

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040896**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.08.12

(21) Номер заявки
201991405

(22) Дата подачи заявки
2017.12.08

(51) Int. Cl. **B01D 65/02** (2006.01)
B01D 67/00 (2006.01)
B01D 71/44 (2006.01)
B01D 71/68 (2006.01)
B01D 69/02 (2006.01)
B01D 69/08 (2006.01)

(54) **ПОЛОВОЛОКОННАЯ МЕМБРАНА С УЛУЧШЕННОЙ РАЗДЕЛЯЮЩЕЙ СПОСОБНОСТЬЮ И ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛОВОЛОКОННОЙ МЕМБРАНЫ, ИМЕЮЩЕЙ УЛУЧШЕННУЮ РАЗДЕЛЯЮЩУЮ СПОСОБНОСТЬ**

(31) **10 2016 224 627.5**

(32) **2016.12.09**

(33) **DE**

(43) **2019.11.29**

(86) **PCT/EP2017/081955**

(87) **WO 2018/104498 2018.06.14**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ФРЕЗЕНИУС МЕДИКАЛ КЭР
ДОЙЧЛАНД ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Келлер Торстен, Пауль Михаэль,
Зандер Роланд (DE)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **US-A-5376274
EP-A1-3088069
DE-C1-3936785
US-A1-2015293094
US-A1-2010190965
EP-A1-0841086**

(57) Изобретение относится к способу получения пучка полволоконных мембран из множества полволоконных мембран на основе полисульфона и PVP, способ включает подготовку прядильного раствора, содержащего материал на основе полисульфона, в частности полисульфон, полимер на основе винилпирролидона, в частности поливинилпирролидон, апротонный растворитель, в частности диметилацетамид; подготовку раствора коагулянта, содержащего воду и апротонный растворитель, в частности диметилацетамид; соэкструдирование прядильного раствора и раствора коагулянта через концентрическую кольцевую фильеру с получение полой элементарной нити, причем просвет элементарной нити заполнен раствором коагулянта; проведение элементарной нити через осадительный зазор; введение элементарной нити в осадительную ванну, содержащую в основном воду, чтобы получить полволоконную мембрану; проведение полволоконных мембран через по меньшей мере одну промывочную ванну и сушка полученных полволоконных мембран; расположение полученных полволоконных мембран в пучок полволоконных мембран и обработку пучка полволоконных мембран водяным паром.

040896
B1

040896
B1

Тема изобретения

Изобретение относится к полуволоконным мембранам, содержащим материал на основе полисульфона и поливинилпирролидона, которые имеют улучшенные характеристики разделения, в частности улучшенную способность разделения веществ в диапазоне средних молекулярных масс и учтенную селективность в отношении отделения веществ в диапазоне высоких молекулярных масс

Кроме того, изобретение относится к способу получения полуволоконных мембран, содержащих материал на основе полисульфона и поливинилпирролидона.

Далее, изобретение относится к полуволоконному мембранному фильтру, содержащему полуволоконные мембраны с однородными характеристиками проницаемости.

В частности, изобретение относится к способу стерилизации полуволоконных мембран из материала на основе полисульфона и поливинилпирролидона.

Уровень техники

Половолоконные мембраны широко применяются в очистке жидкостей. В частности, полуволоконные мембраны имеют применение в медицинской технике для очистки воды и очистки крови при диализе пациентов с заболеваниями почек. Соответствующие полуволоконные мембраны объединяют в пучки полуволоконных мембран в фильтровальных модулях. Этот тип фильтровальных модулей для очищения крови производится в промышленном масштабе.

Половолоконные мембраны, используемые для очистки крови, часто состоят из полисульфона (PSU) и поливинилпирролидона (PVP), поскольку оказалось, что эти материалы предпочтительно являются гемосовместимыми и поэтому с медицинской точки зрения являются предпочтительными при очистке крови, особенно в гемодиализе. Основные принципы получения полуволоконных мембран, а также их получение описаны в документах предшествующего уровня техники: Marcel Mulder; Principles of Membrane Technology; Kluwer Academic Publisher 1996; Chapter III, Preparation of synthetic membranes EP 0168783 WO2007/128440

Согласно способам, описанным в предшествующем уровне техники, готовят прядильный раствор, который содержит гидрофобный материал на основе полисульфона и гидрофильный полимер на основе винилпирролидона, в частности, поливинилпирролидон, один или более растворителей и при необходимости добавки. В качестве растворителей могут служить полярные апротонные растворители, в частности, диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилформамид или диметилсульфоксид.

Прядильный раствор может также содержать небольшие количества добавок, например, полярные протонные растворители, например, воду.

Прядильную массу экструдировать через круглую фильеру. При этом фильера имеет внутреннее отверстие, через которое пропускается осадитель, который соэкструдирован вместе с прядильной массой. Прядильная масса экструдирована через кольцевой зазор, окружающий внутреннее отверстие, с образованием полого волокна, в просвет которого введен осадитель. Затем сформованное волокно вводят в осадительную ванну, в которой находится дополнительный осадитель, так что образуется мембранная структура в результате инверсии фазы и осаждения с образованием полуволоконной мембраны. В качестве осадителей служит вода или смеси протонных и апротонных растворителей, в частности, вода и диметилацетамид, N-метилпирролидон, диметилформамид или диметилсульфоксид. Затем полученную полуволоконную мембрану проводят через промыточные ванны, сушат и наматывают на барабан. С барабана полуволоконные мембраны могут сниматься в виде пучков полых волокон. Для изготовления полуволоконных мембранных фильтров такие пучки полых волокон вводят в корпус, предпочтительно цилиндрический корпус. Концы пучка полуволоконных мембран заделывают в заливочную массу, а открытые концы полых волокон лежат свободно. Заливочная масса образует изолирующую зону между внутренней частью полуволоконных мембран, корпусом и областью, окружающей полуволоконные мембраны. В результате в готовом полуволоконном мембранном фильтре образуется первая камера, которая охватывает области впуска и выпуска концов пучка полуволоконных мембран, а также внутренний объем полуволоконных мембран. Соответственно, вторая камера образована областью в промежуточном пространстве между полуволоконными мембранами и между стенкой корпуса и полуволоконными мембранами. Отверстия для текучих сред в корпусе полуволоконного мембранного фильтра позволяют подводить жидкости и газы в первую и/или вторую камеру полуволоконного мембранного фильтра и отводить из них.

При этом по меньшей мере одно отверстие для текучих сред образует впуск в первую камеру полуволоконного мембранного фильтра. По меньшей мере одно отверстие для текучих сред образует впуск во вторую камеру полуволоконного мембранного фильтра. При необходимости, в зависимости от цели применения получаемого полуволоконного мембранного фильтра, можно предусмотреть дополнительные впускные и выпускные отверстия в первой или второй камере. Половолоконные мембранные фильтры, предназначенные для экстракорпоральной очистки крови, обычно имеют одно первое и одно второе отверстие для текучих сред в первой камере фильтровального модуля и одно первое и одно второе отверстие во второй камере фильтровального модуля. Таким образом, текучие среды, в частности, жидкости или газы, могут добавляться или удаляться из камеры полуволоконного мембранного фильтра через первое отверстие в зависимости от направления течения, или могут подаваться или выпускаться из камеры

половолоконного мембранного фильтра через второе отверстие в соответствии с направлением течения.

Для половолоконных мембранных фильтров, предназначенных для медицинских целей, в частности, предназначенных для очистки крови пациентов с больными почками, после процесса изготовления половолоконных мембран и формирования фильтра обычно проводится один или несколько этапов промывки и стерилизации, чтобы очистить и стерилизовать половолоконные мембраны для медицинского применения.

В уровне техники известны соответствующие способы, в которых половолоконные мембраны в половолоконных мембранных фильтрах подвергаются этапам промывки и стерилизации. В частности, одним известным способом стерилизации половолоконных мембран и половолоконных мембранных фильтров является тепловая стерилизация воздухом, водой или водяным паром половолоконных мембранных фильтров. Под тепловой стерилизацией понимается стерилизация текучими средами (например, водой, воздухом, водяным паром или их смесями) при температуре выше 100°C. Тепловая стерилизация преимущественно чистым водяным паром называется также паровой стерилизацией. Соответствующий метод стерилизации диализаторов описан в документе DE 3936785 C1. Согласно способу, описанному в DE 3936785 C1, диализаторы подвергаются процессу промывки, а затем процессу стерилизации. В процессе стерилизации диализаторы промываются горячей водой или водяным паром, нагретым до температуры выше 121°C.

Другими известными в уровне техники способами стерилизации фильтровальных модулей являются паровая стерилизация в вакууме, стерилизация с использованием стерилизующих газов, например, этиленоксида, облучение ионизирующим или радикалообразующим излучением, как, например, излучение электронов или гамма-излучение.

Было показано, что паровая стерилизация в вакууме из-за переменной тепловой нагрузки отрицательно сказывается на стабильности подлежащих стерилизации половолоконных мембран. В процессе паровой стерилизации в вакууме чередуются технологические этапы обработки паром и вакуумирования стерилизационной камеры. На каждом этапе вакуумирования температура стерилизационной камеры и половолоконного мембранного фильтра неизбежно снижается намного ниже, чем на этапе обработки паром. Таким образом, половолоконный мембранный фильтр подвергается непрерывно изменяющемуся расширению материала.

Недостатком является то, что в процессе вакуумной стерилизации паром в материале могут возникнуть напряжения. Соответственно, это сильно усложняет выбор материала, а также предъявляет высокие требования к обработке и конструкции половолоконного мембранного фильтра.

Стерилизация ионизирующим излучением, как, например, гамма-излучение или излучение электронов, связана с высокими затратами на оборудование и приводит к большому дополнительному времени обработки.

Стерилизация этиленоксидом также требует огромных технологических затрат из-за токсичности этиленоксида. Кроме того, после стерилизации необходимо длительная фаза полного удаления этиленоксида.

Тепловая стерилизация, проведенная в соответствии с DE 3936785 C1, которая была реализована через стадии промывки и стерилизации водой и/или водяным паром, показала себя лучше по сравнению с другими упомянутыми способами стерилизации с точки зрения оборудования и технологии процесса. В частности, было обнаружено, что тепловая стерилизация водой и/или водяным паром превосходит методы стерилизации путем облучения или обработки газом в отношении гемосовместимости стерилизованных половолоконных мембран.

Однако оказалось также, что для полисульфоновых мембран, которые содержат поливинилпирролидон, способ паровой стерилизации, указанный в DE 3936785 C1, может отрицательно сказаться на клиренсе половолоконных мембран. Предполагается, что операция промывки в ходе процесса стерилизации повышает подвижность PVP, присутствующего на половолоконной мембране. Под действием капиллярных сил пор мембраны ставший подвижным PVP втягивается в поры половолоконной мембраны и сужает или блокирует поперечное сечение пор. Это приводит к тому, что при применении для фильтрации доступно меньшее сечение пор. Соответственно, отложения PVP в порах ухудшают характеристики проницаемости половолоконных мембран.

Ухудшению проницаемости половолоконных мембран, вызванному операцией стерилизации, пытались противодействовать путем надлежащей адаптации производства половолоконных мембран. В результате оказалось, что при этом расширялось распределение по размерам пор половолоконной мембраны, что является недостатком. Распределение по размерам пор половолоконных мембран оказывает непосредственное влияние на селективность половолоконных мембран.

Кроме того, из способа согласно DE 3936785 C1 следует, что в прежних способах в процессе стерилизации водой или водяным паром из-за присутствия PVP в половолоконном мембранном фильтре половолоконные мембраны могли слипаться в диализаторе. Это не является недостатком с точки зрения требуемой стерильности. Однако оказалось, что такие слипшиеся половолоконные мембраны приводят из-за процесса стерилизации к неоднородным рабочим характеристикам половолоконных мембран в полово-

локонном мембранном фильтре. В частности, было обнаружено, что зоны половолоконного мембранного фильтра, в которых половолоконные мембраны скучивались в процессе стерилизации, имеют меньшую проницаемость по сравнению с зонами без скучивания половолоконных мембран.

Учитывая этот аспект, имеются основания усовершенствовать операции промывки и стерилизации в способе паровой стерилизации половолоконного мембранного фильтра таким образом, чтобы предотвратить скучивание половолоконных мембран в модуле половолоконных мембран и, кроме того, избежать сужения или закупорки пор подвижным осажденным PVP и одновременно сохранить высокую стерильность и гемосовместимость половолоконных мембран и половолоконного мембранного фильтра.

В этой связи важным характеристическим признаком половолоконных мембран является клиренс. Клиренс представляет собой меру разделяющей способности половолоконной мембраны и показывает эффективность, с какой вредные метаболиты могут быть удалены во время очистки крови путем обработки на половолоконных мембранах. Способы определения клиренса половолоконных мембран в уровне техники известны. В этом отношении можно сослаться на стандарт DIN/EN/ISO 8637:2014. При этом клиренс половолоконной мембраны определяют в соответствии со стандартом после того, как из мембран будет образован тестовый фильтр, подходящей для соответствующих условий.

При разработке половолоконных мембран для экстракорпоральной очистки крови целью является создать половолоконные мембраны, имеющие максимально возможную разделяющую способность, чтобы предоставить эффективные формы терапии для экстракорпоральной обработки крови.

Разделяющая способность вещества зависит, в частности, от пористости и среднего размера пор мембраны. Пористость указывает долю объема, занятого порами в мембране. Если при этом мембрана имеет больший объем пор, чем мембрана сравнения, наблюдается более интенсивный массоперенос через стенку мембраны в зависимости от среднего размера пор.

В частности, для терапии при хронической экстракорпоральной очистки крови желательна высокая эффективность отделения белков плазмы в диапазоне средних молекулярных весов. Однако одновременно требуется высокая задержка белков плазмы в диапазоне высоких молекулярных весов, например, задержка альбумина. В то же время желательна также высокая гемосовместимость половолоконных мембран при экстракорпоральной обработке крови.

Задача изобретения

Было показано, что недостатком прежних способов получения стерилизованных паром половолоконных мембран на основе полисульфона и поливинилпирролидона, обусловленным процедурой стерилизации, является ограниченная разделяющая способность и селективность, в частности, ограниченная способность отделения белков плазмы в диапазоне средних молекулярных весов при заданном удержании альбумина.

Таким образом, в первом аспекте задачей изобретения является разработать половолоконную мембрану, имеющую высокую разделяющую способность (клиренс) в диапазоне средних молекулярных весов и высокое удержание в диапазоне высоких молекулярных весов, при этом половолоконная мембрана должна одновременно иметь высокую совместимость с кровью, что обеспечивается тепловой стерилизацией водой или водяным паром.

Во втором аспекте задачей изобретения является разработать половолоконный мембранный фильтр, имеющий однородные рабочие характеристики по отношению к половолоконным мембранам внутри половолоконного мембранного фильтра.

В третьем аспекте задачей изобретения является разработать улучшенный способ получения половолоконных мембран, который включает этапы промывки и/или стерилизации на основе воды или водяного пара, без снижения разделяющей способности половолоконных мембран на этапах промывки и/или стерилизации.

Кроме того, в четвертом аспекте задачей изобретения является также разработать способ промывки и/или стерилизации водой или водяным паром половолоконных мембранных фильтров, который не оказывает негативного влияния на рабочие характеристики половолоконных мембран.

Сущность изобретения

Неожиданно оказалось, что задача, указанная выше для первого аспекта изобретения, решается посредством половолоконной мембраны с признаками по п.15 формулы изобретения. В пп.16-24 представлены предпочтительные варианты осуществления изобретения, относящиеся к первому аспекту.

Неожиданно оказалось, что задача, указанная выше для второго аспекта изобретения, решается посредством половолоконного мембранного фильтра с признаками по п.26.

Было показано, что задача, указанная выше для третьего аспекта изобретения, решается посредством нового способа получения половолоконных мембран с признаками по пп.1-7.

Было показано, что задача, указанная выше для четвертого аспекта изобретения, решается посредством способа очистки половолоконного мембранного фильтра с признаками по пп.8-14.

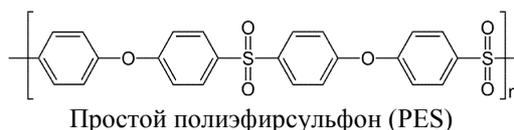
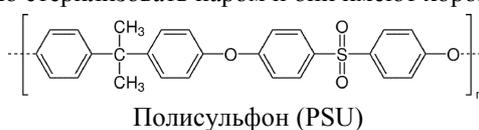
Подробное описание изобретения

В соответствии с первым аспектом изобретения, неожиданно оказалось, что половолоконную мембрану, имеющую улучшенную разделяющую способность в диапазоне средних молекулярных весов, можно получить, когда половолоконная мембрана содержит по меньшей мере один материал на основе

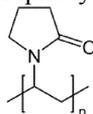
полисульфона и по меньшей мере один полимер на основе винилпирролидона, и полволоконная мембрана имеет пористость от 77,5 до 82% и коэффициент просеивания для декстрана с молекулярным весом 10000 г/моль от 0,42 до 0,75.

Половолоконная мембрана по первому аспекту изобретения характеризуется высокой проницаемостью в диапазоне средних молекулярных весов. В частности, было показано также, что такие полволоконные мембраны оказываются гемосовместимыми, так как они могут быть получены из полимеров на основе полисульфона и поливинилпирролидона и могут быть очищены в процессе промывки и стерилизованы в процессе стерилизации.

В соответствии с первым аспектом изобретения материал полволоконных мембран имеет в основе полисульфон. Согласно терминологии настоящего описания под полимером на основе полисульфона понимается полимер, содержащий сульфогруппу в основной или боковой полимерной цепи. Термин полисульфон (PSU) в рамках настоящей заявки следует понимать как родовое понятие для всех полимеров, содержащих сульфогруппы. Типичными представителями материалов на основе полисульфона являются полисульфон (PSU), простой полиэфир сульфон (PES), полифенилсульфон и сополимеры, содержащие сульфогруппы. В уровне техники известны и другие, не указанные здесь конкретно, представители полисульфоновых полимеров, подходящие в контексте изобретения для получения мембран для очистки крови. Полисульфоновые материалы показали себя лучше других материалов при получении мембран для очистки крови, так как их можно стерилизовать паром и они имеют хорошую гемосовместимость.



Под полимером на основе винилпирролидона понимается полимер, полученный с использованием мономера винилпирролидон или его производных. В частности, поливинилпирролидон (PVP) хорошо подходит в контексте настоящего изобретения для получения полволоконных мембран согласно изобретению. PVP является водорастворимым полимером, который используется в качестве вспомогательного средства при получении полволоконных мембран на основе полисульфона. Кроме того, PVP улучшает гемосовместимость полисульфонового полволоконных мембраны, так как он придает гидрофильность гидрофобному полисульфоному материалу и, тем самым, улучшает смачиваемость кровью.



Поливинилпирролидон (PVP)

При этом под гемосовместимостью следует понимать совместимость с кровью человека, в частности, под этим понимается, что кровь в контакте с полисульфоными материалами не вступает ни в какие негативные реакции, которые могли бы быть вредными для здоровья пациентов в ходе очистки крови. Под такими реакциями могут пониматься, например, явления свертывания крови или тенденция к повреждению клеток крови (цитотоксичность). Использование полимеров PSU/PVP оказалось предпочтительнее в отношении гемосовместимости по сравнению с другими контактирующими с кровью материалами в полволоконных мембранах.

В частности, материалы для полволоконных мембран на основе полисульфона и поливинилпирролидона отличаются значением их дзета-потенциала. Дзета-потенциал является мерой электрического заряда, который может наводиться на поверхностях основ. В частности, у мембран для очистки крови их поверхностный заряд связан с вредными реакциями. Мембраны на основе полисульфона и поливинилпирролидона демонстрируют разные значения дзета-потенциала в зависимости от использовавшегося способа получения полволоконной мембраны.

Пористость мембраны указывает на долю объема пор в материале мембраны. При этом в случае полволоконных мембран в расчет берется только доля объема пор на стенке мембраны. Просвет полволоконной мембраны не учитывается при расчете пористости. Пористость характеризует меру проницаемости полволоконной мембраны для жидкостей и, таким образом, является также мерой разделяющей способности мембраны в отношении молекул определенного размера. В частности, в сочетании с коэффициентом просеивания молекулы конкретного молекулярного веса пористость рассматривается как мера разделяющей способности мембраны для указанной молекулы. В настоящем случае было найдено, что полволоконная мембрана, имеющая коэффициент просеивания от 0,42 до 0,75 в отношении молекул декстрана с молекулярным весом 10000 г/моль, относящимся к диапазону средних молекулярных весов белков плазмы, в сочетании с пористостью 77,5-82% полволоконной мембраны, характеризуется высо-

кой проницаемостью или клиренсом в диапазоне средних молекулярных весов и высокой селективностью разделения в отношении высокомолекулярных белков плазмы, в частности, альбумина. Предпочтительной является полволоконная мембрана, отличающаяся тем, что она по существу не содержит макропустот или дендритных полостей. Под дендритными полостями понимаются макропустоты, имеющие продолговатые пальцевидные удлинения. Макропустоты описаны в цитированной литературе ("Mulder"). Кроме того, примеры образования дендритных полостей можно найти в документах WO 2004/056460 A1 (фиг. 1), WO 2013/034611 A1 (фиг. 1, 2 и 3) или WO 2015/056460 A1 (фиг. 5). Мембраны без дендритных полостей или макропустот имеют более высокую механическую стабильность. Более предпочтительной является мембрана, характеризующаяся толщиной стенок 35 мкм или меньше и по существу не содержащая макропустот или дендритных полостей. При таких малых толщинах стенок особенно важно обеспечить хорошую механическую стабильность.

Коэффициент просеивания указывает, какая часть рассматриваемого вещества способна проникнуть через стенку мембраны в процессе фильтрации. В частности, для полволоконной мембраны с низким коэффициентом просеивания высокомолекулярных молекул справедливо, что они при фильтрации по большей части удерживаются стенками мембраны, и только малая доля способна проникнуть через поры полволоконной мембраны. При получении полволоконных мембран для очистки крови стремятся создать такую пористую структуру полволоконной мембраны, которая позволит достичь высокого удержания высокомолекулярных белков плазмы, таких, например, как альбумин, и которая характеризуется соответственно низким коэффициентом просеивания альбумина, 0,01, предпочтительно 0,005, особенно предпочтительно 0,001. Напротив, высокий коэффициент просеивания молекул с низким молекулярным весом предполагает, что почти все эти молекулы способны проникать сквозь стенку полволоконной мембраны через ее поровую структуру.

При этом распределение пор по размерам у мембраны согласно изобретению имеет такую конфигурацию, чтобы получить, как описано выше, коэффициент просеивания для декстрана с молекулярным весом 10000 г/моль, в интервале от 0,42 до 0,75 и коэффициент просеивания альбумина, как описано выше, меньше 0,1.

В другом варианте осуществления первого аспекта изобретения полволоконная мембрана по изобретению характеризуется значением дзета-потенциала от -3 мВ до -10 мВ. Оказалось, в частности, что вредные реакции с клетками крови в этом диапазоне значений протекают лишь в незначительной степени.

В следующем варианте осуществления первого аспекта изобретения оказалось, что селективность полволоконной мембраны можно улучшить, если полволоконная мембрана имеет пористость от 78 до 81%, в частности, имеет пористость от 79 до 80,5%.

В еще одном варианте осуществления первого аспекта изобретения оказалось, что селективность полволоконной мембраны можно еще больше улучшить, если полволоконная мембрана имеет коэффициент просеивания молекулы декстрана с молекулярным весом 10000 г/моль от 0,45 до 0,75, предпочтительно от 0,55 до 0,7, в частности, имеет коэффициент просеивания от 0,6 до 0,7.

В следующем варианте осуществления первого аспекта изобретения оказалось, что селективность полволоконной мембраны можно улучшить, если полволоконная мембрана имеет коэффициент просеивания альбумина менее 0,005, в частности менее 0,001.

В следующем варианте осуществления первого аспекта изобретения оказалось, что гемосовместимость полволоконной мембраны можно улучшить, если полволоконная мембрана имеет дзета-потенциал от -4 до -8 мВ, в частности от -6 до -8 мВ.

В следующем варианте осуществления первого аспекта изобретения оказалось, что гемосовместимость полволоконной мембраны можно улучшить, если полволоконная мембрана имеет содержание РVP от 2,5 до 5%.

В следующем варианте осуществления первого аспекта изобретения оказалось, что мембрана по изобретению имеет максимум номинального распределения пор по размерам в диапазоне от 22 до 26 Å (Å=ангстрем=100 ppm). В частности, оказалось, что при максимуме номинального распределения пор по размерам в этом диапазоне молекулярных весов можно достичь желаемого высокого отделения среднемолекулярных белков плазмы. При этом распределение пор по размерам указывает на то, какова вероятность встретить пору определенного размера среди всех пор, имеющихся в полволоконной мембране. Таким образом, максимум номинального распределения пор по размерам указывает на то, какой конкретный размер пор чаще всего встречается среди всех пор. Кроме того, в настоящем случае было показано, что если установить номинальное распределение пор по размерам при получении полволоконной мембраны таким образом, чтобы максимум номинального распределения пор по размерам лежал в интервале от 22 до 26 Å, предпочтительно от 23 до 26 Å, а коэффициент просеивания альбумина в диапазоне был меньше 0,01, можно получить мембрану с улучшенной селективностью.

Во втором аспекте изобретение относится к полволоконному мембранному фильтру. Полволоконный мембранный фильтр состоит из цилиндрического корпуса, содержащего множество полволоконных мембран. В частности, полволоконные мембраны могут быть получены в соответствии с одним из вариантов осуществления первого аспекта изобретения. Полволоконные мембраны заделаны на кон-

цах половолоконного мембранного фильтра заливочной массой таким образом, что первая камера охватывает внутреннее пространство половолоконных мембран, а вторая камера охватывает пространство между половолоконными мембранами. Далее, половолоконный мембранный фильтр содержит первый вход для подвода текучих сред, в частности, жидкостей или газов, внутрь половолоконных мембран, и второй вход для отведения жидкостей или газов из внутреннего объема половолоконных мембран. Половолоконный мембранный фильтр характеризуется тем, что половолоконные мембраны имеют равномерно распределенную характеристику проницаемости, в частности, однородный коэффициент ультрафильтрации, в разных областях, в частности, по сечению половолоконного мембранного фильтра. Об однородности характеристики проницаемости половолоконных мембран в разных областях половолоконного мембранного фильтра говорят, когда половолоконные мембраны имеют коэффициенты ультрафильтрации в разных областях, отличающиеся друг от друга не более чем на 20%.

Однородный коэффициент ультрафильтрации половолоконных мембран в половолоконном мембранном фильтре объясняется тем, что в процессе получения применяется технологический этап, на котором происходит трансмембранный переход текучей среды, в частности, водяного пара или воды. Водяным паром в контексте настоящей заявки обозначается вода в газообразном агрегатном состоянии. В контексте настоящей заявки под водяным паром понимается также форма газообразной воды, которая сопровождается так называемыми видимыми клубами пара; т.е. капельками воды, распределенными в воздухе в виде тумана. Таким образом, термин водяной пар, как он используется в настоящей заявке, охватывает и другие дополнительные обозначения водяного пара, такие, например, как горячий пар, влажный пар, насыщенный пар, перегретый пар и сверхкритический пар.

Трансмембранный переход среды может происходить из первой камеры, которая охватывает внутренний объем половолоконных мембран, через стенку мембраны во вторую камеру, которая охватывает пространство между половолоконными мембранами. В альтернативном варианте осуществления трансмембранный переход может происходить из второй камеры, которая охватывает пространство между половолоконными мембранами, через стенку мембраны в первую камеру, которая охватывает внутренний объем половолоконных мембран. Предполагается, что трансмембранный переход может привести к вымыванию PVP из пор, так что можно устранить возможное сужение или блокировку пор половолоконной мембраны, которые могли бы возникнуть в процессе получения из-за осаждения PVP. Предполагается также, что трансмембранный переход воды и/или водяного пара предотвращает также скучивание половолоконных мембран друг с другом. В результате трансмембранного перехода текучей среды, в частности, водяного пара или воды, изнутри половолоконных мембран наружу половолоконных мембран такое скучивание разрушается средой, текущей из внутренней части волокон. В итоге наблюдается разрыхление половолоконных мембран в пучке половолоконных мембран. Протекание среды вдоль половолоконных мембран снаружи и прохождение через стенку мембраны внутрь мембраны также вызывает дезагрегацию слипшихся половолоконных мембран. Кроме того, наблюдалось, что коэффициент ультрафильтрации половолоконного мембранного фильтра как целого возрастает.

Половолоконный мембранный фильтр в контексте второго аспекта изобретения может содержать от 50 до 20000 половолоконных мембран, которые находятся в корпусе половолоконного мембранного фильтра с плотностью размещения от 50 до 70%. При этом под плотностью размещения понимается заполнение пространства половолоконными мембранами в пучке половолоконных мембран, находящемся в корпусе. Плотность размещения половолоконных мембран равна сумме площадей сечения отдельных половолоконных мембран, деленной на полную площадь сечения, ограничивающего все сечения половолоконных мембран в системе. Обычно это поперечное сечение корпуса. Для половолоконных мембран и геометрии корпуса с круглым поперечным сечением плотность размещения рассчитывается по следующей формуле:

$$\delta_{(\text{плотность размещения})} = n \frac{d_{(\text{волокно})}^2}{d_{(\text{корпус})}^2}$$

где d (волокно) - средний наружный диаметр ненагруженной половолоконной мембраны,

d (корпус) - внутренний диаметр корпуса,

n - число половолоконных мембран в корпусе.

Выражение "ненагруженная половолоконная мембрана" относится к отдельной свободной половолоконной мембране. В корпусе под действием сжатия половолоконные мембраны могут деформироваться, т.е. иметь под нагрузкой деформированное сечение. Однако при расчете плотности размещения всегда следует исходить из диаметра ненагруженной половолоконной мембраны.

Разрыхление половолоконного мембранного фильтра в результате трансмембранного перехода текучей среды в процессе изготовления половолоконного мембранного фильтра является более эффективным в случае более плотного размещения, то есть для половолоконных мембранных фильтров с высокой плотностью размещения, чем для половолоконных мембранных фильтров, имеющих низкую плотность размещения. В частности, разрыхление половолоконных мембран в половолоконном мембранном фильтре считается особенно эффективным при плотности размещения половолоконных мембран 50-70%, предпочтительно 55-65%, более предпочтительно 55-65%.

В частности, трансмембранный переход текучей среды, в частности, водяного пара или воды, может осуществляться в рамках процесса тепловой стерилизации или даже быть частью этапа тепловой стерилизации. В последнем случае предусмотрено использовать пар с температурой 121-140°C, чтобы в результате трансмембранного перехода водяного пара происходила также бактерицидная стерилизация.

В третьем аспекте изобретение относится к способу получения пучка полволоконных мембран для применения в полволоконном мембранном фильтре, содержащей множество полволоконных мембран. В частности, полволоконный мембранный фильтр может представлять собой полволоконный мембранный фильтр согласно одному из вариантов осуществления второго аспекта изобретения; кроме того, в частности, полволоконные мембраны могут быть выполнены в соответствии с одним вариантом осуществления первого аспекта изобретения. Способ получения включает процесс формирования полволоконных мембран на основе полисульфона и поливинилпирролидона; в частности, процесс формирования осуществляется способом сухо-мокрого способа формирования. Способ получения включает технологические этапы: подготовка прядильного раствора, содержащего материал на основе полисульфона, в частности, полисульфон, полимер на основе винилпирролидона, в частности, поливинилпирролидон, апротонный растворитель, в частности, диметилацетамид, подготовка раствора коагулянта, содержащего воду и апротонный растворитель, в частности, диметилацетамид, соэкструдирование прядильного раствора и раствора коагулянта через концентрическую кольцевую фильеру с получением полой элементарной нити, причем просвет элементарной нити заполнен раствором коагулянта, проведение элементарной нити через осадительный зазор, введение элементарной нити в осадительную ванну, содержащую в основном воду, чтобы получить полволоконную мембрану, проведение полволоконных мембран через по меньшей мере одну промывочную ванну и сушка полученных полволоконных мембран, расположение полученных полволоконных мембран в пучок полволоконных мембран, обработка пучка полволоконных мембран водяным паром. Кроме того, способ отличается тем, что обработка водяным паром включает по меньшей мере один этап, на котором водяной пар проводится внутрь волокон и проникает через стенку мембраны наружу волокон при прикладывании давления.

После размещения полволоконных мембран в пучок полволоконных мембран, но до обработки пучка полволоконных мембран водяным паром, пучок полволоконных мембран можно поместить в корпус полволоконного мембранного фильтра и залить отверждающейся смолой на концах пучка полволоконных мембран в соответствии с известными способами предшествующего уровня техники.

Залитый в корпусе пучок полволоконных мембран можно обрабатывать дальше с получением полволоконного мембранного фильтра так, чтобы образовать две проточные камеры для текучих сред, причем первая камера охватывает внутренний объем полволоконных мембран, а вторая камера охватывает промежутки между волокнами, и причем полволоконный мембранный фильтр содержит по меньшей мере одно впускное отверстие для впуска среды в первую камеру полволоконного мембранного фильтра и по меньшей мере одно впускное отверстие для впуска среды во вторую камеру полволоконного мембранного фильтра. Затем внутри полволоконного мембранного фильтра можно осуществить этап паровой обработки пучка полволоконных мембран путем введения водяного пара в первую камеру полволоконного мембранного фильтра, охватывающую внутренний объем полволоконных мембран, через первое впускное отверстие и прохождения пара через стенку мембраны во вторую камеру полволоконного мембранного фильтра, охватывающую промежутки между полволоконными мембранами, при приложении давления, и выведение пара наружу из второй камеры через второе отверстие на полволоконном мембранном фильтре.

Этап обработки водяным паром может быть реализован в рамках операции промывки или в рамках тепловой стерилизации; в частности, этап обработки водяным паром сам образует этап промывки, когда полволоконные мембраны введены в полволоконный мембранный фильтр в виде пучка полволоконных мембран.

Изготовление полволоконного мембранного фильтра в соответствии с указанным выше способом позволяет получить полволоконный мембранный фильтр, у которого поры полволоконных мембран не страдают от блокировки или сужения из-за поливинилпирролидона и у которого отдельные полволоконные мембраны не слипаются. Как результат, клиренс полволоконных мембран в полволоконном мембранном фильтре, полученном способом по изобретению, увеличивается, так как эффективно обеспечивается большая поверхность мембраны для трансмембранного массообмена благодаря отсутствию слипания волокон и освобождению пор от осажденного PVP.

Далее, способ получения обеспечивает отличную биосовместимость полволоконных мембран, когда этап обработки водяным паром проводится в рамках тепловой стерилизации. В этом случае фрагменты разрушенных клеток и эндотоксины, возникающие в условиях стерилизации, смываются с поверхности мембраны. Поэтому в одном предпочтительном варианте осуществления перед стадией обработки водяным паром предусмотрена дополнительная обработка пучка полволоконных мембран с получением фильтра и осуществление паровой обработки на полволоконном мембранном фильтре в рамках этапа стерилизации.

В следующем варианте осуществления третьего аспекта изобретения для процесса формирования полволоконных мембран используется прядильный раствор, который содержит 14-18% полимера на осно-

ве полисульфона, предпочтительно полисульфон, и 3-6% полимера на основе винилпирролидона, предпочтительно поливинилпирролидон. Другую часть прядильного раствора составляет полярный апротонный растворитель, предпочтительно диметилацетамид (DMAC).

В следующем варианте осуществления третьего аспекта изобретения предлагаемый изобретением способ получения пучка полволоконных мембран характеризуется тем, что раствор коагулянта содержит 25-40% полярного апротонного растворителя, в частности, диметилацетамида, в частности, 25-40% DMAC и 60-75% воды.

В еще одном варианте осуществления третьего аспекта изобретения предлагаемый изобретением способ получения пучка полволоконных мембран характеризуется тем, что температура осадительной ванны в процессе формования контролируется на уровне от 70 до 90°C, в частности от 75 до 90°C. Такая температура осадительной ванны способствует высокому коэффициенту ультрафильтрации и высокому коэффициенту просеивания молекул в диапазоне средних молекулярных весов.

В еще одном варианте осуществления третьего аспекта изобретения предлагаемый изобретением способ получения пучка полволоконных мембран характеризуется тем, что полволоконные мембраны промывают при температуре от 75 до 90°C. Для процесса промывки моющая жидкость, предпочтительно вода, проводится в полволоконный мембранный фильтр, и фильтр в первой камере и второй камере ополаскивается водой. Этот процесс вымывает из полволоконного мембранного фильтра остаточные частицы и элюируемые компоненты полволоконной мембраны и корпуса фильтра.

В следующем варианте осуществления третьего аспекта изобретения предлагаемый изобретением способ получения пучка полволоконных мембран характеризуется тем, что полволоконные мембраны сушат при температуре от 100 до 150°C.

В следующем варианте осуществления третьего аспекта изобретения способ по изобретению характеризуется тем, что обработка водяным паром пучка полволоконных мембран проводится при температуре от более 60 до 140°C.

В четвертом аспекте изобретение относится к процедуре стерилизации для стерилизации полволоконного мембранного фильтра. Соответственно, стерилизуют полволоконный мембранный фильтр, который содержит множество полволоконных мембран, заделанных на концах в корпус полволоконного мембранного фильтра таким образом, что образуется первая камера, которая охватывает внутренний объем полволоконных мембран, и вторая камера, которая охватывает пространство между полволоконными мембранами. Кроме того, полволоконный мембранный фильтр содержит по меньшей мере отверстия для впуска текучей среды, соединенных с первой камерой, и по меньшей мере два отверстия для впуска текучей среды, соединенных со второй камерой, причем отверстия подходят для соединения со стерилизатором, и причем способ включает по меньшей мере следующие этапы: промывка полволоконного мембранного фильтра текучей средой, в частности, водой, при этом промывочная жидкость проводится через первую и вторую камеры полволоконного мембранного фильтра путем выбора отверстий для впуска среды, стерилизация полволоконного мембранного фильтра стерилизующей средой, в частности, водой или водяным паром, причем стерилизующая среда проводится через первую и вторую камеру полволоконного мембранного фильтра путем выбора отверстий для впуска среды, подача среды, в частности, воды или водяного пара, в первую или вторую камеру полволоконного мембранного фильтра путем выбора отверстий для впуска среды, и трансмембранный переход среды, в частности, воды или водяного пара, через стенку мембраны в соответствующую вторую или первую камеру полволоконного мембранного фильтра.

Один вариант осуществления способа по изобретению в соответствии с четвертым аспектом изобретения предусматривает осуществление этапа промывки на полволоконных мембранах, встроенных в полволоконный мембранный фильтр, используя стерильную воду или водяной пар, соответственно стерилизующую воду или водяной пар. Стерилизация в этом случае означает, что этапы промывки осуществляются в условиях нагрева и под давлением. Стерилизующие условия в рамках тепловой стерилизации полволоконных мембранных фильтров соответствуют температурам от более 105 до 150°C, предпочтительно от 121 до 140°C, и абсолютному давлению от 1,1 бар до 10 бар, предпочтительно от 2 бар до 4 бар.

В следующем варианте осуществления четвертого аспекта изобретения способ по изобретению включает этап, на котором текучая среда, в частности, вода или водяной пар, вводится в первую камеру фильтровального модуля, переносится посредством созданного перепада давлений через стенку мембраны во вторую камеру и отводится оттуда. Альтернативно, текучая среда, в частности, вода или водяной пар, может также подаваться во вторую камеру полволоконного мембранного фильтра посредством выбора отверстия для среды, и посредством созданного перепада давления проводится из второй камеры через стенку мембраны в первую камеру полволоконного мембранного фильтра. При этом впускные отверстия полволоконного мембранного фильтра соединены со стерилизатором, который способен подавать стерилизующую среду, в частности, нагретую воду и/или водяной пар, в полволоконный мембранный фильтр. Предпочтительно, текучая среда, в частности, вода или водяной пар, проводится в первую камеру через первое отверстие, а второе отверстие для впуска среды в первую камеру полволокон-

ного мембранного фильтра, если таковое имеется, закрыто. Однако текучую среду, в частности, воду или водяной пар, можно также подавать в полволоконный мембранный фильтр одновременно через оба отверстия. В обоих случаях рост давления из-за подачи среды, в частности, воды или водяного пара, заставляя среду, в частности, воду или водяной пар, проходить через стенку мембраны и переходить во вторую камеру. Среда, перешедшая во вторую камеру, в частности, вода или водяной пар, может быть отведена через дополнительное отверстие.

В следующем варианте осуществления четвертого аспекта изобретения оказалось, что трансмембранный переход текучей среды, в частности, воды или водяного пара, предпочтительно осуществлять до процесса стерилизации.

В еще одном варианте осуществления четвертого аспекта изобретения стерилизация полволоконного мембранного фильтра осуществляется путем подачи стерилизующей жидкости через два отверстия, которые предусмотрены для подачи текучей среды в первую камеру и вторую камеру полволоконного мембранного фильтра. Среды отводятся из первой камеры и второй камеры полволоконного мембранного фильтра через соответствующие два другие отверстия для отвода сред, так что стерилизующая жидкость вымывается из обеих камер и фильтра. Предпочтительно, в качестве стерилизующей жидкости служит вода, температура которой поддерживается на уровне 105-140°C.

В следующем варианте осуществления четвертого аспекта изобретения можно предусмотреть операцию промывки жидкостью, в частности, стерильной водой. Альтернативно, в качестве промывочной жидкости можно использовать водные смеси. Промывка предпочтительно происходит при повышенной температуре. При этом промывочная жидкость может иметь температуру от 50 до 120°C. В частности, операция промывки при повышенной температуре позволяет лучше удалять частицы и другие элюируемые вещества. Если мембранный материал содержит также гидрофильные компоненты, слишком высокая температура в процессе промывки нежелательна, так как может возникнуть чрезмерное слипание мембранного материала. Предпочтительной является температура промывки 60-98°C, особенно предпочтительна температура 70-98°C.

Стерилизация водяным паром проводится при температурах 124°C±5°C. Технологическое оборудование не всегда позволяет точно поддерживать заранее выбранную температуру. Поэтому оказалось технически целесообразным выбирать температуры в интервале от 105 до 140°C. При этом следует предусмотреть давления до 4 бар. При температуре стерилизации 124°C требуемой стерильности можно достичь в пределах 12 мин. Альтернативно, стерилизацию можно также проводить при более низких температурах при большей продолжительности стерилизации, например, при 121°C в течение 15 мин.

Трансмембранный переход текучей среды, например, воды или водяного пара, предпочтительно происходит при повышенных температурах. При этом предпочтительно использовать водяной пар в стерильной форме. В частности, в результате трансмембранного перехода водяного пара при температурах от 50 до 98°C можно также смыть частицы и элюируемые вещества со стенки мембраны и с внутренних поверхностей пор, которые не находятся непосредственно на поверхности мембраны.

Для процесса стерилизации и промывки в целом оказалось выгодным, если между первым этапом полоскания промывочной средой, в частности, водой или водяным паром, провести этап промывки сжатым воздухом или альтернативным сжатым газом. При этом обе камеры фильтровального модуля продуваются стерильным сжатым воздухом, без образования градиента давления через мембранный материал между первой и второй камерами. При этом жидкость с предыдущего процесса промывки остается в порах. Этот промежуточный этап облегчает последующий процесс трансмембранной промывки. Таким образом, этот дополнительный вариант осуществления четвертого аспекта изобретения отличается тем, что проводится дополнительная операция промывки сжатым газом, в частности, стерильным сжатым воздухом.

Описание изобретения посредством методов измерения, фигур и примеров

Метод измерения 1. Определение пористости.

Взвешивают пучок полволоконных мембран, который до этого сушили 2 ч при 105°C в сушильном шкафу и который состоит из одинаковых полволоконных мембран. Определяют среднюю длину волокон, средний внутренний диаметр, средний наружный диаметр и число волокон. Средние размеры определяют на по меньшей мере 10 разных волокнах пучка полволоконных мембран. Определение размеров проводится при постоянной температуре 20°C. Из размеров определяют объем, заключенный между стенками полволоконных мембран пучка полволоконных мембран, предполагая, что геометрия полволоконных мембран соответствует полному цилиндру. Из рассчитанного объема и измеренного веса можно определить среднюю плотность мембранной структуры в полволоконных мембранах. Пористость, выраженная в процентах, получается как отношение рассчитанной и теоретической плотностей полволоконной мембраны при полной уплотненности полисульфонового материала, согласно следующей формуле:

$$\text{Пористость} = \frac{\text{измеренная плотность волокон}}{\text{плотность уплотненного полисульфона}} \cdot 100$$

Метод измерения 2. Определение дзета-потенциала.

Для определения дзета-потенциала исследуемых полуволоконных мембран используется полуволоконный мембранный фильтр (диализатор), содержащий 10752 полуволоконные мембраны с внутренним диаметром 185 мкм и толщиной стенок 35 мкм. Длина полуволоконных мембран, релевантная для измерения дзета-потенциала, составляет 279 мм. Полуволоконные мембраны залиты на концах в полуволоконном мембранном фильтре таким образом, чтобы образовалась первая камера, охватывающая внутренний объем полуволоконных мембран, и вторая камера, охватывающая пространство между полуволоконными мембранами. В качестве заливочного материала используется полиуретан от фирмы Elastogran (полиол С6947 и изоцианат 136-20). Высота заливки на каждом конце пучка составляет 22 мм. Для измерения применяется устройство, показанное на фиг. 1. Полуволоконный мембранный фильтр (1) содержит впускные отверстия (2, 2а, 3, 3а) для текучей среды, ведущие соответственно в первую и вторую камеру полуволоконного мембранного фильтра (1). Каждое отверстие в первой камере полуволоконного мембранного фильтра (1) снабжено Ag/AgCl электродом (4, 4а) и доступом для измерения давления (5, 5а). Впускные отверстия (3, 3а) во вторую камеру полуволоконного мембранного фильтра (1) герметично закрыты, так что вторая камера полуволоконного мембранного фильтра остается ненаполненной. Таким образом, между двумя электродами регистрируется разность потенциалов ΔE_z (мВ) с помощью вольтметра (6), а между доступами для измерения давления (5, 5а) регистрируется падение давления ΔP (в Н/м²) с помощью манометра (7). Исследуемая жидкость состоит из раствора KCl 1 ммоль в воде с рН 7,4 и находится в резервуаре (8), размещенном приблизительно на 1000 мм выше фильтра. Величину рН устанавливают в соответствии со следующей инструкцией: В 100 л раствора KCl добавляют 50 мг K₂CO₃. Смесь перемешивают в открытом резервуаре до достижения рН 7,4. Затем резервуар герметично закрывают. Измерение проводят при температуре 23°C±2°C.

Для измерения дзета-потенциала исследуемую жидкость вводят через первое впускное отверстие (2) в первую камеру полуволоконной мембраны, которая охватывает внутренний объем полуволоконных мембран, а через второе отверстие (2а) на полуволоконном мембранном фильтре, которое соединено с внутренним объемом полуволоконных мембран, снова выводят из диализатора. В этой конфигурации полуволоконный мембранный фильтр сначала промывается исследуемой жидкостью в течение 10 мин до достижения стабильного значения, и при необходимости еще 5 мин. Перепад давления и разность потенциалов считываются одновременно с манометра и мультиметра, соответственно, и из полученных значений рассчитывается дзета-потенциал. Для повышения точности измерения предусмотрено, что после регистрации измеренных значений оба 4-ходовых клапана переключаются так, чтобы возник обратный поток исследуемой жидкости через внутреннее пространство полуволоконных мембран. Измеренное значение дзета-потенциала затем вычисляется как среднее значение измерений в обоих направлениях течения.

Дзета-потенциал рассчитывается из следующего уравнения

$$\zeta = \frac{\eta \cdot \Lambda_0 \cdot dE_z}{\varepsilon_0 \cdot \varepsilon_r \cdot d\Delta P}$$

где ζ —дзета-потенциал (мВ),

η —вязкость раствора (0,001 НСт/м²),

Λ_0 —проводимость раствора (А/(В*м)),

ε_0 —диэлектрическая постоянная вакуума (8,85*10⁻¹² А*с/(В*м)),

ε_r —относительная диэлектрическая проницаемость раствора (80),

E_z —потенциал течения (мВ),

ΔP —перепад давления (Н/м²).

Метод измерения 3. Определение коэффициента просеивания декстрана.

Коэффициент просеивания декстрана полуволоконной мембраной измеряется в соответствии с DIN EN ISO 8637:2014 на готовом полуволоконном мембранном фильтре. Для этого используется фильтр, содержащий 10752 полуволоконные мембраны с внутренним диаметром 185 мкм и толщиной стенок 35 мкм. Активная длина полуволоконной мембраны составляет 235 мм. Под активной длиной полуволоконной мембраны следует понимать длину полуволоконной мембраны без заливочной массы, которая может использоваться для определения характеристик проницаемости, таких как коэффициент просеивания, клиренс и коэффициент ультрафильтрации. Внутренний диаметр полуволоконного мембранного фильтра составляет 34 мм в центре. В остальном полуволоконный мембранный фильтр имеет такую же конструкцию, как фильтр, описанный в разделе "Метод измерения 2". В отличие от стандарта в качестве исследуемой жидкости используется водный раствор декстрана с широким от 1000 до 100000 Да молекулярно-весовым распределением растворенного декстрана, или смесь нескольких декстранов в этом диапазоне молекулярных весов, чтобы получить указанное молекулярно-весовое распределение. Раствор декстрана пропускают через отверстия для текучих сред через первую камеру полуволоконного мембранного фильтра, охватывающую внутренний объем полуволоконных мембран, с расходом 446,6 мл/мин. Во второй камере полуволоконного мембранного фильтра устанавливают течение чистой воды через отверстия с расходом 89,9 мл/мин. Через 12 мин с помощью гель-проникающей хроматографии определяют концен-

трацию декстрана в зависимости от соответствующего молекулярного веса у первого и второго отверстия первой камеры половолоконного мембранного фильтра для всего диапазона молекулярных весов, и из этого определяют кривую коэффициента просеивания во всем диапазоне молекулярных весов. Коэффициент просеивания молекулы декстрана с конкретным молекулярным весом можно затем определить из кривой коэффициента просеивания.

Метод измерения 4. Определение коэффициента просеивания альбумина.

Определение коэффициента просеивания альбумина у половолоконной мембраны проводят на фильтре, как в методе измерения 3. В измерениях используется человеческая плазма в соответствии со стандартом DIN EN ISO 8637: 2014 для определения коэффициента просеивания. Таким образом, определяется "плазменный коэффициент просеивания" альбумина. В качестве анализатора используется модель Cobas Integra 400 plus от фирмы Roche Diagnostics GmbH, Мангейм. Измерение проводят с помощью теста ALBT2 при применении для мочи. Устанавливают поток плазмы с расходом 446,6 мл/мин и поток диализата (деионизированная вода) с расходом 89,9 мл/мин.

Метод измерения 5. Определение клиренса натрия, фосфата и витамина B12.

Клиренс половолоконной мембраны определяется, в соответствии со стандартом DIN EN ISO 8637:2014, на половолоконном мембранном фильтре, имеющем конфигурацию как в методе измерения 2. В качестве исследуемого раствора для области крови (область крови соответствует первой камере половолоконного мембранного фильтра, охватывающей внутренний объем половолоконных мембран) в соответствии со стандартом 5.6.1.2 используются водные растворы натрия в концентрации 5 г/л NaCl и 0,05 г/л витамина B12. Витамин B12 используется для области диализного раствора (область диализного раствора соответствует второй камере половолоконного мембранного фильтра, охватывающей пространство между волокнами), при этом используется дистиллированная вода. Фосфат используется в концентрации 3 ммоль/л в диализном растворе, измерение также проводится в против диализного раствора на стороне диализата. Для фосфата готовят следующий диализирующий раствор: 34,63 л воды, 102,9 г NaHCO₃, 210,68 г NaCl, 2,61 г KCl, 5,15 г CaCl₂*2H₂O, 3,56 г MgCl₂*6H₂O, 6,31 г CH₃COOH, 38,5 г моногидрата глюкозы. Фосфат определяют фотометрически по реакции с молибдатом аммония в растворе серной кислоты, для этого используется прибор Cobas integra 400 plus от фирмы Roche Diagnostics GmbH, Мангейм, Германия, и тест PHOS2 (Roche). Концентрация натрия определяется через измерение проводимости. Концентрация витамина B12 определяется фотометрически. В испытании на клиренс используется половолоконный мембранный фильтр такой же конструкции, какая использовалась в измерениях по методу измерений 2. В первой камере половолоконного мембранного фильтра, охватывающей внутренний объем половолоконных мембран, для половолоконного мембранного фильтра, изготовленного в соответствии с настоящей заявкой, установлен скорость течения 300 мл/мин, а во второй камере половолоконного мембранного фильтра установлена скорость течения 500 мл/мин.

Метод измерения 6. Определение локального коэффициента ультрафильтрации.

Для определения локального коэффициента ультрафильтрации используется половолоконный мембранный фильтр с 107 52 половолоконными мембранами внутренним диаметром 185 мкм и толщиной стенок 35 мкм, как описано в разделе "Метод измерения 3". Активная длина половолоконной мембраны составляет 235 мм. Под активной длиной половолоконной мембраны следует понимать длину половолоконной мембраны без заливочной массы, которая может использоваться для определения характеристик проницаемости, таких как коэффициент просеивания, клиренс и коэффициент ультрафильтрации. Внутренний диаметр половолоконного мембранного фильтра составляет 34 мм в центре. Входная крышка фильтра со стороны крови удаляется из половолоконного мембранного модуля и заменяется входом, содержащим устройство, которое отклоняет течение исследуемой жидкости только в круглую часть пучка полых волокон, имеющую диаметр 1 см. В отличие от стандарта DIN ISO 8637:2014, здесь в качестве исследуемой жидкости используется вода, таким образом, определяется известный специалистам "водный коэффициент ультрафильтрации". Это устройство выполнено так, что конец устройства проникает приблизительно на 3 мм в верхний конец пучка половолоконных мембран, что, таким образом, приводит к изоляции устройства относительно пучка половолоконных мембран. Это обеспечивает измерение только в локальной круглой области диаметром 1 см. Для измерения в других местах следует либо использовать модифицированное устройство, либо переместить устройство в новое желаемое место. Схематическое изображение областей в поперечном сечении половолоконного мембранного фильтра показано на фиг. 2. При установке расхода исследуемой жидкости необходимо следить за тем, чтобы устанавливались те же трансмембранные давления (TMP), что и при измерении водных коэффициентов ультрафильтрации в соответствии с DIN ISO 8637: 2014. Максимальное установленное значение TMP составляет 600 мм Нд.

Метод измерения 7. Определение содержания PVP в половолоконной мембране.

Содержание PVP в половолоконной мембране определяют методом ИК-спектроскопии. Для этого образец сначала сушат 2 часа в сушильном шкафу при 105°C. Затем 1 г волокон растворяют в дихлорметане. Дополнительно готовят калибровочный стандарт, используя сухой PVP, который также растворяют в дихлорметане. При этом охватывается диапазон концентраций ПВН в полой волоконке примерно от 1% до 10%. Каждый раствор помещают в жидкостную кювету на толщину слоя 0,2 мм. Для оценки исполь-

зуется полоса поглощения карбонильной группы.

Метод измерения 8. Графическое представление номинального распределения пор по размерам и номинального среднего размера пор.

Меру для распределения пор по размерам в мембране по изобретению можно вывести из кривой коэффициента просеивания, которая изображена на фиг. 7. Для этого получают кривую коэффициента просеивания, как описано в разделе "Метод измерения 3", для образца декстрана с широким молекулярно-весовым распределением или смеси нескольких образцов декстрана. Кривая коэффициента просеивания дает для каждого значения молекулярного веса вероятность прохождения соответствующей молекулы декстрана через стенку мембраны. При заданной температуре и заданном растворителе молекулярный вес коррелирует с размером конкретной молекулы, который можно описать через радиус Стокса. Соотношение между радиусом Стокса и молекулярным весом дается следующим уравнением (J. Vandrup, E.H. Immergut ("Polymer Handbook" (1989) VII pp. 112-113, John Wiley): радиус Стокса [Å] = $0,4456M^{0,4}$ где M означает молекулярный вес декстрана. Для каждой измеренной точки кривой коэффициента просеивания с фиг. 7 молекулярный вес преобразуют в радиус Стокса с помощью компьютерной программы, например, программы Excel.

Соответствующий рисунок, аналогичный кривой коэффициента просеивания, показывает вероятность прохождения, с которой молекула декстрана с определенным радиусом Стокса, то есть с конкретным размером молекулы, может пройти сквозь стенку мембраны. Одновременно этот рисунок дает информацию о структуре распределения пор по размерам, тем самым указывая, насколько велика вероятность обнаружить в мембране пору определенного размера, которая способна пропустить молекулу декстрана с заданным молекулярным размером, т.е. радиусом Стокса.

Далее, путем пересчета с помощью компьютерной программы Excel определяется первая производная в каждой точке кривой. Полученная при этом конфигурация кривой дает кривую распределения, представляющую собой меру номинального распределения пор по размерам для исследуемой мембраны. Соответствующая кривая показана на фиг. 8 для мембраны согласно изобретению и для сравнительной мембраны. Максимум кривой распределения соответствует номинальному среднему размеру пор мембран.

Пример 1. Способ очистки полуволоконного мембранного фильтра.

На фиг. 3 схематически показан первый этап процедуры очистки полуволоконного мембранного фильтра, включающий этапы промывки и стерилизации, применяющиеся при изготовлении полуволоконных мембран по настоящему изобретению или полуволоконных мембранных фильтров в соответствии с первым, вторым и третьим аспектами изобретения. На фиг. 3 показано впускное отверстие 118 для текущей среды, ведущее в первую камеру 119 полуволоконного мембранного фильтра 113, охватывающую внутренний объем полуволоконных мембран, который через линию 109 с клапаном 105 гидравлически сообщается с соединением 101. Другое отверстие 117 через линию 110 и клапан 106 гидравлически сообщается с соединением 102 и образует доступ во вторую камеру 120 полуволоконного мембранного фильтра 113, охватывающую пространство между полуволоконными мембранами. Следующее отверстие 114 через линию 111 с клапаном 107 гидравлически сообщается с соединением 103 и образует доступ во вторую камеру 120 полуволоконного мембранного фильтра. Отверстие 115 через линию 112 с клапаном 108 гидравлически сообщается с соединением 104. Кроме того, соединения 101 и 103 гидравлически сообщаются друг с другом через переходник 101а.

В одном примере осуществления операции промывки на показанном первом этапе промывочная жидкость подается через соединение 104 по линии 112 в полуволоконный мембранный фильтр 113. Предпочтительно, промывочная жидкость представляет собой стерильную воду, находящуюся при контролируемой температуре, поддерживаемой в интервале 50-98°C. При этом клапан 108 включен на пропускание потока. Промывочная жидкость втекает в первую камеру 119 полуволоконного мембранного фильтра через второе отверстие 115 и выходит из указанной первой камеры через первое отверстие 118. Такая конфигурация позволяет промыть внутренний объем всех полуволоконных мембран пучка.

Далее промывочная жидкость проходит через детектор пузырьков 114, который в этой операции промывки не выполняет никакой функции, и через линию 109 и направляется через соединение 101 и переходник 101а в линию 111. Через впускное отверстие 114 промывочная жидкость втекает во вторую камеру 120 фильтровального модуля 113 и промывает вторую камеру, образованную в промежутках между полуволоконными мембранами. Через отверстие 117 и линию 110 происходит возврат промывочной жидкости, которая затем либо выбрасывается, либо обрабатывается, чтобы снова стать доступной для операции промывки.

На фиг. 4 схематически показан второй этап процедуры промывки и стерилизации, какой применяется при получении полуволоконных мембран по изобретению, соответственно полуволоконных мембранных фильтров по изобретению, в соответствии с первым, вторым и третьим аспектами изобретения. Фиг. 4 используется для иллюстрации промывки сжатым воздухом. На соединения 201, 202, снабжаемые от источника сжатого воздуха, подается стерильный воздух. Сжатый воздух подается в полуволоконный мембранный модуль 213 по линиям 209 и 201 через открытые клапаны 205 и 206 и через насосное средство (не показано). В результате предыдущего этапа промывки в соответствии с операцией промывки,

показанной на фиг. 3, первая камера 219 и вторая камера 220 сначала еще заполнены водой. Клапаны 207 и 208 открыты и подготовлены для отвода промывочной жидкости. Сжатый воздух проводится через фильтровальный модуль при давлении 1,5-2 бара. Таким образом, сжатый воздух через соответствующее отверстие 218, 217 вытесняет остаточную воду из первой и второй камеры половолоконного мембранного фильтра дальше через отверстия 215 и 214 в возвращаемую часть контура течения. Остаточная вода и сжатый воздух отводятся по линиям 212, 211. Процесс промывки длится в течение 2-5 мин. Поскольку в обеих камерах 219 и 220 установлено одинаковое давление, отсутствует промывка через стенку мембраны. В результате поры стенки мембраны остаются заполненными водой от операции промывки.

На фиг. 5 схематически показан третий этап процесса промывки и стерилизации, применяющийся при получении половолоконных мембран по изобретению или половолоконных мембранных фильтров по изобретению, в соответствии с первым, вторым и третьим аспектами изобретения. На фиг. 5 показаны соединения 302 и 304, которые блокируют отвод промывочных жидкостей через клапаны 306 и 308, находящиеся в закрытом положении. Водяной пар подается в стерилизационную систему через соединение 301 и в фильтровальный модуль 313 по линии 309. Водяной пар расширяется в первой камере 319 половолоконного мембранного фильтра; отвод через отверстие 315 невозможен, так как соединение 304 закрыто. Расширение водяного пара в линии 312 может происходить только за счет сжатия находящегося под давлением чистого пара или путем диффузии.

Так как давление в первой камере выше, чем во второй камере, происходит трансмембранный переход чистого пара. Остаточная вода, оставшаяся в порах от процесса промывки согласно первому этапу промывки и стерилизации в соответствии с фиг. 3, выводится и через вторую камеру 320 подается в линию 311. Так как соединение 302 закрыто, линия 310 не обслуживает продвижение жидкостей. Соседние половолоконные мембраны благодаря процессу трансмембранной промывки далеко отстоят друг от друга. При этом водяной пар подается в фильтровальный модуль под давлением от 1,3 до 2 бар. Кроме того, промывка пор дополнительно предотвращает слипание полых волокон. Этот процесс промывки может быть завершен через несколько минут. В частности, операция промывки проводится в течение 2-5 мин. Температуры поддерживаются на уровне 50-98°C, в частности, чтобы осуществить также тепловое кондиционирование фильтровального модуля для следующего процесса стерилизации.

На фиг. 6 схематически показан четвертый этап процесса промывки и стерилизации, применяющегося при получении половолоконных мембран по изобретению, соответственно половолоконных мембранных фильтров по изобретению, в соответствии с первым, вторым и третьим аспектами изобретения. На четвертом этапе стерилизующая среда, такая, например, как водяной пар, при температуре 124°C и давлении 2 бара подается в половолоконный мембранный фильтр. При этом благодаря открытым клапанам 405-408 возможно протекание через соединения 401, 402, 403, 404. Чистый пар поступает в половолоконный мембранный фильтр по линиям 409 и 410 и промывает первую камеру 419 и вторую камеру 420 фильтровального модуля 413. Чистый пар возвращается по линиям 412 и 411 и через отверстия 415 и 414 и либо выбрасывается, либо после дополнительной обработки используются повторно. Продолжительность процесса стерилизации может составлять от 5 до 30 минут, в зависимости от выбранной температуры стерилизации. При предпочтительной температуре 124°C стерилизацию можно считать завершенной через 12 мин. Можно осуществить дополнительные этапы промывки, чтобы привести половолоконный мембранный фильтр в чистую и стерильную форму для применения.

Для дополнительной проверки качества проводится известный из уровня техники тест "bubble point" (тест на определение точки пузырька). Этот тест представляет собой испытание на поддержание напора, при котором одна сторона мембраны находится под действием газа под более высоким давлением, чем противоположная сторона мембраны, по которой течет жидкость. Для этого вторая камера 120, 220, 320, 420 половолоконного мембранного фильтра, показанного на фиг. 3-6, промывается стерильным сжатым воздухом, а первая камера остается заполненной жидкостью, оставшейся с процесса промывки. Стерилизационная система прикладывает более высокое давление во второй камере, чем в первой камере 119, 219, 319, 419. Поскольку поры заполнены водой с предыдущего этапа промывки, переход сжатого газа из первой камеры во вторую камеру начнется только тогда, когда приложенное давление превысит поверхностное натяжение воды в порах. Показанные детекторы пузырьков 114, 214, 314, 414 могут проанализировать количество газа, прошедшего в первую камеру, и соответственно оценить результаты. Из количества газовых пузырей, коррелирующего с давлением, приложенным во второй камере фильтровальных модулей 120-420, можно сделать выводы о качестве материала мембраны и можно решить, соответствует ли фильтровальный модуль техническим стандартам.

Наконец, можно предусмотреть, чтобы первая камера также промывалась стерильным сжатым воздухом. В определенных случаях дополнительный этап промывки чистым паром может обеспечить удаление воды, оставшейся от предыдущих процессов промывки. После этого можно провести операцию сушки, в которой фильтровальный модуль продувается стерильным сжатым воздухом до достижения желаемой степени сухости.

Пример 2. Пример осуществления половолоконной мембраны по изобретению.

Прядильный раствор, состоящий из 16 вес.ч. полисульфона (P3500 от фирмы Solvay), 4,4 вес.ч. по-

ливинилпирролидона (K82-86 от фирмы Ashland) и 79,6 вес.ч. DMAС, перемешивают, нагревают до 60°C и дегазируют, получая однородную прядильную массу. Прядильную массу экструдуют через кольцевую фильеру с проводимым по центру осадителем, состоящим из 35% DMAС и 65% воды, получая элементарную нить. Осадитель вводят внутрь полой элементарной нити. Температура кольцевой фильеры составляет 70°C.

Экструдированную элементарную нить проводят через осадительную камеру, атмосфера которой имеет относительную влажность 100%. Высота осадительного зазора составляет 200 мм; время пребывания в осадительном зазоре установлено 0,4 с. Элементарную нить вводят в осадительную ванну, стоящую из воды, температура которой поддерживается на уровне 80°C, и осаждают с получением половолоконной мембраны. Затем половолоконную мембрану проводят через промывочные ванны с температурой, установленной в интервале от 75 до 90°C. После этого половолоконную мембрану сушат при температуре от 100 до 150°C. Затем полученную половолоконную мембрану наматывают на барабан и преобразуют в жгут. Пучок половолоконных мембран получают из намотанного жгута. После этого определяют пористость половолоконных мембран.

Далее пучок половолоконных мембран перерабатывают в половолоконные мембранные фильтры, используя известные методы, как указано в методе измерения 3. Полученный половолоконный мембранный фильтр соединяют на следующей стадии со стерилизатором, следуя примеру 1, и половолоконный мембранный фильтр стерилизуют аналогично способу, описанному в примере 1. На половолоконном мембранном фильтре в 5 разных позициях определяют коэффициент просеивания для декстрана с молекулярным весом 10000 г/моль, дзета-потенциал, коэффициент просеивания для альбумина, содержание РVP в волокне и локальный водный коэффициент ультрафильтрации стерилизованного половолоконного мембранного фильтра. Результаты приведены в табл. 1.

Пример 3. Сравнительный пример.

Используются те же материалы, что и в примере 2. Прядильный раствор, состоящий из 16 вес.ч. полисульфона, 4 вес.ч. поливинилпирролидона и 80 вес.ч. DMAС, перемешивают, нагревают до 50°C и дегазируют, получая однородную прядильную массу. Прядильную массу экструдуют через кольцевую фильеру вместе с проводимым по центру осадителем, состоящим из 54% DMAС и 46% воды, с получением элементарной нити. Осадитель вводят внутрь полой элементарной нити. Температура кольцевой фильеры составляет 40°C. Экструдированную элементарную нить проводят через осадительную камеру, атмосфера которой имеет относительную влажность 30%. Высота осадительного зазора составляет 600 мм; время пребывания в осадительном зазоре установлено 1,35 с. Элементарную нить вводят в осадительную ванну, стоящую из воды, температура которой поддерживается на уровне 68°C, и осаждают с получением половолоконной мембраны. Затем половолоконную мембрану проводят через промывочные ванны с температурой, установленной в интервале от 75 до 90°C. После этого половолоконную мембрану сушат при температуре от 100 до 150°C. Затем полученную половолоконную мембрану наматывают на барабан и преобразуют в жгут. Пучок половолоконных мембран получают из намотанного жгута. После этого определяют пористость половолоконных мембран.

Далее пучок половолоконных мембран перерабатывают известными способами с получением половолоконного мембранного фильтра. На следующем этапе полученный половолоконный мембранный фильтр стерилизуют способом, описанным в уровне техники (DE 3936785 C1). На стерилизованном половолоконном мембранном фильтре определяют в 5 разных позициях коэффициент просеивания для декстрана с молекулярным весом 10000 г/моль, дзета-потенциал, коэффициент просеивания для альбумина, содержание РVP в волокне и локальный водный коэффициент ультрафильтрации стерилизованного половолоконного мембранного фильтра. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Коэффициент ультрафильтрации, определенный в локальных позициях [мл/ч*ммHg]	Пример 2: согласно изобретению	Пример 3: сравнительный
поз. 1	137	119
поз. 2	142	152
поз. 3	148	154
поз. 4	142	160
поз. 5	144	150
Разность мин./ макс.	11	35
Отклонение от максимального значения	7,7%	21,8%
Дзета-потенциал	-7 мВ	-10 мВ
Пористость	79,7%	77%
Коэффициент просеивания альбумина	0,06	0,07
Коэффициент просеивания декстрана (10000 г/моль)	0,63	0,40
Клиренс, натрий	268	260
Клиренс, фосфат	237	200
Клиренс, витамин B12	169	146

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ стерилизации полволоконного мембранного фильтра, содержащего множество полволоконных мембран на основе полисульфона и PVP, которые уплотнены на концах в корпусе полволоконного мембранного фильтра таким образом, чтобы образовать первую камеру, охватывающую внутренний объем полволоконных мембран, и вторую камеру, охватывающую включающая пространство между полволоконными мембранами, причем полволоконный мембранный фильтр содержит по меньшей мере два впускных отверстия для текучей среды, соединенных с первой камерой, и по меньшей мере два впускных отверстия, соединенных со второй камерой, и причем отверстия выполнены с возможностью соединения со стерилизатором, причем способ включает по меньшей мере следующие этапы: промывка полволоконного мембранного фильтра текучей средой, при этом промывочная среда проводится через первую и вторую камеры полволоконного мембранного фильтра путем выбора впускных отверстий, стерилизация полволоконного мембранного фильтра стерилизующей средой, причем стерилизующая среда проводится через первую и вторую камеру полволоконного мембранного фильтра путем выбора впускных отверстий, подача водяного пара в первую или вторую камеру полволоконного мембранного фильтра путем выбора впускных отверстий и промывка полволоконной мембраны путем трансмембранного перехода водяного пара через стенку мембраны в соответствующую вторую или первую камеру полволоконного мембранного фильтра, при этом водяной пар подается в фильтровальный модуль под давлением от 1,3 до 2 бар, где подача текучей среды в первую или вторую камеру полволоконного мембранного фильтра и трансмембранный переход водяного пара во вторую или первую камеру полволоконного мембранного модуля происходит между операциями промывки и стерилизации.

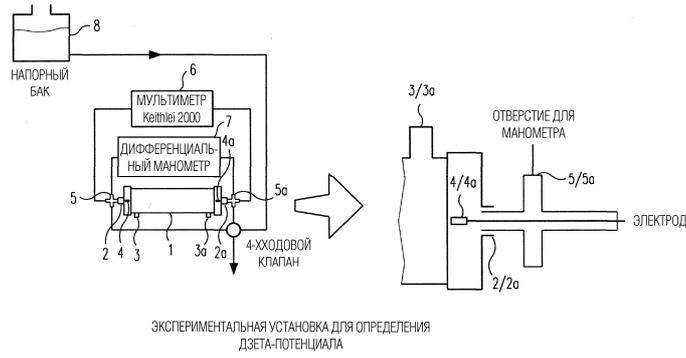
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что стерилизация представляет собой тепловую стерилизацию.

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что операция промывки проводится при температурах от 50 до 120°C.

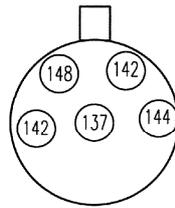
4. Способ по одному из пп.1-3, отличающийся тем, что тепловая стерилизация проводится при температурах от 105 до 140°C, предпочтительно от 121 до 140°C.

5. Способ по одному из пп. 1-4, отличающийся тем, что подача текучей среды в первую или вторую камеру полволоконного мембранного фильтра и трансмембранный переход среды в соответствующую вторую или первую камеру полволоконного мембранного модуля осуществляется при температурах от 70 до 98°C.

6. Способ по одному или более пп.1-5, отличающийся тем, что проводится дополнительная операция продувки сжатым газом.

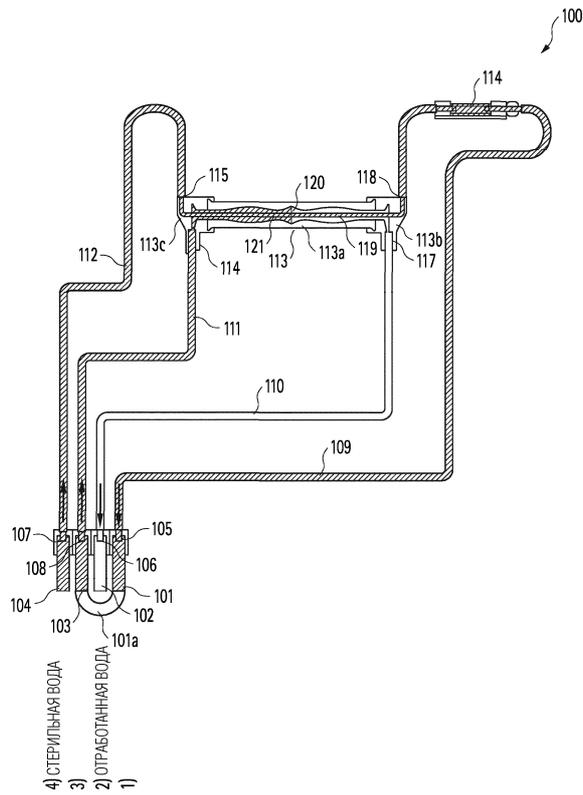


Фиг. 1



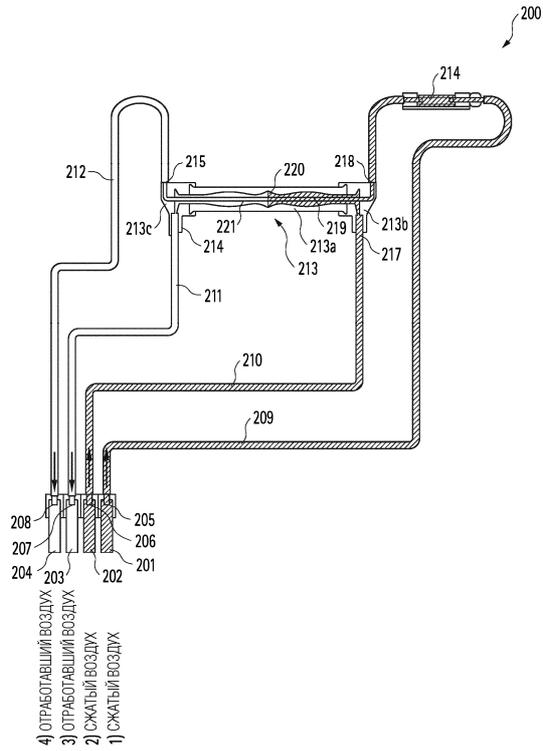
ЛОКАЛЬНЫЕ КОЭФФИЦИЕНТЫ УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ ПО СЕЧЕНИЮ ПОЛОВОЛОКОННОГО МЕМБРАННОГО ФИЛЬТРА

Фиг. 2



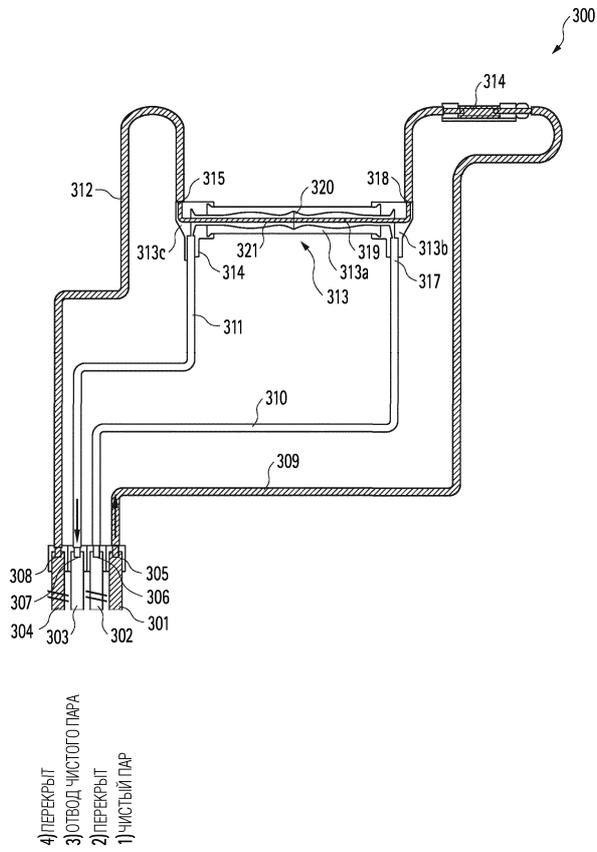
СПОСОБ СТЕРИЛИЗАЦИИ ПОЛОВОЛОКОННОГО МЕМБРАННОГО ФИЛЬТРА - ЭТАП 1

Фиг. 3



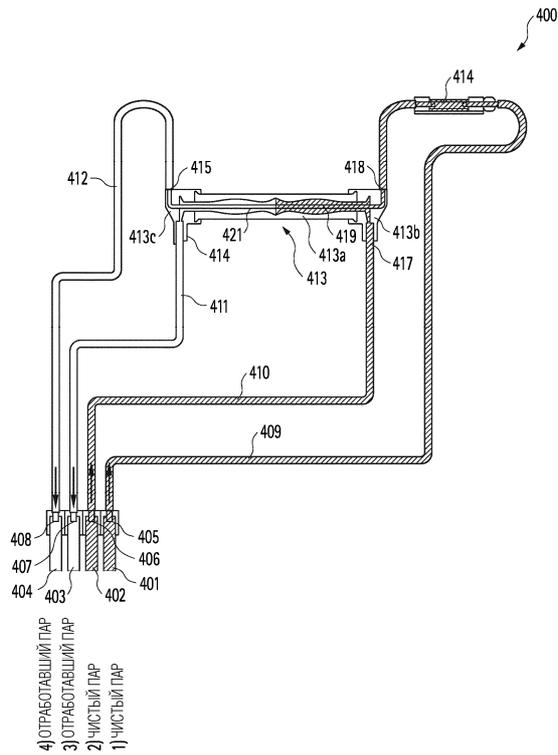
СПОСОБ СТЕРИЛИЗАЦИИ ПОЛОВОЛОКОННОГО МЕМБРАННОГО ФИЛЬТРА - ЭТАП 2

Фиг. 4



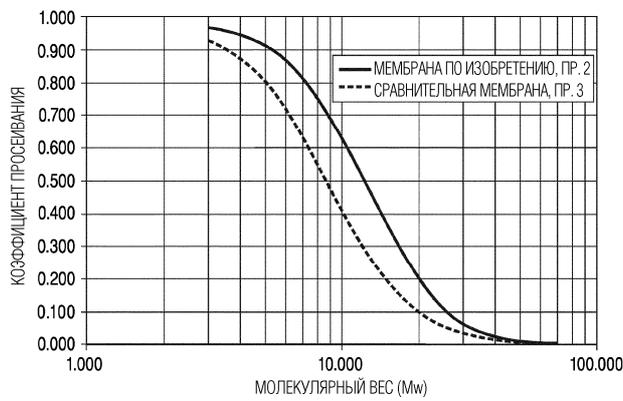
СПОСОБ СТЕРИЛИЗАЦИИ ПОЛОВОЛОКОННОГО МЕМБРАННОГО ФИЛЬТРА - ЭТАП 3

Фиг. 5

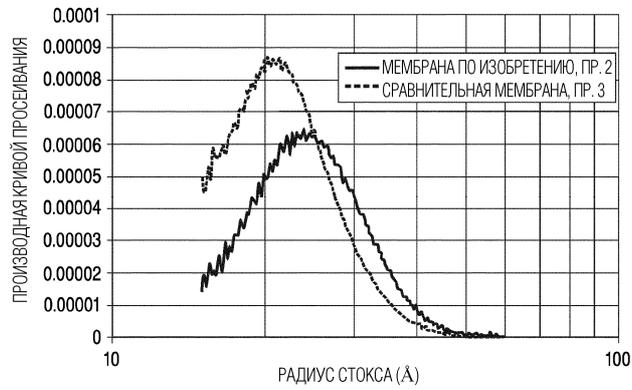


СПОСОБ СТЕРИЛИЗАЦИИ ПОЛОВОЛОКОННОГО МЕМБРАННОГО ФИЛЬТРА - ЭТАП 4

Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2