



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2008 003 090 A1** 2009.07.16

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2008 003 090.2**

(22) Anmeldetag: **03.01.2008**

(43) Offenlegungstag: **16.07.2009**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **B01D 69/08** (2006.01)

**B01D 71/14** (2006.01)

**B01D 71/16** (2006.01)

**B01D 71/06** (2006.01)

**B01D 61/14** (2006.01)

**A61M 1/18** (2006.01)

**A61M 1/28** (2006.01)

**A61M 1/34** (2006.01)

(71) Anmelder:

**Fresenius Medical Care Deutschland GmbH,  
61352 Bad Homburg, DE**

(72) Erfinder:

**Fislage, Rainer, 66606 St. Wendel, DE; Raiko, Igor,  
66606 St. Wendel, DE**

(74) Vertreter:

**Stolmár Scheele & Partner, 80331 München**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:

**DE 699 35 893 T2**

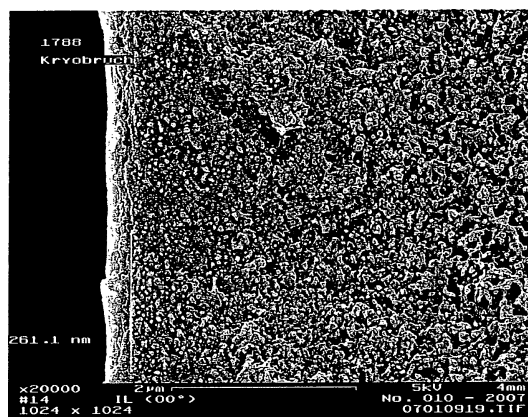
**DE 689 15 788 T2**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Hohlfasermembran**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbundhohlfaserkapillarmembran insbesondere zur Aufwertung von Dialysat und ein Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung insbesondere in der Häm- und Peritonealdialyse.



**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft eine Hohlfaserkapillarmembran und ein Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung insbesondere in der Häm- und Peritonealdialyse zur Aufwertung des Dialysats.

**[0002]** Kapillarmembranen unterschiedlicher Zusammensetzungen sind insbesondere aufgrund ihrer zunehmenden Verwendung in der Dialysetechnik bekannt. Die Verwendung und die Herstellung von Membranen, insbesondere von Kapillarmembranen in der Dialysetechnik ist beispielsweise in der Veröffentlichung von Samtleben und Lysaght in: Hörl et al. Replacement of Renal Function by Dialysis 5th ed., Kluwer, 2004, S. 709 bis 724 beschrieben.

**[0003]** Techniken zur Herstellung von Hohlfasermembranen sind beispielsweise in M. Mulder, Basic Principles of Membrane Technology second ed., Kluwer 1996, S. 71–91 offenbart. Typische Verfahren umfassen dabei das so genannte Phaseninversionsverfahren (s. u.), Schmelzspinnverfahren oder das „Dry-Wet-Spinnverfahren“ (s. z. B. Hao et al. J. Appl. Polym. Science 62, 129–133 (1996)).

**[0004]** Für die Herstellung von Kapillarmembranen, insbesondere mittels des Phaseninversionsverfahrens, werden oftmals so genannte Hohlfaserdüsen eingesetzt. Bei der Herstellung einer Hohlfasermembran mittels einer Hohlfaserdüse wird die Hohlfasermembran in einem so genannten Fällungsspinnprozess hergestellt, wobei die auszufällenden Polymere aus einem Ringspalt einer Düsenanordnung austreten, während das entsprechende Fällungsmittel aus einer zentralen Fällungsmittelbohrung ausströmt. Eine Hohlfaserdüse der genannten Art ist beispielsweise in der DE 10211051 A1 offenbart.

**[0005]** Komposit-Hohlfasermembranen aufgebaut aus mehreren Schichten unterschiedlicher Funktion sind aus dem Stand der Technik schon bekannt:

Die WO 00/78437 offenbart eine geträgerte Hohlfasermembran bei der die Trägerschicht aus versponnenen Polymerfasern besteht, die der Gesamtfaser eine erhöhte Lebensdauer und Widerstandsfähigkeit gegenüber Abrieb und Zug während ihres Einsatzes in der Mikrofiltration oder Ultrafiltration verleihen. Auf dieser Trägerstruktur ist ein Polymerfilm aufgebracht, in den Teilchen aus kalziniertem Alpha-Aluminiumdioxid dispergiert sind.

**[0006]** Die US 2007/0213665 offenbart eine tragbare Niere umfassend eine Kartusche zur Regenerierung des Dialysats während der Nierendialyse. In der Kartusche ist eine Membran aus einem Kompositmaterial angeordnet, die aus einer Polysulfonlage besteht, auf die ein nicht näher spezifiziertes Celluloseacetat geacoated ist.

**[0007]** Die EP 418 432 A1 offenbart eine geträgerte hydrophile Kompositmembran, bei der Cuproammoniumregenerierte Cellulose auf einer Trägerschicht aus beispielsweise Polypropylen, Polyvinylidenfluorid etc. abgeschieden wird. Cuproammoniumregenerierte Cellulose ist nichtchemisch derivatisierte Cellulose in ihrem natürlichen Zustand. Die Beschichtung der Hohlfasermembran erfolgt nicht innenseitig sondern an ihrer äußeren Oberfläche.

**[0008]** Das US 4,276,172 offenbart eine unbeschichtete Cellulosemembran zur Blutdialyse unter Verwendung von Cuproammonium-Cellulose, enthaltend mindestens eine Dialkylaminocellulose enthaltende Schicht. Probleme ergeben sich hierbei in Bezug auf die Festigkeit des Verbunds der Schichten untereinander. Die Poren der dort beschriebenen Membran sind so groß, dass sie gegenüber niedermolekularen organischen Verbindungen bzw. Kationen mit Harnstoff unspezifisch ist. Die Innenwandstärken der innenseitigen Schicht einer derartigen Membran beträgt 10–50% der Gesamtwandstärke der Hohlfasermembran.

**[0009]** Das EP 286 091 B1 offenbart eine Polysulfon-Hohlfasermembran, die mit einer Lösung aus Ethylcellulose beschichtet wird zur Verwendung bei der Fluidseparation in industriellen Prozessen.

**[0010]** Das EP 359 834 B1 beschreibt ebenfalls mehrlagig aufgebaute Hohlfasermembranen aus Polysulfon- und Celluloseacetatschichten, wobei Celluloseacetat durch Abscheiden aus Lösung auf die bereits fertige (präformierte) Polysulfonhohlfaser aufgebracht wird zur Verwendung in industriellen Prozessen.

**[0011]** Das US 5,156,740 offenbart des Weiteren eine Kompositmembran bestehend aus einer nicht porösen Trennschicht aus quervernetztem Polyvinylalkohol sowie einer Trägerschicht aus Polysulfon zur Anwendung in Pervaporationsverfahren.

**[0012]** Bei medizinischen Verfahren wie der Peritoneal- und der Hämodialyse kann das mit urämischen Toxinen beladene Dialysat beispielsweise unter Verwendung von Adsorbermaterialien regeneriert werden, um den Verbrauch von hochreinen Dialysatlösungen zu minimieren, z. B. um tragbare Dialysesysteme bereit zu stellen. Ebenso ist es üblich, dass das Dialysat verworfen wird.

**[0013]** Die im menschlichen Stoffwechsel täglich anfallende Menge von ca. 20 bis 30 g Harnstoff werden zum größten Teil von den eingesetzten Adsorbermaterialien verbraucht. Typischerweise werden entweder in wässriger Phase Kationenaustauscher eingesetzt oder – wie vorstehend im Stand der Technik beschrieben – Hohlfaserkapillarmembranen mit selektiver Permeabilität für Harnstoff, was insbesondere bei tragbaren Dialysesystemen bei der Aufwertung von Dialysat von Vorteil ist (US 2007/0213665 A1). Allerdings führt bei den vorgenannten Systemen eine unbefriedigende Harnstoffselektivität gegenüber ein- und zweiwertigen Kationen zu Konkurrenzreaktionen auf dem der Membran nachfolgend angeordneten Adsorbermaterial. Dies senkt die Adsorberkapazität und erfordert umgekehrt eine höhere Menge an Adsorbermaterial, so dass ein unerwünscht höheres Gewicht des Adsorbermoduls nötig ist.

**[0014]** Die bisher bekannten durch Beschichtung hergestellten Kompositmembranen wiesen weiter den Nachteil auf, dass ihre Herstellung, d. h. insbesondere ihr Aufbau nur durch komplizierte und aufwendige Prozessschritte realisierbar war.

**[0015]** Weiter können bei den aus dem Stand der Technik bekannten Hohlfasermembranen nicht so dünne Schichtdicken der selektiven Schicht, insbesondere der für Harnstoff selektiven Schicht realisiert werden. Damit waren ihrer Selektivität, d. h. Maximierung der Abtrennung der erwünschten Stoffe und Minimierung der mit durch die selektive Schicht hindurchtretenden unerwünschten Verbindungen, Grenzen gesetzt. Insbesondere waren bei den bislang bekannten Komposit Hohlfasermembranen für die Abtrennung von Harnstoff die Diffusionswege des Harnstoffes zu groß, so dass die Abtrennung unvollständig und langwierig war.

**[0016]** Es bestand daher die Aufgabe, eine Mehrschicht-(Komposit)-Hohlfaserkapillarmembran zur Verfügung zu stellen, die insbesondere bei der selektiven Abtrennung von Harnstoff gegen geladene Verbindungen, wie z. B. Kationen aus Lösungen, von Vorteil ist. Insbesondere sollte die Membran eine selektive Abtrennung von Harnstoff gegenüber ein- oder zweiwertigen Metallkationen, d. h. insbesondere für den menschlichen Organismus essentielle Alkali- und Erdalkalikationen, aufweisen. Weiter sollte diese Membran insbesondere geringe Schichtdicken der Selektionsschicht aufweisen, um die Diffusionswege der abzutrennenden Substanz zu minimieren und damit die Effizienz der Abtrennung der Substanz, insbesondere z. B. Harnstoff erhöhen.

**[0017]** Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird gelöst durch eine geträgerte Komposit Hohlfasermembran umfassend ein Koextrudat aus einer Trägerschicht und einer Selektionsschicht. Die Selektionsschicht ist dabei entweder lumenseitig angeordnet oder auf der äußeren Oberfläche.

**[0018]** Der Begriff „Koextrudat“ bedeutet, dass Trägerschicht und Selektionsschicht gleichzeitig durch ein dem Fachmann an sich bekanntes Koextrusionsverfahren hergestellt worden sind und beide Schichten zusammen einen festen Verbund (Komposit) bilden.

**[0019]** Das Koextrudat aus der Trägerschicht und der Selektionsschicht erlaubt die gleichzeitige Herstellung der Träger- und der Selektionsschicht in einem einzigen Verfahrensschritt und führt zu einem mechanisch festen Verbund zwischen der Trägerschicht und der Selektionsschicht.

**[0020]** Der Begriff „Selektionsschicht“ bedeutet, dass diese Schicht für mindestens einen ausgewählten Stoff aus einem (flüssigen) Stoffgemisch selektiv durchlässig ist und für andere Stoffe des Stoffgemisches undurchlässig ist.

**[0021]** Außerdem ermöglicht der Einsatz eines Koextrudats die Ausbildung extrem dünner Schichten von unter 800 nm. Die Effizienz der Abtrennung wird dadurch erhöht. Die dünnen Schichten gemäß der vorliegenden Erfindung führen dazu, dass die Diffusionswege der abzutrennenden Verbindungen minimiert werden können. Die Wandstärke der Selektionsschicht beträgt dabei bevorzugt 2–5% der Gesamtwandstärke der Hohlfasermembran.

**[0022]** In bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung ist die Selektionsschicht harnstoffselektiv, d. h. nur für Harnstoff durchlässig, insbesondere gegenüber Alkali- und Erdalkalimetallionen wie  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , etc., die diese Schicht nicht passieren können, so dass die erfindungsgemäße Hohlfasermembran besonders bevorzugt in der Hämo- und Peritonealdialyse zur Dialysatregeneration verwendet werden kann. Es versteht

sich dabei, dass geringste, unterhalb oder an der Nachweisgrenze liegende Mengen dieser Kationen auch hindurch diffundieren können.

**[0023]** Da durch eine hohe Harnstoff-Membranselektivität geringere Mengen an Adsorber notwendig sind, werden auch wesentliche Gewichtsvorteile beim Einsatz der erfindungsgemäßen Membran beispielsweise in Mikrofiltrationssystemen in tragbaren Dialysevorrichtungen erzielt.

**[0024]** Die Dicke der – insbesondere harnstoffselektiven – Selektionsschicht liegt erfindungsgemäß im Bereich von 100 nm bis 5 µm, bevorzugt im Bereich von 200 bis 800 nm, insbesondere von 300 bis 600 nm, ganz besonders bevorzugt beträgt die Schichtdicke ca. 500 nm, so dass die Diffusionswege, z. B. von Harnstoff oder anderer ungeladener Verbindungen minimiert werden können, da dadurch die Transportrate des Harnstoffes optimiert wird.

**[0025]** Die Wandstärke der Selektionsschicht richtet sich nach zwei gegenläufigen Bedingungen. Eine hohe Selektivität wird durch eine größere Dicke der selektiven Schicht verursacht. Gleichzeitig wird mit der Dicke der Selektivschicht aber auch die Diffusionsstrecke größer, so dass der Trennprozess verlangsamt und weniger effektiv wird. Erfindungsgemäß liegt die optimale Schichtdicke daher in dem vorstehend genannten Bereich, so dass weder Selektivität noch Diffusion zu stark eingeschränkt sind.

**[0026]** In ganz besonders bevorzugten Weiterbildungen der Erfindung besteht die Selektionsschicht aus einer veresterten Cellulose, ganz besonders bevorzugt aus einer Acetylcellulose. Als Acetylcellulose werden typischerweise Celluloseester bezeichnet, die technisch durch Umsetzung von Zellstoff mit Essigsäureanhydrid in Essigsäure oder Methylenchlorid unter Einsatz von starken Säuren in diskontinuierlichen Verfahren hergestellt werden. Typischerweise entstehen dabei zunächst vollständig acetylierte Produkte (Triacetate mit einem Gehalt an Acetyl-Gruppen bzw. gebundener Essigsäure von 44,8 bzw. 62,5%). Es können auch Ester mit anderen Acylresten, wie z. B. Propionyl- oder Butyrylester, verwendet werden. Ebenso können in bevorzugten Ausführungsformen Mischester mit unterschiedlichen Acylresten, wie Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, länger-kettigen oder verzweigten Acylresten verwendet werden. Beispielhaft seien Acetyl-Butyrylcelluloseester oder Propionylbutyrylcelluloseester erwähnt.

**[0027]** Gleichzeitig mit der Acetylierung erfolgt eine säurekatalysierte Depolymerisation des Celluloserückgrates, so dass die typischerweise verwendete Cellulose nur Polymerisationsgrade von ca. 100 bis 350 aufweist.

**[0028]** Bevorzugte Acetylcellulosen bzw. gemischt veresterte Cellulosen im Rahmen der vorliegenden Erfindung weisen Acylierungs- bzw. Veresterungsgrade von 0,5 bis 3 auf, ganz bevorzugt von 2 bis 3. Ein Acylierungsgrad von 3 entspricht dabei z. B. dem Cellulose-triacetat, ein Acylierungsgrad von 2 entspricht z. B. dem Cellulose-diacetat. Der mittlere Acylierungsgrad gibt an, wie viel Acylreste pro Wiederholungseinheit im Mittel an den freien OH-Gruppen der Cellulose gebunden sind. Bevorzugt sind hohe Acylierungsgrade bzw. Veresterungsgrade bis hin zum theoretisch maximal möglichen Acylierungsgrad von 3, da gefunden wurde, dass die Selektivität der insbesondere harnstoffselektiven Schicht mit dem Grad der Acylierung bzw. Veresterung ansteigt. Es wurde dabei gefunden, dass höhere Substitutionsgrade bis z. B. hin zum z. B. Cellulose-triacetat die Selektivität der Acylcelluloseschicht für Harnstoff weiter erhöhen. Dasselbe trifft ebenfalls auf die entsprechenden vorgenannten Mischester zu.

**[0029]** Die Selektionsschicht, bevorzugt die Acetylcelluloseschicht oder Mischester-celluloseschicht, weist typischerweise eine Harnstoffdurchlässigkeit im Bereich von 10 bis 80 g pro Tag und m<sup>2</sup> auf, ganz besonders bevorzugt zwischen 11 bis 60 g pro Tag und m<sup>2</sup>. Natriumdurchlässigkeiten, das heißt Durchlässigkeiten für einwertig geladene Kationen, weisen Durchlässigkeiten zwischen 0 bis 112 mmol pro Tag und m<sup>2</sup> auf. Die erfindungsgemäß verwendete Selektionsschicht ist für zweiwertige Kationen, wie z. B. Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> etc. im Rahmen der üblichen Messgenauigkeit undurchlässig. Die Selektionsschicht ist typischerweise eine dichte, porenfreie Schicht. Unter porenfrei ist in diesem Zusammenhang zu verstehen, dass die Selektionsschicht gegenüber höhermolekularen Substanzen aufgrund ihres Volumens eine Ausschlussgrenze aufweist. Bevorzugt ist diese Ausschlussgrenze schon bei möglichst niedrigen Volumina wirksam, so dass nur monomolekulare Substanzen aufgrund ihrer Größe in der Lage sind, in die Selektionsschicht einzudringen.

**[0030]** Es wurde vorliegend gefunden, dass sich die Natriumchloridpermeabilität bzw. generell die Permeabilität für einwertige Kationen mit der Änderung des Acylierungsgrades bzw. Veresterungsgrades ändert. So wird beispielsweise mit steigendem Veresterungsgrad auch eine Verbesserung der Natriumrückhaltung beobachtet.

**[0031]** Die erfindungsgemäß vorliegenden extrem dünnen Schichten der selektiven Schicht sind mechanisch instabil, so dass eine Trägerschicht erforderlich ist. Diese und das Vorliegen als Koextrudat führen zu einer erhöhten mechanischen Festigkeit der erfindungsgemäßen Komposit Hohlfasermembran verglichen mit den bekannten Kompositmembranen des Standes der Technik.

**[0032]** Das Material der Trägerschicht ist bevorzugt ausgewählt aus Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyethersulfon (PES), Polyetherimid (PEI) Polyamid (PA), Polycarbonat (PC), Polystyrol (PS), Polymethylmethacrylat (PMMA), Polyvinylidenfluorid (PVDF), Polyacrylnitril (PAN), Polyimid (PI), Polysulfon (PSU) und/oder Polyurethan (PU) und deren Mischungen. Beispielsweise ist PVP in bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung oft als hydrophilisierender Bestandteil in der Trägerschicht enthalten.

**[0033]** Wichtig ist bei der Auswahl des Materials der Trägerschicht, dass eine ausreichend hohe Permeabilität und Hydrophilie der Trägerschicht vorliegt, so dass entlang der vergleichsweise langen Transportstrecke durch die Trägerschicht kein oder nur ein geringer Diffusionswiderstand durch die hindurchtretende Verbindung, z. B. Harnstoff hervorgerufen wird.

**[0034]** Bevorzugtes Material der Trägerschicht ist erfindungsgemäß Polysulfon, Polyvinylpyrrolidon und deren Mischungen, da die Bedingungen zur Herstellung von beispielsweise Polysulfonmembranen ausreichend gut untersucht sind und sich unterschiedlich hohe Permeabilitäten gezielt durch bekannte Verfahrensparameter einstellen lassen. Ganz besonders bevorzugt ist daher Polysulfon, gegebenenfalls mit einem Zusatz an PVP, das sich aufgrund seiner guten thermodynamischen Kompatibilität beispielsweise mit Polyurethan zu Faserbündeln (Modul) für Mikrofiltrationssysteme vergießen lässt.

**[0035]** Die Dicke der Trägerschicht liegt typischerweise im Bereich von 20 bis 50 µm, bevorzugt im Bereich von 30 bis 40 µm, was, wie vorstehend schon ausgeführt, besonders gut mit Polysulfon erreicht werden kann.

**[0036]** Typische Werte für den Innendurchmesser der erfindungsgemäßen Hohlfaserkapillarmembran betragen 20 µm bis 1 mm und die gesamte Wandstärke der Hohlfaserkapillarmembran 20 bis 100 µm.

**[0037]** Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird weiter gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Hohlfasermembran, umfassend die Schritte des

- a) Bereitstellens zweier Spinnmasselösungen A und B, wobei die Spinnmasselösung A eine Lösung einer veresterten Cellulose ist und die Spinnmasselösung B eine Lösung enthaltend ein Polymer ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyethersulfon (PES), Polyetherimid (PEI) Polyamid (PA), Polycarbonat (PC), Polystyrol (PS), Polymethylmethacrylat (PMMA), Polyvinylidenfluorid (PVDF), Polyacrylnitril (PAN), Polyimid (PI), Polysulfon (PSU) und/oder Polyurethan (PU) und deren Mischungen ist;
- b) Einstellens der Fällbadtemperatur auf 40 bis 95°C;
- c) In-Kontakt-Bringens der Spinnmasselösungen A und B über eine Hohlfaserdüse mit einem inneren Fällungsmittel; und
- d) Koagulierens und Fällens des Extrudats bestehend aus den in den Spinnmasselösungen A und B gelösten Stoffen.

**[0038]** Durch die Verwendung des erfindungsgemäßen Spinnprozesses können insbesondere die Dicke des Koextrudats bzw. der beiden das Koextrudat bildenden Schichten gezielt eingestellt werden, so dass eine hohe Harnstoffpermeabilität für die Selektionsschicht sowie weiter eine gute Rückhaltung für ein- bzw. zweiwertige Kationen erzielt wird und gleichzeitig die Trägerschicht so dünn ausgebildet werden kann, dass sich kein oder nur ein geringer Diffusionswiderstand durch den hindurchtretenden Harnstoff bei der Filtration aufbaut.

**[0039]** Dies lässt sich durch den vorstehend genannten Phaseninversionsprozess des Spinnverfahrens besonders gut erzielen. Wie schon gesagt, besteht das Material der Trägerschicht aus Polysulfon, Polyvinylpyrrolidon bzw. deren Mischungen. Ganz besonders bevorzugt besteht das Material der Trägerschicht aus Polysulfon.

**[0040]** In bevorzugten Ausführungsformen des Verfahrens beträgt die Viskosität der Spinnmasselösung A, die Celluloseacetat enthält, 10.000 bis ca. 17.000 mPas (bestimmt mittels eines Haake Rotationsmikrometers (VTSSO) und dem Messbechersystem (MV-ST)). Die Viskosität wird typischerweise durch einen Gehalt von 25 bis 40 Gew.-% Celluloseacetat in beispielsweise Dimethylacetamid erhalten.

**[0041]** Die Viskosität der Spinnmasselösung B, die das Polymer für die Trägerschicht enthält, liegt typischerweise im Bereich von 7.000 bis 13.000 mPas.

**[0042]** Bevorzugt wird als inneres Fällungsmittel im erfindungsgemäßen Verfahren Wasser verwendet bei einer Spinnengeschwindigkeit von 200 bis 400 mm/s.

**[0043]** Der Begriff „inneres Fällungsmittel“ bezeichnet dabei das lumenseitige Fällungsmittel. Erfindungsgemäß wird dabei Wasser verwendet und im Fällbad selbst wird ebenfalls Wasser als Fällungsmittel verwendet. Wasser fungiert als so genanntes „hartes“ Fällungsmittel, was dazu führt, dass die Membran an der Innenseite eine erhöhte Undurchlässigkeit gegenüber ein- oder zweiwertigen Kationen, wie z. B. Natrium, Kalium, Magnesium oder Calcium aufweist. Durch die Verwendung eines Luftspaltes zwischen Block und Wasseroberfläche sowie eines sehr langsamen Wassertransports durch die z. B. Celluloseacetatinnenschicht findet in der Außenschicht eine so genannte „weichere“ Fällung statt, so dass auf der Außenseite Poren entstehen. Typischerweise erfolgt die Fällung so, dass mit Wasser von außen nach innen durchgefällt wird, wobei ein Porengradient von innen (typischerweise keine Poren) nach außen (große Poren) erhalten wird.

**[0044]** Ohne Luftspalt und Fällung beispielsweise in einem lösungsmittelhaltigem Fällungsbad würde eine Hohlfaser erhalten werden, die von innen und außen gleichzeitig gefällt wurde, so dass die größten Poren in der Mitte der Faser entstehen würden, was für den vorliegenden Zweck der erfindungsgemäßen Hohlfasermembran unerwünscht ist.

**[0045]** Die Spinnblocktemperatur wird bevorzugt auf eine Temperatur von 5 bis 90°C eingestellt und die Fällbadtemperatur auf einen Bereich von 40 bis 95°C, bevorzugt ca. 40°C, da damit ein Koextrudat erhalten wird, das eine Selektionsschicht aufweist, die eine erhöhte Rückhaltefähigkeit für ein- bzw. zweiwertige Kationen aufweist und noch eine extrem hohe Harnstoffpermeabilität aufweist. Bevorzugte Blocktemperaturen liegen im Bereich von 5 bis 40°C.

**[0046]** Die vorliegende Erfindung betrifft ferner eine Hohlfasermembran erhältlich durch ein erfindungsgemäßes Verfahren sowie einen Membranfilter, der eine Mehrzahl von erfindungsgemäßen Hohlfasermembranen umfasst, wie er beispielsweise in der DE 10 2004 020 226 A1 ganz allgemein beschrieben ist.

**[0047]** Besonders bevorzugt finden erfindungsgemäße Membranfilter bei Trennverfahren der Nano- und Ultrafiltration Anwendung, ganz besonders bevorzugt in Dialyseverfahren, z. B. in der Hämo- und Peritonealdialyse insbesondere zur Aufbereitung von Dialysat.

**[0048]** Überraschenderweise wurde gefunden, dass die erfindungsgemäße Membran darüberhinaus eine gute Permeabilität für Zuckermoleküle, z. B. Glucose aufweist. Damit kann die erfindungsgemäße Membran bevorzugt bei der Abtrennung von Glucose aus Reaktionsgemischen, z. B. bei der Bioethanolgewinnung Verwendung finden.

**[0049]** Die Erfindung ist anhand von nachstehenden Abbildungen und anhand von Beispielen näher erläutert.

**[0050]** Es zeigen

**[0051]** [Abb. 1](#): eine REM Aufnahme eines Kryobruchs durch eine erfindungsgemäße zweilagige Kompositfaser bestehend aus einem Koextrudat;

**[0052]** [Abb. 2](#): eine Vergrößerung der REM Aufnahme des Kryobruchs aus [Abb. 1](#).

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1:

**[0053]** Eine erfindungsgemäße Hohlfaser wird nach dem so genannten Phaseninversionsverfahren hergestellt. Zunächst werden zwei Spinnmasselösungen A und B hergestellt. Die erste Spinnmasselösung A enthält das Material für die lumenseitige Selektionsschicht der Hohlfasermembran und die zweite Spinnmasselösung B das Material für die Trägerschicht.

**[0054]** Die Spinnmasselösung für die Trägerschicht (die äußere Schicht) besteht aus 20 Gew.-% Udel 3500 Polysulfon und 5 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon K90 sowie 1 Gew.-% Wasser, die in Dimethylacetamid gelöst sind. Die Viskosität dieser Lösung betrug ca. 11.500 mPas.

**[0055]** Die Spinnmasse für die lumenseitige Selektionsschicht bestand aus 30 Gew.-% Cellulosediacetat mit

einem Molekulargewicht von 29 kD und einem Acetylgehalt von 40% (erhältlich von der Firma Sigma/Aldrich). Diese wurde unter Rühren in Dimethylacetamid gelöst. Die Viskosität dieser Lösung betrug ca. 15.000 mPas.

**[0056]** Beide Spinnmasselösungen wurden in einem geeigneten Volumenverhältnis durch eine Kompositthohlfaserdüse versponnen, wie sie aus dem Stand der Technik bekannt ist. Dabei wurden beide Lösungen durch zueinander konzentrische Düsenkanäle geführt, die die Koextrusion der inneren und äußeren Spinnmasse erlauben. Die beiden konzentrischen Düsenkanäle umgeben einen axialen Kanal, durch den ein Fällungsmittel zugeführt wird, das zur Koagulation der beiden Spinnmasseschichten dient. Als inneres Fällungsmittel wurde Wasser verwendet.

**[0057]** Die Temperatur des Düsenblocks (Spinnblock) lag bei 20°C, kann jedoch im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens weiter variiert werden.

**[0058]** Es wurde überraschenderweise gefunden, dass bei tiefer Temperatur ersponnene Fasern (< 30°C) eine höhere Selektivität von Harnstoff gegenüber Kationen wie Natrium, Kalium, also einwertigen Kationen aufweisen.

**[0059]** Nach dem Austritt aus dem Spinnblock durchlief die Hohlfaser einen Luftspalt von ca. 250 mm bevor sie in ein wassergefülltes Fällbad mit einer Temperatur von ca. 42°C eintauchte. Anschließend wurde die so erhaltene Kompositthohlfaser in einem Spülbad gespült, welches auf 75°C temperiert wurde. Die Vorschubgeschwindigkeit der Faser betrug 250 mm/s.

**[0060]** Die so erhaltene Hohlfaser wurde anschließend bei ca. 95°C getrocknet.

**[0061]** Die Volumina von Fällbad und Spülbad und die Vorschubgeschwindigkeit wurden so eingestellt, dass eine lösemittelfreie regelmäßige Hohlfaser erhalten wurde.

**[0062]** Anschließend wurde die trockene Faser gehaspelt. Ein Bündel der Hohlfaser besteht aus 2300 Fasern mit einer Gesamtfläche von 0,4 m<sup>2</sup>. Der Faserinnendurchmesser betrug 200 µm. Der Faseraußendurchmesser betrug 261 µm.

**[0063]** Die Dicke der Selektionsschicht betrug ca. 500 nm.

**[0064]** Die Fasern wurden in ein Gehäuse eingeformt und mit Polyurethan so zu einem Modul vergossen, dass eine unabhängige Anströmung von Faserlumen und Faseraußenseite sichergestellt war.

**[0065]** Derartige Module sind dem Fachmann typischerweise aus der Hämodialyse bekannt.

**[0066]** [Abb. 1](#) zeigt eine REM-Aufnahme in 250-facher Vergrößerung und [Abb. 2](#) einen in 20.000-facher Vergrößerung erhaltenen Ausschnitt der [Abb. 1](#).

**[0067]** Der Begriff „Kryobruch“ bedeutet, dass die erfindungsgemäße Hohlfasermembran in flüssigen Stickstoff getaucht und anschließend von Hand in Querrichtung gebrochen wurde.

**[0068]** Aus [Abb. 2](#) ist die poröse Struktur der rechtsseitig dargestellten Trägerschicht aus Polysulfon klar erkennbar sowie die nahezu porenfreie Struktur der dünnen, linksseitig dargestellten Selektionsschicht aus Cellosediacetat.

#### Beispiel 2:

##### Bestimmung der wesentlichen physikalischen Parameter einer erfindungsgemäßen Membran

**[0069]** Die in Beispiel 1 erhaltene Hohlfasermembran wurde anschließend in Bezug auf ihre Ultrafiltrationsrate sowie ihre Durchlässigkeit für Harnstoff und verschiedene Salze untersucht.

**[0070]** Zur Bestimmung der wässrigen Ultrafiltration wurde lumenseitig bei einer Temperatur von 37°C ein Überdruck angelegt und die Menge an Wasser bestimmt, die von der Lumenseite der Hohlfaser auf die Außenseite der Hohlfaser übertritt.

**[0071]** Die gemessenen Ultrafiltrationsraten der erfindungsgemäßen Membran aus Beispiel 1 lagen im Be-

reich von 0,1 bis 0,3 [ml/h Torr m<sup>2</sup>].

**[0072]** Zur Bestimmung der Harnstoff- und Salzpermeabilität wurden 500–700 ml einer harnstoffhaltigen Salzlösung verwendet, die 25 mM Harnstoff, 141 mM NaCl, 2,5 mM CaCl<sub>2</sub>, 249 mM Glucose enthielt und die lumenseitig mit 50 ml/min durch die Hohlfaser rezirkuliert wurde.

**[0073]** Die Lösung auf der Lumenseite der Hohlfaser befand sich dabei in einem druckdicht abgeschlossenen Behälter, so dass sich das Volumen der Testlösung über die Versuchszeit nicht ändern konnte.

**[0074]** Auf der Außenseite der Membran wurde im Gegenstrom eine 538 mM Glucoselösung mit einem Durchfluss von 50 ml/min im Gegenstrom gepumpt.

**[0075]** Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur wurde eine Probe aus der lumenseitig zirkulierenden Lösung entnommen und mit einem kommerziellen Analysegerät (Cobas Integra 400, Fa. Roche) untersucht.

**[0076]** Aus den Konzentrationen der untersuchten Ausgangslösung kann die Permeabilität und Selektivität der Membran berechnet werden.

**[0077]** Mit der Membran aus Beispiel 1 wurden bei der Abtrennung der vorgenannten harnstoffhaltigen Lösung folgende Ergebnisse erhalten:

Tabelle 1: Permeabilität und Selektivität der erfindungsgemäßen Membran gemäß Beispiel 1

	Natrium	Harnstoff	Kalzium
Anfangswert [mM]	158	25	2,8
Wert nach 2 h [mM]	157	15	3,0

**[0078]** Der Variationskoeffizient der Messung lag bei 1% für Natrium, 3,5% für Kalzium und 1,8% für Harnstoff.

**[0079]** Wie aus den Messungen ersichtlich ist, wird Harnstoff durch die erfindungsgemäße Hohlfasermembran gut abgetrennt, wohingegen Natrium und Kalzium weitgehend zurückgehalten werden.

#### Beispiel 3:

**[0080]** Zur weiteren Charakterisierung der Membran wurden Permeationsversuche mit reinen Gasen durchgeführt. Dazu wurde die Hohlfaser lumenseitig mit einem Überdruck von ca. 1 bar des Gases beaufschlagt und der daraus resultierende Gasfluss über die Membran gemessen. Ein typisches Ergebnis zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 2: Gasfluss durch die erfindungsgemäße Membran bei Raumtemperatur und einem Druckgradienten über die Membran von 1 bar.

	Stickstoff	Kohlendioxid
Gasfluss [ml/h Torr m <sup>2</sup> ]	0,1	15

**[0081]** Diese Ergebnisse zeigen, dass die erfindungsgemäße Membran nur sehr wenige Poren aufweist, da übliche Durchflüsse bei herkömmlichen Membranen typischerweise mehrere Liter betragen.

**ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG**

*Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.*

**Zitierte Patentliteratur**

- DE 10211051 A1 [0004]
- WO 00/78437 [0005]
- US 2007/0213665 [0006]
- EP 418432 A1 [0007]
- US 4276172 [0008]
- EP 286091 B1 [0009]
- EP 359834 B1 [0010]
- US 5156740 [0011]
- US 2007/0213665 A1 [0013]
- DE 102004020226 A1 [0046]

**Zitierte Nicht-Patentliteratur**

- Samtleben und Lysaght in: Hörl et al. Replacement of Renal Function by Dialysis 5th ed., Kluwer, 2004, S. 709 bis 724 [0002]
- M. Mulder, Basic Principles of Membrane Technology second ed., Kluwer 1996, S. 71–91 [0003]
- „Dry-Wet-Spinnverfahren“ (s. z. B. Hao et al. J. Appl. Polym. Science 62, 129–133 (1996)) [0003]

**Patentansprüche**

1. Geträgerte Hohlfasermembran umfassend ein Koextrudat aus einer Trägerschicht und einer Selektionsschicht.
2. Hohlfasermembran nach Anspruch 1, wobei die Selektionsschicht harnstoffselektiv ist.
3. Hohlfasermembran nach Anspruch 2, wobei die Dicke der Selektionsschicht 100 nm bis 5 µm beträgt.
4. Hohlfasermembran nach Anspruch 3, wobei die Selektionsschicht aus einer veresterten Cellulose besteht.
5. Hohlfasermembran nach Anspruch 4, wobei die veresterte Cellulose eine Acetylcellulose ist.
6. Hohlfasermembran nach Anspruch 5, wobei der Acylierungsgrad der Acetylcellulose im Bereich von 0,5 bis 3 liegt.
7. Hohlfasermembran nach Anspruch 6, wobei die Selektionsschicht eine Durchlässigkeit für Harnstoff im Bereich von 10–80 g pro Tag und m<sup>2</sup> aufweist.
8. Hohlfasermembran nach Anspruch 7, wobei die Selektionsschicht porenfrei ist.
9. Hohlfasermembran nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Material der Trägerschicht ausgewählt ist aus Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyethersulfon (PES), Polyetherimid (PEI) Polyamid (PA), Polycarbonat (PC), Polystyrol (PS), Polymethylmethacrylat (PMMA), Polyvinylidenfluorid (PVDF), Polyacrylnitril (PAN), Polyimid (PI), Polysulfon (PSU) und/oder Polyurethan (PU) und deren Mischungen.
10. Hohlfasermembran nach Anspruch 9, wobei das Material der Trägerschicht ausgewählt ist aus Polysulfon (PS), Polyvinylpyrrolidon (PVP) und deren Mischungen.
11. Hohlfasermembran nach Anspruch 9 oder 10, wobei die Dicke der Trägerschicht im Bereich von 20 bis 50 µm, bevorzugt im Bereich von 30 bis 40 µm liegt.
12. Hohlfasermembran nach Anspruch 11, wobei der Innendurchmesser der Hohlfasermembran einen Wert im Bereich von 20 µm bis 1 mm aufweist.
13. Hohlfasermembran nach Anspruch 12, wobei die Gesamtwandstärke der Hohlfasermembran einen Wert im Bereich von 20 µm bis 100 µm aufweist.
14. Verfahren zur Herstellung einer Hohlfasermembran nach einem der vorhergehenden Ansprüche, umfassend die Schritte des
  - a) Bereitstellens zweier Spinnmasselösungen A und B, wobei die Spinnmasselösung A eine Lösung einer veresterten Cellulose ist und die Spinnmasselösung B eine Lösung enthaltend ein Polymer ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyvinylpyrrolidon (PVP), Polyethersulfon (PES), Polyetherimid (PEI) Polyamid (PA), Polycarbonat (PC), Polystyrol (PS), Polymethylmethacrylat (PMMA), Polyvinylidenfluorid (PVDF), Polyacrylnitril (PAN), Polyimid (PI), Polysulfon (PSU) und/oder Polyurethan (PU) und deren Mischungen ist;
  - b) Einstellens der Fällbadtemperatur auf 40 bis 95°C;
  - c) In-Kontakt-Bringens der Spinnmasselösungen A und B über eine Hohlfaserdüse mit einem inneren Fällungsmittel; und
  - d) Koagulierens und Fällens des Extrudats bestehend aus den in den Spinnmasselösungen A und B gelösten Stoffen.
15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei die Viskosität der Spinnmasselösung A im Bereich von 10.000 bis 17.000 mPa·s liegt.
16. Verfahren nach Anspruch 15, wobei die Spinnmasselösung A 25 bis 40 Gew.-% Cellulosediacetat in Dimethylacetamid enthält.
17. Verfahren nach Anspruch 14, wobei die Viskosität der Spinnmasselösung B im Bereich von 7.000 bis 13.000 mPa·s liegt.

18. Verfahren nach Anspruch 17, wobei die Spinnmasselösung B 15 bis 35% Polysulfon, 4 bis 8% Polyvinylpyrrolidon sowie Dimethylacetamid enthält.
19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei als Fällungsmittel Wasser verwendet wird.
20. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Spinn geschwindigkeit 200 bis 400 mm/s beträgt.
21. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Spinnblocktemperatur auf 5 bis 90°C eingestellt wird.
22. Hohlfasermembran erhältlich durch ein Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche.
23. Membranfilter umfassend eine Mehrzahl von Hohlfasermembranen nach einem der Ansprüche 1 bis 13 oder 22.
24. Verwendung eines Membranfilters nach Anspruch 23 für Trennverfahren bei der Nano- und Ultrafiltration.
25. Verwendung nach Anspruch 24 für Dialyseverfahren.
26. Verwendung nach Anspruch 24 zur Aufbereitung von gebrauchtem Dialysat.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Abb. 1

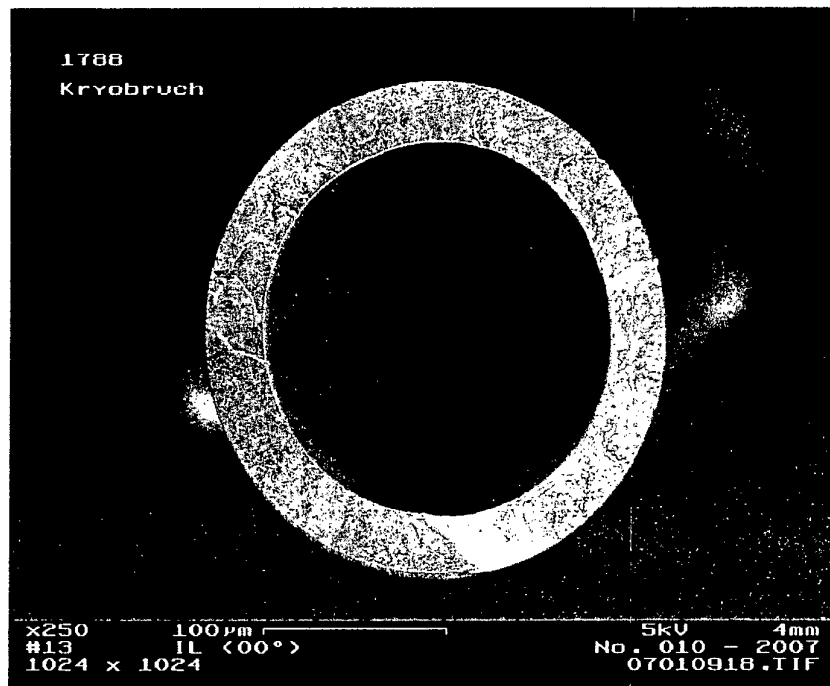


Abb. 2

