

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045331**

(13) **B1**

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

- |  |   |
|--|---|
| (45) Дата публикации и выдачи патента<br><b>2023.11.16</b> | (51) Int. Cl. <i>A61M 1/16</i> (2006.01)<br><i>B01D 61/24</i> (2006.01)<br><i>B01D 69/02</i> (2006.01)<br><i>B01D 69/08</i> (2006.01)<br><i>B01D 71/44</i> (2006.01)<br><i>B01D 71/68</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки<br><b>202191754</b>                      |   |
| (22) Дата подачи заявки<br><b>2018.01.31</b>               |   |

---

(54) **ПОЛОВОЛОКОННАЯ МЕМБРАНА С УЛУЧШЕННОЙ БИОСОВМЕСТИМОСТЬЮ И УМЕНЬШЕННЫМ ЭЛЮИРОВАНИЕМ ГИДРОФИЛЬНОГО ПОЛИМЕРА**

---

- |  |  |
|--|--|
| (31) <b>10 2017 201 630.2</b>  | (56) EP-B1-0749775<br>US-A1-20110114559<br>US-A1-20070080108<br>EP-A1-2737916<br>EP-A1-2719408 |
| (32) <b>2017.02.01</b>   |  |
| (33) <b>DE</b>   |  |
| (43) <b>2022.06.30</b>   |  |
| (62) <b>201991814; 2018.01.31</b>  |  |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br><b>ФРЕЗЕНИУС МЕДИКАЛ КЭР<br/>ДОЙЧЛАНД ГМБХ (DE)</b> |  |
| (72) Изобретатель:<br><b>Пауль Михаэль, Фислаге Райнер,<br/>Хансель Дитмар (DE)</b>          |  |
| (74) Представитель:<br><b>Медведев В.Н. (RU)</b>   |  |

- 
- (57) Изобретение относится к обеспечению половолоконной мембраны, основанной на гидрофобном и гидрофильном полимере, содержащей нерастворимый в воде антиоксидант, в частности изобретение относится к обеспечению половолоконных мембран для экстракорпоральной обработки крови, при этом половолоконные мембраны обладают улучшенной биосовместимостью, в частности уменьшенной активацией комплемента и уменьшенной потерей тромбоцитов в обрабатываемой крови. Также уменьшено элюирование гидрофильного полимера из внутреннего канала половолоконной мембраны.

**B1**

**045331**

**045331**  
**B1**

### Область техники

Изобретение относится к способу производства полуволоконной мембраны, а также к произведенным этим способом полуволоконным мембранам, материал которых включает гидрофобный и гидрофильный полимер и обладает улучшенной биосовместимостью, в частности, улучшенными свойствами в отношении активации C5a и "потери тромбоцитов" (Platelet Loss).

### Уровень техники

Половолоконные мембраны широко применяются для очистки жидкостей. В частности, в медицинской технике полуволоконные мембраны используют для очистки крови при диализе у пациентов с заболеваниями почек. Половолоконные мембраны устанавливают в форме пучков полуволоконных мембран в фильтровальных модулях, которые применяют для экстракорпоральной обработки крови. Производство фильтровальных модулей для очистки крови, так называемых диализаторов, осуществляется в массовом масштабе.

Половолоконные мембраны, применяемые для очистки крови, состоят, зачастую, из одного гидрофобного и одного гидрофильного полимера, в частности, из полисульфона и поливинилпирролидона, поскольку эти материалы оказались особенно гемосовместимыми и поэтому, в частности, являются предпочтительными с медицинской точки зрения в области гемодиализа. Под "полисульфоном" в контексте настоящей заявки понимается полимер, имеющий сульфоновую группу в основной или боковой цепи полимера. Типичными представителями полисульфонов являются полисульфон на основе бисфенола А (PSU), полиэфирсульфон (PES), полифенилсульфон и сополимеры, содержащие сульфоновые группы. В современном уровне техники также известны другие представители полисульфоновых полимеров, пригодные для производства мембран для обработки крови в контексте настоящей заявки. Под "поливинилпирролидоном" понимается полимер, получаемый при использовании в качестве мономеров винилпирролидона или его производных. Другими пригодными гидрофобными полимерами являются полиамид, полиакрилонитрил и регенерированная целлюлоза и производные целлюлозы. Еще одним пригодным гидрофильным полимером является полиэтиленгликоль.

Основные принципы создания полуволоконных мембран и их производство описаны в известном уровне техники:

Marcel Mulder; Principles of Membrane Technology; Kluwer Academic Publisher 1996; Kapitel III, Preparation of synthetic membranes EP 0 168 783

Согласно описанным в известном уровне техники способам изготовления полуволоконных мембран, обеспечивают прядильный раствор, содержащий гидрофобный полимер на основе полисульфона, гидрофобный полимер на основе винилпирролидона, в частности, поливинилпирролидон, и один или несколько растворителей и, в случае необходимости, добавок. В качестве растворителя применяют традиционные полярные апротонные растворители, в частности диметилацетамид (DMAc), N-метилпирролидон (NMP), диметилформамид (DMF) или диметилсульфоксид (DMSO). При этом, наименование "растворитель" относится к растворяющей способности растворителя по отношению к применяемому полимерам, в частности полисульфону и поливинилпирролидону. Добавки, например, полярные протонные жидкости, как, например, вода, также могут в небольших количествах являться составной частью прядильного раствора. В современном уровне техники известны также смеси растворителей.

Прядильную массу прядут через крестообразный концентрический кольцевой зазор фильеры. Прядильная фильера, кроме того, имеет центральный канал, через который подают коагулятор. Обычно, коагулятор представляет собой смесь апротонного полярного растворителя, как, например, DMAc, и протонной жидкости, как, например, вода. Прядильную массу и коагулятор посредством кольцевого зазора и центрального канала преобразуют в пряденую нить, во внутреннем канале которой находится коагулятор. Затем пряденую нить, как правило, проводят через воздушный участок, где прядильная масса пряденой нити начинает коагулироваться и образует двухфазную систему из гель- и золь-фаз. Затем пряденую нить направляют в осадительную ванну, в которой находится осадитель. При введении в осадительную ванну из пряденой нити формируется полуволоконная мембранная структура. В качестве осадителя, как правило, используют воду или смесь протонных и апротонных растворителей, в частности, воды и диметилацетамида, n-метилпирролидона, диметилформамида или диметилсульфоксида. Затем полученную полуволоконную мембрану проводят через промывные ванны, сушат и захватывают мотальной машиной. С мотальной машины полуволоконные мембраны могут быть сняты в форме полуволоконных пучков. Для изготовления полуволоконных мембранных фильтров пучки полуволоконных мембран помещают в корпус, предпочтительно, цилиндрический корпус. Концы пучков полуволоконных мембран заделывают в заливочную массу, высвобождая открытые концы полых волокон. Заливочная масса образует уплотняющую область между внутренним пространством полуволоконных мембран, корпусом и окружающим полуволоконные мембраны пространством. Таким образом, в готовом полуволоконном мембранном фильтре образуется первое пространство, охватывающее верхний и нижний по потоку участки концов пучков полуволоконных мембран и внутреннее пространство полуволоконных мембран. Второе пространство, соответственно, образуется из области в промежутке между полуволоконными мембранами и между стенкой корпуса и полуволоконными мембранами. Благодаря впуску для текучей среды в корпусе полуволоконного мембранного фильтра, возможна подача и отведение жидкостей и текучих

сред в первое и/или второе пространство полволоконного мембранного фильтра.

Отдельные этапы изготовления являются решающими для производства полволоконных мембран с улучшенными рабочими характеристиками и параметрами разделения. По существу, производительность разделения и четкость разделения полволоконных мембран в области фильтрации с целью экстракорпоральной обработки крови являются решающими для надлежащего терапевтического применения. Поэтому в способе производства важно согласовать этапы изготовления таким образом, чтобы получить искомые рабочие характеристики полволоконных мембран, необходимые для надлежащего терапевтического применения. Наряду с этим, способ производства оказывает также решающее влияние на биосовместимость полволоконных мембран. Под биосовместимостью при этом понимается физиологическая совместимость диализатора при экстракорпоральной обработке крови пациента. В частности, полволоконная мембрана или соответствующий полволоконный мембранный фильтр (далее также именуемый диализатор) считается биосовместимым, если при контакте с кровью во время экстракорпоральной обработки крови он не вызывает или вызывает только незначительные отрицательные реакции. Такие реакции могут быть вызваны взаимодействием поверхностей полволоконных мембран с компонентами крови. Это, в частности взаимодействие с кровью на клеточном уровне, а также взаимодействие с имеющимися в плазме крови протеинами.

Для оценки биосовместимости имеющихся в продаже диализаторов, согласно способу, предложенному Vienken и др. (A. Erlenkotter, P. Endres, B. Nederlof, C. Hornig, J. Vienken; *Artificial Organs*; 32 (12), 962, (2008)), организуют циркуляцию образца крови через диализатор в течение определенного времени и регистрируют возникающие побочные реакции с помощью выборки, так называемых, маркеров гемосовместимости. Согласно этому способу, в качестве маркеров гемосовместимости используют комплементарный фактор 5a (C5a), тромбин-антитромбин III-комплекс (ТАТ), количество тромбоцитов ("platelet count" - PLT), тромбоцитарный фактор 4 ("platelet factor" - PF4) и выделение эластазы из полиморфоядерных гранулоцитов (PMN-эластаза).

Для оценки биосовместимости диализаторов, согласно этому способу предлагается оценивать отдельные маркеры гемосовместимости по системе балльной оценки. Также предлагается общий показатель гемосовместимости ("Total Hemocompatibility Score" - THS) диализатора рассчитывать на основании баллов отдельных маркеров гемосовместимости и, таким образом, сравнивать различные диализаторы в отношении их биосовместимости.

В итоге стало ясно, что как материал мембраны, так и различные способы стерилизации, при помощи которых стерилизуют имеющиеся в продаже диализаторы, очевидно, могут оказывать влияние на биосовместимость полволоконных мембран. В частности, было установлено различие биосовместимости испытанных диализаторов на основании различия материалов мембран, таких как полисульфон, полиэфирсульфон/полиарилат, регенерированная целлюлоза, этерифицированная целлюлоза, и различия способов стерилизации, таких как стерилизация паром, радиационная стерилизация (гамма-лучи или пучки электронов) и вакуум-паровая стерилизация.

Половолоконные мембраны и диализаторы применяют в качестве медицинских изделий одноразового использования для терапевтической обработки крови, соответственно, для обеспечения пациентов они имеются в продаже в массовом количестве. Поэтому способ производства полволоконных мембран и диализаторов часто осуществляется в соответствии с экономическими интересами и аспектами производительности. То есть, производство полволоконных мембран и диализаторов, хотя и упорядочено так, чтобы достигались необходимые рабочие характеристики, наряду с этим, производство, однако, организуют в соответствии с наиболее благоприятными в экономическом отношении масштабами. Исследования Vienken и др. показывают, что утвердившиеся в известном уровне техники способы производства полволоконных мембран и диализаторов зачастую оказываются неоптимальными в отношении предпочтительно искомой биосовместимости.

В известном уровне техники описаны способы производства полволоконных мембран, нацеленные на обеспечение полволоконных мембран, которые при заданной производительности разделения и высокой биосовместимости все же могут быть произведены рентабельным образом. В частности, ввиду этого описаны способы производства полволоконных мембран, в соответствии с которыми полволоконные мембраны модифицируют жирорастворимым витамином, например, витамином Е. Указывается, что такие модификации могут быть осуществлены, например, путем введения витамина Е в применяемом в этих способах коагуляторе. Таким образом, достигается нанесение на внутренние поверхности получаемых полволоконных мембран витамина Е и, соответственно, улучшенная биосовместимость. При этом, предполагается, что модифицированные витамином Е полволоконные мембраны, когда они вступают в контакт с обрабатываемой кровью, оказывают на клетки крови антиокислительное действие или предотвращают действие иммунологически значимого химического взрыва ("chemical burst", англ.) и вообще корректируют проокислительное состояние крови пациентов с хронической почечной недостаточностью.

В этой связи, в EP 0850678 B1 описан способ производства полволоконных мембран на основе полисульфона и поливинилпирролидона, при этом, к коагулятору добавлено поверхностно-активное вещество и витамин Е. Способ направлен на осаждение витамина Е на внутренних поверхностях во время

изготовления полуволоконной мембраны. Биосовместимость внутренних поверхностей полуволоконной мембраны должна стать результатом гидрофобного действия витамина Е, таким образом, достигается антиокислительное действие в отношении клеток крови.

С другой стороны, гидрофилизация внутренних поверхностей полуволоконных мембран из полисульфона обсуждается во взаимосвязи с улучшенной смачиваемостью кровью и улучшенной биосовместимостью. В этой связи в ЕР 0567045 описано изготовление полуволоконной мембраны на основе полисульфона. Изготовление полуволоконной мембраны осуществляют с помощью коагулятора, содержащего от 0,5 до 4% поливинилпирролидона. При этом, добавление поливинилпирролидона в коагулятор вызывает повышение содержания поливинилпирролидона на внутренних поверхностях получаемой полуволоконной мембраны.

Вообще, неблагоприятно, что поливинилпирролидон с большим молекулярным весом может плохо метаболизироваться или вообще не преобразовываться в организме человека и может лишь условно выводиться из организма почками. Поэтому наблюдается накопление поливинилпирролидона с большим молекулярным весом в организме хронических диализных пациентов.

#### Задача изобретения

В соответствии с господствующей в известном уровне техники проблемой обнаружилось, что имеется потребность в обеспечении полуволоконных мембран с улучшенной биосовместимостью. В частности, имеется также потребность в отыскании способа производства, обеспечивающего исключительную биосовместимость стерильных полуволоконных мембран или диализаторов. В особенности, способ производства, при этом, должен быть экономичным, при сокращении издержек на материалы и оборудование.

В первом аспекте, задача изобретения заключалась в обеспечении способа производства полуволоконных мембран, делающего возможным производство полуволоконных мембран с улучшенной биосовместимостью с обрабатываемой кровью и, в частности, производство полуволоконных мембран, характеризующихся незначительной активацией комплемента и незначительной потерей тромбоцитов в обрабатываемой крови. Кроме того, в первом аспекте задача изобретения заключалась в обеспечении такого способа производства полуволоконных мембран с улучшенной биосовместимостью, который является рентабельным и может быть реализован с небольшими издержками на материалы и оборудование.

В других аспектах, задачей изобретения является обеспечение полуволоконной мембраны для обработки крови с высокой биосовместимостью. В частности, во втором аспекте задачей изобретения является обеспечение полуволоконной мембраны, характеризующейся незначительной активацией комплемента и незначительной тенденцией к потере тромбоцитов, так называемому "Platelet Loss" (англ.), в обрабатываемой крови. Кроме того, задачей являлось обеспечение таких мембран экономичным способом с небольшими производственными издержками.

#### Сущность изобретения

Задачи, лежащие в основе изобретения, решены посредством соответствующего изобретению способа производства полуволоконной мембраны, при этом, в прядильную массу введен нерастворимый в воде антиоксидант, в частности, жирорастворимый витамин, в частности,  $\alpha$ -токоферол или токоτριенол, и в коагулятор введен гидрофильный полимер.

Таким образом, в первом аспекте заявка на изобретение относится к способу производства полуволоконной мембраны, включающему следующие стадии, на которых:

обеспечивают прядильную массу, содержащую гидрофобный и гидрофильный полимер, апротонный полярный растворитель и нерастворимый в воде антиоксидант,

обеспечивают коагулятор, содержащий, по меньшей мере, один апротонный полярный растворитель, и/или, по меньшей мере, один нерастворитель, в частности, воду,

пропускают прядильную массу через кольцевой зазор фильеры, имеющей, по меньшей мере, один концентрический кольцевой зазор для пропуска прядильной массы и один центральный канал для одновременной подачи коагулятора так, чтобы получить полую пряденую нить,

подают коагулятор через центральный канал фильеры во внутренний канал пряденой нити,

проводят пряденую нить через воздушный участок,

направляют пряденую нить в осадительную ванну, в которой находится осадитель, в частности, водный осадитель, с целью формирования полуволоконной мембраны,

при этом, прядильная масса содержит от 0,001 до 0,05 вес.% по меньшей мере одного нерастворимого в воде антиоксиданта, в частности, жирорастворимого витамина, в частности,  $\alpha$ -токоферола или токотриенола, кроме того, коагулятор содержит, по меньшей мере, один гидрофильный полимер.

В одном из дополнительных вариантов осуществления первого аспекта изобретения, способ отличается тем, что гидрофобный полимер в прядильной массе содержит полисульфон.

В одном из дополнительных вариантов осуществления первого аспекта изобретения, способ отличается тем, что гидрофильный полимер в прядильной массе содержит поливинилпирролидон.

В одном из дополнительных вариантов осуществления первого аспекта изобретения, способ отличается тем, что гидрофильный полимер в коагуляторе содержит поливинилпирролидон.

В одном из дополнительных вариантов осуществления первого аспекта изобретения, способ отличается тем, что коагулятор содержит от 0,5 г до 4 г поливинилпирролидона на килограмм коагулятора.

В одном из дополнительных вариантов осуществления первого аспекта изобретения, способ отличается тем, что прядильная масса содержит от 2 до 7 вес.%, в частности, от 3 до 5 вес.% поливинилпирролидона относительно общего веса прядильной массы.

В одном из дополнительных вариантов осуществления первого аспекта изобретения, способ отличается тем, что коагулятор содержит от 25 до 60 вес.% полярного апротонного растворителя, в частности, DMAc, и от 40 до 75 вес.% полярного протонного нерастворителя, в частности, воды.

В одном из дополнительных вариантов осуществления первого аспекта изобретения, способ отличается тем, что содержащийся в коагуляторе гидрофильный полимер, в частности, поливинилпирролидон, характеризуется молекулярновесовым распределением от 200000 г/моль до 2000000 г/моль, в частности, имеет средневесовой молекулярный вес 900000 г/моль.

В одном из дополнительных вариантов осуществления первого аспекта изобретения, способ отличается тем, что температура кольцевого зазора фильеры составляет от 30°C до 85°C, в частности, от 65°C до 85°C.

В одном из дополнительных вариантов осуществления первого аспекта изобретения, способ отличается тем, что температура осадительной ванны составляет от 50°C до 85°C.

В одном из дополнительных вариантов осуществления первого аспекта изобретения, способ отличается тем, что скорость прядения нити составляет от 100 мм/с до 1500 мм/с.

В одном из дополнительных вариантов осуществления первого аспекта изобретения, способ отличается тем, что после фильеры до подачи в осадительную ванну пряденая нить проходит через осадительную щель от 50 мм до 1500 мм.

В одном из дополнительных вариантов осуществления первого аспекта изобретения, способ отличается тем, что гидрофильный полимер прядильной массы включает поливинилпирролидон (PVP), и что гидрофильный полимер коагулятора включает поливинилпирролидон (PVP), при этом, средневесовой молекулярный вес (Mw) PVP в коагуляторе больше, чем PVP в прядильной массе.

В одном из дополнительных вариантов осуществления первого аспекта изобретения, способ отличается тем, что средневесовой молекулярный вес (Mw) PVP в прядильной массе составляет менее 1000000 г/моль, и что средневесовой молекулярный вес (Mw) PVP в коагуляторе составляет более 1000000 г/моль.

В рамках настоящей заявки на изобретение неоднократно указываемый средневесовой молекулярный вес PVP определяют обычным методом рассеяния света (обычно в рамках измерения методом GPC-LS (gel permeation chromatography - light scattering (англ.), гельпроницающая хроматография со световой индикацией). В этом отношении можно сослаться на стр. 37 брошюры "Volker Bühler - Kollidon® Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry, 9. Auflage (March 2008)", выпущенную BASF AG, и приводимую там литературу.

Второй аспект заявки на изобретение относится к обеспечению половолоконной мембраны, отличающейся тем, что половолоконная мембрана включает материал мембраны, содержащий гидрофобный и гидрофильный полимер, в частности, полисульфон и поливинилпирролидон, кроме этого, нерастворимый в воде антиоксидант, в частности, жирорастворимый витамин, в частности,  $\alpha$ -токоферол или токоτριенол в количестве от 0,005 вес.% до 0,25 вес.%.

В одном из дополнительных вариантов осуществления второго аспекта изобретения, гидрофобный полимер содержит полисульфон.

В одном из дополнительных вариантов осуществления второго аспекта изобретения половолоконная мембрана отличается тем, что элюирование гидрофильного полимера, в частности поливинилпирролидона, после хранения в течение 30 дней при 80°C и относительной влажности воздуха <5% в ходе испытания на элюирование составляет менее  $4000 \cdot 10^{-7}$  мг на элементарное волокно, в частности, после 60 дней при 80°C и относительной влажности воздуха <5% в ходе испытания на элюирование составляет менее  $5000 \cdot 10^{-7}$  мг на элементарное волокно.

В одном из дополнительных вариантов осуществления второго аспекта изобретения гидрофильный полимер содержит поливинилпирролидон.

В одном из дополнительных вариантов осуществления второго аспекта изобретения половолоконная мембрана отличается тем, что, по меньшей мере, на одной поверхности половолоконной мембраны, в частности, во внутреннем канале половолоконной мембраны имеется дополнительный поливинилпирролидон.

В одном из дополнительных вариантов осуществления второго аспекта изобретения половолоконная мембрана отличается тем, что на поверхности внутреннего канала половолоконной мембраны дзета-потенциал составляет от -1 мВ до менее чем -7 мВ, в частности, от -1 мВ до -4 мВ.

В одном из дополнительных вариантов осуществления второго аспекта изобретения половолоконная мембрана отличается тем, что концентрация поливинилпирролидона в близлежащем к поверхности слое, по меньшей мере, одной гидрофильной поверхности половолоконной мембраны согласно измере-

нию методом XPS (X-ray photoelectron spectroscopy (англ.), рентгеноэлектронная спектроскопия) составляет 22% или более, в частности, от 24 до 34%, более конкретно, от 26 до 34%.

В одном из дополнительных вариантов осуществления второго аспекта изобретения полволоконная мембрана отличается тем, что соотношение высоты пиков  $\text{CNO}^-$  и  $\text{SO}_2^-$ , измеренной методом TOF-SIMS (time-of-flight secondary-ion-mass spectroscopy (англ.), время-пролетная масс-спектрометрия вторичных ионов), в поверхностном слое внутреннего канала полволоконной мембраны составляет 4,5 или более, в частности, 5,5 или более, в частности, 6,0 или более.

В одном из дополнительных вариантов осуществления второго аспекта изобретения полволоконная мембрана отличается тем, что содержание поливинилпирролидона в полволоконной мембране составляет от 3 до 5 вес. %.

В одном из дополнительных вариантов осуществления второго аспекта изобретения полволоконная мембрана отличается тем, что средневесовой молекулярный вес (Mw) PVP на поверхности внутреннего канала мембраны больше, чем PVP в объеме мембраны.

В одном из дополнительных вариантов осуществления второго аспекта изобретения полволоконная мембрана отличается тем, что средневесовой молекулярный вес (Mw) PVP на поверхности внутреннего канала мембраны больше 1000000 г/моль, предпочтительно, больше 2000000 г/моль, особенно предпочтительно, больше 1000000 г/моль и до 3000000 г/моль, еще более предпочтительно, больше 2000000 г/моль и до 3000000 г/моль, и что средневесовой молекулярный вес (Mw) PVP в объеме мембраны меньше 1000000 г/моль, предпочтительно, от 500000 г/моль и до менее 1000000 г/моль.

В одном из дополнительных вариантов осуществления второго аспекта изобретения полволоконная мембрана отличается тем, что отношение средневесового молекулярного веса PVP в коагуляторе к средневесовому молекулярному весу PVP в прядильной массе составляет, по меньшей мере, 1,2, предпочтительно, по меньшей мере, 2, более предпочтительно, от 1,2 до 3, еще более предпочтительно, от 2 до 3.

В одном из дополнительных вариантов осуществления второго аспекта изобретения полволоконная мембрана отличается тем, что отношение коэффициента фильтрации альбумина, измеренного через 5 мин, к коэффициенту фильтрации, измеренному через 30 мин, согласно методу измерения настоящего описания, составляет менее 7, в частности, менее 5.

В одном из дополнительных вариантов осуществления второго аспекта изобретения полволоконная мембрана отличается тем, что отношение коэффициента фильтрации альбумина, измеренного через 5 мин, к коэффициенту фильтрации, измеренному через 10 мин, согласно методу измерения настоящего описания, составляет менее 3, в частности, менее 2.

Нижняя граница указанных соотношений коэффициента фильтрации составляет, соответственно, 1.

В одном из дополнительных вариантов осуществления второго аспекта изобретения полволоконная мембрана отличается тем, что вода при смачивании, по меньшей мере, одной гидрофильной поверхности полволоконной мембраны образует краевой угол, измеренный методом высоты подъема воды в капиллярах, меньше  $57^\circ$ , в частности, меньше  $55^\circ$ , в частности, меньше  $47^\circ$ , при этом, нижняя граница величины краевого угла обычно составляет менее  $30^\circ$ , предпочтительно,  $25^\circ$ , еще более предпочтительно,  $20^\circ$ . При этом, краевой угол определяют методом "Определение краевого угла  $\theta$ ", как описано в настоящей заявке. Под гидрофильной поверхностью понимается та поверхность полволоконной мембраны, которая обладает большей гидрофильностью или образует с водой меньший краевой угол. Предпочтительно, гидрофильная поверхность образована во внутреннем канале полволоконной мембраны.

В третьем аспекте заявка на изобретение относится к применению коагулятора, содержащего от 0,5 г до 4 г гидрофильного полимера на килограмм коагулятора, в частности, поливинилпирролидона, в способе производства полволоконной мембраны, материал которой содержит гидрофобный и гидрофильный полимер, в частности, полисульфон и поливинилпирролидон, и, по меньшей мере, один нерастворимый в воде антиоксидант, в частности, жирорастворимый витамин, в частности,  $\alpha$ -токоферол или токоτριенол, для гидрофилизации и повышения биосовместимости производимой данным способом полволоконной мембраны.

В четвертом аспекте заявка на изобретение относится к полволоконному мембранному фильтру, включающему множество полволоконных мембран, соответствующих одному из вариантов осуществления второго аспекта изобретения, или полволоконных мембран, производимых способом, соответствующим одному из вариантов осуществления первого аспекта изобретения.

В пятом аспекте заявка на изобретение относится к диализатору, предназначенному для гемодиализа, включающему множество полволоконных мембран, соответствующих второму, шестому, седьмому, восьмому или девятому аспектам изобретения, или производимых способом, соответствующим первому аспекту изобретения.

В шестом аспекте заявка на изобретение относится к полволоконной мембране, включающей материал мембраны, содержащий гидрофобный и гидрофильный полимер, отличающейся тем, что элюирование гидрофильного полимера, в частности поливинилпирролидона, после хранения в течение 30 дней при  $80^\circ\text{C}$  и относительной влажности воздуха  $<5\%$  составляет менее  $4000 \cdot 10^{-7}$  мг на элементарное во-

локно, в частности, после 60 дней при 80°C и относительной влажности воздуха <5% составляет менее  $5000 \cdot 10^{-7}$  мг на элементарное волокно, и что на поверхности внутреннего канала полволоконной мембраны дзета-потенциал составляет от -1 мВ до менее чем -7 мВ, в частности, от -1 мВ до -5 мВ, более конкретно, от -1 мВ до -4 мВ.

В седьмом аспекте заявка на изобретение относится к полволоконной мембране, включающей материал мембраны, содержащий гидрофобный и гидрофильный полимер, отличающейся тем, что элюирование гидрофильного полимера, в частности поливинилпирролидона, после хранения в течение 30 дней при 80°C и относительной влажности воздуха <5% составляет менее  $4000 \cdot 10^{-7}$  мг на элементарное волокно, в частности, после 60 дней при 80°C и относительной влажности воздуха <5% составляет менее  $5000 \cdot 10^{-7}$  мг на элементарное волокно, и что поверхность внутреннего канала образует с водой краевой угол, измеряемый согласно методу "Определение краевого угла  $\theta$ ", меньше 57°, в частности, меньше 55°, в частности, меньше 47°, при этом, нижняя граница величины краевого угла обычно составляет менее 30°, предпочтительно, 25°, более предпочтительно, 20°.

В восьмом аспекте заявка на изобретение относится к полволоконной мембране, включающей материал мембраны, содержащий гидрофобный и гидрофильный полимер, отличающейся тем, что элюирование гидрофильного полимера, в частности поливинилпирролидона, после хранения в течение 30 дней при 80°C и относительной влажности воздуха <5% составляет менее  $4000 \cdot 10^{-7}$  мг на элементарное волокно, в частности, после 60 дней при 80°C и относительной влажности воздуха <5% составляет менее  $5000 \cdot 10^{-7}$  мг на элементарное волокно, при этом, отношение коэффициента фильтрации альбумина, измеренного через 5 мин, к коэффициенту фильтрации, измеренному через 30 мин, согласно методу измерения настоящего описания, составляет менее 7, в частности, менее 5.

В девятом аспекте заявка на изобретение относится к полволоконной мембране, включающей материал мембраны, содержащий гидрофобный и гидрофильный полимер, отличающейся тем, что элюирование гидрофильного полимера, в частности поливинилпирролидона, после хранения в течение 30 дней при 80°C и относительной влажности воздуха <5% составляет менее  $4000 \cdot 10^{-7}$  мг на элементарное волокно, в частности, после 60 дней при 80°C и относительной влажности воздуха <5% составляет менее  $5000 \cdot 10^{-7}$  мг на элементарное волокно, при этом, отношение коэффициента фильтрации альбумина, измеренного через 5 мин, к коэффициенту фильтрации, измеренному через 10 мин, согласно методу измерения настоящего описания, составляет менее 3, в частности, менее 2.

Нижняя граница указанных соотношений коэффициента фильтрации составляет, соответственно, 1.

В десятом аспекте заявка на изобретение относится к полволоконной мембране, включающей материал мембраны, содержащий гидрофобный и гидрофильный полимер, отличающейся тем, что потеря тромбоцитов, измеряемая согласно методу "Оценка "Platelet Loss" (абсолютный метод)", составляет менее 50%, предпочтительно, менее 30%, особенно предпочтительно, менее 20%. При этом, при помощи соответствующей изобретению полволоконной мембраны возможно достичь нулевого уровня потери тромбоцитов или немного выше нуля, например, в диапазоне 10% или менее, например, 5%, 3% или 1%.

#### **Подробное описание изобретения**

В первом аспекте настоящее изобретение относится к способу производства полволоконной мембраны, включающему следующие стадии, на которых:

обеспечивают, по меньшей мере, прядильную массу, содержащую гидрофобный и гидрофильный полимер, в частности, полисульфон и поливинилпирролидон, по меньшей мере, один апротонный полярный растворитель и один нерастворимый в воде антиоксидант,

обеспечивают, по меньшей мере, коагулятор, содержащий, по меньшей мере, один апротонный полярный растворитель, и, по меньшей мере, один нерастворитель, в частности, воду,

пропускают прядильную массу, в частности, через, по меньшей мере, один кольцевой зазор фильеры, получая полу пряденую нить,

подают коагулятор, в частности, через центральный канал фильеры во внутренний канал пряденой нити,

направляют пряденую нить в осадительную ванну,

отличающемся тем, что прядильная масса содержит от 0,001 до 0,05 вес.%, по меньшей мере, одного нерастворимого в воде антиоксиданта, в частности, жирорастворимого витамина, в частности,  $\alpha$ -токоферола или токотриенола, и что, кроме того, коагулятор содержит, по меньшей мере, один гидрофильный полимер, в частности, поливинилпирролидон.

В одном из вариантов осуществления соответствующего изобретению способа коагулятор содержит от 0,5 г до 4 г/кг, в частности, до 1 г/кг, в частности, до 1,5 г на кг, в частности, до 2 г на кг, в частности, до 2,5 г на кг, особенно, до 3 г на кг, в частности, менее 4 г на кг гидрофильного полимера, в частности, поливинилпирролидона.

Способу настоящего изобретения свойственно преимущество, заключающееся в том, что гидрофильный полимер, в частности, поливинилпирролидон, растворенный в коагуляторе, во время производства полволоконной мембраны может быть нанесен на внутреннюю поверхность полволоконной мембраны. В частности, было обнаружено, что нанесение гидрофильного полимера на внутреннюю поверх-

ность полуволоконной мембраны ведет к увеличению гидрофилизации и, следовательно, достижению повышенной совместимости полуволоконной мембраны с кровью. Увеличенное содержание гидрофильного полимера, в частности, поливинилпирролидона, который наносят на внутреннюю поверхность полуволоконной мембраны, ведет к ослаблению активации комплемента, измеряемого как C5a, и уменьшению потери тромбоцитов ("Platelet Loss") по сравнению с аналогичными величинами для сопоставимой полуволоконной мембраны, на поверхности которой отсутствует поливинилпирролидон.

Кроме того, Способу настоящего изобретения свойственно преимущество, заключающееся в том, что гидрофильный полимер, в частности, поливинилпирролидон, который, согласно соответствующему изобретению способу, нанесен на поверхность полуволоконной мембраны, может быть зафиксирован на поверхности полуволоконной мембраны благодаря наличию нерастворимого в воде антиоксиданта, в частности, жирорастворимого витамина, в частности,  $\alpha$ -токоферола или токотриенола.

Термин "зафиксирован" в данном контексте означает, что гидрофильный полимер, в частности, поливинилпирролидон, на поверхности полуволоконной мембраны при контакте с текучими средами может элюироваться только в небольшой степени. В частности, уже того, что нерастворимый в воде антиоксидант, в частности, жирорастворимый витамин, присутствует в прядильной массе в количестве 0,001 вес.%, достаточно для достижения эффекта фиксации растворимого в воде полимера, в частности, поливинилпирролидона, который из коагулятора осаждается на поверхность полуволоконной мембраны. При содержании жирорастворимого витамина в прядильной массе менее 0,001 вес.%, фиксирующий эффект в отношении растворимого в воде полимера, в частности, поливинилпирролидона, осаждаемого из коагулятора, проявляется незначительно, чтобы обеспечить существенное улучшение биосовместимости. При содержании жирорастворимого антиоксиданта, в частности, жирорастворимого витамина в прядильной массе более 0,05 вес.%, фиксация вводимого при помощи коагулятора растворимого в воде полимера, в частности, поливинилпирролидона, более не усиливается. К тому же, при повышенном содержании в прядильной массе нерастворимого в воде антиоксиданта, в частности, жирорастворимого витамина, достигаемый путем введения растворимого в воде полимера, в частности, поливинилпирролидона, гидрофильный характер поверхности полуволоконной мембраны может ослабляться. Ослабление гидрофильности, со своей стороны, может негативно влиять на биосовместимость, в частности, иметь отрицательные последствия для "Platelet Loss".

Половолоконные мембраны, изготовленные способом, соответствующим первому аспекту изобретения, отличаются, в частности, улучшенной биосовместимостью. В частности, в отношении активации комплемента, измеряемого как C5a, было обнаружено, что по сравнению с сопоставимой полуволоконной мембраной, состоящей из полисульфона и поливинилпирролидона, этот параметр существенно снижается. Активация комплемента, при этом, рассматривается как маркер гемосовместимости, который привлекают для оценки биосовместимости полуволоконных мембран. В частности, обнаружилось, что величина активации C5a относительно стандартной полуволоконной мембраны, состоящей из полисульфона и поливинилпирролидона, уменьшается, по меньшей мере, на 50%. Это означает, что активация комплемента получаемой способом настоящего изобретения полуволоконной мембраны составляет только 50% относительно имеющейся в продаже сопоставимой полуволоконной мембраны. В альтернативных вариантах осуществления, способом, соответствующим первому аспекту изобретения, возможно получить полуволоконные мембраны, вызывающие активацию комплемента C5, оцениваемую как до 40%, предпочтительно, до 30%, предпочтительно, до 20%, предпочтительно, до 10%, более предпочтительно, лишь до 8% величины активации комплемента, которую можно получить при использовании сопоставимой полуволоконной мембраны. В частности, благодаря способу настоящего изобретения путем добавления в прядильную массу нерастворимого в воде антиоксиданта, в частности, жирорастворимого витамина, более конкретно,  $\alpha$ -токоферола или токотриенола в количестве от 0,001 до 0,05 вес.% и добавления в коагулятор растворимого в воде полимера, в частности, поливинилпирролидона в количестве от 0,5 г до 4 г на кг коагулятора, возможно регулировать активацию комплемента полуволоконной мембраной. При этом, применение способа, соответствующего изобретению, естественно, направлено не только на достижение оптимального уменьшения активации комплемента, но и того, чтобы и другие маркеры гемосовместимости, в частности, величина "Platelet Loss", а также параметр производительности полуволоконной мембраны, по возможности, имели выгодные значения.

Под термином "сопоставимая полуволоконная мембрана" в контексте настоящего изобретения понимается полуволоконная мембрана, произведенная в тех же условиях прядения и при том же содержании гидрофобного и гидрофильного полимера, в частности, полисульфона и поливинилпирролидона, которая, однако, не содержит нерастворимый в воде антиоксидант, в частности, не содержит витамин, а также растворимый в воде полимер, в частности, поливинилпирролидон, дополнительно не нанесен, по меньшей мере, на одну поверхность полуволоконной мембраны. В данном случае, подобная полуволоконная мембрана поставляется в составе имеющегося в продаже диализатора "Fresenius FX60".

Под термином "коагулятор" в контексте настоящего изобретения понимается средство, которое во время прохождения пряденой нити через осадительную щель вызывает в пряденой нити фазовое преобразование и участвует в создании пористой структуры полуволоконной мембраны. Коагулятор содержит,

по меньшей мере, один полярный апротонный растворитель и один нерастворитель, а также, согласно изобретению, растворимый в воде полимер, в частности, поливинилпирролидон.

Коагулятор содержит, предпочтительно, от 25 до 60 вес.%, в частности, от 35 до 55% полярного апротонного растворителя, в частности, диметилацетамида, и от 40 до 75 вес.%, в частности, от 45 до 65% полярного протонного нерастворителя, в частности, воды, относительно общего веса коагулятора. Кроме этого, коагулятор содержит от 0,5 г до 4 г на кг коагулятора, в частности, более 1 г, в частности, более 1,5 г, в частности, более 2 г, в частности, более 2,5 г, в частности, менее 4 г, в частности, менее 3 г на кг коагулятора растворимого в воде полимера, в частности, поливинилпирролидона.

Наименование "растворитель" и "нерастворитель" в контексте настоящей заявки относится к растворяющей способности по отношению к образующему мембрану гидрофобному полимеру, который, согласно соответствующему изобретению способу, является главной составной частью производимой полуволоконной мембраны. Таким образом, в качестве растворителя пригодны полярные апротонные жидкости, такие как DMAc (диметилацетамид), DMF (диметилформамид), DMSO (диметилсульфоксид), NMP (N-метилпирролидон), поскольку образующий мембрану полимер может быть растворен в этих жидкостях или их смесях. Напротив, полярные протонные жидкости, такие как, например, вода, этанол, уксусная кислота, в рамках настоящей заявки пригодны для использования в качестве нерастворителя, поскольку образующий мембрану полимер в них нерастворим, и они могут быть использованы для того, чтобы вызвать осаждение прядильной массы в процессе производства полуволоконной мембраны.

В одном из вариантов своего осуществления соответствующий изобретению способ отличается тем, что содержащийся в коагуляторе гидрофильный полимер, в частности, поливинилпирролидон, характеризуется молекулярновесовым распределением от 200000 г/моль до 2000000 г/моль, в частности, имеет средневесовой молекулярный вес 900000 г/моль.

На нанесение гидрофильного полимера, в частности, поливинилпирролидона, согласно соответствующему изобретению способу производства, из коагулятора, по меньшей мере, на одну поверхность, в частности, внутреннюю поверхность полуволоконной мембраны воздействуют посредством молекулярного веса применяемого гидрофильного полимера. Гидрофильный полимер, в частности, поливинилпирролидон, с низким молекулярным весом в меньшей степени способен прикрепляться к поверхности пряденой нити или полуволоконной мембраны. Гидрофильные полимеры, в частности, молекулы поливинилпирролидона, с большим молекулярным весом, напротив, проявляют более сильные адсорбционные свойства и поэтому будут лучше прикрепляться к внутренней поверхности пряденой нити или полуволоконной мембраны. Применение гидрофильного полимера, в частности, поливинилпирролидона, молекулярновесовое распределение которого лежит в диапазоне от 200000 г/моль до 2000000 г/моль, оказалось поэтому предпочтительным. При нормальном гауссовском молекулярновесовом распределении гидрофильного полимера, в частности, поливинилпирролидона, содержание низкомолекулярных полимеров выражено слабее, чем полимеров со средним молекулярным весом. В качестве примера пригодного гидрофильного полимера может быть указан имеющийся в продаже поливинилпирролидон с маркировкой от K80 до K90.

В частности, согласно способу настоящего изобретения, гидрофильный полимер, в частности, поливинилпирролидон, со средневесовым молекулярным весом от 700000 г/моль до 1200000 г/моль, в частности, 900000 г/моль и/или молекулярновесовым распределением в диапазоне от 200000 до 2000000 г/моль, предпочтительно, пригоден для нанесения гидрофильного полимера, в частности, поливинилпирролидона, на внутреннюю поверхность пряденой нити или полуволоконной мембраны.

В другом варианте своего осуществления соответствующий изобретению способ отличается тем, что гидрофильный полимер прядильной массы содержит поливинилпирролидон (PVP), и гидрофильный полимер коагулятора содержит поливинилпирролидон (PVP), при этом, средневесовой молекулярный вес ( $M_w$ ) PVP в коагуляторе выше, чем PVP в прядильной массе. Было обнаружено, что является очень благоприятным вариант, когда PVP, добавляемый в коагулятор, обладает по возможности большим средневесовым молекулярным весом, поскольку применение PVP такого типа обеспечивает высокую степень покрытия поверхности внутреннего канала PVP. Однако, при увеличении молекулярного веса полимера неблагоприятным образом увеличивается вязкость раствора при той же концентрации. Благодаря соответствующему изобретению применению надлежащих типов PVP с оптимально выбранным молекулярным весом, в частности, вязкость прядильной массы может сохраняться в оптимально низком диапазоне менее 15000 мПа·с, в частности, менее 5000 мПа·с при измерении при 40°C вискозиметром VT550 производства Нааке, Германия, ступень г.3 (30 об/мин), шпиндель "MV1 (MV-DIN)" производства Нааке (скорость сдвига 38,7/с), а покрытие внутреннего канала мембраны при использовании коагулятора с большим средневесовым молекулярным весом может быть улучшено. Это обеспечивает оптимальные величины гемосовместимости и меньшие величины элюирования PVP после испытания на старение. С точки зрения технических условий обработки, нужно поддерживать минимальную вязкость прядильной массы, измеряемую описанным выше методом, по меньшей мере, 800 мПа·с.

В другом варианте осуществления способа средневесовой молекулярный вес ( $M_w$ ) PVP в прядильной массе составляет менее 1000000 г/моль, например, 995000 г/моль или 900000 г/моль, предпочтитель-

но, от 50000 г/моль до 1000000 г/моль, а средневесовой молекулярный вес ( $M_w$ ) PVP в коагуляторе составляет более 1000000 г/моль, например, 1005000 г/моль или 1100000 г/моль, в частности, более 2000000 г/моль, предпочтительно, от более чем 1000000, до 3000000 г/моль, более предпочтительно, от более, чем 2000000, до 3000000 г/моль. Предпочтительно, отношение средневесового молекулярного веса PVP в коагуляторе к средневесовому молекулярному весу PVP в прядильной массе составляет, по меньшей мере, 1,2, предпочтительно, по меньшей мере, 2, более предпочтительно, от 1,2 до 3, еще более предпочтительно, от 2 до 3. Это может быть реализовано, например, посредством того, что в качестве PVP для добавления в прядильную массу используют PVP K81/86 производства Ashland, а для добавления в коагулятор - PVP K90 или, особенно, предпочтительно, K120. Такие варианты осуществления способа обеспечивают особенно благоприятные и легко реализуемые процессы производства с оптимальной вязкостью прядильной массы и, таким образом, оптимальную асимметричную структуру мембраны с надлежащей кривой фильтрации и, одновременно, особенно высокой гемосовместимостью, низкими величинами элюирования PVP после испытания на старение и хорошей совместимостью с кровью.

Термин "молекулярновесовое распределение" известен и определен в области физики полимеров. В контексте настоящей заявки под молекулярновесовым распределением образца полимера понимается распределение плотности вероятности, с которой молекула полимера с определенным молекулярным весом встречается в образце полимера. Молекулярновесовое распределение поливинилпирролидона или полиэтиленгликоля может быть установлено известными методами измерения, такими как, например, гельпроницающая хроматография (GPC) в сочетании с надлежащим детектором рассеяния света, например, детектором MultiAngleLaserLightscattering (MALLS) (многоугловой детектор рассеяния лазерного излучения).

Термин "средневесовой молекулярный вес, ( $M_w$ )" означает молекулярный вес, весовая доля которого в образце полимера наиболее частотна. При известном молекулярно-массовом распределении средневесовой молекулярный вес отражает характерную среднюю величину для образца полимера, в данном случае, поливинилпирролидона или полиэтиленгликоля, на основании которой специалист может сделать вывод о величине молекул полимера.

В одном из вариантов осуществления соответствующего изобретению способа производства температура щелевой фильеры составляет от 30 до 85°C, в частности, от 65 до 85°C.

Благодаря нагреванию щелевой фильеры, прядильная масса и коагулятор во внутреннем пространстве пряденой нити во время подачи имеют одинаковую или почти одинаковую температуру. Благодаря регулированию температуры экструдированной прядильной массы и экструдированного коагулятора, можно воздействовать на процесс коагуляции, когда пряденая нить проходит через осадительную щель. В частности, температуру щелевой фильеры выбирают так, чтобы обеспечить образование требуемой пористой структуры полволоконной мембраны.

Скорость прядения нити, согласно способу производства, соответствующему изобретению, составляет от 100 мм/с до 1500 мм/с. Скорость прядения нити при данной высоте осадительной щели влияет на определение времени прохождения пряденой нити.

Термин "осадительная щель" означает расстояние между фильерой и уровнем жидкости в осадительной ванне.

Термин "время прохождения" означает период времени, необходимый для прохождения прядильной массой осадительной щели между фильерой и уровнем жидкости в осадительной ванне. Посредством времени прохождения можно оказывать влияние, в частности, на пористую структуру наружной стороны.

Во втором аспекте изобретение относится к полволоконной мембране с улучшенной биосовместимостью, которая образована из материала мембраны, содержащего гидрофобный и гидрофильный полимер, в частности, полисульфон и поливинилпирролидон, а также нерастворимый в воде антиоксидант, в частности, жирорастворимый витамин, в количестве от 0,005 вес.% до 0,25 вес.% относительно общего веса материала мембраны. Под жирорастворимым витамином понимается, предпочтительно,  $\alpha$ -токоферол или токотриенол. Дополнительным примером нерастворимого в воде антиоксиданта является пентаэритритол тетраакис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксигидроциннамат) (Irganox 1010, производства BASF).

Половолоконные мембраны такого рода особенно хорошо подходят для экстракорпоральной обработки крови, при которой кровь пациента вступает в контакт с материалом полволоконной мембраны. В частности, соответствующие изобретению полволоконные мембраны пригодны для создания полволоконных мембранных фильтров для экстракорпоральной обработки крови, которые используются, преимущественно, при терапии пациентов с поражениями почек. При этом, уменьшенное элюирование гидрофильного полимера, в частности, поливинилпирролидона, является преимуществом для здоровья пациента, так как элюируемый гидрофильный полимер при экстракорпоральной циркуляции крови может попадать в организм пациента.

Кроме этого, посредством уменьшения элюирования гидрофильного полимера, в частности, поливинилпирролидона, обеспечивается постоянная улучшенная гидрофильность полволоконной мембраны во время экстракорпоральной обработки крови. Улучшенная гидрофильность означает улучшенную сма-

чиваемость половолоконной мембраны кровью. Этому сопутствует улучшенная совместимость с кровью, которая может быть установлена на основании уменьшения активации комплемента (C5a). Наряду с этим, повышение гидрофильности способствует уменьшению "Platelet Loss", так как тромбоциты меньше слипаются с гидрофильными поверхностями и, таким образом, предотвращению начала каскадного свертывания крови.

Термин "нерастворимый в воде антиоксидант" означает вещество, препятствующее окислению, с растворимостью в воде менее 2 мг/л при температуре 25°C. Термин "жирорастворимый витамин" в контексте настоящей заявки означает витамин, накапливающийся в жировой ткани организма человека. Этот термин известен в отношении физиологии человека и означает определенный класс витаминов. В контексте настоящей заявки термин "жирорастворимый" указывает на то, что под витамином понимается неполярное вещество, незначительно растворимое или нерастворимое в воде. Что касается жирорастворимых витаминов, подкласс витамина E образует наиболее известную часть, так называемых, жирорастворимых витаминов. При этом, витамин E является собирательным термином, означающим жирорастворимые вещества с антиокислительным действием. К наиболее часто встречающимся представителям витамина E принадлежат  $\alpha$ -токоферол и токотриенол.

Соответствующая изобретению половолоконная мембрана содержит, по меньшей мере, один гидрофобный и один гидрофильный полимер, в частности, соответствующая изобретению половолоконная мембрана в качестве гидрофобного полимера содержит полисульфон. Под полисульфоном в контексте настоящей заявки понимается полимер, имеющий сульфоновую группу в основной или боковой цепи полимера. Термин "полисульфон" в контексте настоящей заявки используется как общий термин, охватывающий все полимеры, включающие сульфоновую группу. Типичными представителями полисульфонов являются полисульфон на основе бисфенола А (PSU), полиэфирсульфон (PES), полифенилсульфон и сополимеры, содержащие сульфоновые группы. В современном уровне техники также известны другие представители полисульфоновых полимеров, пригодные для производства мембран для обработки крови в контексте настоящей заявки. Полисульфоновые полимеры являются предпочтительными при производстве мембран для обработки крови по сравнению с другими полимерами, так как поддаются стерилизации паром и обладают благоприятными свойствами с точки зрения гемосовместимости. Весовая доля гидрофобного полимера в половолоконной мембране составляет от 94 до 97,5%.

Кроме этого, соответствующая изобретению половолоконная мембрана содержит гидрофильный полимер, в частности, поливинилпирролидон. Под поливинилпирролидоном понимается полимер, который получен путем использования в качестве мономеров винилпирролидона или его производных. В частности, поливинилпирролидон (также обозначаемый PVP) в контексте настоящей заявки пригоден для производства соответствующих изобретению половолоконных мембран.

Поливинилпирролидон представляет собой растворимый в воде, гидрофильный полимер, применяемый при производстве половолоконных мембран на основе полисульфона. Кроме этого, поливинилпирролидон влияет на повышение гемосовместимости половолоконных мембран, содержащих гидрофобные полимеры, так как обеспечивает гидрофилизацию гидрофобных половолоконных мембран и, таким образом, лучшую смачиваемость кровью. Весовая доля гидрофильного полимера в половолоконной мембране составляет 3-5%.

Под "гемосовместимостью" в контексте настоящей заявки понимается совместимость с кровью человека, в частности, понимается, что при контакте с материалом половолоконной мембраны в крови не происходит нежелательных реакций, которые могут быть вредны для здоровья пациентов, проходящих терапию, включающую обработку крови. Например, под этим могут пониматься процессы активации системы комплемента, системы свертывания крови, системы межфазного контакта, а также корпускулярных компонентов крови. Применению полимеров полисульфон/поливинилпирролидон свойственны преимущества по сравнению с другими контактирующими с кровью материалами половолоконных мембран с точки зрения их совместимости с кровью.

В одном из альтернативных вариантов осуществления второго аспекта изобретения соответствующая изобретению половолоконная мембрана отличается тем, что, по меньшей мере, на одну поверхность половолоконной мембраны, по меньшей мере частично, дополнительно нанесен гидрофильный полимер, в частности, поливинилпирролидон.

Нанесение покрытия из гидрофильного полимера, в частности, поливинилпирролидона, вызывает дополнительную гидрофилизацию, по меньшей мере, одной снабженной покрытием поверхности половолоконной мембраны. Обнаружилось, что половолоконная мембрана, соответствующая второму аспекту изобретения, благодаря небольшому содержанию нерастворимого в воде антиоксиданта, в частности, жирорастворимого витамина, в частности,  $\alpha$ -токоферола или токотриенола, характеризуется удержанием гидрофильного полимера в потоке поступающих жидкостей, например, крови или воды. Также наблюдалось, что гидрофильный полимер, в частности, поливинилпирролидон, который в процессе нанесения покрытия поступает, по меньшей мере, на одну поверхность половолоконной мембраны, может быть дополнительно зафиксирован посредством содержащегося в половолоконной мембране нерастворимого в воде антиоксиданта, в частности, жирорастворимого витамина. Испытания по элюированию в этом от-

ношении продемонстрировали уменьшенное элюирование гидрофильного полимера, в частности, поливинилпирролидона, по сравнению с соответствующими снабженными покрытием полволоконными мембранами, в материале которых не содержится нерастворимый в воде антиоксидант. При этом, в частности, нанесение поливинилпирролидона может быть выполнено так, чтобы, предпочтительно, по меньшей мере, на одну поверхность полволоконной мембраны могло быть нанесено только такое количество поливинилпирролидона, которого как раз достаточно для гидрофилизации поливинилпирролидоном химически гидрофобной полимерной поверхности мембраны.

Нанесение покрытия из гидрофильного полимера, в частности, поливинилпирролидона, по меньшей мере, на одну поверхность полволоконной мембраны может осуществляться при помощи раствора для нанесения покрытия, содержащего полимер, который подают на одну из поверхностей полволоконной мембраны. Оказалось целесообразным производить нанесение на полволоконную мембрану покрытия с гидрофильным полимером, в частности, поливинилпирролидоном, в процессе прядения во время производства полволоконной мембраны из гидрофобного и гидрофильного полимера. Для этого в коагулятор добавляют гидрофильный полимер, в частности, поливинилпирролидон, и вместе с прядильной массой, содержащей гидрофобный и гидрофильный полимер, в частности, полисульфон и поливинилпирролидон, а также, по меньшей мере, один нерастворимый в воде антиоксидант, в частности, жирорастворимый витамин, подают через концентрическую щелевую фильеру. При этом, пряденая нить смачивается с внутренней стороны растворенным в коагуляторе гидрофильным полимером, в частности, поливинилпирролидоном. Благодаря контакту с коагулятором, а также введению пряденой нити в осадительную ванну, формируется структура мембраны, при этом, и гидрофильный полимер, в частности, поливинилпирролидон, из коагулятора фиксируется на поверхности мембраны.

В другом варианте осуществления, соответствующем второму аспекту изобретения, полволоконная мембрана настоящего изобретения отличается тем, что, по меньшей мере, на одной гидрофильной поверхности, в частности, поверхности внутреннего канала, полволоконная мембрана характеризуется дзета-потенциалом от -1 мВ до -7 мВ, в частности, от -1 мВ до -5 мВ, в частности, от -1 мВ до -4 мВ.

Половолоконная мембрана, которая описанным выше способом снабжена, по меньшей мере, на одной поверхности полволоконной мембраны, покрытием из гидрофильного полимера, в частности, поливинилпирролидона, обладает более нейтральным дзета-потенциалом, чем сопоставимая мембрана, изготовленная из тех же материалов, но не покрытая дополнительно гидрофильным полимером.

Кроме того, соответствующая изобретению полволоконная мембрана характеризуется уменьшенным краевым углом при смачивании водой. При смачивании поверхности соответствующей изобретению мембраны водой краевой угол, измеряемый методом высоты подъема воды в капиллярах, составляет менее 57°, в частности, менее 55°, в частности, менее 47°. Предпочтительно, таким малым краевым углом характеризуется поверхность внутреннего канала.

Краевой угол, который образует вода на поверхности мембраны, является мерой гидрофильности поверхности мембраны. Благодаря покрытию гидрофильным полимером, в частности, поливинилпирролидоном, поверхность мембраны, как описано выше, гидрофилизируется без существенного увеличения общего содержания гидрофильного полимера в полволоконной мембране. Нанесение покрытия представляет собой одновременно рентабельное и технологичное решение, направленное на достижение гидрофилизации, по меньшей мере, одной поверхности полволоконной мембраны, в частности, поверхности, контактирующей с кровью. В частности, нанесение покрытия из поливинилпирролидона едва ли изменяет общее содержание PVP в полволоконной мембране, так как толщина нанесенного слоя PVP минимальна. При этом, малый краевой угол подтверждает значительную гидрофильность внутренней поверхности мембраны. Для сравнения, было установлено, что имеющиеся в продаже полволоконные мембраны, например, из диализатора FX60 производства Fresenius, характеризуются краевым углом 64°. Половолоконные мембраны FX60, содержащие полисульфон и поливинилпирролидон, при этом, не содержат дополнительный поливинилпирролидон, который путем нанесения покрытия нанесен на поверхность мембраны. Таким же образом, материал этих полволоконных мембран не содержит  $\alpha$ -токоферол. В противоположность этому, соответствующие изобретению полволоконные мембраны, которые произведены с использованием коагулятора с концентрацией поливинилпирролидона 1500 частей на миллион и содержанием  $\alpha$ -токоферола 0,05 вес.%, характеризуются краевым углом 52°. Также было установлено, что уменьшение краевого угла соотносится с уменьшением активации комплемента, измеряемого как C5a. Также было установлено, что уменьшение краевого угла соотносится и с уменьшением "Platelet Loss".

Кроме того, соответствующая изобретению полволоконная мембрана отличается тем, что характеризуется уменьшенной активацией комплемента, в частности, уменьшенного до 50% по сравнению с сопоставимой мембраной, в материал которой не добавлен нерастворимый в воде антиоксидант, в частности жирорастворимый витамин, и которая не снабжена покрытием из гидрофильного полимера, в частности, PVP, по меньшей мере, на одной из поверхностей полволоконной мембраны.

Было обнаружено, что активация комплемента поддается регулированию посредством количества гидрофильного полимера, в частности, поливинилпирролидона, который согласно изобретению при по-

мощи коагулятора в процессе производства полуволоконной мембраны наносят на поверхность полуволоконной мембраны. В частности, концентрация гидрофильного полимера, в частности, PVP, в коагуляторе, предпочтительно, составляет от 0,5 г до 4 г, в частности, до 3 г, в частности, до 2 г, в частности, до 1,5 г на кг коагулятора.

Кроме того, соответствующая изобретению полуволоконная мембрана характеризуется уменьшенным "Platelet Loss", в частности, на 60% по сравнению с сопоставимой полуволоконной мембраной, состоящей из полисульфона и поливинилпирролидона, в материале которой отсутствует нерастворимый в воде антиоксидант, и, по меньшей мере, одна поверхность полуволоконной мембраны не покрыта поливинилпирролидоном.

Было обнаружено, что уменьшение показателя тромбоцитов поддается регулированию посредством количества наносимого гидрофильного полимера, в частности, поливинилпирролидона, и количества нерастворимого в воде полимера, в частности, жирорастворимого витамина, имеющегося в полуволоконной мембране. В частности, результатом совместного действия нанесенного гидрофильного полимера, в частности, поливинилпирролидона, и нерастворимого в воде антиоксиданта, в частности, жирорастворимого витамина, в частности,  $\alpha$ -токоферола или токотриенола, является уменьшение потери тромбоцитов, которая уменьшается по сравнению с величиной, характерной для соответствующей сопоставимой полуволоконной мембраны.

Согласно усовершенствованному варианту изобретения, поверхность внутреннего канала полуволоконной мембраны характеризуется концентрацией поливинилпирролидона в близлежащем к поверхности слое полуволоконной мембраны, измеренной методом XPS, 22% или более, в частности, от 24 до 34%, более конкретно, от 26 до 34%. Анализ проводится согласно "Методу измерения содержания поливинилпирролидона в поверхностном слое (XPS)", описанному в настоящей заявке. Анализ охватывает близлежащие к поверхности слои до глубины, примерно, 10 нм. Рассматриваемые мембраны демонстрируют особенно хорошее заполнение стороны внутреннего канала PVP. Результатом этого является надлежащая гидрофильность и, следовательно, высокая биосовместимость.

Соответствующая изобретению полуволоконная мембрана, по меньшей мере, на одной поверхности, в частности, на гидрофильной поверхности, в частности, на поверхности внутреннего канала, характеризуется соотношением высоты пиков  $\text{CNO}^-$  и  $\text{SO}_2^-$ , полученным методом "Оценка соотношения высоты пиков  $\text{CNO}^-$  и  $\text{SO}_2^-$  в поверхностном слое посредством TOF-SIMS", описанным в настоящей заявке, 4,5 или более, в частности, 5,5 или более, в частности, 6,0 или более. Метод измерения TOF-SIMS представляет собой метод анализа с высокой поверхностной чувствительностью, то есть, анализу подвергается только близлежащий к поверхности монослой. Таким образом, достаточно качественно и надежно может быть произведена оценка заполнения поверхности внутреннего канала мембраны гидрофильным полимером. При этом, с точки зрения повышения гидрофильности и биосовместимости требуется высокая степень заполнения.

Благодаря высокой концентрации гидрофильного полимера, в частности, поливинилпирролидона, на поверхности, вступающей в контакт с обрабатываемой кровью, поверхность гидрофобного полимера, в частности, полисульфона, экранируется и не вступает в контакт с клетками крови или белками плазмы. Нанесение покрытия, по меньшей мере, на одну поверхность полуволоконной мембраны, контактирующую с кровью, имеет преимущество, заключающееся в том, что при небольшом количестве гидрофильного полимера, в частности, поливинилпирролидона, уже возможно получение эффективного слоя, который при наличии нерастворимого в воде антиоксиданта в прядильной массе может быть закреплен на поверхности полуволоконной мембраны. Таким образом, обеспечивается особенно рентабельный способ изготовления полуволоконной мембраны с улучшенной биосовместимостью, так как для достижения эффекта биосовместимости могут быть использованы лишь небольшие количества нерастворимого в воде антиоксиданта, в частности, жирорастворимого витамина, и гидрофильного полимера, в частности, поливинилпирролидона.

Кроме того, соответствующая изобретению полуволоконная мембрана в ходе испытания по элюированию, проводимого согласно "Методу оценки элюирования поливинилпирролидона", демонстрирует величину элюирования поливинилпирролидона после хранения в течение 30 дней при 80°C и относительной влажности воздуха <5% менее  $4000 \cdot 10^{-7}$  мг на элементарное волокно, в частности, после 60 дней в аналогичных условиях хранения - элюирование менее  $5000 \cdot 10^{-7}$  мг на элементарное волокно. Предпочтительно, элюирование поливинилпирролидона после хранения в течение 30 дней при 80°C и относительной влажности воздуха <5% составляет менее  $2000 \cdot 10^{-7}$  мг на элементарное волокно, в частности, после 60 дней в аналогичных условиях хранения - элюирование менее  $3000 \cdot 10^{-7}$  мг на элементарное волокно.

Под "элюированием поливинилпирролидона" в данной связи понимается вымывание поливинилпирролидона из полуволоконной мембраны потоком контактной жидкости. Например, поливинилпирролидон, благодаря своей гидрофильности, может экстрагироваться и смываться из материала мембраны или с поверхности полуволоконной мембраны водными жидкостями, например, кровью. Согласно одному из методов испытания на элюирование, на поверхность полуволоконных мембран, снабженную покрытием из поливинилпирролидона, подают поток экстрагента, в частности, воды. Элюированную из

половолоконной мембраны часть поливинилпирролидона можно оценить на основании концентрации поливинилпирролидона в экстракте.

Элюирование поливинилпирролидона из соответствующей изобретению половолоконной мембраны меньше, чем элюирование, измеренное для половолоконной мембраны, материал которой состоит из полисульфона и поливинилпирролидона, но без добавления жирорастворимого витамина, и не имеет дополнительного покрытия из поливинилпирролидона. Таким образом, имеется преимущество, заключающееся в том, что гидрофильность поверхности половолоконной мембраны, в частности, внутренней поверхности половолоконной мембраны, может быть увеличена благодаря покрытию из поливинилпирролидона, однако, одновременно может быть уменьшено элюирование по сравнению с сопоставимыми половолоконными мембранами. В частности, это является преимуществом с медицинской точки зрения, так как во время экстракорпоральной обработки крови меньше поливинилпирролидона элюируется из половолоконной мембраны и накапливается в организме человека. Попадание поливинилпирролидона в организм человека считается особенно опасным потому, что поливинилпирролидон, начиная с некоторого молекулярного веса, не подвергается метаболизму в теле человека и лишь относительно выводится почками.

В другом варианте осуществления соответствующей изобретению половолоконной мембраны общее содержание гидрофильного полимера, в частности, поливинилпирролидона, имеющегося в половолоконной мембране, составляет от 3 до 5 вес.%, в частности, более 3 вес.%, в частности, более 3,5 вес.%, в частности, менее 5 вес.%, в частности, менее 4,5 вес.%. При таком составе возможно получение сбалансированного профиля свойств, включающего механическую стойкость, надлежащую пористость и достаточную гидрофильность.

Согласно одному из вариантов осуществления, соответствующая изобретению половолоконная мембрана характеризуется наличием на поверхности внутреннего канала PVP с большим средневесовым молекулярным весом ( $M_w$ ), чем PVP в объеме мембраны. Было обнаружено, что следует стремиться к меньшему молекулярному весу PVP в объеме мембраны, так как в подобных композициях возможно высокое содержание PVP, следовательно, в объеме они более гидрофильны. Одновременно обнаруживается, что особенно высокий молекулярный вес PVP на поверхности внутреннего канала мембраны обеспечивает высокую степень покрытия и, следовательно, значительно оптимизированную гидрофильность поверхности. Подобные мембраны характеризуются особенно высоким уровнем биосовместимости и уменьшенным элюированием PVP после испытания на старение.

Согласно другому варианту осуществления, половолоконная мембрана характеризуется средневесовым молекулярным весом ( $M_w$ ) PVP на поверхности внутреннего канала, который больше 1000000 г/моль, например, составляет 1005000 г/моль или 1100000 г/моль, в частности, больше 2000000 г/моль, предпочтительно, больше 1000000 г/моль и до 3000000 г/моль, еще более предпочтительно, больше 2000000 г/моль и до 3000000 г/моль. Было обнаружено, что является предпочтительным средневесовой молекулярный вес PVP в объеме мембраны менее 1000000 г/моль, например, 995000 г/моль или 900000 г/моль, предпочтительно, 500000 г/моль и до менее, чем 1000000 г/моль. Предпочтительно, отношение средневесового молекулярного веса PVP в коагуляторе к средневесовому молекулярному весу PVP в прядильной массе составляет, по меньшей мере, 1,2, предпочтительно, по меньшей мере, 2, более предпочтительно, от 1,2 до 3, еще более предпочтительно, от 2 до 3, поскольку в подобных композициях возможно высокое содержание PVP, следовательно, в объеме они более гидрофильны. Одновременно обнаруживается, что особенно высокий молекулярный вес PVP на поверхности внутреннего канала мембраны обеспечивает высокую степень покрытия и, следовательно, значительно оптимизированную гидрофильность поверхности. Подобные мембраны характеризуются особенно высоким уровнем биосовместимости и уменьшенным элюированием PVP после испытания на старение.

Другая соответствующая изобретению половолоконная мембрана характеризуется тем, что отношение коэффициента фильтрации альбумина, измеренного через 5 мин, к коэффициенту фильтрации, измеренному через 30 мин, согласно методу "Оценка коэффициента фильтрации альбумина плазмы" настоящего описания, составляет менее 7, в частности, менее 5.

Другая соответствующая изобретению половолоконная мембрана характеризуется тем, что отношение коэффициента фильтрации альбумина, измеренного через 5 мин, к коэффициенту фильтрации, измеренному через 10 мин, согласно методу "Оценка коэффициента фильтрации альбумина плазмы" настоящего описания, составляет менее 3, в частности, менее 2.

Мембрану, предназначенную для осуществления диализа, путем оптимизации параметров изготовления обычно приводят в соответствие с требуемым для терапевтического воздействия коэффициентом фильтрации, который измеряют в ходе приводимого в настоящем описании испытания через 30 мин. После этого момента времени устанавливается равновесный коэффициент фильтрации, который затем, в течение времени диализа, равного 4 часа или более, остается постоянным. В начале проводимого испытания, а также в начале диализа, мембрана наполняется компонентами крови, в частности, белками, поэтому коэффициент фильтрации в начале уменьшается. Когда наполнение усиливается, явственно обнаруживается спад коэффициента фильтрации, и мембрана представляется как более "открытая". Из-за этого в первые минуты диализа потеря альбумина увеличивается. Соответствующие изобретению мембраны

характеризуются меньшим спадом коэффициента фильтрации в начале испытания или в начале диализа и, следовательно, меньшей потерей альбумина, что желательно с терапевтической точки зрения.

Другая соответствующая изобретению полволоконная мембрана образована материалом мембраны, включающим гидрофобный и гидрофильный полимер, и отличается потерей тромбоцитов, измеренной согласно методу "Оценка "Platelet Loss" (абсолютный метод)", менее 50%, предпочтительно, менее 30%, особенно предпочтительно, менее 20%. Потеря тромбоцитов возникает из-за адсорбции на поверхности внутреннего канала мембраны, что ведет к негативным последствиям для крови пациента и, одновременно, к уменьшению доступного поперечного сечения внутреннего канала, что, при известных обстоятельствах, может вызывать повышенное падение давления на стороне крови во время диализа. При увеличении потери тромбоцитов отдельные волокна могут полностью закупориваться, а производительность фильтра - снижаться. В ходе терапии этому эффекту необходимо противодействовать путем добавления гепарина и, благодаря уменьшению потери тромбоцитов, при использовании соответствующих изобретению фильтров возможно уменьшение добавления гепарина, по меньшей мере, у некоторых пациентов.

#### Описание изобретения на примерах

Далее изобретение описано на основании методов измерения и примеров осуществления, но ими не ограничивается.

Метод оценки элюирования поливинилпирролидона.

В отношении полволоконных мембранных фильтров провели исследование доли элюируемого поливинилпирролидона. Для этого полволоконные мембранные фильтры промывали экстрагентом с заданной температурой в течение заданного времени. Затем исследовали содержание поливинилпирролидона в экстракте. Для этого полволоконные мембранные фильтры монтировали в соответствии со следующим регламентом:

Использовали полволоконный мембранный фильтр (диализатор) с 10752 полволоконными мембранами со внутренним диаметром 185 мкм и толщиной стенки 35 мкм. Внутренний диаметр корпуса фильтра составлял 34 мм. Значимая для измерения элюирования длина полволоконных мембран составляла 258 мм. На концах полволоконные мембраны были закреплены в полволоконном мембранном фильтре заливочной массой так, что образовалось первое пространство, охватывающее внутреннее пространство полволоконных мембран ("пространство крови"), и второе пространство ("пространство диализата"), охватывающее пространство между полволоконными мембранами. В качестве заливочной массы использовали полиуретан производства Elastogran (полиол С6947 и изоцианат 13620). Высота заливочной массы на каждом конце пучка составляла 22 мм. В качестве экстрагента использовали воду. 1000 мл деионизированной воды с температурой 37°C пропускали сквозь первое пространство полволоконного мембранного фильтра, охватывающего внутреннее пространство полволоконных мембран, через два соединительных элемента полволоконного мембранного фильтра. Два других соединительных элемента полволоконного мембранного фильтра были закрыты. Процесс промывки проводили в режиме рециркуляции. Для этого подготовили водяную баню с температурой 37°C. При помощи насоса в полволоконный мембранный модуль через первый соединительный элемент подавали подогретую воду. Она проходила через первое пространство полволоконного мембранного модуля, после чего воду отводили из полволоконного мембранного модуля через второй соединительный элемент и возвращали в водяную баню. Промывку в режиме рециркуляции проводили в течение 5 ч с расходом 200 мл/мин.

Элюируемый этим методом поливинилпирролидон концентрировался в водяной бане. Концентрацию поливинилпирролидона в водяной бане определяли фотометрически. Для фотометрического анализа использовали цветную реакцию (оранжевый/коричневый) поливинилпирролидона с йодом/йодидом калия в слабокислом растворе (спектрофотометрический анализ по Müller или Breinlich).

Для выполнения анализа соединяли 10 мл экстракта, 5,0 мл раствора лимонной кислоты и 2,0 мл раствора KI<sub>3</sub>, перемешивали и на 10 мин оставляли при комнатной температуре для прохождения реакции. Затем измеряли светопоглощение исследуемого раствора при 470 нм. Величину концентрации определяли при помощи ранее проведенной калибровки на основании измеренного светопоглощения. Для калибровки применяли PVP типа K81/86.

Дополнительно проводили оценку элюирования PVP после ускоренного старения. Для этого диализатор выдерживали в сушильном шкафу при 80°C и относительной влажности воздуха <5% в течение 30, 60 и 120 дней, соответственно. После этого проводили оценку элюирования PVP. Экстрагированное количество PVP относили на элементарное волокно; в качестве величины, полученной описанным методом, соответственно, приводится количество в 10<sup>-7</sup> мг на элементарное волокно.

Метод оценки "Platelet Loss" и активации комплемента (сравнительный метод).

Для оценки потери тромбоцитов ("Platelet Loss") и активации комплемента, у здоровых доноров, не принимающих медикаменты, которые могут влиять на коагуляцию крови или свойства тромбоцитов, иглой 17G (1,5 мм) отбирали 450 мл цельной человеческой крови. В мешок для крови помещали 750 IU (международных единиц) гепарина, разведенного в 50 мл физиологического раствора поваренной соли так, что концентрация гепарина составляла 1,5 IU на мл смеси из крови и физиологического раствора. В течение 30 мин с момента получения донорской крови начинали процедуру оценки потери тромбоцитов.

С целью оценки потери тромбоцитов для испытываемых полволоконных мембран смонтировали устройство (1) согласно схематичному изображению, представленному на фиг. 1. Устройство включает диализатор (2) описанной выше конструкции с размещенными в нем подлежащими испытанию полволоконными мембранами. Кроме этого, устройство включает систему (3) шлангов, шланговый насос (4), место для отбора проб крови (5), резервуар (6) для крови, датчик (7) давления на впуске (8) для крови диализатора (2) и датчик (9) давления на выпуске (10) для крови диализатора (2). Для проведения оценки использовали 200 мл крови с добавкой гепарина, как описано выше. Кровь по системе (3) шлангов (материал: PVC, производитель Fresenius Medical Care, Германия) пропускали через диализатор (2) при помощи шлангового насоса (4) (производитель Fresenius Medical Care, Германия) устройства (1). Для каждого измерения использовали новую систему шлангов. Все устройство (1) перед измерением промывали 30 мин 0,9%-ным (вес./об.) физиологическим раствором. Для заполнения устройства кровью промывочный раствор при небольшом числе оборотов насоса вытесняли кровью, вводимой в устройство, и отводили, после чего заполняли устройство чистой кровью. Количество крови для заполнения составляло 200 мл. Отведенный раствор выбрасывали.

Для исключения ультрафильтрации во время эксперимента, в диализатор на сторону диализата сначала подавали 0,9%-ный физиологический раствор через впуски (11, 12), которые затем закрывали. Испытания с целью оценки потери тромбоцитов проводили при 37°C, например, в термостате (производства Memmert, Германия) в течение 180 мин, при этом, для осуществления измерения через 30, 60, 120 и 180 мин отбирали пробы в месте (5) для отбора проб крови. Измеряли давление на впуске (8) для крови и на выпуске (10) для крови, чтобы обеспечить неизменные условия испытания. В случае существенного изменения давления измерения должны быть отклонены. Кровь прокачивали через устройство насосом с объемным расходом 200 мл/мин.

Оценку гемосовместимости проводили на основе параметра активации комплемента (C5a) и на основе потери тромбоцитов. Потерю тромбоцитов оценивали путем трехкратного измерения при помощи гематологического анализатора (K4500 Sysmex, Norderstedt, Германия).

Активацию комплемента оценивали путем двукратного измерения при помощи ELISA-Test-Kits (EIA-3327) производства DRG Instruments, Marburg, Германия. В качестве параметра измерения использовали фактор C5a, возникающий в результате протеолитической активности фактора C5a. Наряду с фактором C5a при этом возникает дополнительный фрагмент, который обозначают как фактор C5a.

Обработку полученных результатов измерения параметра активации комплемента и потери тромбоцитов проводили в соответствии с публикацией "Score Model for the Evaluation of Dialysis Membrane Hemocompatibility", Erlenkötter et al., Artificial Organs 32(12):962-998, 2008 согласно формуле 1 (активация комплемента) и 2 (потеря тромбоцитов). Для оценки потери тромбоцитов время измерения, в каждом случае, составляло первые 60 мин всего испытания. Для формулы 2 справедливы следующие условия:

$$I_{PLT} = \frac{\int_{t_1}^{t_2} \Delta C_{PLT}(t) dt}{T_{II}} \quad \text{формула (2)}$$

$I_{PLT}$  = средняя потеря тромбоцитов (%),  $t_1 = 0$  мин,  $t_2 = 60$  мин,  $\Delta C_{PLT}$  = концентрация тромбоцитов,  $T_{II} = 60$  мин.

При проведении измерений в каждом случае вторую половину донорской крови использовали в другом фильтре (FX60 производства Fresenius Medical Care, Германия), эталонном, и результаты измерения оценивали относительно (в %) этого фильтра сравнения. Таким образом, можно математически компенсировать многочисленные естественные колебания реакции крови различных доноров. В примерах и сравнительных примерах использовали одинаковую дозировку исходных материалов.

Метод оценки "Platelet Loss" (абсолютный метод).

Измерение проводили аналогично сравнительному методу оценки "Platelet Loss", однако, полученные результаты измерения использовали в абсолютном виде, а не сопоставляли с параметрами фильтра FX60. Также изменили конструкцию испытываемого фильтра: используемая мембрана имела внутренний диаметр 210 мкм и толщину стенки 40 мкм, мембрана была образована пучком из 10752 волокон, помещенных в корпус фильтра внутренним диаметром 38,4 мм. Заливку фильтра выполнили аналогичным описанному выше образом, так что в распоряжении имелась такая же эффективная длина волокна. Затем данный фильтр аналогично описанному выше заполнили кровью и провели определение параметра потери тромбоцитов, но без сопоставления с эталонным фильтром.

Метод измерения для оценки дзета-потенциала.

Для оценки дзета-потенциала исследуемых полволоконных мембран использовали полволоконный мембранный фильтр (диализатор) с 10752 полволоконными мембранами, имеющими внутренний диаметр 185 мкм и толщину стенки 35 мкм. Внутренний диаметр корпуса фильтра составлял 34 мм. Значимая для проведения измерения длина полволоконных мембран составляла 258 мм. Заливка полволоконных мембран на концах полволоконного мембранного фильтра была выполнена так, что образовалось первое пространство, охватывающее внутренне пространство полволоконных мембран, и второе

пространство, охватывающее пространство между полволоконными мембранами. В качестве заливочной массы использовали полиуретан производства Elastogran (полиол С6947) и изоцианат 13620. Высота заливочной массы на каждом конце пучка составляла 22 мм. Для измерения использовали устройство, показанное на фиг. 2/2а. Полволоконный мембранный фильтр (1) снабжен впусками (2, 2а, 3, 3а) текучей среды в первое и второе пространство полволоконного мембранного фильтра (1), соответственно. Впуски текучей среды первого пространства полволоконного мембранного фильтра (1) снабжены одним Ag/AgCl-электродом (4, 4а) и одним отверстием для измерения давления (5, 5а), каждый, как показано на фиг. 2а. Впуски (3, 3а) текучей среды второго пространства полволоконного мембранного фильтра (1) были плотно закрыты, чтобы второе пространство полволоконного мембранного фильтра (1) оставалось незаполненным. Таким образом, между двумя электродами при помощи вольтметра (6) фиксировали разность потенциалов  $\Delta E_z$  (мВ). Между отверстиями для измерения давления (5, 5а) при помощи манометра (7) фиксировали перепад давления  $\Delta P$  (Н/м<sup>2</sup>). Испытательная текучая среда состояла из 1 мМ раствора KCl в воде с рН 7,4 и находилась в резервуаре (8), помещенном, примерно, на 1000 мм выше фильтра. Установление величины рН проводили согласно следующей методике: к 100 л раствора KCl добавляли 50 мг K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. В открытом резервуаре раствор перемешивали до тех пор, пока величина рН не достигала 7,4. После этого резервуар плотно закрывали. Измерение проводили при температуре 23°C ±2°C.

Для измерения дзета-потенциала испытательную жидкость подавали через первый выпуск (2) текучей среды в первое пространство полволоконного мембранного фильтра, охватывающее внутреннее пространство полволоконных мембран, и выводили из диализатора через второй выпуск (2а) текучей среды полволоконного мембранного фильтра, соединенный со внутренним пространством полволоконных мембран. В этой установке полволоконный мембранный фильтр сначала промывали 10 мин испытательной жидкостью, пока не устанавливалась постоянная величина, при необходимости, промывали еще 5 мин. Одновременно при помощи манометра и мультиметра фиксировали перепад давления и разность потенциалов, на основании чего рассчитывали дзета-потенциал. Для повышения точности измерения предусматривалось, что после получения измеряемого значения оба 4-ходовых клапана должны быть переключены таким образом, чтобы поток испытательной жидкости во внутреннем пространстве полволоконных мембран изменился на обратный. Значение дзета-потенциала затем получали на основании средней величины измерений в обоих направлениях потока. Расчет дзета-потенциала проводили в соответствии со следующим уравнением:

$$\zeta = \frac{\eta \cdot \Lambda_0 \cdot d \cdot E_z}{\epsilon_0 \cdot \epsilon_r \cdot d \cdot \Delta P}$$

где  $\zeta$ —дзета-потенциал (мВ);

$\eta$ —вязкость раствора (0,001 Нс/м<sup>2</sup>);

$\Lambda_0$ —электропроводность раствора (А/(В\*м));

$\epsilon_0$ —диэлектрическая проницаемость вакуума (8,85\*10<sup>-12</sup> А\*s/(В\*м));

$\epsilon_r$ —относительная диэлектрическая проницаемость раствора (80);

$E_z$ —потенциал потока (мВ);

$\Delta P$ —перепад давления (Н/м<sup>2</sup>).

Метод измерения краевого угла  $\theta$ .

Краевой угол для полволоконной мембраны измеряли капиллярным методом, при этом, полволоконная мембрана выполняла роль капилляра. Полволоконную мембрану натягивали в измерительном стенде. Расположенную на дне измерительного стенда ванну заполняли деионизированной водой, окрашенной 0,25 мг/мл метиленового синего. Полволоконную мембрану, на которой перед этим при помощи бритвы сделали свежий срез поперек продольного протяжения, погружали в раствор и измеряли высоту  $h$  капиллярного подъема, представлявшую собой высоту окрашенного раствора в полволоконной мембране над уровнем испытательной жидкости в ванне. Для каждого измерения использовали новую полволоконную мембрану. Внутренний радиус  $r$  каждой полволоконной мембраны устанавливали при помощи светового микроскопа на срезе.

Для расчета краевого угла может быть использовано уравнение Юнга-Лапласа для капиллярного давления:

$$pgh = (2\gamma \cos\theta)/r$$

Это уравнение для оценки краевого угла при данном внутреннем радиусе, высоте капиллярного подъема и известных константах может выглядеть следующим образом:

$$\text{Arcos}(pghr/2\gamma) = \theta$$

при этом,

$\rho$ —удельный вес воды при 25°C, 0,997 кг/м<sup>3</sup>;

$g$ —ускорение свободного падения, 9,8 м/с<sup>2</sup>;

$h$ —высота капиллярного подъема, м;

$\gamma$ —поверхностное натяжение воды при комнатной температуре, 0,0728 Н/м;

$r$  – радиус капилляра;

$\theta$  – подлежащий определению краевой угол.

Краевой угол устанавливали как среднюю величину для 12 измерений.

Метод измерения для оценки содержания поливинилпирролидона в полволоконной мембране.

Оценку содержания PVP в полволоконной мембране проводили методом ИК спектроскопии. Для этого образец полволоконной мембраны сначала сушили 2 часа в сушильном шкафу при 105°C. Затем 1 г полволоконной мембраны растворяли в дихлорметане. Кроме этого, готовили калибровочные стандарты с использованием высушенного PVP, который также растворяли в дихлорметане. При этом, диапазон концентрации PVP в полном волокне охватывал, примерно, от 1% до 10%. Каждый раствор помещали в кювету слоем толщиной 0,2 мм. Для анализа использовали полосу поглощения колебаний связи C-O-карбонил.

Метод измерения для оценки содержания поливинилпирролидона в близлежащем к поверхности слое (XPS).

Содержание поливинилпирролидона в близлежащем к поверхности слое измеряли методом рентгеноэлектронной спектроскопии (XPS или ESCA). При помощи этого метода может быть определено содержание поливинилпирролидона в слое, примерно, 5-10 нм. Слой, анализируемый методом XPS, далее именуется "близлежащий к поверхности слой". Он определяется условиями измерения.

Половолоконную мембрану рассекали при помощи скальпеля или другого острого ножа так, чтобы освобождалась внутренняя поверхность и, следовательно, селективный слой полволоконной мембраны. Этот образец закрепляли на пластине для образцов и помещали в пространство для образцов. Условия измерения устанавливали следующими:

Устройство: Thermo VG Scientific, тип K-Alpha,

Возбуждающее излучение: монохроматическое рентгеновское излучение, Al K $\alpha$ , 75 Вт,

Диаметр образца: 200 мкм,

Подводимая энергия: 30 эВ,

Угол между источником и анализатором: 54°,

Спектральная развертка для сигнала Ag3d: 0,48 эВ,

Прикладываемое разрежение: 10<sup>-8</sup> мбар,

Заряд компенсировали при помощи считывающего электронного прожектора.

Содержание PVP в близлежащем к поверхности слое устанавливали при помощи измеренных величин в % атом, азота (N) и серы (S) по следующему уравнению:

Содержание PVP [% мас.] = 100 \* (N\*111) / (N\*111 + S\*442)

Это уравнение справедливо при использовании полисульфона на основе бисфенола А, для полиэфирсульфона следует применять следующее уравнение:

Содержание PVP [% мас.] = 100 \* (N\*111) / (N\*111 + S\*232).

Для других полисульфонов необходимо установить соответствующий сере молекулярный вес мономерного звена и учитывать для сополимеров долю серосодержащих мономеров в сополимере.

В каждом случае проводили оценку 3 полволоконных мембран и вычисляли среднее значение для этих измерений.

Метод измерения для оценки соотношения высоты пиков CNO<sup>-</sup> и SO<sub>2</sub><sup>-</sup> в близлежащем к поверхности слое посредством TOF-SIMS.

Состав поверхностного слоя определяли методом масс-спектроскопии вторичных ионов. В качестве детектора ионов использовали времяпролетный масс-спектрометр (time-of-flight, TOF). Образец готовили так же, как для исследования близлежащего к поверхности слоя, и вводили в камеру для образцов. Для измерений использовали модель TOF-SIMS IV производства ION-TOF (Münster, Германия). Измерения проводились компанией nanoAnalytices (Münster, Германия). Метод измерения позволяет установить химический состав поверхностного слоя образца, представленного первым монослоем или первыми 1-3 монослоями поверхности. Основные параметры измерения были следующими:

Разрешающая способность по массе: м/дм > 8000

Диапазон массовых чисел < 3000 m/z (масса/заряд)

Расстояние между образцом и источником: 2 мм

Первичные ионы: Bi<sup>+</sup>, ускоряющее напряжение 30 кВ

Дополнительное ускорение: 30 кВ

Полярность вторичных ионов: отрицательная и положительная

Доза первичных ионов: 2,65\*10<sup>8</sup> ионов на одно измерение

Величина исследуемой поверхности: 10000 мкм<sup>2</sup> (100×100 мкм)

Прикладываемое разрежение: 10<sup>-8</sup> мбар

Ширина импульса: 10 нс (несгруппированный); 0,5 нс (сгруппированный)

Группирование: да (измерение с высоким разрешением)

Нейтрализация заряда: да

При выборе параметра измерения следили за тем, чтобы высота пика ионов CNO<sup>-</sup> составляла от 0,1

до  $2 \cdot 10^5$  импульсов на канал.

Для обработки результатов привлекали спектр анионов, при этом, для каждого образца определяли количество ионов  $\text{CNO}^-$  с массой 42 и  $\text{SO}_2^-$  с массой 64. При этом,  $\text{CNO}^-$  отражали сигнал PVP,  $\text{SO}_2^-$  отражали сигнал полисульфона. Спектр анионов представляли графически и измеряли высоту  $N$  пиков, отражающих соответствующие массы. Величины высоты  $N$  пиков затем соотносили друг с другом; полученная величина представляет собой параметр измерения для оценки отношения PVP к полисульфону.

Соотношение высоты пиков в поверхностном слое = Высота  $N$  пика ( $\text{CNO}$ )/Высота  $N$  пика ( $\text{SO}_2$ )

Измерение проводили для 3 мембран и вычисляли среднюю величину.

Метод измерения для оценки коэффициента фильтрации альбумина плазмы.

Оценку коэффициента фильтрации альбумина полволоконной мембраной проводили, следуя DIN EN ISO 8637:2014, на полностью смонтированном полволоконном мембранном фильтре. Для этого использовали фильтр с 10752 полволоконными мембранами с внутренним диаметром 185 мкм и толщиной стенки 35 мкм. Активная длина полволоконных мембран составляла 235 мм. Под активной длиной полволоконной мембраны понимается длина полволоконной мембраны без заливочной массы, которая имеется в распоряжении для оценки свойств проницаемости, таких как коэффициент фильтрации, клиренс и коэффициент ультрафильтрации. Внутренний диаметр полволоконного мембранного фильтра составлял в середине 34 мм. В остальном полволоконный мембранный фильтр имел конструкцию, описанную в разделе "Метод измерения дзета-потенциала". Для измерения коэффициента фильтрации применяли плазму крови человека в соответствии с DIN EN ISO 8637:2014. Он также именуется "коэффициент фильтрации плазмы" альбумина. Раствор плазмы посредством впуска текучей среды пропускали через первое пространство полволоконного мембранного фильтра, охватывающее внутреннее пространство полволоконных мембран, потоком 500 мл/мин. Во второе пространство полволоконного мембранного фильтра через впуск для текучей среды противотоком подавали чистую воду потоком 100 мл/мин. Через 5, 10 и 30 мин определяли концентрацию альбумина у первого и второго впуска для текучей среды первого пространства полволоконного мембранного фильтра и на стороне фильтрата, на основании чего согласно стандарту получали коэффициент фильтрации. В качестве измерительного прибора использовали модель Cobas Integra 400 plus производства Roche Diagnostics GmbH, Mannheim. Измерение проводили в соответствии с тестом ALBT2 применительно к моче.

Пример 1: Производство соответствующей изобретению полволоконной мембраны

Прядильный раствор, состоящий из 16 вес. частей полисульфона (P3500 производства Solvay), 4,3 вес. части поливинилпирролидона (K81/86 производства Ashland) и 79,7 вес. части DMAc, при перемешивании, дегазации и с нагреванием до  $60^\circ\text{C}$  превратили в гомогенную прядильную массу. Затем в прядильную массу добавили  $\alpha$ -токоферол (производства Sigma Aldrich) так, что доля  $\alpha$ -токоферола в прядильной массе составляла 0,01 вес.%. Для получения коагулятора смешали 35 вес.% DMAc и 65 вес.% воды и добавили поливинилпирролидон (K81/86 производства Ashland) так, что доля поливинилпирролидона составила 1 г на кг (1000 частей на миллион) коагулятора. Прядильную массу при помощи шелевой фильеры с центральным каналом для подачи коагулятора преобразовали в пряденую нить с диаметром внутреннего канала 185 мкм и толщиной стенки 35 мкм. Коагулятор вводили во внутреннее пространство полой пряденой нити. Температура шелевой фильеры составляла  $70^\circ\text{C}$ . Пряденую нить проводили через осадительную щель, атмосфера в которой характеризуется относительной влажностью 100%. Высота осадительной щели составляла 200 мм, время прохождения через осадительную щель установили равным 0,4 с. Затем пряденую нить направляли в осадительную ванну, состоящую из воды с температурой  $80^\circ\text{C}$ , где в результате осаждения образовывалась полволоконная мембрана. Затем полволоконную мембрану направляли в промывные ванны с температурой от  $75^\circ\text{C}$  до  $90^\circ\text{C}$ . После этого полволоконную мембрану подвергали процессу сушки при температуре от  $100^\circ\text{C}$  до  $150^\circ\text{C}$ . Затем полученную полволоконную мембрану при помощи мотальной машины преобразовывали в свод нитей. Из смотанного свода нитей изготавливали пучок полволоконных мембран.

Затем пучки полволоконных мембран известным способом применяли для производства полволоконных мембранных фильтров. Полволоконный мембранный фильтр стерилизовали способом стерилизации паром, описанным в заявке на патент DE 102016224527.5. С этим стерилизованным полволоконным мембранным фильтром проводили испытания в соответствии с методами оценки дзета-потенциала, активации комплемента и потери тромбоцитов. Результаты отдельных испытаний полволоконных мембран, изготовленных в соответствии с примером 1, представлены в табл. 1.

Пример 2: Производство соответствующей изобретению полволоконной мембраны

Для производства соответствующей изобретению полволоконной мембраны и фильтра были выбраны такие же исходные условия, как и в примере 1, за исключением того, что доля поливинилпирролидона в коагуляторе составляла 1,5 г на кг (1500 частей на миллион) коагулятора. С этим стерилизованным полволоконным мембранным фильтром проводили испытания в соответствии с методами оценки дзета-потенциала, активации комплемента и потери тромбоцитов. Кроме этого, стерилизованный полволоконный мембранный фильтр подвергли ускоренному старению при  $80^\circ\text{C}$  в течение 30 или 60 дней в соответствии с "Методом измерения для оценки элюирования поливинилпирролидона". После соответствующего состаривания провели оценку элюирования PVP. Для измерения краевого угла, содержания

PVP в половолоконной мембране, содержания поливинилпирролидона в близлежащем к поверхности слое и соотношения высоты пиков  $\text{CNO}^-$  и  $\text{SO}_2^-$  в поверхностном слое посредством TOF-SIMS, соответствующие половолоконные мембранные фильтры открывали, мембраны вынимали и использовали для испытаний. Результаты отдельных испытаний половолоконных мембран, изготовленных в соответствии с примером 2, представлены в табл. 1. Дополнительно определяли коэффициент фильтрации альбумина через 5 мин, 10 мин и 30 мин. Данные представлены в табл. 2. Кроме этого, в соответствии с приведенной выше методикой изготовили мембрану с диаметром внутреннего канала 210 мкм и толщиной стенки 40 мкм, которую использовали для определения потери тромбоцитов согласно абсолютному методу.

Пример 3: Производство соответствующей изобретению половолоконной мембраны

Для производства соответствующей изобретению половолоконной мембраны и соответствующего фильтра были выбраны такие же исходные условия, как и в примере 1, за исключением того, что доля поливинилпирролидона в коагуляторе составляла 2500 вес. частей на миллион. С этим стерилизованным половолоконным мембранным фильтром проводили испытания в соответствии с методами оценки дзета-потенциала, активации комплемента и потери тромбоцитов. Результаты отдельных испытаний половолоконных мембран, изготовленных в соответствии с примером 3, представлены в табл. 1.

Пример 4: Производство соответствующей изобретению половолоконной мембраны

Для производства соответствующей изобретению половолоконной мембраны и соответствующего фильтра были выбраны такие же исходные условия, как и в примере 1, за исключением того, что доля поливинилпирролидона в коагуляторе составляла 3000 вес. частей на миллион, и концентрация  $\alpha$ -токоферола (вит. Е) в прядильной массе составляла 0,05% (вес./вес.). С этим стерилизованным половолоконным мембранным фильтром проводили испытания в соответствии с методами оценки дзета-потенциала, активации комплемента и потери тромбоцитов. Кроме этого, стерилизованный половолоконный мембранный фильтр подвергли ускоренному старению при 80°C в течение 30 или 60 дней в соответствии с "Методом измерения для оценки элюирования поливинилпирролидона". После соответствующего состаривания провели оценку элюирования PVP. Результаты отдельных испытаний половолоконных мембран, изготовленных в соответствии с примером 4, представлены в табл. 1.

Пример 5: Производство соответствующей изобретению половолоконной мембраны

Для производства соответствующей изобретению половолоконной мембраны и фильтра были выбраны такие же исходные условия, как и в примере 1, за исключением того, что доля поливинилпирролидона в коагуляторе составляла 1,5 г на кг (1500 частей на миллион) коагулятора, при этом, в коагуляторе использовали PVP типа K90. В прядильной массе использовали PVP типа K81/86. Со стерилизованным половолоконным мембранным фильтром проводили испытания в соответствии с методами оценки дзета-потенциала. Для измерения краевого угла, содержания поливинилпирролидона в близлежащем к поверхности слое и соотношения высоты пиков  $\text{CNO}^-$  и  $\text{SO}_2^-$  в поверхностном слое посредством TOF-SIMS, соответствующие половолоконные мембранные фильтры открывали, мембраны вынимали и использовали для испытаний. Результаты отдельных испытаний половолоконных мембран, изготовленных в соответствии с примером 5, представлены в табл. 1. Мембраны, соответствующие этому примеру, характеризовались особенно высоким содержанием PVP на поверхности внутреннего канала, в частности, по сравнению с примером 2 осуществлению изобретения. Дополнительно определяли коэффициент фильтрации альбумина через 5 мин, 10 мин и 30 мин. Данные представлены в табл. 2.

Пример 6: Производство соответствующей изобретению половолоконной мембраны

Для производства соответствующей изобретению половолоконной мембраны и фильтра были выбраны такие же исходные условия, как и в примере 1, за исключением того, что доля поливинилпирролидона в коагуляторе составляла 1,5 г на кг (2000 частей на миллион) коагулятора, при этом, в коагуляторе использовали PVP типа K90. В прядильной массе использовали PVP типа K81/86. Со стерилизованным половолоконным мембранным фильтром проводили испытания в соответствии с методами оценки дзета-потенциала. Для измерения краевого угла, содержания поливинилпирролидона в близлежащем к поверхности слое и соотношения высоты пиков  $\text{CNO}^-$  и  $\text{SO}_2^-$  в поверхностном слое посредством TOF-SIMS, соответствующие половолоконные мембранные фильтры открывали, мембраны вынимали и использовали для испытаний. Результаты отдельных испытаний половолоконных мембран, изготовленных в соответствии с примером 6, представлены в табл. 1. Мембраны, соответствующие этому примеру, характеризовались особенно высоким содержанием PVP на поверхности внутреннего канала.

Пример 7: Производство соответствующей изобретению половолоконной мембраны

Для производства соответствующей изобретению половолоконной мембраны и фильтра были выбраны такие же исходные условия, как и в примере 1, за исключением того, что доля поливинилпирролидона в коагуляторе составляла 1,5 г на кг (1000 частей на миллион) коагулятора, при этом, в коагуляторе использовали PVP типа K90. В прядильной массе использовали PVP типа K81/86. Со стерилизованным половолоконным мембранным фильтром проводили испытания в соответствии с методами оценки дзета-потенциала. Для измерения краевого угла, содержания поливинилпирролидона в близлежащем к поверхности слое и соотношения высоты пиков  $\text{CNO}^-$  и  $\text{SO}_2^-$  в поверхностном слое посредством TOF-SIMS, соответствующие половолоконные мембранные фильтры открывали, мембраны вынимали и использовали для испытаний. Результаты отдельных испытаний половолоконных мембран, изготовленных

в соответствии с примером 7, представлены в табл. 1.

Сравнительный пример 1: Производство сравнительной полуволоконной мембраны

Для производства сравнительной полуволоконной мембраны и соответствующего фильтра были выбраны такие же исходные условия, как и в примере 1, за исключением того, что доля поливинилпирролидона в коагуляторе составляла 1,5 г/кг коагулятора (1500 вес. частей на миллион), содержание  $\alpha$ -токоферола в прядильной массе составляло 0,00%. Со стерилизованным полуволоконным мембранным фильтром проводили испытания в соответствии с методами оценки активации комплемента и потери тромбоцитов. Кроме этого, стерилизованный полуволоконный мембранный фильтр подвергли ускоренному старению при 80°C в течение 30 или 60 дней в соответствии с "Методом измерения для оценки элюирования поливинилпирролидона". После соответствующего состаривания провели оценку элюирования PVP. Результаты отдельных испытаний полуволоконных мембран, изготовленных в соответствии со сравнительным примером 1, представлены в табл. 1.

Сравнительный пример 2: Производство сравнительной полуволоконной мембраны

Для производства сравнительной полуволоконной мембраны и соответствующего фильтра были выбраны такие же исходные условия, как и в примере 1, за исключением того, что доля поливинилпирролидона в коагуляторе составляла 0 г/кг коагулятора, содержание  $\alpha$ -токоферола в прядильной массе составляло 0,00%. Со стерилизованным полуволоконным мембранным фильтром проводили испытания в соответствии с методами оценки дзета-потенциала, активации комплемента, потери тромбоцитов и элюирования поливинилпирролидона. Кроме этого, стерилизованный полуволоконный мембранный фильтр подвергли ускоренному старению при 80°C в течение 30 или 60 дней в соответствии с "Методом измерения для оценки элюирования поливинилпирролидона". После соответствующего состаривания провели оценку элюирования PVP.

Для измерения краевого угла, содержания PVP в полуволоконной мембране, содержания поливинилпирролидона в близлежащем к поверхности слое и соотношения высоты пиков  $\text{CNO}^-$  и  $\text{SO}_2^-$  в поверхностном слое посредством TOF-SIMS, соответствующие полуволоконные мембранные фильтры открывали, мембраны вынимали и использовали для испытаний. Результаты отдельных испытаний полуволоконных мембран, изготовленных в соответствии со сравнительным примером 2, представлены в табл. 1. Дополнительно определяли коэффициент фильтрации альбумина через 5 мин, 10 мин и 30 мин. Данные представлены в табл. 2. Кроме этого, в соответствии с приведенной выше методикой изготовили мембрану с диаметром внутреннего канала 210 мкм и толщиной стенки 40 мкм, которую использовали для определения потери тромбоцитов согласно абсолютному методу.

Сравнительный пример 3: Производство сравнительной полуволоконной мембраны

Для производства сравнительной полуволоконной мембраны и соответствующего фильтра были выбраны такие же исходные условия, как и в примере 1, за исключением того, что доля поливинилпирролидона в коагуляторе составляла 5 г/кг коагулятора (5000 вес. частей на миллион), содержание  $\alpha$ -токоферола в прядильной массе составляло 0,01%. Во время прядения нить схлопывалась, поэтому невозможно было изготовить фильтр для проведения измерений. Также были невозможны измерения в отношении отдельного волокна (краевой угол).

Таблица 1  
 Результаты исследований для примеров 1-7 и сравнительных примеров 1 и 2

	Элюирован ие PVP через 30 дней ускоренно го старения, 10 <sup>-7</sup> мг/элемент. волокно	Элюирован ие PVP через 60 дней ускоренно го старения, 10 <sup>-7</sup> мг/элемент. волокно	PLT loss , %	Рос т С5а в час , %	Дзета- потенци ал мВ	Краево й угол, °	Содерж .PVP в волокн е %
Пример 1: PVP 1000 ч/млн вит. Е 0,01%			34%	30%	-4		
Пример 2: PVP 1500 ч/млн вит. Е 0,01%	1100	1600	29%	18%	-3,9	52	3,5
Пример 3: PVP 2500 ч/млн вит. Е 0,01%			57%	17%	-2,1		
Пример 4: PVP 3000 ч/млн вит. Е 0,05%	1000	1100	47%	8%	-1,9		
Пример 5: PVP 1500 ч/млн вит. Е 0,01% PVP K90 в коагулятор е					-2,97	45,4	
Пример 6: PVP 2000 ч/млн вит. Е 0,01% PVP K90 в коагулятор е					-2,89	47,0	
Пример 7: PVP 1000 ч/млн вит. Е 0,01% PVP K90 в коагулятор е					-3,57	45,4	
Ср. пример 1: PVP 1500 ч/млн вит. Е 0,00%	11000	- (слишком высок.)	29%	19%			
Ср. пример 2: PVP 0 ч/млн вит. Е 0,00%	4200	5200	100%	100 %	-8,8	67	3,5

ч/млн - частей на миллион

Элюирование PVP оценивали через 30 или 60 дней старения при 80°C и относительной влажности

воздуха <5%. Измеренное значение представлено в  $10^{-7}$  мг на элементарное волокно. Другие измеренные значения получены для образцов, не подвергавшихся старению. Кроме этого, провели измерение краевого угла для имеющегося в продаже диализатора "Fresenius FX60". Его величина составила  $64^\circ$ . В табл. 1 представлены данные в отношении потери тромбоцитов согласно сравнительному методу.

Содержание PVP в близлежащем к поверхности слое:

Пример 2: 24,1%

Пример 5: 28,7%

Пример 6: 29,8%

Пример 7: 27,7%

Сравнительный пример 2: 21,3%

Соотношение высоты пиков  $\text{CNO}^-$  и  $\text{SO}_2^-$  в поверхностном слое, определяемое методом TOF-SIMS

Пример 2: 5,15

Пример 5: 6,50

Пример 6: 6,20

Пример 7: 5,20

Сравнительный пример 2: 4,04

Спектр TOF-SIMS (анионы) примера 2 представлен на фиг. 3а, спектр TOF-SIMS сравнительного примера 2 представлен на фиг. 3б.

Таблица 2

Коэффициент фильтрации альбумина в примерах 2 и 5 и сравнительном примере 2

	Коэффициент	Коэффициент	Коэффициент
	фильтрации (Sk)	фильтрации (Sk)	фильтрации (Sk)
	5 мин	10 мин	30 мин
Пример 2	0,0020	0,0016	0,0005
Пример 5	0,0023	0,0017	0,0005
Пример 6	0,0069	0,0020	0,0007

Отчетливо проявляется падение коэффициента фильтрации со временем. Через 30 мин устанавливается почти неизменное равновесие. Предпочтительно по возможности меньшее снижение коэффициента фильтрации альбумина, поскольку для диализаторов желательна незначительная начальная потеря альбумина. Поэтому в табл. 3 приводится также соотношение коэффициента фильтрации через 5 мин и 10 мин или через 5 мин и 30 мин.

Таблица 3

Соотношение коэффициента фильтрации в примерах 2 и 5 и сравнительном примере 2

	Соотношение Sk	Соотношение Sk
	(5 мин)/Sk (10 мин)	(5 мин)/Sk (30 мин)
Пример 2	1,25	4,0
Пример 5	1,35	4,6
Сравн. пример 2	3,5	9,9

Сравнительный пример отчетливо демонстрирует более резкое падение коэффициента фильтрации в начале испытания. Это означает, что в диализаторах, характеризующихся таким же равновесным коэффициентом фильтрации после более длительного испытания, соответствующие изобретению мембраны или диализаторы обнаруживают значительно меньшую начальную потерю альбумина. Таким образом, улучшается алиментарный статус пациентов, проходящих лечение с использованием соответствующих изобретению мембран или диализатора.

Данные оценки потери тромбоцитов абсолютным методом:

Таблица 4

	Потеря тромбоцитов,	Стандартное отклонение,
	%	%
Пример 2	18,6	3,1
Сравн. пример 2	66,8	14,3

Для получения данных в примере 2 провели 68 испытаний, в сравнительном примере 2-22 испытания, на основании полученных результатов измерений рассчитали среднюю величину. Оказалось, что соответствующие изобретению мембраны характеризуются значительно меньшей потерей тромбоцитов, измеренной методом "Оценки "Platelet Loss" (абсолютный метод)", и, таким образом, являются более гемосовместимыми.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Половолоконная мембрана, включающая материал мембраны, содержащий полисульфон и поливинилпирролидон, а также по меньшей мере один нерастворимый в воде антиоксидант, присутствующий в количестве от 0,005 до 0,25 вес.% относительно общего веса половолоконной мембраны, отличающаяся тем, что дзета-потенциал на поверхности внутреннего канала половолоконной мембраны составляет от -1 мВ до менее чем -7 мВ.

2. Половолоконная мембрана по п.1, в которой нерастворимый в воде антиоксидант представляет собой жирорастворимый витамин, предпочтительно  $\alpha$ -токоферол или токотриенол.

3. Половолоконная мембрана по п.1 или 2, отличающаяся тем, что элюирование поливинилпирролидона после хранения в течение 30 дней при 80°C и относительной влажности воздуха <5% составляет менее  $4000 \cdot 10^{-7}$  мг на элементарное волокно, в частности после 60 дней при 80°C и относительной влажности воздуха <5% составляет менее  $5000 \cdot 10^{-7}$  мг на элементарное волокно.

4. Половолоконная мембрана по одному из пп.1-3, отличающаяся тем, что по меньшей мере на одной поверхности половолоконной мембраны имеется дополнительный поливинилпирролидон.

5. Половолоконная мембрана по одному из пп.1-4, отличающаяся тем, что на поверхности внутреннего канала половолоконной мембраны дзета-потенциал составляет от -1 мВ до -5 мВ, в частности от -1 мВ до -4 мВ.

6. Половолоконная мембрана по одному из пп.1-5, отличающаяся тем, что концентрация поливинилпирролидона в близлежащем к поверхности слое внутреннего канала половолоконной мембраны согласно измерению методом XPS составляет 22% или более.

7. Половолоконная мембрана по одному из пп.1-6, отличающаяся тем, что соотношение высоты пиков  $\text{CNO}^-$  и  $\text{SO}_2^-$ , измеренное методом TOF-SIMS, в поверхностном слое внутреннего канала мембраны составляет 4,5 или более.

8. Половолоконная мембрана по одному из пп.1-7, отличающаяся тем, что содержание поливинилпирролидона в половолоконной мембране составляет от 3 до 5% (вес./вес.).

9. Половолоконная мембрана по одному из пп.1-8, в которой средневесовой молекулярный вес (Mw) PVP на поверхности внутреннего канала мембраны больше, чем PVP в объеме мембраны.

10. Половолоконная мембрана по п.9, в которой средневесовой молекулярный вес (Mw) PVP на поверхности внутреннего канала мембраны больше 1000000 г/моль, предпочтительно, больше 2000000 г/моль, особенно предпочтительно, больше 1000000 г/моль и до 3000000 г/моль, еще более предпочтительно, больше 2000000 г/моль и до 3000000 г/моль, и средневесовой молекулярный вес (Mw) PVP в объеме мембраны меньше 1000000 г/моль, предпочтительно, составляет от 500000 г/моль до менее 1000000 г/моль.

11. Половолоконная мембрана по п.9 или 10, в которой отношение средневесового молекулярного веса PVP в коагуляторе к средневесовому молекулярному весу PVP в прядильной массе составляет по меньшей мере 1,2, предпочтительно, по меньшей мере 2, более предпочтительно, от 1,2 до 3, еще более предпочтительно, от 2 до 3.

12. Половолоконная мембрана по одному из пп.1-11, в которой отношение коэффициента фильтрации альбумина, измеренного через 5 мин, к коэффициенту фильтрации, измеренному через 30 мин, согласно методу измерения настоящего описания, составляет менее 7, в частности менее 5.

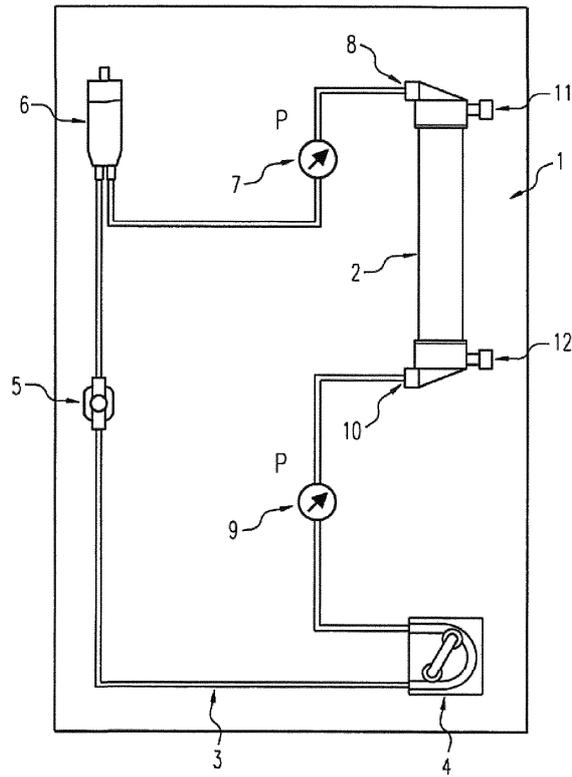
13. Половолоконная мембрана по одному из пп.1-12, в которой отношение коэффициента фильтрации альбумина, измеренного через 5 мин, к коэффициенту фильтрации, измеренному через 10 мин, согласно методу измерения настоящего описания, составляет менее 3, в частности менее 2.

14. Половолоконная мембрана по одному из пп.1-13, отличающаяся тем, что поверхность внутреннего канала образует с водой краевой угол, измеренный методом "Определение краевого угла  $\theta$ ", меньше 57°, в частности меньше 55°, в частности меньше 47°.

15. Половолоконная мембрана по одному из пп.1-14, отличающаяся тем, что потеря тромбоцитов, измеренная согласно методу "Оценка "Platelet Loss" (абсолютный метод)", составляет менее 50%, предпочтительно, менее 30%, особенно предпочтительно, менее 20%.

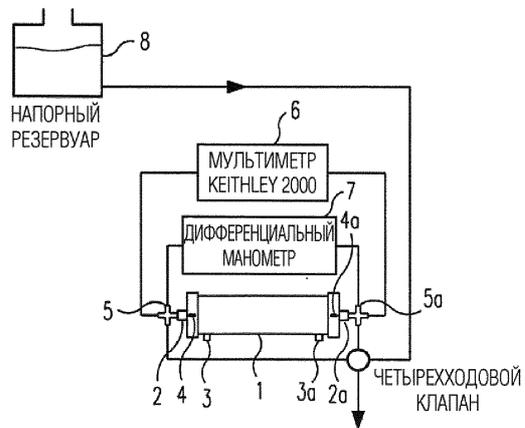
16. Половолоконный мембранный фильтр, включающий множество половолоконных мембран по одному из пп.1-15.

17. Диализатор, предназначенный для гемодиализа, включающий множество половолоконных мембран по одному из пп.1-16.



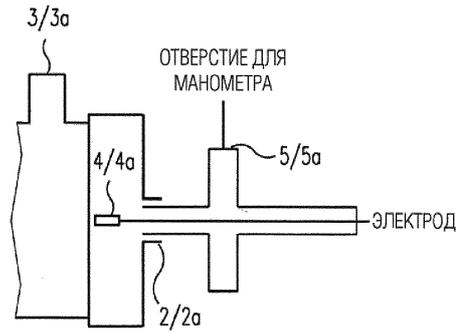
УСТРОЙСТВО ДЛЯ ИСПЫТАНИЯ ДИАЛИЗАТОРА

Фиг. 1



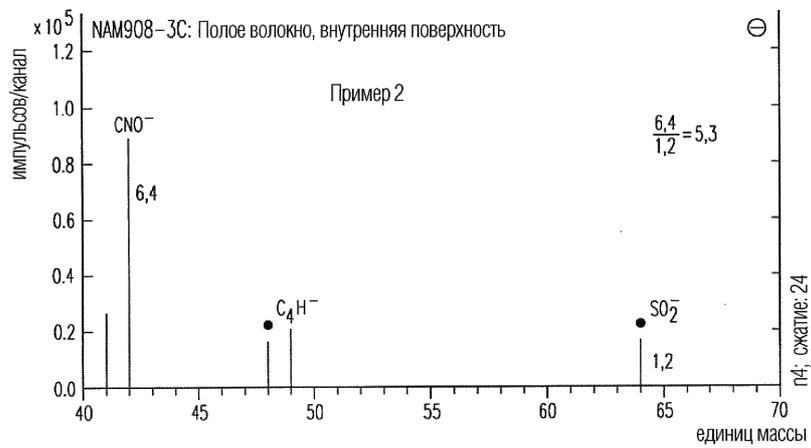
ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ УСТАНОВКА ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ ДЗЕТА-ПОТЕНЦИАЛА ПОЛОВОЛОКОННЫХ МЕМБРАН

Фиг. 2



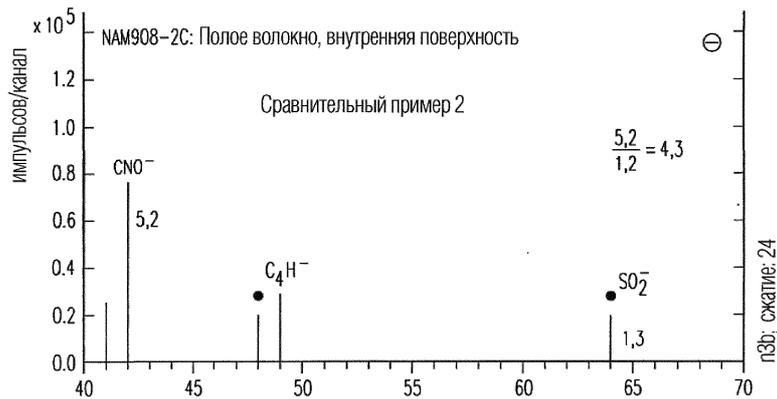
ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ УСТАНОВКА ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ ДЗЕТА-ПОТЕНЦИАЛА ПОЛОВОЛОКОННЫХ МЕМБРАН

Фиг. 2А



МАСС-СПЕКТР (АНИОНЫ) ДЛЯ ПРИМЕРА 2

Фиг. 3А



МАСС-СПЕКТР (АНИОНЫ) ДЛЯ СРАВНИТЕЛЬНОГО ПРИМЕРА 2

Фиг. 3В

