

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992199 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.04(22) Дата подачи заявки
2018.03.16

(51) Int. Cl. *B01D 61/24* (2006.01)
B01D 69/02 (2006.01)
B01D 69/08 (2006.01)
A61M 1/16 (2006.01)
B01D 63/02 (2006.01)
B01D 71/68 (2006.01)

(54) ПОЛОВОЛОКОННАЯ МЕМБРАНА С УЛУЧШЕННЫМИ ДИФФУЗИОННЫМИ
СВОЙСТВАМИ

(31) 10 2017 204 524.8

(32) 2017.03.17

(33) DE

(86) РСТ/ЕР2018/056689

(87) WO 2018/167280 2018.09.20

(71) Заявитель:

ФРЕЗЕНИУС МЕДИКАЛ КЭР
ДОЙЧЛАНД ГМБХ (DE)

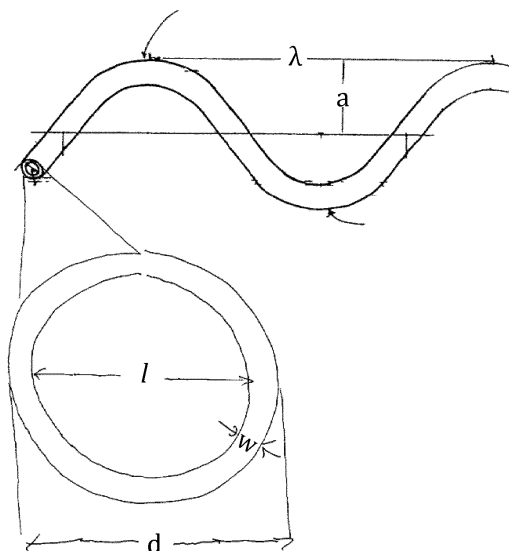
(72) Изобретатель:

Келлер Торстен, Зандер Роланд, Райко
Игорь, Финклер Кристиан (DE)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к волнистой термоустойчивой половолоконной мембране с уменьшенной толщиной стенки, при этом толщина стенки составляет от 20 или более до 30 мкм или менее, и форма волны половолоконной мембраны характеризуется длиной волны, лежащей в диапазоне от более 1 до менее 5 мм. В частности, изобретение относится к способу производства волнистой термоустойчивой половолоконной мембраны с уменьшенной толщиной стенки.



A1

201992199

201992199

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-558504ЕА/032

ПОЛОВОЛОКОННАЯ МЕМБРАНА С УЛУЧШЕННЫМИ ДИФФУЗИОННЫМИ СВОЙСТВАМИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к волнистой половолоконной мембране с уменьшенной толщиной стенки. Кроме того, изобретение относится к способу изготовления волнистой половолоконной мембраны с уменьшенной толщиной стенки. Кроме того, изобретение относится к половолоконному мембранному фильтру для диализа, включающему множество половолоконных мембран с уменьшенной толщиной стенки. Кроме того, изобретение относится к изготовлению половолоконной мембраны и половолоконного мембранного фильтра для диализа, включающего множество волнистых половолоконных мембран с уменьшенной толщиной стенки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Половолоконные мембраны широко применяются для фильтрации жидкостей. В частности, в медицинской технике половолоконные мембраны используют в различных формах терапии путем экстракорпоральной обработки крови. При экстракорпоральной обработке крови, в частности, путем гемодиализа, при помощи половолоконного мембранного фильтра для диализа из крови удаляют уремические токсичные компоненты. При этом, как правило, отбираемую у пациента кровь пропускают через полое пространство половолоконных мембран половолоконного мембранного фильтра для диализа, тогда как вдоль наружной стороны половолоконных мембран, согласно форме терапии или способу экстракорпоральной обработки крови, пропускают водную жидкость, которая захватывает отделенные компоненты крови и выводит их из половолоконного мембранного фильтра для диализа. Таким образом, в одном половолоконном мембранном фильтре для диализа имеется 2 впуска и 2 выпуска. Внутренняя и наружная стороны половолоконных мембран в соответствии с принципом экстракорпоральной обработки крови также могут быть названы сторона крови и сторона диализата. Стенки половолоконных мембран, при этом, представляют собой пористую мембрану, благодаря чему через стенку половолоконной мембраны возможен перенос вещества компонентов крови со стороны крови на сторону диализата половолоконной мембраны. Преимущественный механизм транспорта низкомолекулярных уремических токсичных компонентов, например, мочевины,

определяется, главным образом, процессом диффузии, тогда как токсины со средним молекулярным весом до 50 кДа отделяются посредством конвекционного процесса, для чего в ходе функционирования диализатора должен быть приложен, так называемый, трансмембранный перепад давления.

[0003] Эффективность разделения, характеризующую отделение токсичных компонентов от крови, называют коэффициентом очистки. Определение коэффициента очистки описано, например, в нормативном документе DIN/EN/ISO 8637:2014 и должно производиться в отношении полуволоконных мембранных фильтров для диализа указанным в нем способом. Соответственно, на получаемые величины коэффициента очистки, наряду с параметрами эксперимента, влияют характеристики полуволоконных мембран и изготовленных из них полуволоконных мембранных фильтров для диализа. В частности, при этом играет роль структура пор и геометрия полуволоконной мембраны, а также геометрия полуволоконного мембранного фильтра для диализа. Если нужно определить характерную эффективность разделения полуволоконной мембраны, это можно сделать только в геометрии, определяемой полуволоконным мембранным фильтром, изготовленным с ее использованием. Условия потока изучаемых жидкостей также могут давать сведения для описания характеристик мембраны. В качестве характерного уремического токсина с наименьшим молекулярным весом для измерения коэффициента очистки обычно широко используется мочевины. Оказалось, что величины коэффициента очистки, установленные для мочевины, подобны величинам, установленным для ионов натрия. Выполнение определения коэффициента очистки при помощи ионов натрия проще и надежнее.

[0004] Для усилий, направленных на улучшение экстракорпоральной обработки крови, одной из неизменных целей при разработке гемодиализаторов является повышение коэффициента очистки. В известном уровне техники для этого, например, предусматривается изготовление полуволоконных мембран волнистой формы. При этом, форма волны зависит от двух параметров: длины волны и амплитуды. Форму волны полуволоконным мембранам придают при помощи надлежащих инструментов для гофрирования, обычно, путем механического воздействия. Благодаря волнистой форме, полуволоконные мембраны, плотно уложенные в полуволоконном мембранном фильтре для диализа, находятся на некотором расстоянии друг от друга. Благодаря этому исключается прилегание

половолоконных мембран друг к другу, следовательно, они могут лучше омываться диализатом в половолоконном мембранном фильтре для диализа. Таким образом, интенсифицируется трансмембранный перенос вещества, и, благодаря этому, повышается коэффициент очистки крови от подлежащих отделению компонентов.

[0005] Кроме этого, известно, что коэффициент очистки половолоконными мембранами повышается при уменьшении толщины стенки. Уменьшение толщины стенки оказывает влияние на сокращение длины траектории диффузии, которую должен пройти отделяемый низкомолекулярный компонент крови, чтобы пройти сквозь мембранную стенку, и соотносится, таким образом, с уменьшением сопротивления диффузии. В современном уровне техники известны половолоконные мембраны для экстракорпоральной обработки крови, основанные на целлюлозе/производных целлюлозы, имеющие толщину стенки менее 15 мкм, изготавливаемые очень компактными и отличающиеся высокой плотностью. В настоящее время на рынке медицинской техники доминируют пористые половолоконные мембраны, основанные на таких полимерах, как полисульфон, и имеющие, как правило, толщину стенки от 35 до 45 мкм.

[0006] Однако, обычные для современного уровня техники формы волны 5 мм и более и уменьшенная толщина стенки половолоконных мембран как раз не способствуют увеличению коэффициента очистки, а скорее наоборот, снижают его. В частности, это наблюдается при горячей стерилизации половолоконных мембранных фильтров для диализа. Причину этого можно искать в процессе горячей стерилизации половолоконных мембранных фильтров для диализа и связанных с ней растяжениях и пластических деформациях материала при повышенной температуре. Обычно, половолоконный мембранный фильтр для диализа в ходе горячей стерилизации нагревают до температуры более 100°C. Нагревание в процессе горячей стерилизации в случае половолоконных мембран с уменьшенной толщиной стенки очевидно ведет к большей пластической деформации формы волны, чем в случае половолоконных мембран с большей толщиной стенки, но такой же длиной волны и амплитудой. Из-за этого настолько уменьшается обтекаемость половолоконных мембран на стороне диализата половолоконного мембранного фильтра для диализа, что несмотря на уменьшенное сопротивление диффузии мембран с меньшей толщиной стенки, наблюдается спад коэффициента очистки относительно альтернативного половолоконного мембранного фильтра

для диализа с большей толщиной стенки. В частности, эффект снижения коэффициента очистки проявляется, когда в качестве среды для горячей стерилизации применяют водяной пар. Под действием температуры и воды эффект пластической деформации усиливается.

[0007] Поэтому волнистые полуволоконные мембраны с уменьшенной толщиной стенки, по сравнению с мембранами с большей толщиной стенки, зарекомендовали себя как термонеустойчивые. Вследствие этого, даже до сих пор остаются безуспешными попытки создания поддающегося горячей стерилизации полуволоконного мембранного фильтра для диализа, характеризующегося повышенным коэффициентом очистки благодаря применению волнистых полуволоконных мембран с уменьшенной толщиной стенки.

[0008] В известном уровне техники описаны полуволоконные мембраны волнистой формы. В ЕР 1685862 А1 описана полуволоконная мембрана на основе полисульфона и поливинилпирролидона с толщиной стенки 45 мкм, диапазоном длины волны от 2 до 20 мм и амплитудой от 0,1 до 5 мм. Однако, предпочтительные длины волн лежат в диапазоне от более, чем 4 мм, до 8 мм, а предпочтительные амплитуды составляют от 0,2 до 1 мм. Полуволоконные мембраны с такой толщиной стенки и небольшой длиной волны около 2 мм классифицируются как термонеустойчивые.

[0009] В ЕР 1671695 А1 описан полуволоконный мембранный фильтр для диализа с волнистыми полуволоконными мембранами, длина волны которых выводится из параметров геометрии полуволоконной мембраны и корпуса. Приводится расчетная длина волны от 1,4 до 13,1 мм, при этом, в качестве приемлемых с практической точки зрения приводятся величины длины волны от 4 до 12 мм. При данных параметрах геометрии полуволоконной мембраны и корпуса фильтра, благодаря форме волны полуволоконной мембраны, создается особое заполнение пустот корпуса фильтра, вследствие чего становится возможным предпочтительный процесс заполнения полуволоконного мембранного фильтра для диализа жидкостями перед первоначальным использованием.

[0010] В ЕР 2253371 А1 описана волнистая полуволоконная мембрана с толщиной стенки от 25 до 45 мкм, предпочтительно, 35 мкм, которая может иметь длину волну от 5 до 10 мм и амплитуду от 0,1 до 0,5 мм.

Задача изобретения

[0011] Известные до сих пор способы увеличения коэффициента

очистки поддающихся горячей стерилизации полуволоконных мембран путем усовершенствования волнистой формы полуволоконных мембран неприменимы к полуволоконным мембранам с уменьшенной толщиной стенки. Поэтому целью настоящего изобретения было обеспечение волнистой полуволоконной мембраны с уменьшенной толщиной стенки, достаточно термоустойчивой и, таким образом, в значительной степени сохраняющей рабочие характеристики после горячей стерилизации.

[0012] С этим была связана другая цель изобретения – обеспечение способа, делающего возможным производство такой термоустойчивой полуволоконной мембраны.

[0013] Еще одна цель изобретения заключается в обеспечении поддающегося стерилизации полуволоконного мембранного фильтра для диализа с высокими рабочими характеристиками фильтрации, включающего полуволоконные мембраны с уменьшенной толщиной стенки.

[0014] С этим связана еще одна цель изобретения – обеспечение способа, делающего возможным производство такого полуволоконного мембранного фильтра для диализа, включающего полуволоконные мембраны с уменьшенной толщиной стенки.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0015] В первом аспекте изобретение относится к волнистой полуволоконной мембране, содержащей первый гидрофобный полимер, с толщиной стенки от 20 мкм или более до 30 мкм или менее, при этом, форма волны характеризуется длиной волны от более 1 мм до менее 5 мм, в частности, менее 4 мм.

[0016] В одном из вариантов осуществления первого аспекта изобретения волнистая полуволоконная мембрана отличается тем, что форма волны характеризуется амплитудой от 0,005 до 0,15 мм, в частности, от 0,01 до 0,12 мм.

[0017] В другом варианте осуществления первого аспекта изобретения волнистая полуволоконная мембрана отличается тем, что диаметр внутреннего канала полуволоконной мембраны составляет от 160 до 230 мкм.

[0018] В другом варианте осуществления первого аспекта изобретения волнистая полуволоконная мембрана отличается тем, что форма волны, по существу, является синусоидальной.

[0019] В другом варианте осуществления первого аспекта изобретения волнистая полуволоконная мембрана отличается тем, что, по меньшей мере, один первый гидрофобный полимер выбран из

группы, состоящей из полиарилэфира (полисульфона, полиарилкетона, полиэфиркетона), полиамида, полиэфира, поликарбоната, полиакрилата и полиметакрилата, полиметакрилимида, поливинилиденфторида, полиимида или полиакрилонитрила или сополимера, содержащего соответствующие мономерные звенья указанных полимеров, или смеси указанных полимеров.

[0020] В другом варианте осуществления первого аспекта изобретения волнистая половолоконная мембрана отличается тем, что половолоконная мембрана содержит, по меньшей мере, один второй гидрофильный полимер, и что, по меньшей мере, один второй полимер выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона или полиэтиленгликоля или их смесей.

[0021] В другом варианте осуществления первого аспекта изобретения волнистая половолоконная мембрана отличается тем, что пористость половолоконной мембраны больше 65%, в частности, больше 70%, в частности, больше 72%.

[0022] Типичным образом, под волной соответствующей изобретению половолоконной мембраны понимается продольная волна, такая, как в варианте осуществления изобретения, показанном на фиг. 1.

[0023] Во втором аспекте изобретение относится к способу производства волнистой половолоконной мембраны, содержащей, по меньшей мере, один первый гидрофобный полимер, включающему стадии, на которых:

- изготавливают половолоконную мембрану с толщиной стенки от 20 мкм или более до 30 мкм или менее из прядильной массы посредством процесса прядения и инверсии фаз,

- подготавливают, по меньшей мере, один инструмент для гофрирования, при необходимости, настраивают инструмент для гофрирования, для создания формы волны с заданной длиной волны и амплитудой,

- обрабатывают половолоконную мембрану инструментом для гофрирования так, чтобы получить длину волны от более 1 мм до менее 5 мм, в частности, менее 4 мм.

[0024] В одном из вариантов осуществления второго аспекта изобретения способ производства волнистой половолоконной мембраны отличается тем, что инструмент для гофрирования включает два зубчатых колеса, входящих в зацепление друг с другом, между которыми протягивают половолоконную мембрану.

[0025] В другом варианте осуществления второго аспекта изобретения способ производства волнистой половолоконной мембраны отличается тем, что зубчатые колеса инструмента для гофрирования характеризуются расстоянием между головками зубцов от более 1 мм до менее 5 мм, в частности, менее 4 мм.

[0026] В другом варианте осуществления второго аспекта изобретения способ производства волнистой половолоконной мембраны отличается тем, что глубина зацепления зубцов зубчатых колес инструмента для гофрирования составляет от 0,1 до 0,5 мм, в частности, от 0,1 до 0,2 мм.

[0027] В другом варианте осуществления второго аспекта изобретения способ производства волнистой половолоконной мембраны отличается тем, что прядильная масса содержит, по меньшей мере, один первый гидрофобный полимер, выбранный из группы, состоящей из полиарилэфира (полисульфона, полиарилкетона, полиэфиркетона), полиамида, полиэфира, поликарбоната, полиакрилата и полиметакрилата, полиметакрилимида, поливинилиденфторида, полиимида или полиакрилонитрила или сополимера, содержащего соответствующие мономерные звенья указанных полимеров, или смеси указанных полимеров, и что прядильная масса содержит, по меньшей мере, один второй гидрофильный полимер, выбранный из группы, состоящей из поливинилпирролидона или полиэтиленгликоля или их смесей, и, по меньшей мере, один растворитель, в частности, н-метилпирролидон, н,н-диметилацетамид, н,н-диметилформамид или диметилсульфоксид.

[0028] В третьем аспекте изобретение относится к половолоконному мембранному фильтру для диализа, включающему множество волнистых половолоконных мембран, соответствующих одному из вариантов осуществления первого аспекта изобретения или произведенных в соответствии, по меньшей мере, с одним вариантом осуществления второго аспекта изобретения.

[0029] В четвертом аспекте изобретение относится к способу производства половолоконного мембранного фильтра для диализа третьего аспекта изобретения, при этом, способ включает стадии, на которых:

- подготавливают пучок половолоконных мембран, включающий множество половолоконных мембран, соответствующих, по меньшей мере, одному из вариантов осуществления первого аспекта изобретения или производимых согласно, по меньшей мере, одному

из вариантов осуществления второго аспекта изобретения,

- подготавливают корпус фильтра,
- помещают пучок полуволоконных мембран в корпус фильтра и заливают концы полуволоконных мембран в корпусе фильтра заливочной массой,
- освобождают залитые концы мембран так, чтобы сделать возможным поток через внутреннее пространство преобладающей части полых волокон, и выполняют окончательную сборку фильтра для диализа,
- стерилизуют полуволоконный мембранный фильтр для диализа одним из способов горячей стерилизации.

[0030] Способ горячей стерилизации включает стадию, на которой полуволоконный мембранный фильтр для диализа промывают нагретой до температуры от 100 до 150°C водой или водяным паром.

[0031] В одном из вариантов осуществления четвертого аспекта изобретения способ производства полуволоконного мембранного фильтра для диализа отличается тем, что обработка водой или водяным паром включает, по меньшей мере, стадию, на которой воду или водяной пар направляют во внутреннее пространство полуволоконных мембран и путем приложения давления пропускают через стенку мембраны на наружную сторону волокон.

[0032] В одном из вариантов осуществления четвертого аспекта изобретения способ производства полуволоконного мембранного фильтра для диализа отличается тем, что полуволоконные мембраны сушат при температуре от 100°C до 150°C.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ И ТАБЛИЦ

[0033] На фиг. 1 представлено схематичное изображение полуволоконной мембраны, соответствующей изобретению. На фиг. 1 использованы следующие обозначения:

- λ - длина волны
- a - амплитуда
- d - диаметр
- l - внутренний диаметр
- w - толщина стенки

[0034] На фиг. 2 представлено схематичное изображение инструмента для гофрирования с двумя зубчатыми колесами. На фиг. 2 использованы следующие обозначения:

- Z1 - первое зубчатое колесо
- Z2 - второе зубчатое колесо
- k - расстояние между головками двух соседних зубцов

зубчатого колеса

е – глубина зацепления зубчатых колес

[0035] В таблице 1 представлены величины коэффициента очистки от натрия для соответствующих изобретению половолоконных мембран в зависимости от различных длин волны до и после горячей стерилизации.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0036] В первом аспекте изобретение относится к волнистой половолоконной мембране, содержащей первый гидрофобный полимер, имеющей толщину стенки от 20 мкм или более до 30 мкм или менее, при этом форма волны характеризуется длиной волны от более, чем 1 мм, до менее, чем 5 мм, в частности, менее 4 мм.

[0037] В ходе проведения экспериментальной работы над изобретением неожиданно было обнаружено, что волокнистая мембрана, содержащая, по меньшей мере, один гидрофобный полимер, толщина стенки которой составляет от 20 мкм или более до 30 мкм или менее, благодаря форме волны с длиной волны от более, чем 1 мм, до менее, чем 5 мм, может представлять собой термоустойчивую половолоконную мембрану. В частности, оказалось, что снижение коэффициента очистки вследствие горячей стерилизации проявляется в меньшей степени. В частности, для соответствующих изобретению половолоконных мембран снижение коэффициента очистки вследствие горячей стерилизации настолько мало, что в целом может наблюдаться увеличение коэффициента очистки из-за уменьшенной толщины стенки по сравнению с мембраной с толщиной стенки 35 мкм или более.

[0038] Под «волнистой» половолоконной мембраной в контексте настоящей заявки понимается половолоконная мембрана, которая вдоль своей длины, по меньшей мере частично, имеет выпуклые и вогнутые участки. Выпуклые и вогнутые участки расположены вдоль длины половолоконной мембраны неупорядоченно или, предпочтительно, упорядоченно, то есть, периодически. Выпуклые и вогнутые участки попеременно следуют друг за другом и могут, при необходимости, быть отделены друг от друга участком, не имеющим выпуклую или вогнутую форму. Максимумы выпуклых и вогнутых участков в контексте настоящей заявки именуются «амплитуда». Далее в контексте настоящей заявки различные формы выполнения соответствующих изобретению половолоконных мембран именуются волнистыми. В частности, и зигзагообразная или пилообразная или, предпочтительно, синусоидальная форма выполнения именуется

волнистой.

[0039] Понятие «длина волны» в контексте настоящей заявки означает тот отрезок в направлении длины полуволоконной мембраны, который соответствует расстоянию от одной амплитуды волны до соседней амплитуды волны. На фиг. 1 длина волны обозначена λ . Могут существовать длины волн, которые в направлении длины полуволоконной мембраны являются постоянными или переменными. Предпочтительны постоянные длины волн.

[0040] При этом, понятие «термоустойчивая» означает, что в условиях нагревания рабочие характеристики, в частности, коэффициент очистки, соответствующих изобретению полуволоконных мембран сохраняются. Было обнаружено, что во время горячей стерилизации амплитуда уменьшается при сохранении длины волны. Однако, для соответствующих изобретению полуволоконных мембран с толщиной стенки более 20 мкм и менее 30 мкм применены небольшие величины длины волны, больше 1 мм, но меньше 5 мм, таким образом, после горячей стерилизации происходит только небольшое снижение коэффициента очистки, так что особенно полезные свойства, являющиеся следствием уменьшенной толщины стенки, сохраняются также после горячей стерилизации. Этот эффект особенно ярко выражен, когда длина волны составляет менее 4 мм.

[0041] В частности, это понятие также означает, что волнистые полуволоконные мембраны могут быть подвергнуты горячей стерилизации в условиях, превышающих 100°C, без существенного ущерба для положительного эффекта формы волны. Устойчивость волнистых полуволоконных мембран в условиях нагревания оценивается, как уже указано, по изменению коэффициента очистки полуволоконной мембраны вследствие горячей стерилизации. Согласно этому, соответствующие изобретению волнистые полуволоконные мембраны могут быть названы термоустойчивыми, когда на стадии горячей стерилизации коэффициент очистки снижается не слишком сильно. Снижение коэффициента очистки от натрия менее, чем на 13 мл/мин, в частности, на 12 мл/мин или менее, чем на 12 мл/мин, в частности, на 10 мл/мин или менее, чем на 10 мл/мин, в частности, на 8 мл/мин или менее, чем на 8 мл/мин, считается выгодным. Соответствующие полуволоконные мембраны зарекомендовали себя как выгодно термоустойчивые.

[0042] В другом варианте осуществления изобретения длина волны полуволоконной мембраны составляет, по меньшей мере, 1,5 мм или, по меньшей мере, 2 мм или, максимум, 3,5 мм или,

максимум 3 мм. В определенных вариантах осуществления изобретения длина волны составляет 1,5 мм, максимум 4 мм, предпочтительно, по меньшей мере, 2 мм, максимум, 3,5 мм, еще более предпочтительно, по меньшей мере, 2 мм, максимум, 3 мм.

[0043] Вообще, предпочтительны более короткие длины волн, поскольку при меньших длинах волн наблюдается большая термоустойчивость и меньшее снижение коэффициента очистки. Нижняя граница длины волны зависит от устойчивости половолоконной мембраны к излому, которая, в свою очередь, зависит от применяемого материала, толщины стенки и амплитуды формы волны. При больших длинах волн – 5 мм или более – волнистые половолоконные мембраны с толщиной стенки менее 35 мкм недостаточно термоустойчивы, так что никакого положительного эффекта уменьшенной толщины стенки для коэффициента очистки не наблюдается.

[0044] В другом варианте осуществления изобретения толщина стенки волнистой половолоконной мембраны может составлять, по меньшей мере, 22 мкм и/или, максимум, 28 мкм.

[0044] Половолоконные мембраны с уменьшенной толщиной стенки, в частности, с толщиной стенки менее 30 мкм, лучше поддаются обработке, направленной на придание формы, чем половолоконные мембраны с большей толщиной стенки. Это означает, что половолоконным мембранам с меньшей толщиной стенки при помощи, так называемого, инструмента для гофрирования может быть придана форма с меньшей длиной волны, чем половолоконным мембранам с большей толщиной стенки, при этом, половолоконные мембраны не повреждаются изломами или складками.

[0045] Под «инструментом для гофрирования» в контексте настоящей заявки понимается устройство, при помощи которого линейная половолоконная мембрана может быть «гофрирована», то есть, ей придана форма волны. «Форма волны» половолоконной мембраны определяется, как описано в абзаце [0038], ее волнистой формой выполнения. Вообще, в процессе производства половолоконных мембран форму волны придают половолоконной мембране путем механического воздействия. На фиг. 2 схематично показан типичный инструмент для гофрирования.

[0046] В одном из предпочтительных вариантов осуществления первого аспекта изобретения волнистая половолоконная мембрана отличается тем, что форма волны половолоконной мембраны характеризуется амплитудой, лежащей в диапазоне от 0,005 до 0,15

мм. Предпочтительно, амплитуда составляет от 0,01 мм до 0,12 мм.

[0047] Вообще, любой изгиб волнистой половолоконной мембраны может истолковываться как соответствующий изобретению независимо от частной формы, которая описывает соответствующую изобретению половолоконную мембрану. В этом смысле также зигзагообразные или пилообразные формы волны могут быть описаны с использованием понятия амплитуды. Одна из соответствующих изобретению форм изгиба является периодической. В одном из примеров периодической волны амплитуда в контексте настоящей заявки понимается как половина горизонтального расстояния между впадиной волны и гребнем волны. Это показано на фиг. 1. На фиг. 1 амплитуда обозначена «а». При этом, выражения «впадина волны» и «гребень волны» следует понимать как обозначение двух соседних изгибов половолоконной мембраны. Периодическая волна фиг. 1 является, например, синусоидальной.

[0048] Амплитуда соответствующей изобретению половолоконной мембраны может составлять, по меньшей мере, 0,01 мм или, по меньшей мере, 0,02 мм или, максимум, 0,12 мм или, максимум, 0,1 мм. В одном из вариантов осуществления изобретения амплитуда волнистой половолоконной мембраны составляет от, по меньшей мере, 0,02 мм до, максимум, 0,12 мм или, предпочтительно, от, по меньшей мере, 0,04 мм до 0,12 мм.

[0049] Вообще, придание половолоконным мембранам формы волны с большей амплитудой при данной толщине стенки и длине волны ограничивается устойчивостью половолоконной мембраны к излому. Однако, большие амплитуды желательны с точки зрения эффективности разделения, так как они способствуют лучшему дистанцированию половолоконных мембран в пучке половолоконных мембран или в половолоконном мембранном фильтре для диализа. Дистанцирование половолоконных мембран в половолоконном мембранном фильтре для диализа способствует улучшению обтекаемости половолоконных мембран диализирующим раствором и, следовательно, повышению коэффициента разделения. Для волнистых половолоконных мембран с меньшей амплитудой, напротив, принципиально, тенденция дистанцирования половолоконных мембран и, следовательно, также обтекаемость диализирующим раствором в половолоконном мембранном фильтре уменьшается. Однако, неожиданно оказалось, что для половолоконных мембран с небольшой толщиной стенки в сочетании с небольшой длиной волны, соответствующих изобретению, и при небольшой амплитуде уже

возможны достаточные величины коэффициента очистки и незначительное снижение коэффициента очистки. Наряду с этим, при сравнительно небольших амплитудах обеспечивается особенно щадящая экстракорпоральная обработка крови.

[0050] В одном из вариантов осуществления первого аспекта изобретения волнистая половолоконная мембрана отличается тем, что внутренний диаметр половолоконной мембраны составляет от 160 до 230 мкм. Понятие «внутренний диаметр» означает ширину в свету внутреннего пространства половолоконной мембраны, которую измеряют на поперечном сечении, перпендикулярном направлению длины половолоконной мембраны. Это показано на фиг. 1.

[0051] Внутренний диаметр соответствующей изобретению половолоконной мембраны составляет, по меньшей мере, 160 мкм или, по меньшей мере, 167 мкм или, по меньшей мере, 180 мкм или, максимум, 230 мкм, или, максимум, 210 мкм, или, максимум, 200 мкм. В одном из вариантов осуществления изобретения внутренний диаметр составляет от, по меньшей мере, 170 мкм до, максимум, 230 мкм, предпочтительно, от 180 мкм до, максимум, 230 мкм.

[0052] Внутренний диаметр половолоконной мембраны связан с устойчивостью половолоконной мембраны. В частности, устойчивость половолоконной мембраны в случае половолоконных мембран с уменьшенной толщиной стенки – менее 31 мкм – снижается. Половолоконная мембрана с большим внутренним диаметром, при этом, вследствие механического воздействия может деформироваться или повреждаться. Особенно, это имеет место, когда половолоконную мембрану обрабатывают инструментом для гофрирования с целью придания ей формы волны. Небольшой внутренний диаметр, напротив, способствует повышению устойчивости половолоконной мембраны с малой толщиной стенки при механическом воздействии. Нижняя граница величины внутреннего диаметра обуславливается применением половолоконной мембраны для обработки крови. Внутренний диаметр менее 160 мкм с терапевтической точки зрения не зарекомендовал себя как практичный. Предпочтительным является внутренний диаметр, по меньшей мере, 180 мкм, так как в таких вариантах осуществления изобретения возможна особенно щадящая обработка крови.

[0053] В одном из вариантов осуществления первого аспекта изобретения волнистая половолоконная мембрана отличается тем, что форма волны является, по существу, синусоидальной, в частности, является синусоидальной.

[0054] Под описанием волнистой половолоконной мембраны как имеющей «синусоидальную» форму волны в контексте настоящей заявки понимается, что вогнутые и выпуклые участки соответствующей изобретению половолоконной мембраны расположены вдоль ее длины равномерно и регулярно, т.е., имеют, по существу, постоянную длину волны и постоянную амплитуду, и форма волны приближается к форме синусоидальной функции в математическом смысле.

[0055] Синусоидальная форма волны половолоконной мембраны является удобной при изготовлении, кроме этого, благоприятствует дистанцированию половолоконных мембран в половолоконном мембранном фильтре для диализа или пучке половолоконных мембран.

[0056] Согласно усовершенствованному варианту изобретения, соответствующая изобретению половолоконная мембрана отличается тем, что, по меньшей мере, один первый гидрофобный полимер выбран из группы, состоящей из полиарилэфира (полисульфона, полиарилкетона, полиэфиркетона), полиамида, полиэфира, поликарбоната, полиакрилата и полиметакрилата, полиметакрилимида, поливинилиденфторида, полиимида или полиакрилонитрила или сополимера, содержащего соответствующие мономерные звенья указанных полимеров, или смеси указанных полимеров.

[0057] Другой вариант осуществления изобретения отличается тем, что половолоконная мембрана содержит, по меньшей мере, один второй гидрофильный полимер, и что, по меньшей мере, один второй полимер выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона или полиэтиленгликоля или их смесей.

[0058] Под «гидрофобным полимером» в контексте настоящей заявки понимаются такие полимеры, которые нерастворимы в воде. Под «гидрофильными полимерами» понимаются такие полимеры, которые растворяются в воде или образуют гидрогель.

[0059] По меньшей мере, один гидрофобный полимер согласно изобретению образует основную часть полимерного материала, из которого изготовлена соответствующая изобретению половолоконная мембрана. Пористая структура соответствующей изобретению половолоконной мембраны формируется из, по меньшей мере, одного первого гидрофобного полимерного материала и оказывает влияние на характеристики удаления или разделения половолоконной мембраны. По меньшей мере, один второй гидрофильный полимер присутствует в материале половолоконной мембраны в небольшом

количестве. По меньшей мере, один второй гидрофильный полимер образует околоповерхностный слой половолоконной мембраны и оказывает влияние на смачиваемость половолоконной мембраны водными обрабатываемыми жидкостями, такими как, например, кровь или диализирующий раствор. Кроме того, гидрофильный полимер, наряду с растворителем, отвечает за формирование пор в процессе производства половолоконных мембран способом прядения и инверсии фаз.

[0060] По меньшей мере, один первый гидрофобный полимер, предпочтительно, представляет собой полисульфон и отличается тем, что изготовленные из него половолоконные мембраны особенно хорошо поддаются горячей стерилизации.

[0061] Под полимером с наименованием «полисульфон» в контексте настоящей заявки понимается полимер, имеющий, по меньшей мере, одну сульфоновую группу в основной или боковой цепи полимера. Типичными представителями полисульфонов являются полисульфон (PSU), полиэфирсульфон (PES), полифенилсульфон и сополимеры, содержащие, по меньшей мере, одну сульфоновую группу. В современном уровне техники также известны другие представители полисульфоновых полимеров, пригодные для производства мембран в контексте настоящего изобретения.

[0062] В других вариантах осуществления изобретения волнистая половолоконная мембрана отличается тем, что, по меньшей мере, один второй гидрофильный полимер выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона или полиэтиленгликоля или их смесей. Группа поливинилпирролидона является особенно предпочтительной, поскольку поливинилпирролидон пригоден для горячей стерилизации, и в контексте производства половолоконных мембран способом прядения и инверсии фаз в сочетании, по меньшей мере, с одним гидрофобным полимером, в частности, с полисульфоном, имеет преимущества. К тому же, поливинилпирролидон характеризуется высокой гемосовместимостью, то есть полимер не оказывает или оказывает лишь незначительное отрицательное влияние на кровь. Это особенно необходимо во взаимодействии с полисульфоном в качестве гидрофобного полимера.

[0063] Под полимером с наименованием «поливинилпирролидон» в контексте настоящей заявки понимается полимер, получаемый с использованием в качестве мономеров винилпирролидона или его производных.

[0064] В других вариантах осуществления изобретения

волнистая половолоконная мембрана отличается тем, что пористость половолоконной мембраны составляет более 65%, в частности, более 70%, в частности, более 72%. Помимо уменьшения толщины стенки, повышение пористости является мерой, направленной на дальнейшее улучшение диффузионных свойств половолоконной мембраны. Однако, с другой стороны, недостатком повышения пористости при уменьшенной толщине стенки является уменьшение механической и термической устойчивости. Таким образом, повышение пористости не однозначно ведет к улучшению коэффициента очистки, особенно, когда необходимо проведение стадии горячей стерилизации. Однако, достижимы особенно высокие значения коэффициента очистки, также после горячей стерилизации, если половолоконные мембраны с уменьшенной толщиной стенки, в частности, с толщиной стенки 30 мкм или менее и пористостью более 65% имеют соответствующую изобретению волнистую форму. Особенно предпочтительные половолоконные мембраны с высокой пористостью, при этом, по существу, не имеют, в частности, совсем не имеют, так называемых, дендритных пустот или «макрополостей». При этом, отсутствие, по существу, макрополостей означает, что такие макрополости занимают менее 5% объема стенки пористой половолоконной мембраны.

[0065] В другом варианте осуществления изобретения предусматривается, что пористость половолоконной мембраны составляет более 65%, в частности, более 70%, в частности, более 72% и менее 78%, в частности, менее 76%. Было обнаружено, что для достижения заданных рабочих характеристик половолоконных мембран с малой толщиной стенки от 20 до 30 мкм пористость требует особого регулирования.

[0066] Во втором аспекте изобретение относится к способу производства соответствующей изобретению половолоконной мембраны, при этом, способ включает следующие стадии, на которых:

- изготавливают половолоконную мембрану с толщиной стенки от 20 мкм или больше до 30 мкм или меньше из прядильной массы посредством процесса прядения и инверсии фаз,

- подготавливают, по меньшей мере, один инструмент для гофрирования, при необходимости, настраивают инструмент для гофрирования, для создания формы волны с заданной длиной волны и амплитудой,

- обрабатывают половолоконную мембрану инструментом для

гофрирования так, чтобы получить длину волны от более 1 мм до менее 5 мм, в частности, менее 4 мм.

[0067] Понятия «способ прядения» и «процесс инверсии фаз» в данной области техники в связи с производством половолоконных мембран достаточно известны. Они описаны, например, в заявке DE 102016224627.5. Таким образом, содержание описания DE 102016224627.5 является составной частью настоящей заявки.

[0068] Согласно одному из вариантов осуществления второго аспекта изобретения, под инструментом для гофрирования понимается структура из зубчатых колес, например, показанная на фиг. 2. На фиг. 2 показано два зубчатых колеса Z_1 и Z_2 , которые расположены так, что входят в зацепление друг с другом и могут быть приведены во вращение в противоположном направлении. В частности, согласно этому варианту осуществления изобретения, инструмент для гофрирования имеет такую структуру, что глубину зацепления зубчатых колес можно настраивать, для чего зубчатые колеса отодвигают или придвигают друг к другу. Для придания половолоконной мембране волнистой формы половолоконную мембрану пропускают между входящими в зацепление зубчатыми колесами. Входящие в зацепление зубчатые колеса вызывают растяжение половолоконной мембраны, так что половолоконная мембрана на периодических отрезках попеременно, в соответствии с действием входящих в зацепление зубцов зубчатых колес, деформируется. Следовательно, благодаря периодической попеременной деформации получают волнистую половолоконную мембрану. Форму зубцов и глубину зацепления выбирают так, чтобы, по возможности, не происходило никакого смятия половолоконных мембран, вызывающего деформацию поперечного сечения половолоконной мембраны.

[0069] Зубцы зубчатых колес инструмента для гофрирования характеризуются расстоянием между головками менее 5 мм.

[0070] Понятие «расстояние между головками» в контексте настоящей заявки означает расстояние между двумя соседними зубцами зубчатых колес. Все зубцы одного зубчатого колеса, при этом, находятся на одинаковом расстоянии друг от друга. Расстояние между головками зубцов влияет на длину волны половолоконной мембраны. На фиг. 2 расстояние между головками зубцов обозначено «k».

[0071] В частности, расстояние между головками может составлять более 1 мм или, по меньшей мере, 1,5 мм или, по меньшей мере, 2 мм или менее 5 мм или, максимум, 4 мм или,

максимум, 3,5 мм или, максимум, 3 мм. В одном из вариантов осуществления изобретения расстояние между головками составляет более 1 мм и менее 5 мм, предпочтительно, по меньшей мере, 1,5 мм и, максимум, 4 мм, более предпочтительно, по меньшей мере, 2 мм и, максимум, 3,5 мм, еще более предпочтительно, по меньшей мере, 2 мм и, максимум, 3 мм.

[0072] В одном из вариантов осуществления изобретения глубина зацепления зубчатых колес инструмента для гофрирования составляет от 0,1 до 0,5 мм, в частности, от 0,1 до 0,2 мм. Глубина зацепления зубчатых колес влияет на величину амплитуды волнистой половолоконной мембраны. При меньшей глубине зацепления получают небольшую амплитуду, тогда как при большей глубине зацепления получают большую амплитуду. Глубину зацепления зубчатых колес настраивают в соответствии с величиной амплитуды, которую должна иметь соответствующая изобретению половолоконная мембрана. Получаемая амплитуда половолоконной мембраны согласно изобретению меньше, чем глубина зацепления зубчатых колес. Придание формы волны при помощи зубчатых колес является особенно рентабельным и, в отличие от других способов, известных в технике, позволяет получить особенно хорошо выраженную, равномерную форму волны, в частности, периодическую, в частности, синусоидальную форму волны. Это ведет к получению высоких величин коэффициента очистки.

[0073] Согласно одному усовершенствованному варианту соответствующего изобретению способа производства соответствующей изобретению волнистой половолоконной мембраны, прядельная масса содержит, по меньшей мере, один первый гидрофобный полимер, в частности, выбранный из группы, состоящей из полиарилэфира (полисульфона, полиарилкетона, полиэфиркетона), полиамида, полиэфира, поликарбоната, полиакрилата и полиметакрилата, полиметакрилимида, поливинилиденфторида, полиимида или полиакрилонитрила, сополимера, содержащего соответствующие мономерные звенья указанных полимеров, или смесей указанных полимеров, кроме этого, прядельная масса содержит, по меньшей мере, один второй гидрофильный полимер, в частности, выбранный из группы, состоящей из поливинилпирролидона или полиэтиленгликоля или их смесей, а также, по меньшей мере, один растворитель, в частности, *н*-метилпирролидон, *н,н*-диметилацетамид, *н,н*-диметилформамид или диметилсульфоксид.

[0074] Половолоконные мембраны из указанных материалов зарекомендовали себя как достаточно устойчивые для получения термоустойчивых при горячей стерилизации, устойчивых к деформации волнистых соответствующих изобретению половолоконных мембран с уменьшенной толщиной стенки 30 мкм или менее. При этом, понятие «устойчивый к деформации» касается предъявляемого к половолоконной мембране требования механической прочности, достаточной для того, чтобы оставаться неповрежденной в процессе обработки при производстве и придании половолоконной мембране формы волны.

[0075] В третьем аспекте изобретение относится к половолоконному мембранному фильтру для диализа, включающему множество соответствующих изобретению половолоконных мембран.

[0076] Соответствующий изобретению половолоконный мембранный фильтр для диализа отличается тем, что пригоден для горячей стерилизации, не приводящей к излишним отрицательным последствиям для выгодных параметров разделения соответствующих изобретению половолоконных мембран с толщиной стенки 30 мкм или менее. Благодаря этому, может быть создан половолоконный мембранный фильтр для диализа, который по сравнению с половолоконными мембранными фильтрами для диализа с половолоконными мембранами, имеющими толщину стенки более 30 мкм и аналогичную эффективную поверхность мембран, обладает улучшенными свойствами, в частности, повышенным коэффициентом разделения. Кроме этого, предпочтительно, что для создания соответствующего изобретению половолоконного мембранного фильтра для диализа с аналогичным количеством половолоконных мембран и аналогичной эффективной поверхностью мембран, благодаря уменьшенной толщине стенки соответствующих изобретению половолоконных мембран, нужно меньше материала, чем в случае половолоконных мембран с большей толщиной стенки. Таким образом, соответствующий изобретению половолоконный мембранный фильтр для диализа может быть более экономичным, позволяющим сэкономить сырье. К тому же, корпус фильтра может быть меньшего размера и занимать меньше места.

[0077] Понятие «эффективная поверхность мембран» в контексте настоящей заявки означает поверхность половолоконных мембран в половолоконном мембранном фильтре для диализа, которая контактирует с фильтруемой жидкостью, в частности, кровью.

[0078] Поверхность мембран может быть установлена на

основании геометрических параметров полых волокон.

[0079] В четвертом аспекте изобретение относится к способу производства половолоконного мембранного фильтра для диализа третьего аспекта изобретения, отличающемуся тем, что способ включает стадии, на которых:

- подготавливают пучок половолоконных мембран, включающий множество половолоконных мембран, соответствующих, по меньшей мере, одному из вариантов осуществления первого аспекта изобретения или производимых согласно, по меньшей мере, одному из вариантов осуществления второго аспекта изобретения,

- подготавливают корпус фильтра,

- помещают пучок половолоконных мембран в корпус фильтра и заливают концы половолоконных мембран в корпусе фильтра заливочной массой,

- освобождают залитые концы мембран так, чтобы сделать возможным поток через внутреннее пространство преобладающей части полых волокон, и выполняют окончательную сборку фильтра для диализа,

- стерилизуют половолоконный мембранный фильтр для диализа одним из способов горячей стерилизации.

[0080] Соответствующий изобретению способ производства половолоконного мембранного фильтра для диализа включает стадии сборки и горячей стерилизации половолоконного мембранного фильтра для диализа. В одном из вариантов осуществления изобретения этому способу предшествует стадия производства половолоконной мембраны согласно одному из вариантов осуществления второго аспекта изобретения. После этого половолоконные мембраны, соответствующие первому аспекту изобретения, или половолоконные мембраны, которые могут быть получены согласно, по меньшей мере, одному из вариантов осуществления второго аспекта изобретения, соединяют в пучок половолоконных мембран. Входящие в способ стадии соединения половолоконных мембран в пучки, размещения пучков половолоконных мембран в корпусе половолоконного мембранного фильтра для диализа, заливки половолоконных мембран в корпусе и освобождения залитых концов мембран являются известными и уже применяются в масштабе серийного производства. Понятие «так, чтобы сделать возможным поток через внутреннее пространство преобладающей части полых волокон» следует понимать так, что более 98% полых волокон пучка полых волокон после стадии освобождения залитых

концов становятся проходимы для тестовых жидкостей в ходе испытаний или для крови в ходе диализа.

[0081] Способ горячей стерилизации может предусматривать промывку соответствующего изобретению полуволоконного мембранного фильтра для диализа водой или водяным паром с температурой от 100 до 150°C. Процесс промывки, в частности может быть проведен так, чтобы соответствующий изобретению полуволоконный мембранный фильтр для диализа и соответствующие изобретению полуволоконные мембраны нагревались равномерно.

[0082] В одном из других предпочтительных вариантов осуществления изобретения способ производства полуволоконного мембранного фильтра для диализа отличается тем, что обработка водой или водяным паром, по меньшей мере, включает стадию, на которой воду или водяной пар подают во внутреннее пространство полуволоконной мембраны и путем приложения давления пропускают через стенку мембраны на наружную сторону волокон. Этот способ описан в DE 102016224627.5, образующем составную часть настоящей заявки. При помощи этого способа обеспечивается особенно качественная промывка и горячая стерилизация. К тому же, на стороне диализата мера прилегания полых волокон уменьшена, благодаря чему улучшается диффузия диализата через полуволоконные мембраны. Этот эффект особенно выражен в случае применения соответствующих изобретению полых волокон с уменьшенной толщиной стенки 30 мкм и меньше в сочетании с длиной волны более 1 мм и менее 5 мм, в частности, менее 4 мм. Неожиданно обнаружилось, что этот эффект полностью сохраняется также при очень небольших амплитудах.

[0083] В другом варианте осуществления изобретения предусматривается, что способ производства соответствующего изобретению полуволоконного мембранного фильтра для диализа отличается тем, что полые волокна сушат при температуре от 100 до 150°C. Такие высокие температуры сушки обеспечивают эффективный, оптимальный по времени процесс сушки без значительного ухудшения рабочих параметров соответствующего изобретению полуволоконного мембранного фильтра для диализа. Таким образом, может быть обеспечен производимый эффективным способом фильтр в высокими рабочими параметрами.

ПРИМЕРЫ И МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ

Далее изобретение дополнительно поясняется на примерах, которыми оно не ограничивается.

Метод измерения 1: Определение коэффициента очистки от ионов натрия

[0084] Оценку коэффициента очистки проводили для соответствующего примеру 5 полуволоконного мембранного фильтра для диализа, следуя DIN EN ISO 8637:2014. В качестве испытательного раствора со стороны крови, в отличие от пункта 5.6.1.2 этого стандарта, использовали водный раствор хлорида натрия с концентрацией 5 г/л. Со стороны диализирующей жидкости использовали дистиллированную воду. Концентрацию ионов натрия устанавливали посредством измерения электропроводности. На стороне крови полуволоконного мембранного фильтра для диализа расход испытательного раствора устанавливали равным 300 мл/мин. На стороне диализата расход дистиллированной воды устанавливали равным 500 мл/мин. Направление потоков на стороне крови и диализата было противоточным. Температуры жидкостей поддерживали равными 37°C.

Метод измерения 2: Определение пористости

[0085] Пучок полуволоконных мембран, который перед этим 2 часа сушили в сушильном шкафу при 105°C, состоящий из одинаковых полуволоконных мембран, взвесили. Определили среднюю длину волокон, средний внутренний диаметр, средний наружный диаметр и количество волокон. Средние размеры определяли, по меньшей мере, для 10 различных волокон пучка полуволоконных мембран. Определение размеров проводили при постоянной температуре 20°C. На основании этих размеров установили объем, занимаемый стенками полуволоконных мембран пучка полуволоконных мембран, при этом принималось, что геометрия полуволоконных мембран соответствует полуму цилиндру. На основании рассчитанного объема и измеренного веса можно рассчитать среднюю плотность структуры полуволоконных мембран. Пористость в процентах определяется соотношением полученной и теоретической плотности полуволоконной мембраны при абсолютной уплотненности полимеров согласно следующей формуле:

$$\text{Пористость} = \frac{(\text{Плотность компактных полимеров} - \text{Измеренная плотность волниста})}{\text{Плотность компактных полимеров}} * 100$$

Пример 1: Производство соответствующей изобретению волнистой полуволоконной мембраны

[0086] Пряжильный раствор, состоящий из 16 вес. частей полисульфона (P3500 производства Solvay), 4,4 вес. частей поливинилпирролидона (K82-86 производства Ashland) и 79,6 вес. частей DMAC при перемешивании нагрели до 60°C, затем удалили газ

и приготовили гомогенную прядильную массу. Прядильную массу экструдировали через кольцевую фильеру с подаваемым в центр коагулятором, состоящим из 35% диметилацетамида (DMAc) и 65% воды, получив пряденую нить. Кольцевой зазор составлял 50 мкм и имел внутренний диаметр 200 мкм. Коагулятор подавали во внутреннее пространство полый пряденой нити. Температура кольцевой фильеры составляла 70°C. Экструдированную пряденую нить проводили через осадительную щель, атмосфера которой характеризовалась относительной влажностью 100%. Высота осадительной щели составляла 200 мм, время пребывания в осадительной щели устанавливали равным 0,4 с. Пряденую нить направляли в осадительную ванну, состоящую из воды с температурой 80°C, где происходила коагуляция с образованием половолоконной мембраны. Затем половолоконную мембрану проводили через промывочные ванны с температурой от 75°C до 90°C. Затем половолоконную мембрану сушили при температуре от 100°C до 150°C. В результате получали половолоконную мембрану с толщиной стенки 25 мкм и внутренним диаметром 185 мкм. Пористость мембраны составляла 73%.

[0087] Полученную половолоконную мембрану затем обрабатывали при помощи инструмента для гофрирования, снабженного двумя входящими в зацепление зубчатыми колесами. Расстояние между головками зубцов зубчатых колес составляло 2 мм. Глубина зацепления зубчатых колес составляла 0,150 мм. Температура инструмента для гофрирования составляла 125°C. Полученная волнистая половолоконная мембрана характеризовалась длиной волны 2 мм и амплитудой 0,1 мм.

Пример 2: Производство соответствующей изобретению волнистой половолоконной мембраны

[0088] Половолоконную мембрану произвели способом прядения согласно примеру 1. Полученную половолоконную мембрану затем обрабатывали при помощи инструмента для гофрирования при температуре 125°C и расстоянии между головками зубцов зубчатых колес 3 мм. Глубина зацепления зубчатых колес составляла 0,150 мм. Полученная волнистая половолоконная мембрана характеризовалась длиной волны 3 мм и амплитудой 0,1 мм.

Пример 3: Производство соответствующей изобретению волнистой половолоконной мембраны

[0089] Половолоконную мембрану произвели способом прядения согласно примеру 1. Полученную половолоконную мембрану затем

обрабатывали при помощи инструмента для гофрирования при температуре 125°C и расстоянии между головками зубцов зубчатых колес 4 мм. Глубина зацепления зубчатых колес составляла 0,150 мм. Полученная волнистая половолоконная мембрана характеризовалась длиной волны 4 мм и амплитудой 0,1 мм.

Сравнительный пример 1: Производство волнистой половолоконной мембраны

[0090] Половолоконную мембрану произвели способом прядения согласно примеру 1. Полученную половолоконную мембрану затем обрабатывали при помощи инструмента для гофрирования при температуре 125°C и расстоянии между головками зубцов зубчатых колес 5 мм. Глубина зацепления зубчатых колес составляла 0,160 мм. Полученная волнистая половолоконная мембрана характеризовалась длиной волны 5 мм и амплитудой 0,1 мм.

Сравнительный пример 2: Производство волнистой половолоконной мембраны

[0091] Половолоконную мембрану произвели способом прядения согласно примеру 1. Полученную половолоконную мембрану затем обрабатывали при помощи инструмента для гофрирования при температуре 125°C и расстоянии между головками зубцов зубчатых колес 8,8 мм. Глубина зацепления зубчатых колес составляла 0,2 мм. Полученная волнистая половолоконная мембрана характеризовалась длиной волны 8,8 мм и амплитудой 0,11 мм.

Сравнительный пример 3: Производство волнистой половолоконной мембраны

[0092] Половолоконную мембрану произвели способом прядения согласно примеру 1. Полученную половолоконную мембрану затем обрабатывали при помощи инструмента для гофрирования при температуре 125°C и расстоянии между головками зубцов зубчатых колес 1 мм. Глубина зацепления зубчатых колес составляла 0,15 мм. Полученная волнистая половолоконная мембрана имела складки в области изгибов и была лишь частично проходимой для жидкостей.

Сравнительный пример 4: Производство волнистой половолоконной мембраны

[0093] Половолоконную мембрану произвели способом прядения согласно примеру 1, при этом, выбрали другую толщину стенки половолоконной мембраны – 35 мкм – при том же внутреннем диаметре 185 мкм. Полученную половолоконную мембрану затем обрабатывали при помощи инструмента для гофрирования при температуре 125°C и расстоянии между головками зубцов зубчатых

колес 7,3 мм. Глубина зацепления зубчатых колес составляла 0,3 мм. Полученная волнистая половолоконная мембрана характеризовалась длиной волны 7,2 мм и амплитудой 0,2 мм. Пористость мембраны составила 79,9%. Пористость была явно выше за счет увеличенной толщины стенки.

Пример 4: Производство соответствующего изобретению половолоконного мембранного фильтра для диализа

[0094] Полученные согласно примерам 1-3 и сравнительным примерам 1-3 волнистые половолоконные мембраны при помощи мотальной машины преобразовывали в свод нитей. Из смотанного свода нитей изготавливали пучок половолоконных мембран. При этом, 9984 из произведенных половолоконных мембран соединяли в пучок и помещали его в корпус половолоконного мембранного фильтра для диализа внутренним диаметром 28,8 мм. Длина половолоконных мембран составляла 279 мм. На концах корпуса половолоконного мембранного фильтра для диализа половолоконные мембраны заливали, в результате чего в получаемом половолоконном мембранном фильтре для диализа образовывалось первое пространство (сторона крови), охватывающее внутреннее пространство половолоконных мембран, и, кроме этого, второе пространство (сторона диализата), охватывающее пространство между половолоконными мембранами. В качестве заливочного материала использовали полиуретан производства Elastogran (полиол С6947 и изоцианат 13620). Высота заливки на каждом конце пучка составляла 22 мм. Эффективная поверхность мембран половолоконного мембранного фильтра для диализа составила 1,3 м². Результаты определения коэффициента очистки для различных половолоконных мембранных фильтров для диализа, соответствующих примеру 4, но с разными половолоконными мембранами, соответствующими примерам 1-3 и сравнительным примерам 1 и 2, приведены в таблице 1. Значения для сравнительного примера 3 установить нельзя. В сравнительном примере 4 были изменены следующие параметры: В пучке половолоконных мембран использовали 10752 полых волокон. Результирующая эффективная поверхность мембран составила 1,4 м². Этот пучок поместили в корпус внутренним диаметром 33,8 мм. Результаты для сравнительного примера 4 представлены в таблице 2.

Пример 5: Производство соответствующего изобретению половолоконного мембранного фильтра для диализа

[0095] Полученные согласно примерам 1-3 и сравнительным

примерам 1–4 волнистые полуволоконные мембраны использовали для сборки полуволоконного мембранного фильтра для диализа согласно примеру 4. Полученный таким образом полуволоконный мембранный фильтр для диализа подвергли стерилизации паром. Способ стерилизации паром подробно описан в заявке DE 102016224627.5. При этом, полуволоконный мембранный фильтр для диализа подключали к устройству стерилизации и выполняли стадии способа, соответствующего DE 102016224627.5. Затем полуволоконный мембранный фильтр для диализа отключали от устройства стерилизации и плотно закрывали. После этого для полученного стерилизованного полуволоконного мембранного фильтра для диализа определяли коэффициент очистки от ионов натрия. Результаты определения коэффициента очистки для различных полуволоконных мембранных фильтров для диализа, соответствующих примеру 5 с разными волнистыми полуволоконными мембранами примеров 1–3 и сравнительных примеров 1 и 2 приведены в таблице 1. Значения для сравнительного примера 3 установить нельзя. Результаты для сравнительного примера 4 представлены в таблице 2.

[0096] В таблицах представлены величины коэффициента очистки от ионов натрия, полученные для полуволоконных мембранных фильтров для диализа примера 4 в нестерилизованном состоянии и примера 5 в стерилизованном состоянии с полуволоконными мембранами с длиной волны от 2 до 8,8 мм.

Таблица 1

	Длин а волн ы (м)	Коэффиц. очистки (мл/мин) нестерилизова н.	Коэффиц. очистки (мл/мин) стерилизован.	Разност ь (мл/мин)	Толщин а стенки (мкм)
Ср. пример 3	1	–	–	–	25
Пример 1	2	285	278	7	25
Пример 2	3	285	279	6	25
Пример 3	4	280	268	12	25
Ср. пример 1	5	276	262	14	25
Ср. пример 2	8,8	269	255	14	25

Таблица 2

	Длин а волн ы (м)	Коэффиц. очистки (мл/мин) нестерилизова н.	Коэффиц. очистки (мл/мин) стерилизован.	Разност ь (мл/мин)	Толщин а стенки (мкм)
Ср. пример	7,2	278	265	13	35

4					
---	--	--	--	--	--

[0097] Было обнаружено, что при применении полых волокон с толщиной стенки 25 мкм особенно высокое значение коэффициента очистки, равное 280 мл/мин или более, достигается тогда, когда длина волны составляет менее 5 мм. Кроме этого, было обнаружено, что снижение величины коэффициента очистки после стерилизации паром составляет менее 13 мл/мин, когда длина волны составляет менее 5 мм. Кроме этого, было обнаружено, что в особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения снижение величины коэффициента очистки после стерилизации паром составляет менее 10 мл/мин, когда длина волны составляет менее 4 мм. Если выбранная длина волны слишком мала, что происходит при длине 1 мм, то уже нельзя получить достаточной пропускной способности фильтра, так как мембраны повреждаются из-за образования складок.

[0098] Из-за больших размеров волокон для сравнительного примера 4 выбраны другие величины количества волокон и размеров корпуса. Обнаружено, что несмотря на большую эффективную поверхность мембран, коэффициент очистки в сравнительном примере 4 заметно меньше, как до, так и после горячей стерилизации.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Волнистая половолоконная мембрана, содержащая, по меньшей мере, один первый гидрофобный полимер, с толщиной стенки (w) от 20 мкм или более до 30 мкм или менее, отличается тем, что форма волны характеризуется длиной волны (λ), лежащей в диапазоне от более 1 мм до менее 5 мм, в частности, менее 4 мм.

2. Половолоконная мембрана по п. 1, отличающаяся тем, что форма волны характеризуется амплитудой (a), лежащей в диапазоне от 0,005 до 0,15 мм, в частности, от 0,01 до 0,12 мм.

3. Половолоконная мембрана по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что диаметр (l) внутреннего канала половолоконной мембраны составляет от 160 до 230 мкм.

4. Половолоконная мембрана по одному из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что форма волны, по существу, является синусоидальной.

5. Половолоконная мембрана по одному из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что, по меньшей мере, один первый гидрофобный полимер выбран из группы, состоящей из полиарилэфира (полисульфона, полиарилкетона, полиэфиркетона), полиамида, полиэфира, поликарбоната, полиакрилата и полиметакрилата, полиметакрилимида, поливинилиденфторида, полиимида или полиакрилонитрила или сополимеров, содержащих соответствующие мономерные звенья указанных полимеров, или соединения указанных полимеров.

6. Половолоконная мембрана по одному из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что половолоконная мембрана содержит, по меньшей мере, один второй гидрофильный полимер, и что, по меньшей мере, один второй полимер выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона или полиэтиленгликоля или их соединений.

7. Половолоконная мембрана по одному из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что пористость половолоконной мембраны больше 65%, в частности, больше 70%.

8. Способ производства волнистой половолоконной мембраны, содержащей, по меньшей мере, один первый гидрофобный полимер, включающий стадии, на которых:

- изготавливают половолоконную мембрану с толщиной стенки от 20 мкм или более до 30 мкм или менее из прядильной массы посредством процесса прядения и инверсии фаз,

- подготавливают, по меньшей мере, один инструмент для гофрирования, при необходимости, настраивают инструмент для

гофрирования, для создания формы волны с заданной длиной волны и амплитудой,

- обрабатывают половолоконную мембрану инструментом для гофрирования так, чтобы получить длину волны от более 1 мм до менее 5 мм, в частности, менее 4 мм.

9. Способ производства половолоконной мембраны по п. 8, отличающийся тем, что инструмент для гофрирования включает два зубчатых колеса, входящих в зацепление друг с другом, между которыми протягивают половолоконную мембрану.

10. Способ производства половолоконной мембраны по п. 8 или 9, отличающийся тем, что глубина зацепления зубцов зубчатых колес составляет от 0,1 до 0,5 мм.

11. Способ производства половолоконной мембраны по одному из пп. 8-10, отличающийся тем, что прядильная масса содержит, по меньшей мере, один первый гидрофобный полимер, выбранный из группы, состоящей из полиарилэфира (полисульфона, полиарилкетона, полиэфиркетона), полиамида, полиэфира, поликарбоната, полиакрилата и полиметакрилата, полиметакрилимида, поливинилиденфторида, полиимида или полиакрилонитрила или сополимера, содержащего соответствующие мономерные звенья указанных полимеров, или смеси указанных полимеров, и что прядильная масса содержит, по меньшей мере, один второй гидрофильный полимер, выбранный из группы, состоящей из поливинилпирролидона или полиэтиленгликоля или их смесей, и, по меньшей мере, один растворитель, в частности, н-метилпирролидон, н,н-диметилацетамид, н,н-диметилформамид или диметилсульфоксид.

12. Половолоконный мембранный фильтр для диализа, включающий множество половолоконных мембран по одному из пп. 1-7 или множество половолоконных мембран, произведенных способом по одному из пп. 8-11.

13. Способ производства половолоконного мембранного фильтра для диализа, соответствующего п. 12, включающий стадии, на которых:

- подготавливают пучок половолоконных мембран, включающий множество половолоконных мембран, по меньшей мере, по одному из пп. 1-7 или производимых способом, по меньшей мере, по одному из пп. 8-11,

- подготавливают корпус фильтра,

- помещают пучок половолоконных мембран в корпус фильтра и

заливают концы полуволоконных мембран в корпусе фильтра заливочной массой,

– освобождают залитые концы мембран так, чтобы сделать возможным поток через внутреннее пространство преобладающей части полых волокон, и выполняют окончательную сборку фильтра для диализа,

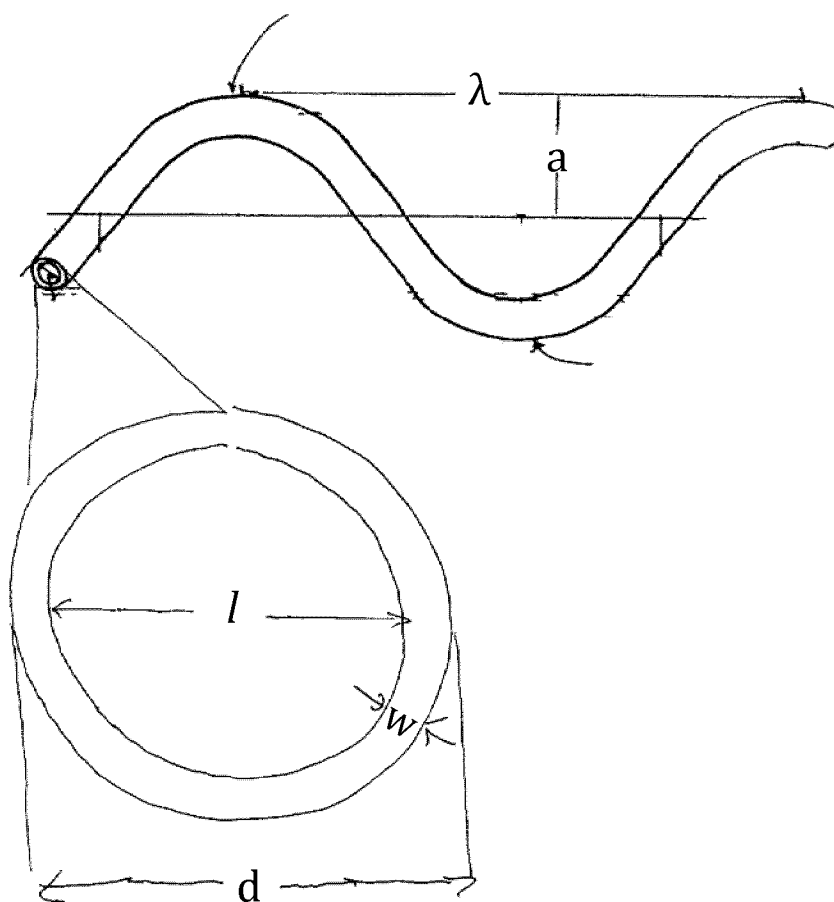
– стерилизуют полуволоконный мембранный фильтр для диализа одним из способов горячей стерилизации.

14. Способ производства полуволоконного мембранного фильтра для диализа по п. 13, отличающийся тем, что способ горячей стерилизации включает, по меньшей мере, стадию, на которой полуволоконный мембранный фильтр для диализа промывают водой или водяным паром с температурой от 100 до 150°C.

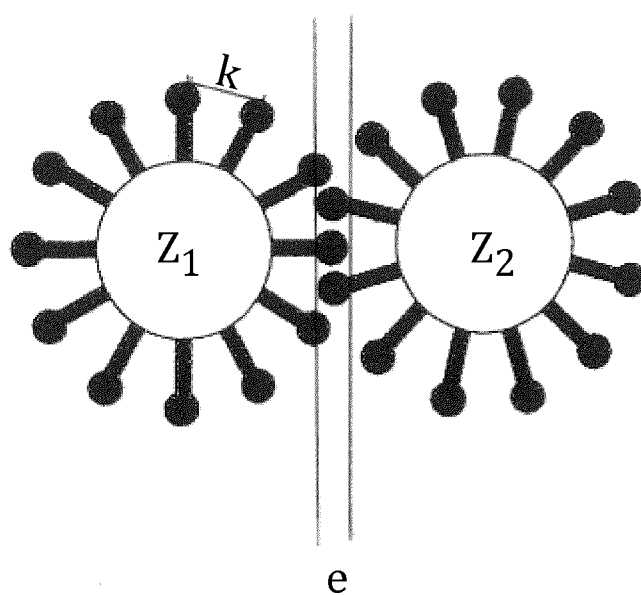
15. Способ производства полуволоконного мембранного фильтра для диализа по п. 14, отличающийся тем, что обработка водой или водяным паром включает, по меньшей мере, стадию, на которой воду или водяной пар направляют во внутреннее пространство полуволоконных мембран и путем приложения давления пропускают через стенку мембраны на наружную сторону волокон.

16. Способ производства полуволоконного мембранного фильтра для диализа по одному из пп. 13–15, отличающийся тем, что полуволоконные мембраны сушат при температуре от 100°C до 150°C.

По доверенности



ФИГ.1



ФИГ.2