana de fibra hueca porosa que presenta una estructura de esponja y tiene un diámetro interno de 2.300 a 4.000 μm y una resistencia de pared de 150 a 500 μm . La membrana tiene un tamaño de poro de flujo medio, determinado por porosimetría de flujo capilar, que es superior a 0,2 μm y comprende polietersulfona y polivinilpirrolidona.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una vista esquemática en sección transversal de un dispositivo de filtrado;
la figura 2 muestra un montaje para determinar la presión de rotura de una membrana de fibra hueca;
la figura 3 muestra un montaje para determinar los valores de reducción logarítmica (LRV) de bacterias y endotoxinas de los dispositivos filtrantes.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto de la presente invención, se da a conocer un proceso continuo de hilado por inversión de fase en disolvente para fabricar una membrana de fibra hueca porosa que tiene una estructura similar a una esponja. La membrana tiene un tamaño de poro de flujo medio, determinado por porosimetría de flujo capilar, que es mayor que 0,2 μm . En una realización, el tamaño de poro de flujo medio está en el intervalo de 0,2 a 0,4 μm . En otra realización, el tamaño de poro de flujo medio es superior a 0,3 μm , por ejemplo, en el intervalo entre 0,3 y 0,7 μm . En otra realización más, el tamaño de poro de flujo medio es superior a 1 μm , por ejemplo, en el intervalo de 1 a 10 μm , o en el intervalo de 1 a 5 μm .

La porosimetría de flujo capilar es una técnica de extrusión de líquidos en la que a presión diferencial de gas se miden los caudales a través de membranas húmedas y secas. Antes de la medición, la membrana se sumerge en un líquido de baja tensión superficial (por ejemplo, un perfluoroéter disponible comercialmente con el nombre comercial de Porofil®) para garantizar que todos los poros, incluidos los pequeños, se llenan con el líquido humectante. Midiendo la presión a la que el líquido es expulsado de los poros puede calcularse su diámetro correspondiente mediante la ecuación de Laplace. Con este procedimiento se determina la distribución del tamaño de los poros que participan activamente en el transporte de masa. Se omiten los poros aislados y sin salida. Las membranas de fibra hueca se miden de dentro a fuera.

Ecuación de Laplace:

$$D_p = 4 \gamma \cos \theta / \Delta P$$

$$D_p = \text{diámetro de los poros [m]}$$

$$\gamma = \text{tensión superficial [N/m]; para Porofil® 0,016 [N/m]}$$

$$\Delta P = \text{presión [Pa]}$$

$$\cos \theta = \text{ángulo de contacto; por humectación completa } \cos \theta = 1$$

La membrana comprende polietersulfona (PESU) y polivinilpirrolidona (PVP). En una realización, la membrana comprende, además, un polímero con cargas catiónicas. Ejemplos de polímeros adecuados con cargas catiónicas incluyen las polietileniminas, las polietileniminas modificadas y los polifenilenoóxidos modificados. En una realización, se utiliza una polietilenimina con un peso molecular medio en peso de 750 kDa. En otra realización, se utiliza una polietilenimina con un peso molecular medio en peso de 2.000 kDa.

Ejemplos de polietersulfonas adecuadas incluyen polietersulfonas que tienen un peso molecular medio en peso de aproximadamente 70.000 a 100.000 Da. En una realización, se utiliza una polietersulfona con un peso molecular medio

en peso M_w en el intervalo de 90 a 95 kDa. Un ejemplo es una polietersulfona que tiene un peso molecular medio en peso M_w de 92 kDa y una polidispersidad M_w/M_n de 3. En otra realización, se utiliza una polietersulfona que tiene un peso molecular medio en peso M_w en el intervalo de 70 a 80 kDa. Un ejemplo es una polietersulfona que tiene un peso molecular medio en peso M_w de 75 kDa y una polidispersidad M_w/M_n de 3,4.

Las polivinilpirrolidonas adecuadas incluyen homopolímeros de vinilpirrolidona con un peso molecular medio en peso en el intervalo de 50 kDa a 2.000 kDa. Estos homopolímeros suelen tener un peso molecular medio en número en el intervalo de 14 kDa a 375 kDa. Ejemplos de polivinilpirrolidonas adecuadas para preparar las membranas de la invención son Luvitec® K30, Luvitec® K85, Luvitec® K90 y Luvitec® K90HM, respectivamente, todas ellas disponibles en la firma BASF SE.

En una realización de la invención, la polivinilpirrolidona comprendida en la membrana de fibra hueca porosa consiste en un componente de peso molecular medio en peso alto (≥ 100 kDa) y uno bajo (< 100 kDa).

Un ejemplo de polivinilpirrolidona adecuada con un peso molecular medio en peso < 100 kDa es una polivinilpirrolidona con un peso molecular medio en peso de 50 kDa y un peso molecular medio en número de 14 kDa. Este producto está disponible en la firma BASF SE con el nombre comercial Luvitec® K30.

Entre los ejemplos de polivinilpirrolidonas adecuadas con un peso molecular medio en peso > 100 kDa se incluyen las polivinilpirrolidonas con un peso molecular medio en peso en el intervalo de aproximadamente 1.000 a 2.000 kDa, por ejemplo, de 1.100 a 1.400 kDa, o de 1.400 a 1.800 kDa; un peso molecular medio en número de aproximadamente 200 a 400 kDa, por ejemplo, de 250 a 325 kDa, o de 325 a 375 kDa; y una polidispersidad M_w/M_n de aproximadamente 4 a 5, por ejemplo, de 4,3 a 4,4, o de 4,3 a 4,8.

Una realización de la invención utiliza un homopolímero de polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 1.100 kDa; y un peso molecular medio en número de aproximadamente 250 kDa.

Otra realización de la invención utiliza un homopolímero de polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular medio en peso de aproximadamente 1.400 kDa; y un peso molecular medio en número de aproximadamente 325 kDa.

Otra realización más de la invención utiliza un homopolímero de polivinilpirrolidona con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 1.800 kDa y un peso molecular medio en número de aproximadamente 375 kDa.

La membrana tiene un diámetro interior de 2.300 a 4.000 μm y una resistencia de pared de 150 a 500 μm . En una realización, el diámetro interior es superior a 3.000 μm e inferior o igual a 3.700 μm y la resistencia de la pared está en el intervalo de 180 a 320 μm . En otra realización, el diámetro interior es de 2.300 a 2.500 μm y la resistencia de la pared es de 180 a 320 μm . En otra realización más, el diámetro interior es de 2.900 a 3.400 μm y la resistencia de la pared es de 180 a 320 μm .

La relación entre el diámetro interior de la membrana y la resistencia de su pared es superior a 10. En una realización, la relación entre el diámetro interior y la resistencia de la pared es superior a 15. Las membranas que tienen una gran relación entre el diámetro interior y la resistencia de la pared, es decir, las membranas de pared delgada, son más flexibles y fácilmente deformables. Estas membranas son menos propensas a formar pliegues al doblarse que las membranas de pared gruesa. Los extremos de las fibras huecas de pared delgada también pueden cerrarse fácilmente por engarce para producir elementos filtrantes sin salida.

En una realización, la membrana muestra una presión de rotura, determinada como se describe en la sección de procedimientos a continuación, de al menos 2,5 bar(g), por ejemplo, más de 3 bar(g). En una realización, la membrana presenta una presión de rotura en el intervalo de 3 a 5 bar(g).

En una realización, la membrana tiene un valor de reducción logarítmica bacteriana (LRV) superior a 7. En otra realización, la membrana tiene un LRV superior a 8. El LRV se prueba con suspensiones de *Brevundimonas diminuta* (BD) ATCC 19146, como se describe en la sección de procedimientos más adelante.

La presente divulgación da a conocer un proceso continuo de hilado por inversión de fase en disolvente para preparar una membrana de fibra hueca porosa que tiene una estructura similar a una esponja; teniendo la membrana un tamaño de poro de flujo medio, determinado por porometría, que es mayor que 0,2 μm ; comprendiendo la membrana polietersulfona y polivinilpirrolidona; teniendo la membrana un diámetro interior de 2.300 a 4.000 μm y una resistencia de pared de 150 a 500 μm ; y la relación entre el diámetro interior y la resistencia de pared es mayor que 10, el proceso, comprendiendo el proceso las etapas de

a) disolver al menos una polietersulfona, al menos una polivinilpirrolidona y, opcionalmente, un polímero con cargas catiónicas, en N-metil-2-pirrolidona para formar una solución polimérica;

b) extruir la solución polimérica a través de una hendidura anular exterior de una boquilla con dos aberturas concéntricas en un baño de precipitación; simultáneamente

c) extruir un fluido central a través de la abertura interior de la boquilla;

d) lavar la membrana obtenida; y posteriormente

e) secar la membrana;

f) esterilizar la membrana con vapor o radiación gamma después del secado;

en el que la solución polimérica comprende del 15 al 20 % en peso, en relación con el peso total de la solución polimérica, de polietersulfona, y del 10 al 15 % en peso, en relación con el peso total de la solución polimérica, de polivinilpirrolidona, en el que el fluido central comprende del 35 al 50 % en peso de agua y del 50 al 65 % en peso de NMP, en relación con el peso total del fluido central, y en el que el baño de precipitación está compuesto de agua y tiene una temperatura en el intervalo de 80 a 99 °C.

En una realización, la solución polimérica comprende del 0,1 al 2 % en peso, en relación con el peso total de la solución, de un polímero con cargas catiónicas. Ejemplos de polímeros adecuados con cargas catiónicas incluyen las polietileniminas, las polietileniminas modificadas y los polifenilenoóxidos modificados.

En una realización, la solución polimérica comprende del 0,1 al 2 % en peso, en relación con el peso total de la solución, de una polietilenimina. En una realización, se utiliza una polietilenimina con un peso molecular medio en peso de 750 kDa. En otra realización, se utiliza una polietilenimina con un peso molecular medio en peso de 2.000 kDa.

La concentración de polietersulfona en la solución polimérica está generalmente en el intervalo del 15 al 20 % en peso, por ejemplo, del 17 al 19 % en peso.

En una realización, la solución polimérica comprende una polietersulfona que tiene un peso molecular medio en peso M_w en el intervalo de 90 a 95 kDa. Un ejemplo es una polietersulfona que tiene un peso molecular medio en peso M_w de 92 kDa y una polidispersidad M_w/M_n de 3. En otra realización, la solución polimérica comprende una polietersulfona con un peso molecular medio en peso M_w en el intervalo de 70 a 80 kDa. Un ejemplo es una polietersulfona que tiene un peso molecular medio en peso M_w de 75 kDa y una polidispersidad M_w/M_n de 3,4.

La concentración de polivinilpirrolidona en la solución polimérica generalmente está en el intervalo del 10 al 15 % en peso, por ejemplo, del 11 al 12 % en peso.

En una realización del proceso, la solución polimérica comprende un PVP de alto (≥ 100 kDa) y bajo (< 100 kDa) peso molecular. En una realización, del 50 al 60 % en peso, por ejemplo, del 50 al 55 % en peso, basado en el peso total de PVP en la solución polimérica, es componente de alto peso molecular, y del 40 al 60 % en peso, por ejemplo, del 45 al 50 % en peso, basado en el peso total de PVP en la solución polimérica, es componente de bajo peso molecular.

En una realización, la solución polimérica comprende del 5 al 6 % en peso de una polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular medio en peso de 50 kDa; y el 6 % en peso de una polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular medio en peso de 1.100 kDa.

En el proceso para preparar la membrana, el fluido central comprende del 35 al 50 % en peso de agua y del 50 al 65 % en peso de NMP, por ejemplo, del 35 al 45 % en peso de agua y del 55 al 65 % en peso de NMP, o del 40 al 50 % en peso de agua y del 50 al 60 % en peso de NMP, por ejemplo, el 40 % en peso de agua y el 60 % en peso de NMP, en relación con el peso total del fluido central.

En el proceso, el baño de precipitación está compuesto de agua. En el proceso, el baño de precipitación tiene una temperatura en el intervalo de 80 a 99 °C, por ejemplo, de 85 a 95 °C, o de 85 a 90 °C.

En una realización del proceso de preparación de la membrana, la temperatura de la hilera está en el intervalo de 50 a 60 °C, por ejemplo, de 52 a 56 °C.

En una realización del proceso, la distancia entre la abertura de la boquilla y el baño de precipitación está en el intervalo de 30 a 70 cm, por ejemplo, de 40 a 60 cm.

En una realización del proceso, la velocidad de hilatura está en el intervalo de 5 a 15 m/min, por ejemplo, de 8 a 13 m/min.

A continuación se lava la membrana para eliminar el disolvente residual y los componentes de bajo peso molecular. En una realización particular de un proceso continuo para producir la membrana, la membrana se guía a través de varios baños de agua. En ciertas realizaciones del proceso, los baños de agua individuales tienen temperaturas diferentes. Por ejemplo, cada baño de agua puede tener una temperatura más alta que el baño de agua precedente.

A continuación, la membrana se seca y posteriormente se esteriliza. La etapa de esterilización es importante para aumentar la permeabilidad a los líquidos (Lp) de la membrana de fibra hueca. Con una membrana esterilizada se pueden conseguir mayores flujos de fluido que con una membrana que no ha pasado por la etapa de esterilización. En una realización, la membrana de fibra hueca se esteriliza posteriormente con radiación gamma. En una realización particular, la dosis de radiación utilizada está en el intervalo de 25 a 50 kGy, por ejemplo, 25 kGy. En otra realización, la membrana de fibra hueca se esteriliza posteriormente con vapor a una temperatura de al menos 121 °C durante al menos 21 minutos. Después de la etapa de esterilización, la membrana de fibra hueca muestra una permeabilidad hidráulica muy aumentada.

Se puede preparar un dispositivo de filtración que comprenda una sola membrana de fibra hueca que tenga las características descritas anteriormente. El dispositivo de filtración puede ser un filtro de grado de esterilización capaz de eliminar contaminantes microbianos de un líquido.

El dispositivo de filtración comprende una carcasa tubular, definiendo los extremos de la carcasa tubular una entrada y una salida, respectivamente, del dispositivo; una sola membrana de fibra hueca dispuesta dentro de la carcasa tubular, estando conectado un extremo de la membrana de fibra hueca a la entrada del dispositivo, y estando sellado el otro extremo de la membrana de fibra hueca.

La figura 1 muestra una vista esquemática en sección transversal de un dispositivo de filtración. Una membrana de fibra hueca 2 está dispuesta dentro de una carcasa tubular 1. El conector 3 sella un extremo de la carcasa tubular 1 y proporciona una entrada 4 del dispositivo. En un dispositivo a modo de ejemplo, la entrada 4 adopta la forma de un acoplamiento cónico, por ejemplo, un conector Luer. La membrana de fibra hueca 2 está unida al conector 3 en el acoplamiento 5. El segundo extremo 6 de la membrana de fibra hueca 2 está sellado. El segundo extremo de la carcasa tubular 1 está abierto y proporciona una salida 7 al dispositivo. La salida 7 puede unirse a la entrada de un recipiente de fluido, por ejemplo, un bidón, una botella, una ampolla o una bolsa. La salida 7 puede estar equipada con un conector; una junta; o un acoplamiento, por ejemplo, un acoplamiento cónico, por ejemplo, un conector Luer.

La salida 7 puede estar conectada de forma fluida a un recipiente de fluido estéril. Una solución puede entrar por la entrada 4 del dispositivo y pasar a través del conector 3 a la membrana de fibra hueca 2. A continuación, la solución se filtra a través de la membrana de fibra hueca 2 y sale por la salida del filtro 7 hacia el recipiente estéril conectado de forma fluida a la salida 7. El dispositivo proporciona una conexión de fluido aislada entre la entrada 4 y el recipiente, de forma que una vez que la solución se filtra a través de la membrana, la solución filtrada pasa directamente al entorno esterilizado del contenedor. La parte de la carcasa 1 situada entre la salida 7 del filtro y la entrada del recipiente puede configurarse como una zona de corte y sellado. Una vez que la solución se ha filtrado en el recipiente, la conexión entre la salida 7 del filtro y la entrada del recipiente puede sellarse y el dispositivo de filtrado puede cortarse antes de la zona sellada.

En una versión del dispositivo de filtrado mostrado en la figura 1, la carcasa 1 rodea la membrana de fibra hueca 2 en una configuración generalmente concéntrica. El fluido filtrado que sale de la membrana de fibra hueca 2 es contenido dentro de la carcasa 1 y finalmente pasa a través de la salida 7. Un conector hueco 3 fija la carcasa 1 y la membrana de fibra hueca 2 entre sí. El extremo de entrada abierto 4 del dispositivo de filtrado está conectado herméticamente al acoplamiento 5, que constituye un extremo de salida abierto del conector hueco 3. La conexión puede realizarse pegando el extremo de entrada abierto de la membrana de fibra hueca 2 al acoplamiento 5 del conector 3 con, por ejemplo, una resina epoxi, una resina de poliuretano, una resina de cianoacrilato o un disolvente para el material del conector hueco 3, tal como la ciclohexanona. En la versión representada, el acoplamiento 5 del conector 3 comprende un elemento cilíndrico hueco que encaja en el interior del extremo de entrada abierto de la membrana de fibra hueca 2 y se fija a él. Como tal, un diámetro del acoplamiento 5 del conector 3 es sustancialmente similar o ligeramente más pequeño que un diámetro interior de la membrana de fibra hueca 2. El extremo de entrada abierto de la membrana de fibra hueca 2 puede soldarse al extremo de salida abierto 5 del conector 3 mediante, por ejemplo, soldadura por láser si el conector hueco 3 está hecho de un material que absorbe la radiación láser, soldadura por espejo, soldadura por ultrasonidos o soldadura por fricción. En otras versiones, el diámetro interno del acoplamiento 5 del conector 3 es ligeramente mayor que el diámetro exterior de la membrana de fibra hueca 2, y el extremo de entrada abierto de la membrana de fibra hueca 2 se inserta en el acoplamiento 5 del conector 3. El extremo de entrada abierto de la membrana de fibra hueca 2 puede soldarse al acoplamiento 5 del conector 3 mediante, por ejemplo, soldadura por calor (por ejemplo, introduciendo una punta metálica cónica caliente en el extremo de entrada abierto 4 del conector 3 para fundir parcialmente el interior del acoplamiento 5 del conector 3), soldadura por láser si el conector hueco 3 está hecho de un material que absorbe la radiación láser, soldadura por espejo, soldadura por ultrasonidos o soldadura por fricción.

Como alternativa, la membrana de fibra hueca 2 puede introducirse en un molde, y un polímero termoplástico se moldea por inyección a su alrededor para formar el conector hueco 3. Tanto el conector 3 como la carcasa 1 pueden formarse moldeando por inyección un polímero termoplástico alrededor de la membrana de fibra hueca 2.

El conector hueco 3 incluye, además, una entrada de fluido 4. Un fluido puede ser alimentado través de una línea de suministro de fluido conectada, por ejemplo, a la entrada de fluido 4 del conector hueco 3. En algunas versiones, la

entrada de fluido 4 puede incluir un acoplamiento de tipo conector Luer u otro acoplamiento médico estándar. La carcasa 1 está unida a una superficie de sellado del conector hueco 3. La superficie de sellado en esta versión es cilíndrica y tiene un diámetro mayor que el diámetro del acoplamiento 5, y está dispuesta generalmente concéntrica con el acoplamiento 5. De hecho, en esta versión, el diámetro de la superficie de sellado es generalmente idéntico o ligeramente inferior a un diámetro interior de la carcasa 1. Así configurada, la carcasa 1 recibe la superficie de sellado y se extiende a partir de ella para rodear y proteger la membrana de fibra hueca 2 sin entrar en contacto con la superficie de la membrana de fibra hueca 2. La carcasa 1 puede fijarse a la superficie de sellado con adhesivo, epoxi, soldadura, unión, etc. La carcasa 1 recibe el fluido después de que éste atraviese los poros de la membrana de fibra hueca 2. Desde allí, el fluido ahora filtrado pasa al recipiente.

En una versión del conjunto anterior de la figura 1, la carcasa 1 tiene un diámetro interno mayor que el diámetro externo de la membrana de fibra hueca 2, y la carcasa 1 tiene una dimensión longitudinal mayor que la dimensión longitudinal de la membrana de fibra hueca 2. Como tal, cuando la carcasa 1 y la membrana de fibra hueca 2 se ensamblan en el conector 3, la membrana de fibra hueca 2 reside completamente dentro (es decir, completamente en el interior de) la carcasa 1 y existe un espacio entre la pared lateral interna de la carcasa 1 y la pared lateral externa de la membrana de fibra hueca 2. De este modo, la solución que pasa a la membrana de fibra hueca 2 sale por los poros de la membrana de fibra hueca 2 y fluye sin obstrucción a través del hueco y a lo largo del interior de la carcasa 1 hasta el recipiente. En algunas versiones, la carcasa 1 puede ser un tubo flexible, un tubo rígido, o puede incluir un tubo con porciones que son flexibles y otras porciones que son rígidas. Específicamente, en algunas versiones, una carcasa 1 con al menos una porción rígida adyacente a la membrana de fibra hueca 2 puede servir para proteger aún más la membrana de fibra hueca 2 y/o evitar que la membrana de fibra hueca 2 se pellizque o se pliegue en un tubo flexible. En otras versiones, dicha protección puede no ser necesaria o deseable. En una realización, la carcasa 1 tiene un diámetro interior que es de 0,2 a 3 mm mayor que el diámetro exterior de la membrana de fibra hueca 2, y una dimensión longitudinal que es de 1 a 5 cm más larga que la longitud de la membrana de fibra hueca 2. En una realización, la membrana de fibra hueca 2 tiene un diámetro exterior comprendido en el intervalo entre aproximadamente 2,3 mm y aproximadamente 5 mm, una dimensión longitudinal comprendida en el intervalo entre aproximadamente 3 cm y aproximadamente 20 cm, y un grosor de pared comprendido en el intervalo entre aproximadamente 150 µm y aproximadamente 500 µm. El tamaño de los poros de la membrana de fibra hueca 2, junto con la dimensión geométrica dada a conocer de la carcasa 1 y la membrana de fibra hueca 2, garantizan caudales aceptables a través de la membrana de fibra hueca 2 para llenar el recipiente, por ejemplo, una bolsa de producto con soluciones inyectables para pacientes, tales como agua estéril, solución salina estéril, etc. En otras versiones, alguna o todas las dimensiones podrían variar dependiendo de la aplicación específica.

Los materiales adecuados para la carcasa 1 incluyen PVC; poliésteres como PET; poli(met)acrilatos como PMMA; policarbonatos (PC); poliolefinas como PE, PP o copolímeros de cicloolefina (COC); poliestireno (PS); polímeros de silicona, etc.

La membrana y el dispositivo de filtración pueden utilizarse ventajosamente para eliminar partículas de un líquido. Entre los ejemplos de partículas que pueden eliminarse se incluyen microorganismos como bacterias; sólidos como constituyentes no disueltos de una solución (por ejemplo, cristales de sal o aglomerados de ingredientes activos), partículas de polvo o partículas de plástico generadas durante la fabricación por abrasión, soldadura, etc. Cuando el dispositivo de filtración incorpora una membrana con cargas catiónicas, también es capaz de eliminar endotoxinas y ADN bacteriano de un líquido.

El dispositivo puede formar parte de una línea de infusión para inyectar fluidos en el torrente sanguíneo de un paciente. Ejemplos de estos fluidos incluyen los fluidos médicos estériles como la solución salina, soluciones de fármacos, soluciones de glucosa, soluciones de nutrición parenteral, fluidos de sustitución suministrados al paciente en el curso de tratamientos de hemodiafiltración o hemofiltración. El dispositivo forma una barrera estéril final para el fluido que entra en el torrente sanguíneo del paciente.

Un procedimiento de eliminación de partículas de un líquido puede comprender la filtración del líquido a través del dispositivo de filtración. La filtración es una filtración de flujo normal (NFF), que también se denomina filtración de flujo directo o sin salida. Como la membrana no tiene piel, es posible realizar con ella una filtración tanto de dentro hacia fuera como de fuera hacia dentro.

Ejemplos de líquidos adecuados que pueden filtrarse con el dispositivo son líquidos médicos como agua estéril, suero fisiológico, soluciones de fármacos, líquido de diálisis, líquido de sustitución, líquidos de nutrición parenteral, etc.

Listado de números de elementos

- 1 - carcasa
- 2 - membrana de fibra hueca
- 3 - conector

- 4 - entrada del filtro
- 5 - acoplamiento
- 5 6 - extremo sellado de la membrana de fibra hueca
- 7 - salida del filtro
- 10 11 - entrada de alimentación del minimódulo
- 12 - salida de filtrado del minimódulo
- 13 - salida de retención del minimódulo
- 15 14 - regulador de presión
- 15 - sensor de presión equipado con registrador de datos
- 20 21 - Suspensión de desafío
- 22 - Bomba peristáltica
- 23 - Prefiltración con control de presión
- 25 24 - Orificio de entrada del filtro de fibra simple
- 25 - Orificio de salida del filtro de fibra simple
- 30 26 - Botella de recogida del filtrado

Procedimientos

Porometría de flujo capilar

- 35 Para estas mediciones se utiliza POROLUX™ 1000 (POROMETER N.V., 9810 Eke, Bélgica); como líquido de baja tensión superficial se utiliza el fluido humectante Porofil®.

- 40 La serie POROLUX™ 1000 utiliza un procedimiento de paso/estabilidad de la presión para medir los diámetros de poro. La válvula de entrada del gas es una gran válvula de aguja especialmente diseñada que se abre con movimientos muy exactos y precisos. Para aumentar la presión, la válvula se abre hasta un punto preciso y luego detiene su movimiento. Los sensores de presión y caudal sólo tomarán un punto de datos cuando se cumplan los algoritmos de estabilidad definidos utilizados tanto para la presión como para el caudal. De este modo, el POROLUX™ 1000 detecta la apertura de un poro a una presión determinada y espera hasta que todos los poros del mismo diámetro se abran por completo antes de aceptar un punto de datos. Esto da como resultado una medición muy precisa del tamaño de los poros y permite calcular la distribución real del tamaño de los poros. El POROLUX™ 1000 mide el tamaño de poro de flujo medio. El tamaño de poro medible oscila entre aproximadamente 13 nm y 500 µm de diámetro equivalente (dependiendo del líquido humectante).

- 50 Las muestras de fibra hueca se cortaron en trozos de 8 cm. Se pegaron en un módulo con resina epoxi y se midieron con el POROLUX™ 1000. La longitud efectiva de la fibra tras el encapsulado era de unos 5 cm.

- 55 A presión diferencial de gas se midieron los caudales a través de las membranas húmedas y secas. Antes de la medición, la membrana se sumergió en un líquido de baja tensión superficial (Porofil®, 16 dina/cm) para garantizar que todos los poros, incluidos los pequeños, se llenaran con el líquido humectante. Midiendo la presión a la que el líquido es expulsado de los poros, puede calcularse su diámetro correspondiente mediante la ecuación de Laplace.

Ecuación de Laplace:

$$60 \quad D_p = 4 \gamma \cos \theta / \Delta P$$

D_p = diámetro de los poros [m]

γ = tensión superficial [N/m]; para Porofil® 0,016 [N/m]

ΔP = presión [Pa]

$\cos \theta$ = ángulo de contacto; por humectación completa $\cos \theta = 1$

5 El caudal se midió a una presión determinada sobre la membrana húmeda y sobre la membrana seca, lo que dio lugar a una curva húmeda, una curva seca y una curva semiseca intermedia. El punto en el que la curva semiseca cruza la curva húmeda es el tamaño de poro de flujo medio. El tamaño de poro se calcula mediante la primera derivada de la presión de flujo. Todas las mediciones se llevaron a cabo en dos módulos independientes y diferentes, y se realizaron mediciones por duplicado.

10 **Preparación de los minimódulos**

Los minimódulos [= fibra en una carcasa] se preparan cortando la fibra a una longitud de 20 cm, secando la fibra durante 1 h a 40 °C y <100 mbar y transfiriendo posteriormente la fibra a la carcasa. Los extremos de la fibra se cierran con un adhesivo de curado UV. El minimódulo se seca en una estufa de secado al vacío a 60 °C durante toda la noche y, a continuación, los extremos de la fibra se encapsulan con poliuretano. Una vez endurecido el poliuretano, se cortan los extremos del haz de membranas encapsulado para volver a abrir las fibras. El minimódulo garantiza la protección de la fibra.

20 **Permeabilidad hidráulica (Lp) de los minimódulos**

La permeabilidad hidráulica de un minimódulo se determina presionando un volumen definido de agua a presión a través del minimódulo, que ha sido sellado por un lado, y midiendo el tiempo necesario. La permeabilidad hidráulica se calcula a partir del tiempo determinado t, el área superficial efectiva de la membrana A, la presión aplicada p y el volumen de agua presionado a través de la membrana V, según la ecuación (1):

$$L_p = V / [p \cdot A \cdot t] \quad (1)$$

El área superficial efectiva A de la membrana se calcula a partir de la longitud de la fibra y del diámetro interior de la fibra según la ecuación (2)

$$A = \pi \cdot d_i \cdot l \cdot [\text{cm}^2] \quad (2)$$

con

d_i = diámetro interior de la fibra [cm]

l = longitud efectiva de la fibra [cm]

40 El minimódulo se humedece treinta minutos antes de realizar el ensayo de Lp. Para ello, el minimódulo se introduce en una caja que contiene 500 ml de agua ultrapura. Transcurridos 30 minutos, el minimódulo se transfiere al sistema de ensayo. El sistema de ensayo consta de un baño de agua que se mantiene a 37 °C y un dispositivo en el que se puede montar el minimódulo. La altura de llenado del baño de agua debe garantizar que el minimódulo se encuentre bajo la superficie del agua en el dispositivo designado.

45 Para evitar que una fuga de la membrana conduzca a un resultado erróneo del ensayo, se realiza previamente un ensayo de integridad del minimódulo y del sistema de ensayo. El ensayo de integridad se realiza presionando aire a través del minimódulo que está cerrado por un lado. Las burbujas de aire indican una fuga del minimódulo o del dispositivo de ensayo. Hay que comprobar si la fuga se debe a un montaje incorrecto del minimódulo en el dispositivo de ensayo o si la membrana tiene fugas. El minimódulo debe desecharse si se detecta una fuga en la membrana. La presión aplicada en el ensayo de integridad debe ser al menos del mismo valor que la presión aplicada durante la determinación de la permeabilidad hidráulica para garantizar que no se produzcan fugas durante la medición de la permeabilidad hidráulica debido a que la presión aplicada es demasiado alta.

55 **Presión de rotura**

- Antes de realizar el ensayo de la presión de rotura, se realiza en el minimódulo un ensayo de integridad seguido de la medición de la permeabilidad hidráulica (Lp), tal como se ha descrito anteriormente.

60 - La figura 2 muestra el montaje para el ensayo de la presión de rotura.

- Los lados de alimentación (11) y filtrado (12) se purgan con aire comprimido a una presión manométrica de 0,5 bar.

- La tubería se pega a los conectores de alimentación (11) y retenido (13) del minimódulo utilizando ciclohexanona y un adhesivo de curado UV.

5 - A continuación, el minimódulo se conecta al regulador de presión (14) y se cierra el conector de retenido (13). Se conecta el sensor de presión equipado con un registrador de datos (15). Los conectores de filtrado (12) permanecen abiertos.

- Se inicia la medición (intervalo de registro 3 s).

10 - Mediante el regulador de presión (14), la presión del ensayo se ajusta a un valor inicial, por ejemplo, 2 bar(g) y se mantiene durante 1 minuto.

- Posteriormente, se aumenta la presión en 0,1 bar cada minuto hasta que estallan las fibras. El estallido es audible y al mismo tiempo se observa una ligera disminución de la presión.

15 - El ensayo se supera si las fibras soportan 7 bar(g) sin romperse.

- Al final del ensayo, se leen los datos del registrador de datos y se determina la presión de rotura.

20 **Valor de reducción logarítmica (LRV) de bacterias y endotoxinas**

Se realizó un ensayo del LRV de las membranas con suspensiones de *Brevundimonas diminuta* (BD) ATCC 19146 de acuerdo con el siguiente procedimiento:

25 **A. Preparación de la suspensión de desafío bacteriana de BD**

Es importante que el procedimiento de producción de BD pase los criterios establecidos en la norma ASTM F838-05 (reaprobada en 2013) y que la suspensión de desafío alcance un desafío de $\geq 10^7$ UFC/cm² de área de membrana.

30 1. A partir de un cultivo madre de *Brevundimonas diminuta* (BD) ATCC 19146, inocular 3 placas de agar de soja tripticasa (TSA) e incubar a 28-34 °C durante 48±2 horas.

35 2. De las placas de TSA BD (sección A etapa 1, de no más de una semana), extraer varias colonias de crecimiento de BD y suspender en un medio de soja tripticasa (TSB). Ajustar espectrofotométricamente la suspensión a >1,0 de absorbancia a una longitud de onda de 625 nm.

3. Añadir 12 ml de esta suspensión ajustada a un frasco estéril de poliestireno de 150 ml que contenga 120 ml de TSB. Mezclar bien el frasco e incubar a 28-34 °C durante 24±2 horas.

40 4. Sacar el frasco de TSB de 28-34 °C.

5. Preparar 1 matraz de 1 L que contenga 0,5L de SLB. Colocar el matraz a temperatura ambiente durante la noche.

45 6. Inocular 1 matraz de 1 L que contiene 0,5 L de SLB con 2 ml de BD por matraz de A 4. Remover para mezclar el inóculo. Comprobar la pureza en la TSB inoculando en una placa TSA e incubando a 28-34 °C durante 24-48 horas.

50 7. Incubar el matraz inoculado (con las tapas aflojadas) a 28-34 °C durante 48±2 horas mientras se agita a 50 rpm. Nota - La suspensión de SLB puede almacenarse a 5 °C hasta 8 horas antes de su uso.

8. Mezclar el matraz y añadir 10 mL a un matraz que contenga 990 mL estériles - ésta es la suspensión de desafío de BD. Se hará por cada filtro ensayado.

55 9. Extraer una muestra para comprobar la concentración de la suspensión de desafío de BD mediante el procedimiento de recuento en placa.

60 10. Preparar diluciones seriadas 1:10 en agua estéril hasta 10⁻⁵. Preparar placas de vertido TSA de 1 mL duplicadas a partir de diluciones 10⁻², 10⁻³, 10⁻⁴ y 10⁻⁵. Incubar las placas de vertido a 28-34 °C durante un máximo de 72 horas. La concentración esperada es de 10⁶ UFC/mL.

B. Procedimiento de ensayo para controlar la suspensión de desafío bacteriano de BD

65 Para determinar si las colonias están monodispersas, el organismo de desafío de BD se analizará mediante filtración por membrana en filtros con un tamaño de poro de 0,45 µm y microscópicamente.

1. Tomar una muestra del matraz de desafío de BD de 1 L. Si la muestra no se va a procesar inmediatamente, guárdela a 2-8 °C.
2. Filtrar 1 mL a través de un filtro de membrana de 0,45 µm y enjuagar con un volumen de agua estéril igual o superior al volumen filtrado. El filtrado se recogerá en un frasco estéril.
3. Filtrar el filtrado a través de un filtro de membrana de 0,2 µm.
4. Enjuagar el filtro con un volumen de agua estéril igual o superior al volumen filtrado.
5. Colocar asépticamente el filtro de membrana de 0,2 µm en una placa TSA e incubar a 28-34 °C durante un máximo de 72 horas.
6. El control de tamaño de BD debe mostrar crecimiento en el filtrado del filtro de 0,45 µm.
7. Las colonias de BD son amarillo-beige, ligeramente convexas, completas y brillantes.
8. Tomar una muestra de la suspensión de desafío de BD y realizar una tinción de Gram. La suspensión de desafío de BD consistirá predominantemente en células individuales y debe revelar un organismo gram negativo, en forma de bastoncillos de aproximadamente 0,3 a 0,4 µm por 0,6 a 1,0 µm de tamaño.
9. Tomar una muestra de 40 mL de las suspensiones de desafío de BD originales y transferirla a un tubo de centrifuga de 50 mL. Centrifugar a 3000 rpm durante 10 minutos. Verter el sobrenadante y añadir 10 mL de Glutaraldehído al 2 % en tampón de Cacodilato 0.1M. Agitar con vórtex el tubo de centrifugación y entregar a William Graham para SEM.

C. Procedimiento de ensayo para desafío del filtro de fibra sencilla El desafío del filtro se realizará a 19-24 °C. El montaje para el ensayo se muestra en la figura 3.

1. Preparar la suspensión de desafío de BD según la etapa 8 de la sección A.
2. Esterilizar los tubos y el filtro de fibra sencilla (juegos de tubos de la línea de filtrado con tubos adjuntos, conexión de tubos necesaria para el manómetro) y desinfectar los accesorios si no se pueden esterilizar con vapor. Preparar la bomba, la abrazadera y el manómetro.
3. Tomar una muestra de la suspensión de desafío de BD para comprobar la concentración mediante el procedimiento de recuento en placa (véase la sección A 8).
4. Preparar el filtro de fibra sencilla para el ensayo.
5. Colocar asépticamente la línea de entrada del filtro de fibra sencilla en un frasco estéril no pirogénico, a través de la bomba y en un matraz que contenga agua estéril, y poner en marcha la bomba. Cebear la línea y validar los caudales de la bomba (150, 255 y 500 mL/min) utilizando una escala calibrada y un temporizador. Conectar asépticamente la línea de entrada, la línea de residuos y las líneas de salida al filtro de fibra sencilla. Colocar una pinza hemostática en las líneas de salida del filtro de fibra sencilla. Extraer aproximadamente 5 mL de solución de cebado del matraz de agua estéril para el análisis de endotoxinas y almacenar a 2-8 °C.
6. Poner en marcha la bomba (152,6 mL/min para el filtro 1, 253,7 mL/min para el filtro 2 y 489,4 mL/min para el filtro 3) para extraer el aire del interior de la fibra sencilla. Comprobar si hay residuos de esterilizante. Debe haber 0 ppm antes de ir a la etapa 7. Si no es así, continúe cebando con agua estéril hasta que el esterilizante residual sea 0 ppm.
7. Detener la bomba y colocar una pinza hemostática en la línea de desecho del filtro de fibra sencilla. Retirar la pinza hemostática de los conductos de salida del filtro de fibra sencilla. Volver a poner en marcha la bomba (con los caudales de la etapa 6 anterior) para eliminar el aire de los conductos de salida del filtro de fibra sencilla. Comprobar si hay residuos de esterilizante. Debe haber 0 ppm antes de ir a la etapa 8. Si no es así, continúe cebando con agua estéril hasta que el esterilizante residual sea 0 ppm.
8. Detener la bomba y colocar una pinza hemostática en la línea de salida del filtro de fibra sencilla más cercana a la línea de entrada. Arrancar de nuevo la bomba (con los caudales de la etapa 6 anterior). Colocar una botella estéril vacía de 1 L en una balanza y tarar. Recoger asépticamente la solución de cebado de 1 L en una botella estéril desde la línea de salida del filtro de fibra sencilla; esto se denominará *Control de cebado/Negativo*. Detener la bomba. Extraer aproximadamente 5 mL de solución de cebado de la botella de 1L para el análisis de endotoxinas y almacenar a 2-8 °C. Filtrar la solución de cebado restante a través de un filtro de membrana de 0,2 µm. Enjuagar el filtro de membrana con agua estéril igual al volumen total de la

unidad de filtración. Colocar asépticamente el filtro de membrana en una placa TSA e incubar a 28-34 °C durante un máximo de 72 horas.

9. Colocar una pinza hemostática en la línea de entrada del filtro de fibra sencilla e introducir asépticamente la línea de entrada del filtro de fibra sencilla en la suspensión de desafío de BD (consultar la sección A, etapa 8). Retirar la pinza hemostática de la línea de entrada del filtro de fibra sencilla y poner en marcha la bomba. Desafiar el filtro de fibra sencilla con el aproximadamente 1 L de la suspensión de desafío de BD a los caudales de la etapa 6 anterior.

10. Colocar una botella estéril vacía de 1 L en una balanza y tarar. Poner en marcha la bomba y retirar la pinza hemostática de la línea de salida del filtro de fibra sencilla. Recoger el filtrado y medir la presión hacia el final del desafío de 1L. Esto se llamará *Filtrado de prueba*.

11. Después de la recogida de aproximadamente 1L, parar la bomba y colocar una pinza hemostática en las líneas de entrada y salida del filtro de fibra sencilla. Transferir la línea de entrada del filtro de fibra sencilla a un matraz que contenga aproximadamente 1 L de agua estéril. Retirar las pinzas hemostáticas de las líneas de entrada y salida del filtro de fibra sencilla. Encender la bomba y enjuagar el filtro de fibra sencilla con 1 L de agua estéril a un caudal de la etapa 6 anterior. Coloque pinzas en todas las líneas del filtro de fibra sencilla y guárdelo a 2-8 °C.

12. En una Cabina de Seguridad Biológica, mezclar el *Filtrado de prueba* y extraer aproximadamente 5 mL para el análisis de endotoxinas y almacenar a 2-8 °C. Filtrar el *Filtrado de prueba* en alícuotas de 1 mL, 10 mL, 100 mL y el resto a través de un filtro de membrana analítico con tamaño de poro 0,2 µm. Enjuagar los filtros de membrana con agua estéril igual al volumen total de la unidad de filtración.

13. Colocar asépticamente los filtros de membrana en placas TSA.

14. Incubar las placas TSA a 28-34 °C. Registrar el número de colonias observadas a las 48 h aproximadamente (más de 48 h si es fin de semana) y a los 7 días.

15. Si aparecen colonias en los filtros de membrana, realice una tinción de Gram en las colonias. Si la tinción de Gram muestra algo que no sean bastoncillos gram negativos, notifíquelo como contaminación. Si la tinción de Gram muestra bacilos gram negativos, comparar el crecimiento con el crecimiento del desafío de BD para determinar si se trata del mismo organismo.

16. Calcular un valor de reducción logarítmica (LRV) para las bacterias, véase la sección D, etapa 1.

17. Calcular un valor de reducción logarítmica (LRV) para la endotoxina, véase la sección D, etapa 2.

D. Cálculo del LRV

1. Se calculará un valor de reducción logarítmica (LRV) bacteriana para cada uno de los tres (3) filtros de fibra sencilla.

o $LRV_{bacteriano} = \log_{10} (\text{UFC total en el desafío} / \text{UFC total en el filtrado})$

2. Se calculará un valor de reducción logarítmica de endotoxinas (LRV) para cada uno de los tres (3) filtros de fibra sencilla.

o $LRV_{de\ endotoxinas} = \log_{10} (\text{UE total en la prueba de detección} / \text{UE total en el filtrado})$

E. Control de filtración negativa

1. En una cabina de bioseguridad, agitar la botella de agua estéril para mezclar. El agua estéril será del mismo lote que la utilizada en el enjuague de las muestras del día.

2. Colocar un filtro de membrana analítica con un tamaño de poro de 0,2 µm en el colector.

3. Filtrar 100 mL y 300 mL de agua estéril al vacío.

4. Colocar asépticamente los filtros de membrana en placas TSA.

5. Incubar las placas TSA a 28-32 °C. Registrar el número de colonias observadas aproximadamente a las 48h (más de 48h si es fin de semana) y a los 7 días.

o Los filtros de membrana de control negativo no deben mostrar crecimiento.

o El control de tamaño de BD debe mostrar crecimiento en el filtrado del filtro de membrana de 0,45 µm.

o El tamaño del organismo BD debe ser de 0,3 a 0,4 µm de ancho y de 0,6 a 1,0 µm de largo.

Ejemplos

Ejemplo 1

Una solución de polietersulfona al 19 % en peso con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 75 kDa (Ultrason® 6020, BASF SE); PVP al 6 % en peso con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 1.100 kDa (Luvitec® K85, BASF SE); PVP al 6 % en peso con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 50 kDa (Luvitec® K30, BASF SE); en agua al 5 % en peso y NMP al 64 % en peso se reguló termostáticamente a 55 °C y se extruyó a través de la hendidura anular exterior de una hilera con dos aberturas concéntricas, teniendo la abertura exterior un diámetro exterior de 2.500 µm y un diámetro interior de 1.900 µm; teniendo la abertura interior un diámetro de 1.700 µm; en un baño de coagulación que contenía agua. Se utilizó como fluido central una solución que contenía un 40 % en peso de agua y un 60 % en peso de NMP, y se extruyó a través de la abertura interior de la hilera. La temperatura de la hilera era de 55 °C; la temperatura del baño de coagulación era de 85 °C y el espacio de aire de 52,5 cm. Las fibras se hilaron a una velocidad de 10 m/min.

Posteriormente, las fibras se lavaron con agua desmineralizada y se secaron durante 150 min a 50 °C bajo un flujo constante de aire seco. La fibra obtenida tenía un diámetro interior de 3.282 µm y un grosor de pared de 213 µm. Se determinó que el tamaño de poro de flujo medio era de 599 nm. Una porción de las fibras se esterilizó con vapor a 121 °C durante 21 min, otra porción de las fibras se esterilizó con radiación gamma a una dosis de 25 kGy.

Se prepararon minimódulos como se ha descrito anteriormente y se ensayó la permeabilidad hidráulica de las fibras y la presión de rotura como se ha descrito anteriormente.

El minimódulo compuesto por una fibra no esterilizada mostró una Lp de $112 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 / (\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

El minimódulo compuesto por una fibra esterilizada con vapor mostró una Lp de $848 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 / (\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

El minimódulo compuesto por una fibra esterilizada por rayos gamma mostró una Lp de $2.777 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 / (\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

Se determinó que la presión de ruptura fue de 3,0 bar(g) para la fibra esterilizada por vapor y de 2,7 bar(g) para la fibra esterilizada por rayos gamma.

Se determinó que el LRV bacteriano para los minimódulos compuestos por una fibra esterilizada por vapor era de 8,9.

Ejemplo 2

Una solución de polietersulfona al 19 % en peso con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 75 kDa (Ultrason® 6020, BASF SE); PVP al 6 % en peso con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 1.100 kDa (Luvitec® K85, BASF SE); PVP al 6 % en peso con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 50 kDa (Luvitec® K30, BASF SE); en agua al 5 % en peso y NMP al 64 % en peso se reguló termostáticamente a 55 °C y se extruyó a través de la hendidura anular exterior de una hilera con dos aberturas concéntricas, teniendo la abertura exterior un diámetro exterior de 2.500 µm y un diámetro interior de 1.900 µm; teniendo la abertura interior un diámetro de 1.700 µm; en un baño de coagulación que contenía agua. Se utilizó como fluido central una solución que contenía un 40 % en peso de agua y un 60 % en peso de NMP, y se extruyó a través de la abertura interior de la hilera. La temperatura de la hilera era de 55 °C; la temperatura del baño de coagulación era de 85 °C y el espacio de aire de 52,5 cm. Las fibras se hilaron a una velocidad de 11,4 m/min.

Posteriormente, las fibras se lavaron con agua desmineralizada y se secaron durante 150 min a 50 °C bajo un flujo constante de aire seco. La fibra obtenida tenía un diámetro interior de 3.086 µm y un grosor de pared de 254 µm. Se determinó que el tamaño de poro de flujo medio era de 380 nm. Una porción de las fibras se esterilizó con vapor a 121 °C durante 21 min, otra porción de las fibras se esterilizó con radiación gamma a una dosis de 25 kGy.

Se prepararon minimódulos como se ha descrito anteriormente y se ensayó la permeabilidad hidráulica de las fibras y la presión de rotura como se ha descrito anteriormente.

El minimódulo compuesto por una fibra no esterilizada mostró una Lp de $145 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 / (\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

El minimódulo que compuesto por una fibra esterilizada con vapor mostró una Lp de $1.680 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 / (\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

El minimódulo que compuesto por una fibra esterilizada por rayos gamma mostró una Lp de $3.432 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 / (\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

Se determinó que la presión de ruptura era de 3,5 bar(g) para la fibra esterilizada por vapor y de 3,3 bar(g) para la fibra esterilizada por rayos gamma.

- 5 Se determinó que el LRV bacteriano para los minimódulos compuestos por una fibra esterilizada por vapor era de 7,8.

Ejemplo 3

10 Una solución de polietersulfona al 19 % en peso con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 75 kDa (Ultrason® 6020, BASF SE); PVP al 6 % en peso con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 1.100 kDa (Luvitec® K85, BASF SE); PVP al 6 % en peso con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 50 kDa (Luvitec® K30, BASF SE); en agua al 5 % en peso y NMP al 64 % en peso se reguló termostáticamente a 55 °C y se extruyó a través de la hendidura anular exterior de una hilera con dos aberturas concéntricas, teniendo la abertura exterior un diámetro exterior de 2.500 µm y un diámetro interior de 1.900 µm; teniendo la abertura interior un diámetro de 1.700 µm; en un baño de coagulación que contenía agua. Se utilizó como fluido central una solución que contenía un 40 % en peso de agua y un 60 % en peso de NMP, y se extruyó a través de la abertura interior de la hilera. La temperatura de la hilera era de 55 °C; la temperatura del baño de coagulación era de 85 °C y el espacio de aire de 52,5 cm. Las fibras se hilaron a una velocidad de 12,7 m/min.

20 Posteriormente, las fibras se lavaron con agua desmineralizada y se secaron durante 150 min a 50 °C bajo un flujo constante de aire seco. La fibra obtenida tenía un diámetro interior de 3.026 µm y un grosor de pared de 265 µm. Se determinó que el tamaño de poro de flujo medio era de 380 nm. Una porción de las fibras se esterilizó con vapor a 121 °C durante 21 min, otra porción de las fibras se esterilizó con radiación gamma a una dosis de 25 kGy.

25 Se prepararon minimódulos como se ha descrito anteriormente y se ensayó la permeabilidad hidráulica de las fibras y la presión de rotura como se ha descrito anteriormente.

El minimódulo compuesto por una fibra no esterilizada mostró una L_p de $100 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 / (\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

30 El minimódulo compuesto por una fibra esterilizada con vapor mostró una L_p de $929 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 / (\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

El minimódulo compuesto por una fibra esterilizada por rayos gamma mostró una L_p de $3.003 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 / (\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

35 Se determinó que la presión de rotura era de 3,6 bar(g) para la fibra esterilizada por vapor y de 3,4 bar(g) para la fibra esterilizada por rayos gamma.

Se determinó que el LRV bacteriano para los minimódulos compuestos por una fibra esterilizada por vapor era de 8,9.

Ejemplo 4

40 Una solución de polietersulfona al 19 % en peso con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 75 kDa (Ultrason® 6020, BASF SE); PVP al 6 % en peso con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 1.100 kDa (Luvitec® K85, BASF SE); PVP al 6 % en peso con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 50 kDa (Luvitec® K30, BASF SE); en agua al 5 % en peso y NMP al 64 % en peso se reguló termostáticamente a 55 °C y se extruyó a través de la hendidura anular exterior de una hilera con dos aberturas concéntricas, teniendo la abertura exterior un diámetro exterior de 2.500 µm y un diámetro interior de 1.900 µm; teniendo la abertura interior un diámetro de 1.700 µm; en un baño de coagulación que contenía agua. Se utilizó como fluido central una solución que contenía un 40 % en peso de agua y un 60 % en peso de NMP, y se extruyó a través de la abertura interior de la hilera. La temperatura de la hilera era de 55 °C; la temperatura del baño de coagulación era de 90 °C y el espacio de aire de 52,5 cm. Las fibras se hilaron a una velocidad de 12,7 m/min.

50 Posteriormente, las fibras se lavaron con agua desmineralizada y se secaron durante 150 min a 50 °C bajo un flujo constante de aire seco. La fibra obtenida tenía un diámetro interior de 3.028 µm y un grosor de pared de 271 µm. Una porción de las fibras se esterilizó con vapor a 121 °C durante 21 min, otra porción de las fibras se esterilizó con radiación gamma a una dosis de 25 kGy.

55 Se prepararon minimódulos como se ha descrito anteriormente y se ensayó la permeabilidad hidráulica de las fibras y la presión de rotura como se ha descrito anteriormente.

60 El minimódulo compuesto por una fibra no esterilizada mostró una L_p de $86 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 / (\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

El minimódulo compuesto por una fibra esterilizada con vapor mostró una L_p de $1.218 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 / (\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

El minimódulo compuesto por una fibra esterilizada por rayos gamma mostró una L_p de $3,647 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 / (\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

65

Se determinó que la presión de ruptura fue de 3,7 bar(g) para la fibra esterilizada por vapor y de 3,3 bar(g) para la fibra esterilizada por rayos gamma.

Se determinó que el LRV bacteriano para los minimódulos compuestos por una fibra esterilizada por vapor era de 7,8.

Ejemplo 5

Una solución de polietersulfona al 19 % en peso con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 75 kDa (Ultrason® 6020, BASF SE); PVP al 6 % en peso con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 1.100 kDa (Luvitec® K85, BASF SE); PVP al 6 % en peso con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 50 kDa (Luvitec® K30, BASF SE); en agua al 5 % en peso y NMP al 64 % en peso se reguló termostáticamente a 55 °C y se extruyó a través de la hendidura anular exterior de una hilera con dos aberturas concéntricas, teniendo la abertura exterior un diámetro exterior de 2.500 µm y un diámetro interior de 1.600 µm; teniendo la abertura interior un diámetro de 1.400 µm; en un baño de coagulación que contenía agua. Se utilizó como fluido central una solución que contenía un 40 % en peso de agua y un 60 % en peso de NMP, y se extruyó a través de la abertura interior de la hilera. La temperatura de la hilera era de 55 °C; la temperatura del baño de coagulación era de 90 °C y el espacio de aire de 52,5 cm. Las fibras se hilaron a una velocidad de 10,9 m/min.

Posteriormente, las fibras se lavaron con agua desmineralizada y se secaron durante 150 min a 50 °C bajo un flujo constante de aire seco. La fibra obtenida tenía un diámetro interior de 3.108 µm y un grosor de pared de 309 µm. Una porción de las fibras se esterilizó con vapor a 121 °C durante 21 min, otra porción de las fibras se esterilizó con radiación gamma a una dosis de 25 kGy.

Se prepararon minimódulos como se ha descrito anteriormente y se ensayó la permeabilidad hidráulica de las fibras y la presión de rotura como se ha descrito anteriormente.

El minimódulo compuesto por una fibra no esterilizada mostró una L_p de $57 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 / (\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

El minimódulo compuesto por una fibra esterilizada con vapor mostró una L_p de $813 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 / (\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

El minimódulo compuesto por una fibra esterilizada por rayos gamma mostró una L_p de $3.225 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 / (\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

Se determinó que la presión de rotura fue de 4,1 bar(g) para la fibra esterilizada por vapor y de 3,8 bar(g) para la fibra esterilizada por rayos gamma.

Se determinó que el LRV bacteriano para los minimódulos compuestos por una fibra esterilizada por vapor era de 8,0.

Ejemplo 6

Una solución de 19 % en peso de polietersulfona con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 75 kDa (Ultrason® 6020, BASF SE); 6 % en peso de PVP con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 1.100 kDa (Luvitec® K85, BASF SE); 5 % en peso de PVP con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 50 kDa (Luvitec® K30, BASF SE); y 1 % en peso de una polietil-enimina con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 2 MDa (Lupasol® SK, BASF SE) en 5 % en peso de agua y 64 % en peso de NMP se reguló termostáticamente a 55 °C y se extruyó a través de la hendidura anular exterior de una hilera con dos aberturas concéntricas, teniendo la abertura exterior un diámetro exterior de 3.000 µm y un diámetro interior de 2.400 µm; teniendo la abertura interior un diámetro de 2.200 µm; en un baño de coagulación que contenía agua. Se utilizó como fluido central una solución que contenía un 40 % en peso de agua y un 60 % en peso de NMP, y se extruyó a través de la abertura interior de la hilera. La temperatura de la hilera era de 55 °C; la temperatura del baño de coagulación era de 90 °C y el espacio de aire de 52,5 cm. Las fibras se hilaron a una velocidad de 9,5 m/min.

Posteriormente, las fibras se lavaron con agua desmineralizada y se secaron durante 150 min a 50 °C bajo un flujo constante de aire seco. La fibra obtenida tenía un diámetro interior de 3.641 µm y un grosor de pared de 241 µm. Una porción de las fibras se esterilizó con vapor a 121 °C durante 21 min, otra porción de las fibras se esterilizó con radiación gamma a una dosis de 25 kGy.

Se prepararon minimódulos como se ha descrito anteriormente y se ensayó la permeabilidad hidráulica de las fibras y la presión de rotura como se ha descrito anteriormente.

El minimódulo compuesto por una fibra no esterilizada mostró una L_p de $167 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 / (\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

El minimódulo compuesto por una fibra esterilizada con vapor mostró una L_p de $2.568 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 / (\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

El minimódulo compuesto por una fibra esterilizada por rayos gamma mostró una L_p de $3.258 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 / (\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

Se determinó que la presión de rotura fue de 2,7 bar(g) para la fibra esterilizada por vapor y de 2,5 bar(g) para la fibra esterilizada por rayos gamma.

5 Se determinó que el LRV bacteriano de los minimódulos compuestos por una fibra esterilizada por vapor fue de 6,5, y el VLR de endotoxina fue de 4,1.

Ejemplo 7

10 Una solución de 19 % en peso de polietersulfona con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 75 kDa (Ultrason® 6020, BASF SE); 6 % en peso de PVP con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 1.100 kDa (Luvitec® K85, BASF SE); 5,5 % en peso de PVP con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 50 kDa (Luvitec® K30, BASF SE); y 0,5 % en peso de una polietilenimina con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 2 MDa (Lupasol® SK, BASF SE) en 5 % en peso de agua y 64 % en peso de NMP se reguló termostáticamente a 53 °C y se extruyó a través de la hendidura anular exterior de una hilera con dos aberturas concéntricas, teniendo la abertura exterior un diámetro exterior de 2.500 µm y un diámetro interior de 1.900 µm; 15 teniendo la abertura interior un diámetro de 1.700 µm; en un baño de coagulación que contenía agua. Se utilizó como fluido central una solución que contenía un 40 % en peso de agua y un 60 % en peso de NMP, y se extruyó a través de la abertura interior de la hilera. La temperatura de la hilera era de 55 °C; la temperatura del baño de coagulación era de 90 °C y el espacio de aire de 52,5 cm. Las fibras se hilaron a una velocidad de 9,5 m/min.

20 Posteriormente, las fibras se lavaron con agua desmineralizada y se secaron durante 150 min a 50 °C bajo un flujo constante de aire seco. La fibra obtenida tenía un diámetro interior de 3.164 µm y un grosor de pared de 180 µm. Una parte de las fibras se esterilizó con vapor a 121 °C durante 21 min.

25 Se prepararon minimódulos como se ha descrito anteriormente y se ensayó la permeabilidad hidráulica de las fibras y la presión de rotura como se ha descrito anteriormente.

El minimódulo compuesto por una fibra no esterilizada mostró una L_p de $101 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3/(\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

30 El minimódulo compuesto por una fibra esterilizada con vapor mostró una L_p de $2.299 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3/(\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

Se determinó que la presión de rotura fue de 2,8 bar(g) para la fibra esterilizada con vapor.

35 Se determinó que el LRV bacteriano de los minimódulos compuestos por una fibra esterilizada por vapor fue de 8,8, y el VLR de endotoxina fue de 4,1.

Ejemplo 8

40 Una solución de 19 % en peso de polietersulfona con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 75 kDa (Ultrason® 6020, BASF SE); 6 % en peso de PVP con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 1.100 kDa (Luvitec® K85, BASF SE); 5 % en peso de PVP con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 50 kDa (Luvitec® K30, BASF SE); y 0,2 % en peso de una polietilenimina con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 750 kDa (Lupasol® P, BASF SE) en 5 % en peso de agua y 64,8 % en peso de NMP se reguló termostáticamente a 53 °C y se extruyó a través de la hendidura anular exterior de una hilera con dos aberturas concéntricas, teniendo la abertura exterior un diámetro exterior de 2.500 µm y un diámetro interior de 1.900 µm; 45 teniendo la abertura interior un diámetro de 1.700 µm, en un baño de coagulación que contenía agua. Se utilizó como fluido central una solución que contenía un 40 % en peso de agua y un 60 % en peso de NMP, y se extruyó a través de la abertura interior de la hilera. La temperatura de la hilera era de 55 °C; la temperatura del baño de coagulación era de 90 °C y el espacio de aire de 52,5 cm. Las fibras se hilaron a una velocidad de 9,5 m/min.

50 Posteriormente, las fibras se lavaron con agua desmineralizada y se secaron durante 150 min a 50 °C bajo un flujo constante de aire seco. La fibra obtenida tenía un diámetro interior de 3.283 µm y un grosor de pared de 184 µm. Una parte de las fibras se esterilizó con vapor a 121 °C durante 21 min.

55 Se prepararon minimódulos como se ha descrito anteriormente y se ensayó la permeabilidad hidráulica de las fibras y la presión de rotura como se ha descrito anteriormente.

El minimódulo compuesto por una fibra no esterilizada mostró una L_p de $69 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3/(\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

60 El minimódulo compuesto por una fibra esterilizada con vapor mostró una L_p de $1.999 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3/(\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

Se determinó que la presión de rotura fue de 2,6 bar(g) para la fibra esterilizada con vapor.

65 Se determinó que el LRV bacteriano de los minimódulos compuestos por una fibra esterilizada por vapor fue de 8,0, y el VLR de endotoxina fue de 4,0.

Ejemplo 9

Una solución de polietersulfona al 17 % en peso con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 92 kDa (Ultrason® 7020, BASF SE); PVP al 6 % en peso con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 1.100 kDa (Luvitec® K85, BASF SE); PVP al 6 % en peso con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 50 kDa (Luvitec® K30, BASF SE); en agua al 5 % en peso y NMP al 66 % en peso se reguló termostáticamente a 53 °C y se extruyó a través de la hendidura anular exterior de una hilera con dos aberturas concéntricas, teniendo la abertura exterior un diámetro exterior de 2.500 µm y un diámetro interior de 1.600 µm; teniendo la abertura interior un diámetro de 1.400 µm; en un baño de coagulación que contenía agua. Se utilizó como fluido central una solución que contenía un 40 % en peso de agua y un 60 % en peso de NMP, y se extruyó a través de la abertura interior de la hilera. La temperatura de la hilera era de 55 °C; la temperatura del baño de coagulación era de 90 °C y el espacio de aire de 52,5 cm. Las fibras se hilaron a una velocidad de 9,5 m/min.

Posteriormente, las fibras se lavaron con agua desmineralizada y se secaron durante 150 min a 50 °C bajo un flujo constante de aire seco. La fibra obtenida tenía un diámetro interior de 3.211 µm y un grosor de pared de 244 µm. Una parte de las fibras se esterilizó con vapor a 121 °C durante 21 min.

Se prepararon minimódulos como se ha descrito anteriormente y se ensayó la permeabilidad hidráulica de las fibras y la presión de rotura como se ha descrito anteriormente.

El minimódulo compuesto por una fibra no esterilizada mostró una L_p de $204 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3/(\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

El minimódulo compuesto por una fibra esterilizada con vapor mostró una L_p de $2.786 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3/(\text{cm}^2 \cdot \text{bar} \cdot \text{s})$.

Se determinó que la presión de rotura fue de 2,9 bar(g) para la fibra esterilizada con vapor.

Se determinó que el LRV bacteriano para los minimódulos compuestos por una fibra esterilizada por vapor era de 8,3.

REIVINDICACIONES

1. Proceso continuo de hilatura por inversión de fase en disolvente para preparar una membrana de fibra hueca porosa con una estructura similar a la de una esponja; teniendo la membrana tiene un tamaño de poro de flujo medio, determinado por porometría, que es superior a 0,2 μm ; comprendiendo la membrana polietersulfona y polivinilpirrolidona; teniendo la membrana un diámetro interior de 2.300 a 4.000 μm y una resistencia de pared de 150 a 500 μm ; y siendo la relación entre el diámetro interior y la resistencia de pared superior a 10, comprendiendo el proceso las etapas de
 - a) disolver al menos una polietersulfona, al menos una polivinilpirrolidona y, opcionalmente, un polímero con cargas catiónicas, en N-metil-2-pirrolidona para formar una solución polimérica;
 - b) extruir la solución polimérica a través de una hendidura anular exterior de una boquilla con dos aberturas concéntricas en un baño de precipitación; simultáneamente
 - c) extruir un fluido central a través de la abertura interior de la boquilla;
 - d) lavar la membrana obtenida; posteriormente
 - e) secar la membrana; y
 - f) esterilizar la membrana con vapor o radiación gamma después del secado;en el que la solución polimérica comprende del 15 al 20 % en peso, en relación con el peso total de la solución polimérica, de polietersulfona, y del 10 al 15 % en peso, en relación con el peso total de la solución polimérica, de polivinilpirrolidona, en el que el fluido central comprende del 35 al 50 % en peso de agua y del 50 al 65 % en peso de NMP, en relación con el peso total del fluido central, y en el que el baño de precipitación está compuesto de agua y tiene una temperatura en el intervalo de 80 a 99 °C.
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la solución polimérica comprende del 0,1 al 2 % en peso, en relación con el peso total de la solución, de una polietilenimina.
3. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 o 2, en el que la polietersulfona tiene un peso molecular medio en peso M_w comprendido entre 90 y 95 kDa.

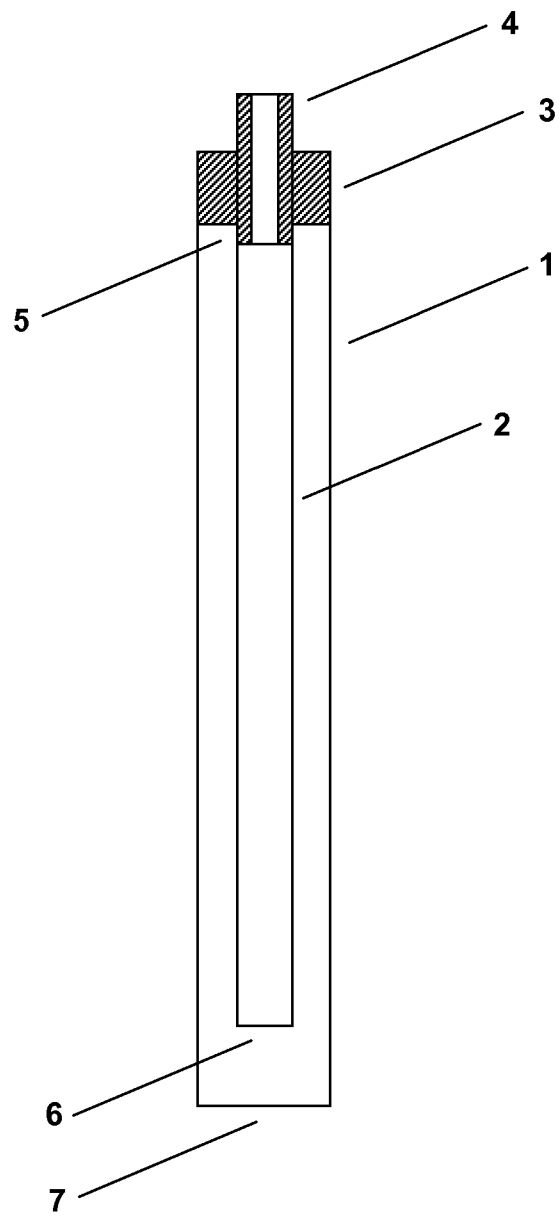


Fig. 1

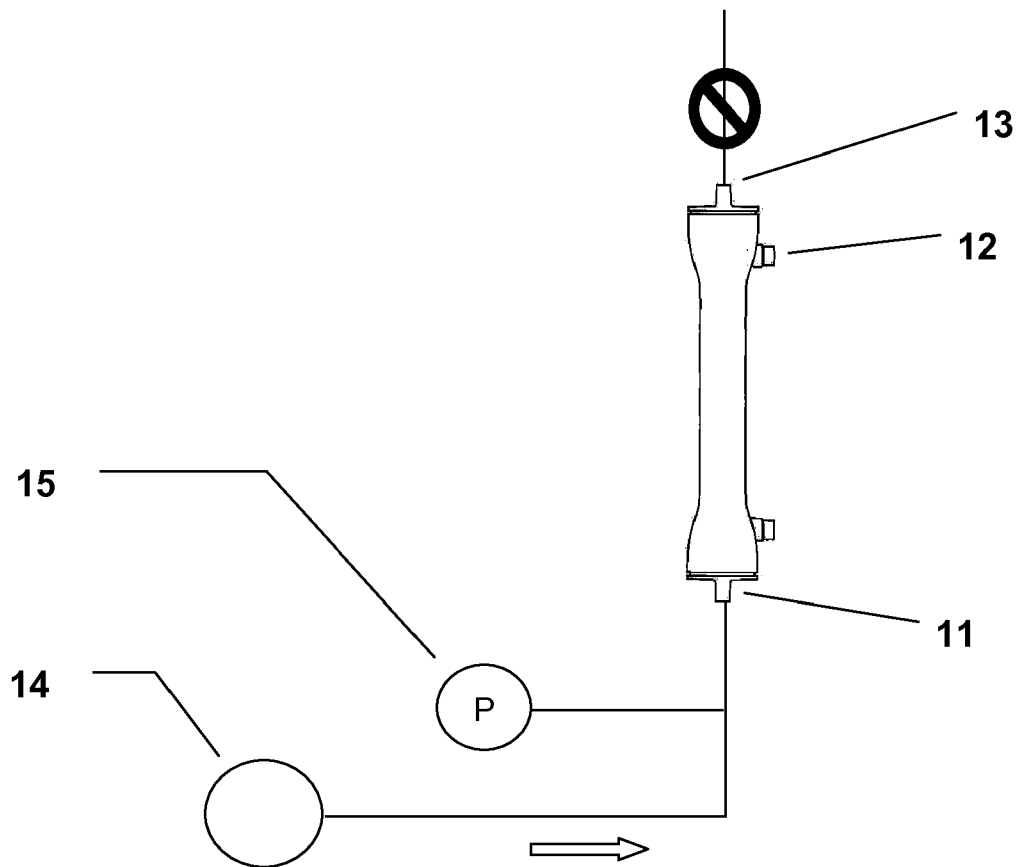


Fig. 2

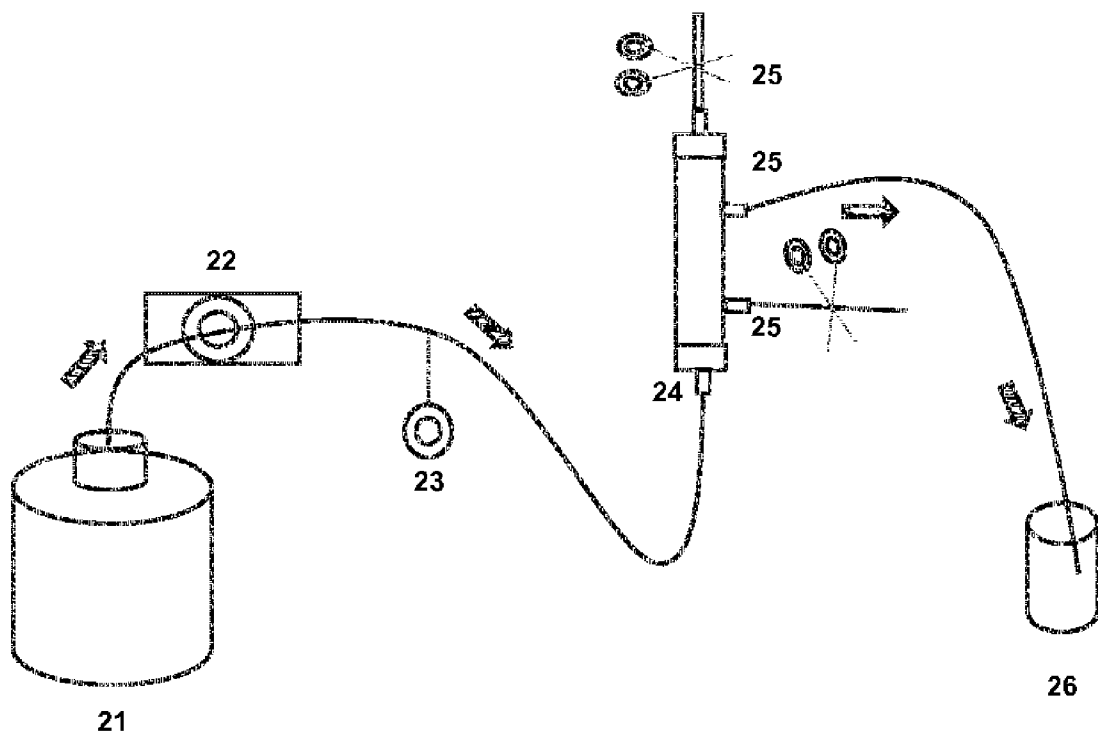


Fig. 3