

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
 Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	21	NÚMERO <b>48 1 1 3 0</b>	20 AI
	22	FECHA DE PRESENTACION 31-5-79	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

20 PRIORIDADES: 21 NÚMERO P 28 23 985.2		22 FECHA 1-6-78	23 PAIS Rep. Federal Alemana
27 FECHA DE PUBLICIDAD	28 CLASIFICACION INTERNACIONAL B01D 13/04	29 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
30 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE UNA MEMBRANA DE DIALISIS"			
31 SOLICITANTE (S) AKZO NV.		(Pos. A3GW31832)	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE IJssellaan 82, Arnhem, Holanda.			
32 INVENTOR (ES) Dr. Werner Henne y Gustav Dünweg			
33 TITULAR (ES)			
34 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 71.903)	

**POOR QUALITY**

1 La invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de una membrana de diálisis, a base de celulosa regenerada.

5 Membranas de diálisis, a base de celulosa regenerada son conocidas y han sido ya empleadas en gran extensión en riñones artificiales. En tal caso son especialmente preferidas sobre todo las membranas de diálisis, que habían sido regeneradas a partir de soluciones Guoxam. El procedimiento hasta ahora utilizado para la fabricación de tales  
10. membranas no se diferencia prácticamente de los procedimientos con los que eran fabricadas durante muchos años correspondientes láminas de celulosa. Una descripción se encuentra, por ejemplo, en "Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie", 3ª edición 1960, tomo 5, páginas 204 y siguientes, y tomo 11, páginas 260 y siguientes.

15 Estas membranas de diálisis conocidas, que constan de celulosa regenerada - por el procedimiento Guoxam -, se distinguen por una relación adecuada de permeabilidad - hidrodinámica a permeabilidad difusiva, por un tamaño de -  
20 poros tal que se impide el paso de las sustancias proteínicas y de otras sustancias macromoleculares de la sangre, por una buena compatibilidad con la sangre, así como por - buenas propiedades mecánicas para el empleo en el dializador.

25 En el caso de membranas de diálisis, que son fabricadas a partir de otros materiales, ciertamente se encuentra con frecuencia una acrecentada permeabilidad hidrodinámica, pero con una permeabilidad difusiva restringida.

25059 30 Estas membranas de diálisis conocidas son fabricadas a partir de poliacrilatos, polisulfonas, poli(alcoho-

1 les vinílicos), policarbonatos, acetato de celulosa y ni-  
trato de celulosa. En tal caso el acetato de celulosa y el  
nitrato de celulosa están saponificados más o menos inten-  
samente. Estos tipos de membranas son empleados de prefe-  
5 rencia para tratamientos de hemofiltración.

En tiempo más reciente la hemofiltración se ha -  
impuesto como método de tratamiento para pacientes de diá-  
lisis que sufren de hipertensión. Para la reinfusión de -  
grandes cantidades de líquido en el torrente circulatorio  
10 sanguíneo humano se hacía uso, para el tratamiento de diá-  
lisis, de membranas que poseen una elevada permeabilidad -  
hidrodinámica, y se toleraba el inconveniente de la escasa  
permeabilidad difusiva de los tipos conocidos de membranas.

La misión de la presente invención consistió en  
15 la creación de una nueva membrana de diálisis, con una per-  
meabilidad difusiva por lo menos tan elevada como la que es  
habitual y conocida en el caso de las membranas preparadas  
por el procedimiento Guoxam, que tenga una permeabilidad -  
hidrodinámica claramente más elevada, y en la que se manten-  
gan la buena compatibilidad con la sangre y propiedades me-  
cánicas suficientes.

La misión se resuelve según la invención por una  
membrana de diálisis a base de celulosa regenerada, que es-  
tá caracterizada porque tiene una potencia de ultrafiltra-  
25 ción de 7 a 30 ml/h m<sup>2</sup> mm Hg (correspondientes a 14 hasta -  
60 pm . s<sup>-1</sup> . Pa<sup>-1</sup>) y una permeabilidad molecular media de  
4 . 10<sup>-3</sup> a 12 . 10<sup>-3</sup> cm/min (correspondientes a 0,65 hasta  
2,0 μm . s<sup>-1</sup>), y porque es regenerada a partir de solucio-  
nes Guoxam.

1 se determina por medición del volumen de líquido que pasa  
 a través de la membrana, con una diferencia de presión da-  
 da, a una temperatura de 37°C, a través de una superficie  
 de membrana fijada con los aparatos, y que para la compara-  
 5 bilidad general, se normaliza a unidad de superficie, uni-  
 dad de tiempo y unidad de presión. Como líquido se emplea  
 solución fisiológica de sal común. El método está descrito  
 en "Evaluation of Hemodialyzers and Dialysis Membranes" del  
 U.S. Department of Health, Education and Welfare (Departa-  
 10 mento de salud, educación y bienestar de los Estados Uni-  
 dos), DHEW Publication No (NIH) 77 - 1294, pág. 24-26.

La permeabilidad difusiva es, en el caso de mem-  
 branas de diálisis, una medida de la permeabilidad de las  
 membranas respecto a sustancias disueltas, y es dependien-  
 15 te, además de la membrana, del peso molecular de las sustan-  
 cias disueltas. Como sustancia de ensayo para las toxinas  
 urémicas de peso molecular medio, para la evaluación de la  
 idoneidad de una membrana, se emplea una solución de 100 -  
 mg/litro de vitamina B12 para la determinación de la permea-  
 20 bilidad molecular media. Se mide la variación de concentra-  
 ción de dos soluciones de partida de concentración diferen-  
 te a ambos lados de la membrana, en función del tiempo. En-  
 tonces la permeabilidad molecular media se calcula por la  
 siguiente ecuación, en el caso de emplearse una solución de  
 25 vitamina B12.

$$\text{Permeabilidad molecular media} = \frac{\ln \Delta C_1 / \Delta C_2}{A(1/V_a + 1/V_b)(t_2 - t_1)}$$

1  $\Delta G_i$  = diferencia de concentración medida entre ambos lados de la membrana en el momento  $t_i$

A = superficie de la membrana

5  $V_a + V_b$  = volumen de ambas cámaras, que están separadas por la membrana.

El método está asimismo descrito en "Evaluation of Hemodialyzers and Dialysis Membranes" del U.S. Department of Health, Education and Welfare. DHEW Publication No. (NIH) 77-1294, pág. 14 y 15 para la medición en el caso de  
10 membranas planas y tubulares, y página 20 para la medición de hilos huecos.

Las membranas con una actividad extraordinariamente elevada tienen una capacidad de retención de agua, según la norma DIN 53814, de al menos 145%. En el caso de las membranas de diálisis conocidas hasta ahora se mide una capacidad de retención de agua de como máximo 120 a 130%.

De preferencia el espesor de capa de la membrana de diálisis es de 1 a 100  $\mu\text{m}$ , medido a 50% de humedad relativa del aire y a 20°C. Las membranas de diálisis según la  
20 invención tienen una capacidad de retención de agua relativamente elevada, lo que influye también de modo considerable en la medición del espesor de capa. Por consiguiente, es absolutamente necesario establecer un clima determinado para la medición.

25 Para influir sobre la estructura de la membrana y para proporcionar grupos químicamente reactivos, una parte de la celulosa en la solución Guoxam puede consistir en celulosa químicamente modificada. Sin embargo, los ésteres de celulosa, como por ejemplo acetato de celulosa, propionato de celulosa y nitrato de celulosa, son inadecuados, -  
30

1 porque por saponificación pueden separar ácidos libres, que  
llegan a la sangre del paciente y que dan lugar a daños en  
el paciente. En una forma de realización de la invención,  
para influir sobre la estructura se emplean alcoholcelulo-  
5 sas, que pueden ser mezcladas en hasta 30%, referido al pe-  
so de celulosa, en la solución de Guoxam. Para la incorpora-  
ción de grupos químicamente reactivos son adecuadas en es-  
pecial carboxialcoholcelulosas, pero también hidroxialcohol-  
celulosas y alcoholaminocelulosas, porque a éstas se puede  
10 hacer reaccionar por adición, por ejemplo, heparina.

Una forma preferida de realización de la invención  
consiste en que la membrana está constituida como una lám-  
na plana. Otra forma preferida de realización de la inven-  
ción consiste en que la membrana está conformada como una  
15 lámina de manguera. Para la construcción de dializadores  
compactos son adecuadas especialmente membranas que están  
conformadas como hilo hueco, y que se incorporan en los dia-  
lizadores en forma de un haz de hilos huecos.

Una forma especial de realización de la invención  
20 consiste en que la membrana de diálisis según la invención  
está constituida por dos o más capas, de las que al menos  
una capa tiene la elevada potencia de ultrafiltración y la  
elevada permeabilidad molecular media. De este modo se pue-  
den evitar lugares de fuga en la membrana, a través de los  
25 que eventualmente podría salir sangre en el dializado. No  
obstante, también una membrana de diálisis - por ejemplo por  
empleo de celulosa químicamente modificada, que se distingue  
por determinados grupos químicamente reactivos, en los que  
se pueden realizar reacciones químicas de adición especia-  
les, - puede configurarse de un modo especial en una capa  
30

1 por separado, o se forma una sola capa, que se distingue -  
por buenas propiedades mecánicas y que de este modo confie-  
re a la membrana estas buenas propiedades mecánicas, sin -  
que por ello se reduzcan en grado demasiado grande la ele-  
5 vada potencia de ultrafiltración ni la elevada permeabili-  
dad molecular media.

Otra forma preferida de realización de la membra-  
na de diálisis según la invención se deduce del hecho de -  
que una de las capas de la membrana consta de celulosa rege-  
10 nerada con partículas de adsorbentes embebidas en ella en  
una cantidad de hasta 95% en peso. Con membranas de tal tí-  
po se hace posible una diálisis ayudada por adsorción, con  
simultánea ultrafiltración elevada, que en especial en el  
caso de estados críticos del paciente, permite a éste un  
15 restablecimiento rápido. Asimismo este tipo de membrana per-  
mite el tratamiento de otros cuadros patológicos distintos  
de las enfermedades renales sin empleo de dializado, lo que  
facilita esencialmente el proceso de tratamiento. Ejemplos  
de ello son esquizofrenia y psoriasis.

20 Como adsorbentes son adecuados carbón activo, óxi-  
do de aluminio, óxido de zirconio, fosfato de zirconio, áci-  
dos silícicos y/o silicatos. Estos adsorbentes se emplean  
en forma muy finamente desmenuzada, y pueden ser ocluidos  
en la capa de celulosa individualmente o en combinación en-  
25 tre ellos. Es ventajoso, no obstante, que para cada adsor-  
bente se forme una capa por separado, eventualmente también  
con cantidades diversas de adsorbente.

Para la preparación de las membranas de diálisis  
según la invención son posibles procedimientos en parte muy  
diversos. En los ejemplos siguientes se describe únicamente

1 uno de estos procedimientos, con el que se logra fabricar  
las membranas de diálisis según la invención.

5 Con ayuda de los ejemplos se hace evidente el -  
enorme progreso frente a las membranas de diálisis conoci-  
das hasta ahora.

#### Ejemplo 1

10 CuO en forma de polvo se molió en un molino de chorro hasta  
un tamaño de partículas de como máximo 20  $\mu$ m.

15 5 g de CuO finamente molido de tal modo se mez-  
claron con 103 g de solución normal de Cuoxam, habitual pa-  
ra la preparación de membranas de celulosa, de tal modo que  
se presentase una distribución homogénea de 35% de CuO y -  
20 65% de celulosa en la sustancia sólida de la solución. La  
solución se extendió con una rasqueta sobre una placa de  
vidrio. La capa de 110  $\mu$ m de espesor se trató durante 20 se-  
gundos con una lejía de 110 g/l de NaOH, 4 g/l de Cu y 10  
g/l de NH<sub>3</sub>, a continuación se enjuagó con agua a temperatu-  
ra ambiente durante 20 segundos, después se introdujo duran-  
te 30 segundos en un baño ácido de 160 g/l de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 12 g/l  
de Cu a 60°C, y finalmente se trató durante 5 minutos en un  
ácido sulfúrico caliente a 80°C, de una concentración de -  
100 g/l de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y 1 g/l de Cu.

25 La membrana así obtenida se lavó a continuación  
en agua caliente a 50°C hasta que estuvo libre de ácido, se  
trató en solución de glicerina caliente a 25°C, de 200 g/l  
de glicerina en agua, y se secó en una placa caliente a -  
80°C. El espesor de la membrana, medido a 50% de humedad re-  
20059 30 lativa del aire y 20°C, fué de 15  $\mu$ m, el rendimiento de ul-

1      trafiltración fué de 15 ml/h . m<sup>2</sup> . mm Hg, la permeabili-  
    dad molecular media (vitamina B12) fué de 8 cm/min, y la -  
    capacidad de retención de agua, según la norma DIN 53714,  
    fué de 195%.

5

### Ejemplo 2

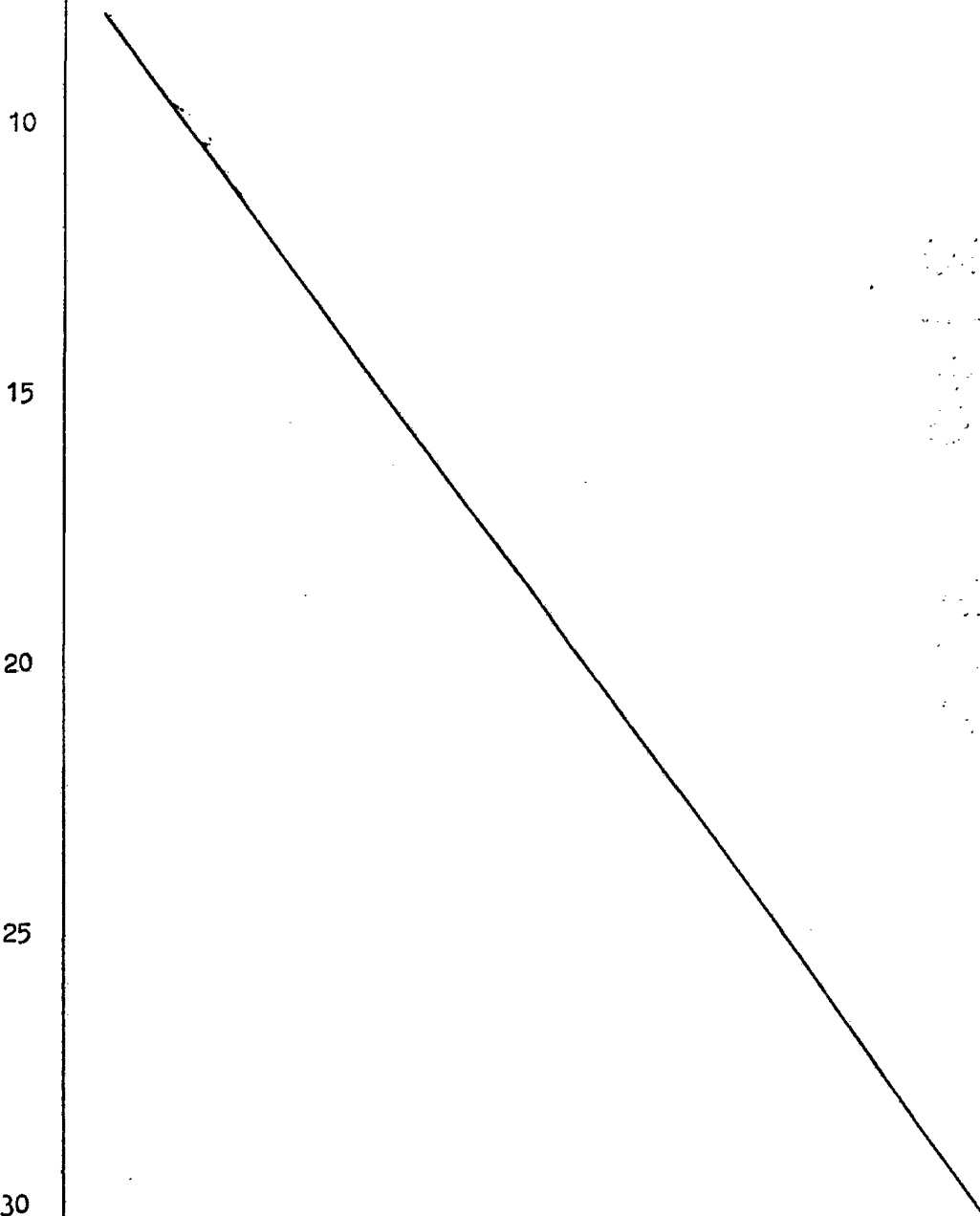
    4,3 kg de CuO finamente molido como en el ejemplo 1, se mez  
    claron con 105 kg de una solución Cuoxam para la regenera-  
10     ción de celulosa y se extruyeron a través de un aparato de  
    colada de ranura anular en un baño de lejía con 160 g/l de  
    NH<sub>4</sub>OH, 4 g/l de Cu, 10 g/l de NH<sub>3</sub>. El tiempo de coagulación  
    fué de 30 segundos. El tratamiento de la película con ácido,  
    agua y glicerina se realizó análogamente al modo descrito  
15     en el ejemplo 1. Después de secado a 60°C se obtuvo una mem  
    brana de 19 µm de espesor, que poseía un rendimiento de ul-  
    trafiltración de 10 ml/h . m<sup>2</sup> . mm Hg, una permeabilidad -  
    molecular media de 5,5 cm/min, y una capacidad de retención  
    de agua, según la norma DIN 53714, de 165%.

20

### Ejemplo 3

    7,4 kg de CuO finamente molido como en el ejemplo 1, se mez  
    claron con 80 kg de una solución Cuoxam para la regeneración  
25     de celulosa y se extruyeron a través de una boquilla de ra-  
    nura anular para hilos huecos, con empleo de miristato de  
    isopropilo como líquido de núcleo, en un baño de lejía de  
    125 g/l de NaOH, 4 g/l de Cu y 5 g/l de NH<sub>3</sub>. El tratamiento  
    posterior del hilo hueco se realizó continuamente a través  
25059 30     de los baños citados en el ejemplo 1. El baño de glicerina,

1 antes del secado, tenía una concentración de 80 g/l, y el  
secado se realizó a 55°C. Después de la eliminación del lí-  
quido interior con un líquido de lavado no soluble en agua,  
5 la capacidad de ultrafiltración fué de 28 ml/h . m<sup>2</sup> . mm Hg,  
la permeabilidad molecular media fué de 10 cm/min, y la ca-  
pacidad de retención de agua, según la norma DIN 53714, -  
fué de 210%.



1

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

15

1ª.- Procedimiento para la fabricación de una membrana de diálisis, caracterizado porque a partir de soluciones Cuoxam de celulosa se regenera celulosa en forma de láminas planas, láminas de manguera o hilos huecos, que presentan una potencia de ultrafiltración de 7 a 30 ml/h . m<sup>2</sup> . mm Hg (correspondientes a 14 a 60 pm . s<sup>-1</sup> . Pa<sup>-1</sup>) y una permeabilidad molecular media de 4 . 10<sup>-3</sup> a 12 . 10<sup>-3</sup> cm<sup>3</sup>/min (correspondientes a 0,65 a 2,0 μm . s<sup>-1</sup>).

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la capacidad de retención de agua, según la norma DIN 53814, es mayor de 145%.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 2ª, caracterizado porque el espesor de capa de la membrana es de 1 a 100 μm, medido a 50% de humedad relativa del aire y 20°C.

25

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque la solución Cuoxam contiene una parte de la celulosa como celulosa químicamente modificada - con exclusión de ésteres de celulosa -.

25059

30

5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque la celulosa químicamente modificada es una alcoholcelulosa.

1                   6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª  
a 4ª, caracterizado porque la celulosa químicamente modifi-  
cada es una carboxialcoholcelulosa.

5                   7ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª  
a 4ª, caracterizado porque la celulosa químicamente modifi-  
cada es una hidroxialcoholcelulosa.

10                  8ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª  
a 7ª, caracterizado porque se forman dos o más capas, de  
las que al menos una capa tiene la elevada potencia de ul-  
trafiltración y la elevada permeabilidad molecular media.

15                  9ª.- Procedimiento según la reivindicación 8ª, ca-  
racterizado porque en una de las capas que consta de celulo-  
sa regenerada se ocluye una cantidad de hasta 95% de partí-  
culas de adsorbentes.

20                  10ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE UNA  
MEMBRANA DE DIALISIS".

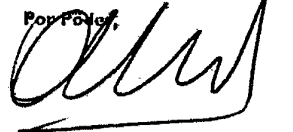
Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-  
cede y con los fines que se han especificado.

25                  Esta Memoria consta de once hojas escritas a máqui-  
na por una sola cara.

Madrid, 31. MAY 1979

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder,



30

CGF

25059

30

*mce*