

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 501**

51 Int. Cl.:

<b>A61L 33/00</b>	(2006.01)
<b>A61M 1/18</b>	(2006.01)
<b>B01D 63/02</b>	(2006.01)
<b>B01D 65/08</b>	(2006.01)
<b>B01D 67/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2011 PCT/JP2011/080246**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2012 WO12091028**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2011 E 11854069 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2020 EP 2659914**

54 Título: **Módulo de membranas de fibra hueca**

30 Prioridad:

**28.12.2010 JP 2010292170**  
**11.04.2011 JP 2011087126**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.02.2021**

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)**  
**1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome, Chuo-ku**  
**Tokyo 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**UENO, YOSHIYUKI;**  
**FUJITA, MASAKI;**  
**SUGAYA, HIROYUKI;**  
**HASHIMOTO, KAZUYUKI;**  
**TERASAKA, HIROYUKI y**  
**KOGANEMARU, RYO**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 807 501 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Módulo de membranas de fibra hueca

## 5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un material médico que tiene propiedades antitrombóticas que pueden usarse de manera adecuada en aplicaciones de uso para las cuales se requiere tratar sangre o un componente sanguíneo, particularmente en aparatos de purificación de sangre tales como un riñón artificial y otras aplicaciones de uso para las cuales se requieren altos niveles de rendimiento de membrana, compatibilidad y seguridad de la sangre. De acuerdo con la presente solicitud, el material médico es una membrana de fibra hueca para un aparato de purificación de sangre.

## 15 Estado de la técnica

Se ha requerido que un material médico para ser puesto en contacto con un fluido corporal, como un vaso sanguíneo artificial, un catéter, una bolsa de sangre y un aparato de tratamiento de la sangre, tenga altas propiedades antitrombóticas. Los ejemplos del aparato de tratamiento de la sangre incluyen un riñón artificial, un hígado artificial, un pulmón artificial, un dispositivo adsorbente de componentes sanguíneos y un separador de plasma. En la presente invención, un aparato de tratamiento de la sangre es sinónimo de un aparato de purificación de sangre, y un módulo de membranas de fibra hueca se refiere a un aparato de tratamiento de la sangre de tipo de membranas de fibra hueca.

Por ejemplo, en una membrana de fibra hueca para su uso en un riñón artificial (cuyas vistas esquemáticas en sección transversal se muestran en las figuras 1 y 2), la deposición de una proteína o la deposición/activación de plaquetas puede provocar la coagulación de la sangre. Cuando una proteína o similar se deposita en una membrana, incluso si conduce a la coagulación de la sangre, los poros en la membrana se bloquean y se vuelven pequeños, dando como resultado el deterioro en el rendimiento. Cuando el rendimiento de la membrana se altera rápidamente en poco tiempo, existe una preocupación por el aumento de la carga sobre un cuerpo vivo.

Con el fin de resolver estos problemas, se ha intentado hidrofilar una membrana de fibra hueca y se han realizado varios estudios para este propósito. Por ejemplo, se divulga un método, en el que la polivinilpirrolidona, que es un polímero hidrófilo, se mezcla con polisulfona en la etapa de una solución madre que forma membrana y la mezcla resultante se moldea para impartir hidrofiliidad a una membrana y proteger la membrana de las manchas (Documento de Patente 1). Sin embargo, simplemente la adición de un componente hidrófilo a una solución madre que forma membrana no puede lograr un efecto preventivo de deposición satisfactorio. Después, se han intentado varias mejoras. Por ejemplo, se divulga un método en el que se añade un polímero de tipo vinilpirrolidona así como un poliglicol a una solución madre que forma membrana para aumentar así la cantidad de polímero de tipo vinilpirrolidona presente en la superficie interna de una membrana (Documento de Patente 2) y un método en el que se proporciona un grupo acetato de vinilo en la superficie de una membrana (documento de patente 3). Además, también se divulga un método en el que un monómero hidrófilo se polimeriza por injerto sobre la superficie de un material (documento no de patente 1). Sin embargo, como resultado de los extensos estudios realizados por los presentes inventores, se ha descubierto que estos métodos son insuficientes para desarrollar propiedades antitrombóticas. Esto probablemente se deba a que la atención se centra solo en un polímero hidrófilo en la superficie, el agua adsorbida en el polímero no se tiene en cuenta, y la configuración física de la superficie de una membrana es insuficiente.

Además, en el caso de un riñón artificial, después de completar una terapia de diálisis sanguínea, se lleva a cabo un procedimiento de retorno de sangre en el que se permite que una solución salina pase a través del riñón artificial y la sangre que queda en el riñón artificial y el circuito de sangre sea devuelta al cuerpo de un paciente de diálisis. Sin embargo, la sangre que no puede ser devuelta al cuerpo a veces sigue permaneciendo en el riñón artificial, que es un fenómeno llamado "sangre residual". La sangre residual a menudo ocurre en un riñón artificial que tiene malas propiedades antitrombóticas, puede causar anemia en un paciente de diálisis y, por lo tanto, debe evitarse. Hasta ahora, se han propuesto varios métodos de mejora. Como una invención para resolver el problema de la sangre residual inducida por la acumulación de sangre en una zona que está más alejada del centro del eje de una carcasa de cuerpo principal 10 (también conocida como "una parte periférica externa", a continuación) en los espacios interiores del colector 27 y 28 en un aparato de tratamiento de la sangre 1 como se muestra en la figura 2, por ejemplo, se propone un método en el que la depuración C entre la superficie periférica exterior de un haz de membranas de fibra hueca 40 y la superficie periférica interior de cada uno de los colectores 21 y 23 en cada una de las caras del borde 31 y 33 de la pared divisoria se reduce para reducir así la acumulación de sangre (documentos de patente 4 y 5).

El documento de patente 6 divulga un módulo de membrana de separación que sufre poca adherencia de materias orgánicas, proteínas, plaquetas, etc. Una membrana de separación que es una membrana que comprende un polímero, caracterizada por que se forma una capa funcional en la superficie en un lado de la membrana, el porcentaje de área de pico de carbono derivado del grupo éster medido por la espectroscopía electrónica para análisis químico (ESCA) en la superficie de la capa funcional precedente es del 0,1 % (por número atómico) o más, pero no más de 10 (% por número atómico), y el porcentaje de área pico de carbono derivado del grupo éster medido por la

espectroscopía electrónica para análisis químico (ESCA) en la superficie opuesta a la capa funcional no es más de 10 (% por número atómico). Adicionalmente, se proporciona un módulo de membrana de separación con lo mismo que una membrana incorporada. La técnica anterior adicional, Documento de patente 7, divulga un módulo de membranas de fibra hueca a base de polisulfona de alto rendimiento que es menos adherente a la materia orgánica, proteína, plaquetas o similares.

El documento de patente 8 divulga un módulo de membrana de separación basado en polisulfona de alto rendimiento con menos deposición de una sustancia orgánica, una proteína y plaquetas. El módulo de membrana de separación basada en polisulfona tiene una unidad de vinilpirrolidona y una unidad hidrófoba en la superficie de la membrana de separación basada en polisulfona. Una proporción de la cantidad de unidades hidrófobas existente en la superficie de la membrana se hace mayor que una proporción de la cantidad de unidades hidrófobas en el interior de la membrana.

Sin embargo, como resultado de los repetidos experimentos realizados por los presentes inventores, se encuentra que la presencia de sangre residual a menudo se observa incluso en un riñón artificial que tiene una depuración C suficientemente pequeña y, por lo tanto, las invenciones mencionadas anteriormente son insuficientes para resolver el problema de la sangre residual.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

- Documento de patente 1: Publicación de Patente japonesa n.º 2-18695
- Documento de patente 2: Publicación de patente japonesa abierta a inspección pública n.º 6-165926
- Documento de patente 3: Publicación de patente japonesa abierta a inspección pública n.º 4-300636
- Documento de patente 4: Publicación de patente japonesa abierta a inspección pública n.º 63-9448
- Documento de patente 5: Publicación de patente japonesa abierta a inspección pública n.º 10-165777
- Documento de patente 6: Solicitud de patente canadiense publicada CA 2719356 A1
- Documento de patente 7: Solicitud de patente japonesa publicada JP 2010104984 A
- Documento de patente 8: Solicitud de patente japonesa publicada JP 2009262147 A

Documento sin patente

Documento no de patente 1: Chiaki Yoshikawa *et al.* Macromolecules 2006, 39, 2284-2290

Divulgación de la invención

Problema por resolver mediante la invención

El objeto de la presente invención es mejorar los problemas mencionados anteriormente en las técnicas anteriores, y proporcionar un material médico y un aparato de purificación de sangre que tengan altas propiedades antitrombóticas y alta seguridad.

Soluciones a los problemas

Los presentes inventores han realizado amplios estudios con el fin de resolver los problemas mencionados anteriormente. Como resultado, se encuentra que un módulo de membranas de fibra hueca que tiene altas propiedades antitrombóticas y alta seguridad se puede lograr como se define en la reivindicación 1.

Una capa flexible está presente en la superficie de contacto con la sangre cuando el material está humedecido y la capa flexible tiene un grosor de 7 nm o más.

Se prefiere que la cantidad del polímero de copolimerización hidrófilo en la superficie de contacto con la sangre sea del 5 al 30 % en peso inclusive.

Como una realización, se pueden usar una membrana de fibra hueca y un módulo de membranas de fibra hueca como un riñón artificial o similar.

Como el polímero que constituye el material, se usa un polímero de polisulfona o polietersulfona.

[2] En la presente divulgación, la atención se centra en la mejora general de las propiedades antitrombóticas del módulo de membranas de fibra hueca, y se encuentra que un módulo de membranas de fibra hueca en el que la velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca en una zona situada entre una periferia más externa y una posición separada 1 mm de la periferia más externa hacia una periferia interna en una parte de la cara del borde del módulo es del 15 % o más y la diferencia entre la velocidad de llenado de membrana de fibra hueca en la zona y que en una parte central es del 40 % o menos permite la mejora drástica de la acumulación de sangre en una parte periférica externa del módulo.

[3] Otra realización de acuerdo con la presente invención se examina con más detalle con atención centrada en la

distribución y disposición de las membranas de fibra hueca en el módulo de membranas de fibra hueca [2]. Como resultado, se encuentra que la mejora de la acumulación de sangre se puede lograr de manera más fiable optimizando la constitución del módulo de membranas de fibra hueca [2] de acuerdo con la reivindicación 1.

5 En la realización mencionada anteriormente, el efecto puede llegar a ser máximo al combinarse con una técnica de disposición de un polímero de copolimerización hidrófilo que tenga un tiempo de relajación del agua adsorbida de  $2,5 \cdot 10^{-8}$  segundos o menos y  $5,0 \cdot 10^{-10}$  o más a  $-40$  C en una superficie en contacto con la sangre de cada una de las membranas de fibra hueca.

10 Si hay protuberancias de partículas teniendo cada una un diámetro de partícula de 50 nm o más presentes en la superficie de contacto con la sangre de cada una de las membranas de fibra hueca a una densidad de más de 3 partículas/ $\mu\text{m}^2$ , el efecto de acumulación de sangre no puede desarrollarse en gran medida. Además, se prefiere que esté presente una capa flexible cuando el material está en estado humedecido y la capa flexible tiene un grosor de 7 nm o más. También se prefiere que la cantidad del polímero de copolimerización hidrófilo en la superficie de contacto con la sangre de cada una de las membranas de fibra hueca sea del 5 al 30 % en peso inclusive.

15 La expresión "diámetro interno de un colector", como se usa en el presente documento, se refiere a un valor que se determina en una sección transversal tomada en una posición que se superpone a una superficie de borde en un lado opuesto a un colector de una pared divisoria. Cuando el diámetro del colector se altera en la sección transversal, el valor mínimo de los diámetros de colector variados se define como el "diámetro interno del colector". Cuando el colector está provisto de un cuerpo elástico en forma de anillo, como una junta tórica, y el cuerpo elástico en forma de anillo está en contacto con la pared divisoria en el lado más interno de la periferia, el diámetro en la posición del cuerpo elástico en forma de anillo se define como el "diámetro interno del colector". La expresión "diámetro interno de la parte del cuerpo de una carcasa de cuerpo principal", como se usa en el presente documento, se refiere a un valor que se determina en una sección transversal en la que el diámetro interno se vuelve mínimo en la parte del cuerpo de la carcasa de cuerpo principal.

#### Efectos de la invención

20 El módulo de membranas de fibra hueca de acuerdo con la presente invención tiene altas propiedades antitrombóticas y alta seguridad. Particularmente en un riñón artificial, cuando se usa una membrana de fibra hueca que tiene altas propiedades antitrombóticas, se reduce la acumulación de sangre en una zona que está más alejada del centro del eje de una carcasa de cuerpo principal en un espacio interno del colector y, por lo tanto, es posible proporcionar un riñón artificial que tenga un mejor rendimiento de la membrana y un excelente rendimiento de la sangre residual.

#### Breve descripción de los dibujos

25 La figura 1 muestra una vista esquemática en sección transversal de una realización de un aparato de tratamiento de la sangre.  
 30 La figura 2 muestra una vista esquemática en sección transversal que ilustra una realización de un aparato de tratamiento de la sangre con más detalle.  
 La figura 3 muestra una curva que ilustra la relación entre la fuerza que actúa sobre un soporte y la cantidad de desplazamiento del soporte en una medición de curva de fuerza usando un microscopio de fuerza atómica.  
 35 La figura 4 muestra una vista esquemática de una zona en la que la velocidad de llenado se va a medir en la cara del borde de la pared divisoria.  
 La figura 5 muestra una vista esquemática de una realización de una estructura de engarce de una membrana de fibra hueca.  
 La figura 6 muestra un circuito para ser utilizado en una medición de depuración.  
 40 La figura 7 muestra un ejemplo de una micrografía electrónica de barrido de una superficie en una membrana de fibra hueca.

#### Realizaciones de la invención

45 La invención de la presente solicitud se ha realizado sobre la base de un descubrimiento de que no solo la estructura física sino también la composición de la superficie de un módulo de membranas de fibra hueca son importantes para mejorar las propiedades antitrombóticas del módulo de membranas de fibra hueca.

50 El módulo de membranas de fibra hueca de acuerdo con la invención de la presente solicitud contiene un polímero de copolimerización hidrófilo. El polímero "hidrófilo" en el polímero de copolimerización hidrófilo se refiere a un polímero que contiene al menos una unidad hidrófila y se puede disolver en una cantidad de 0,1 g o más en 100 g de agua a 20 C. Es decir, el polímero de copolimerización hidrófilo es un polímero en el que múltiples unidades de monómero se unen por copolimerización, en donde al menos una de las unidades monoméricas es una unidad hidrófila.

55 El material médico se refiere a un material que se utilizará en un dispositivo médico que entra en contacto con un fluido corporal, como un vaso sanguíneo artificial, un catéter, una bolsa de sangre y un aparato de tratamiento de la sangre. Los ejemplos del aparato de tratamiento de la sangre incluyen un riñón artificial, un hígado artificial, un pulmón artificial,

un dispositivo adsorbente de componentes sanguíneos y un separador de plasma. En cuanto al material, se usa una polisulfona o polietersulfona.

5 Cuando el polímero hidrófilo está presente en la superficie, se forma una capa difusa en la superficie. Se sabe que la deposición de un componente sanguíneo puede inhibirse por el efecto de volumen excluido de la capa difusa. Los inventores de la presente solicitud encontraron que el efecto de volumen excluido de una capa difusa que contiene un copolímero copolimerizado hidrófilo es mayor que una capa difusa que contiene un homopolímero hidrófilo. Esto es probablemente porque, por ejemplo, en un homopolímero como la polivinilpirrolidona (PVP), la interacción entre los anillos de pirrolidona es demasiado fuerte y, por lo tanto, la restricción intermolecular o intramolecular se hace grande y el radio de giro de una cadena molecular se vuelve pequeño, dando como resultado un desarrollo insuficiente del efecto de volumen excluido de la capa difusa.

15 Además, como resultado de los intensos estudios realizados por los inventores de la presente solicitud, se encuentra que la deposición de un componente sanguíneo a veces se inhibe insuficientemente solo por el efecto de volumen excluido. Se encuentra que el agua adsorbida del polímero de copolimerización hidrófilo es importante para superar este problema. El término "agua adsorbida" se refiere al agua que interactúa con el polímero y cuya movilidad se reduce (es decir, tiene un tiempo de relajación más largo) en comparación con el del agua a granel. En la invención de la presente solicitud, el tiempo de relajación del agua adsorbida en el polímero de copolimerización hidrófilo es preferentemente de  $2,5 \cdot 10^{-8}$  segundos o menos, preferentemente  $2,0 \cdot 10^{-8}$  segundos o menos, y  $5,0 \cdot 10^{-11}$  segundos o más, preferentemente  $8,0 \cdot 10^{-11}$  segundos o más a  $-40$  C. Aunque la razón por la cual el tiempo de relajación del agua adsorbida se considera importante no está clara, dado que el tiempo de relajación del agua adsorbida es de aproximadamente  $10^{-9}$  a  $10^{-11}$  segundos, se considera que la influencia de la superficie de la membrana en una proteína es pequeña cuando la movilidad del agua adsorbida en la proteína está cerca de la movilidad del agua adsorbida en la superficie de la membrana.

25 El tiempo de relajación del agua adsorbida es un valor obtenido mediante una medición de relajación dieléctrica, y se mide enfriando una solución de polímero de copolimerización hidrófilo acuoso que tiene una concentración del 20 % en peso o más a  $-40$  C. La razón para enfriar a  $-40$  C se debe a que el agua a granel se congela a esa temperatura y, por lo tanto, la medición del agua adsorbida se puede realizar fácilmente. Cuando se usa un polímero de copolimerización hidrófilo que no se puede disolver a una concentración del 20 % en peso o más, la medición puede llevarse a cabo utilizando una solución acuosa suspendida.

35 En cuanto al polímero de copolimerización hidrófilo que tiene agua adsorbida, se usa preferentemente un polímero de copolimerización hidrófilo que comprende una unidad soluble en agua y una unidad hidrófoba. La expresión "unidad soluble en agua", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad que está incluida dentro del intervalo de la unidad hidrófila mencionada anteriormente y tiene una alta solubilidad en agua, y es un homopolímero de la unidad mencionada anteriormente que puede disolverse en una cantidad de 10 g o más en 100 g de agua a 20 C. La "unidad hidrófoba" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad que es un homopolímero de la unidad mencionada anteriormente y se puede disolver en una cantidad de menos de 0,1 g en 100 g de agua a 20 C. Los ejemplos de la unidad soluble en agua incluyen vinilpirrolidona, alcohol vinílico y etilenglicol. Los ejemplos de la unidad hidrófoba incluyen vinilcaprolactama, propilenglicol, acetato de vinilo, estireno, metacrilato de hidroxietilo y metacrilato de metilo.

45 Aunque la razón por la cual se ofrece un polímero de copolimerización hidrófilo que comprende una unidad soluble en agua y una unidad hidrófoba no está clara, se supone de la siguiente manera: la interacción de un polímero de copolimerización hidrófilo que comprende solo una unidad soluble en agua con una molécula de agua es demasiado fuerte y, por lo tanto, la movilidad del agua adsorbida se deteriora, pero una molécula de agua se puede desestabilizar cuando está presente una unidad hidrófoba y, por lo tanto, se puede mejorar la movilidad de una molécula de agua presente alrededor de una unidad hidrófila. Si solo contiene una unidad hidrófoba, se considera que la interacción hidrófoba se vuelve demasiado fuerte y, por lo tanto, puede inducirse la desnaturalización de una proteína. Por estos motivos, con respecto al tipo de polímero de copolimerización, un polímero de copolimerización alterno o un polímero de copolimerización aleatorio puede usarse más adecuadamente que un polímero de copolimerización de injerto o un polímero de copolimerización en bloque. En este sentido, un polímero de copolimerización no puede considerarse como un polímero en bloque, a menos que exista contiguamente un promedio de 10 unidades, cada una de las cuales es una de las unidades constituyentes del polímero de copolimerización y está contenido en una relación de componentes más pequeña.

60 La relación (molar) de la unidad hidrófoba a todas las unidades es preferentemente de 0,3 a 0,7 inclusive. Se usan particular y preferentemente un polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-vinilcaprolactama, un polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, un polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-metacrilato de hidroxietilo, vinilpirrolidona-metacrilato de metilo y etilenglicol-polipropilenglicol. El copolímero puede ser del tipo de dos componentes o del tipo de múltiples componentes.

65 Si la cantidad de polímero de copolimerización hidrófilo en la superficie del material es demasiado pequeña, no se puede evitar la deposición de un componente sanguíneo. Si la cantidad de polivinilpirrolidona es demasiado grande, por el contrario, existe una preocupación acerca de la elución del polímero de copolimerización hidrófilo. Además, en

este caso, se pierde la suavidad de la superficie y la superficie se vuelve en gran medida desigual. Como resultado, se incrementa el número de protuberancias de partículas, cada una con un diámetro de partícula de 50 nm o mayor. Por lo tanto, la cantidad del polímero de copolimerización hidrófilo presente en la superficie es preferentemente del 5 % en peso o mayor, más preferentemente del 8 % en peso o mayor, aún más preferentemente del 10% en peso o mayor, y es preferentemente del 30 % en peso o menor, más preferentemente del 20 % en peso o menor, más preferentemente del 15 % en peso o menor. Cuando el material se usa para un riñón artificial, cuando aumenta la hidrofobicidad de la membrana de fibra hueca, el rendimiento de la permeación del agua se deteriora y, por lo tanto, el rendimiento de la membrana se deteriora. Desde este punto de vista, no se prefiere una cantidad demasiado grande del polímero de copolimerización hidrófilo. También se prefiere que el polímero de copolimerización hidrófilo exista solo en la superficie de contacto con la sangre. Por lo tanto, con el fin de mantener un alto rendimiento de la membrana, es importante que la proporción de la cantidad del polímero de copolimerización hidrófilo (también conocida como "cantidad de polímero", a continuación) presente en una superficie interna, que es una superficie de contacto con la sangre, de la membrana de fibra hueca sea más grande que la de una superficie externa de la membrana de fibra hueca. La relación de cantidad del polímero de copolimerización hidrófilo en la superficie interna es preferentemente mayor en 1,1 veces, preferentemente 2 veces, más preferentemente 5 veces o más, que aquella en la superficie exterior. La proporción de la cantidad de polímero de copolimerización hidrófilo en la superficie externa es inferior al 10 % en peso, preferentemente inferior al 5 % en peso.

La razón por la que es necesario proporcionar la capa flexible en la superficie de contacto con la sangre cuando el material está humedecido se supone de la siguiente manera: las plaquetas y las células sanguíneas tienen menos probabilidades de acercarse al material y es menos probable que se depositen o activen cuando la capa flexible que constituye el material se vuelve más gruesa. Si la capa flexible es demasiado gruesa, por el contrario, una proteína puede quedar atrapada por la capa flexible. Por estos motivos, el grosor de la capa flexible es preferentemente de 5 nm o mayor, más preferentemente 7 nm o menor, y es preferentemente 30 nm o menor, más preferentemente 20 nm o menor, aún más preferentemente 15 nm o menor. El estado humedecido se refiere a un estado en el que el contenido de agua es del 65 % en peso o más.

El grosor de la capa flexible en la superficie de una capa funcional de membrana de separación en un estado humedecido puede calcularse mediante una medición de curva de fuerza usando un microscopio de fuerza atómica. Una curva de fuerza se expresa mediante una cantidad de desplazamiento de un soporte sobre un eje horizontal en el que la fuerza que actúa sobre el soporte se representa en el eje vertical. Hasta que una mano más corta del soporte esté en contacto con la superficie de la capa funcional, la curva de fuerza se desplaza en paralelo con el eje x. Después de que el soporte se ponga en contacto con la superficie de la capa funcional, cuando existe la capa flexible, aparece una parte curva no lineal. Posteriormente, se obtiene una relación lineal entre la fuerza de desplazamiento del soporte y la fuerza del soporte. El grosor de la capa flexible se define como una distancia desde un punto de intersección entre una línea extendida de una parte que se vuelve lineal después del contacto de la mano más corta del soporte con la superficie y una extensión de una línea que se desplaza en paralelo con el eje x antes del contacto de la mano más corta del soporte con la superficie hasta un punto en el que la mano más corta del soporte contacta con la superficie (Figura 3).

Los ejemplos del método para producir el material que tiene una superficie del grosor de la capa flexible incluyen: un método para recubrir el polímero de copolimerización hidrófilo sobre la superficie del material; un método para inmovilizar el polímero de copolimerización hidrófilo sobre la superficie del material mediante reticulación; y un método para mezclar el polímero de copolimerización hidrófilo con una solución madre polimérica para formar el material médico y moldear la mezcla resultante.

Cuando se lleva a cabo un tratamiento posterior utilizando el polímero de copolimerización hidrófilo mediante recubrimiento o similar, la concentración del polímero hidrófilo en la solución de recubrimiento, el tiempo de contacto y la temperatura empleada para el recubrimiento afectan en la cantidad (de superficie) del polímero recubierto o similar, etc. Por ejemplo, el recubrimiento se lleva a cabo utilizando una solución de un polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-vinilcaprolactama, un polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-acetato de vinilo o etilenglicol-polipropilenglicol, la concentración en la solución acuosa es preferentemente de 1 a 5000 ppm, el tiempo de contacto es preferentemente de 10 segundos o más, y la temperatura es preferentemente de 10 a 80 C. En el caso de que el recubrimiento se realice en modo continuo, no en un modo discontinuo, la solución acuosa de recubrimiento puede recubrirse de manera más uniforme cuando el caudal de la solución acuosa de recubrimiento es mayor. Sin embargo, siendo el caudal demasiado rápido, no se puede recubrir una cantidad suficiente. Por lo tanto, el caudal se encuentra preferentemente dentro del intervalo de 200 a 1000 ml/min. Cuando el recubrimiento se lleva a cabo en este intervalo, se puede lograr un recubrimiento uniforme. Se debe tener cuidado de no formar un recubrimiento desigual, a menos que se puedan formar objetos sobresalientes.

Cuando la membrana de fibra hueca está recubierta, se prefiere que el polímero de copolimerización hidrófilo se aplique solo sobre la superficie de la membrana de fibra hueca que está en contacto con la sangre. En el caso de un riñón artificial o similar, el interior de la membrana de fibra hueca corresponde a la superficie de contacto con la sangre. Por lo tanto, se prefiere el método en el que se produzca una diferencia de presión desde el interior de la membrana de fibra hueca hacia el exterior de la membrana de fibra hueca para recubrir la membrana de fibra hueca con el polímero de copolimerización hidrófilo, dado que el polímero de copolimerización hidrófilo se puede introducir

eficientemente en la superficie interna de la membrana de fibra hueca. La diferencia de presión es preferentemente de 10 mmHg o mayor, más preferentemente de 50 mmHg o mayor, entre el lado de entrada de la solución de recubrimiento (el interior de la fibra hueca) y el lado de salida de la solución de recubrimiento (el exterior de la fibra hueca) en el módulo de membranas de fibra hueca. Además, un procedimiento para permitir que un gas (por ejemplo, aire comprimido), agua, una solución acuosa que no contiene el polímero de copolimerización hidrófilo o similar fluya en una dirección opuesta a la dirección del recubrimiento del polímero hidrófilo (es decir, en una dirección desde el exterior de la fibra hueca hacia el interior de la fibra hueca) es una técnica particularmente preferida, dado que el procedimiento permite la concentración del polímero que está recubierto de una capa solo en la superficie interna. El caudal de un gas (por ejemplo, aire comprimido) para que fluya desde el exterior de la fibra hueca hacia el interior de la siguiente fibra es preferentemente 70 NL/min o menor, más preferentemente 50 NL/min o menor, y el gas se deja fluir preferentemente durante 10 minutos o menos. En el caso de agua o una solución acuosa, el agua o la solución acuosa se deja fluir preferentemente a un caudal de 1 l/min o menor, más preferentemente 0,5 l/min o menor, preferentemente durante 1 minuto o menos. Se prefiere una operación de presurización del exterior de la membrana de fibra hueca para soplar un gas en el interior de la membrana de fibra hueca de manera intermitente, dado que una porción en exceso del polímero puede volverse marrón y puede eliminarse y, por lo tanto, puede lograrse un recubrimiento uniforme. El término "intermitentemente", como se usa en el presente documento, se refiere a una cuestión de que el aumento y la disminución del caudal del gas se altera repetidamente mientras se varía la presión, y se prefiere repetir el soplado a la presión más alta y el soplado a la presión más baja dentro de un cierto intervalo de fluctuación. La relación del caudal más grande al caudal más pequeña o la relación de la presión más alta a la presión más baja es preferentemente 1,5 veces o más, más preferentemente 2 veces o más. El caudal más pequeño del gas que debe fluir a través del interior de la membrana de fibra hueca es preferentemente 0,1 NL/min o más y 10 NL/min o menos, y el caudal más grande es preferentemente 0,15 NL/min o más y 30 NL/min o menos.

Cuando solo se realiza el recubrimiento, el polímero de copolimerización hidrófilo puede eluirse del material tal como se usa. Por lo tanto, se prefiere realizar la reticulación con calor o un rayo radioactivo después del recubrimiento. Sin embargo, si la reticulación se realiza simplemente por la irradiación con un rayo radioactivo, el estado del agua adsorbida en el polímero de copolimerización hidrófilo puede alterarse. Después, el rayo  $\gamma$  o haz de electrones se emplea como rayo radioactivo. Cuando se emplea el rayo  $\gamma$ , el intervalo de dosis preferido es de 2500000 a 10000000 Ci o mayor, preferentemente 3000000 a 7500000 Ci. Cuando se emplea un haz de electrones, el voltaje de aceleración es de 5 MeV o más, preferentemente 10 MeV o más. La dosis preferida de irradiación es de 5 a 50 kGy, preferentemente de 10 a 35 kGy, y la temperatura preferida para la irradiación es de 10 a 60 C, preferentemente 20 a 50 C. También se prefiere realizar la irradiación con el rayo radioactivo dentro de dos semanas, preferentemente una semana, después del recubrimiento. Después del recubrimiento, es deseable que el producto recubierto se almacene de 0 C a 60 C, preferentemente de 5 a 50 C o menos y luego se someta inmediatamente a un tratamiento de reticulación con el rayo radioactivo. Cuando se requiere calentamiento para la conveniencia del proceso, es deseable llevar a cabo el calentamiento en poco tiempo. Específicamente, cuando el calentamiento se realiza a 100 C o más, el tiempo de calentamiento es preferentemente de 10 minutos o menos. Esto se debe a que el estado del polímero existente en la superficie puede alterarse después del recubrimiento debido al movimiento molecular del polímero o similar. Además, si hay un ion presente, también se altera el estado del agua adsorbida. Por lo tanto, se prefiere que no esté presente ningún ion inorgánico tal como un ion de sodio y un ion de calcio durante la irradiación con el rayo radioactivo. Específicamente, cuando el material está humedecido, la concentración de iones en el agua es preferentemente de 1000 ppm o menos, más preferentemente 100 ppm o menos. La cantidad de agua que debe contener el material es 6 veces o menos, preferentemente 4 veces o menos, el peso seco del material. El material puede irradiarse con el rayo radioactivo en un estado seco (es decir, un estado en el que el material no se humedece con agua), pero la cantidad de agua a contener en el material es preferentemente 0,05 veces o más el peso seco del material.

Con el fin de controlar la reticulación, puede usarse un agente antioxidante, es decir, un agente de captación de radicales como se usa en la presente invención. La expresión "agente de captación de radicales" como se usa en el presente documento se refiere a una molécula que tiene la propiedad de ser probable que done un electrón a otra molécula. Los ejemplos del agente de captación de radicales incluyen, pero no se limitan a: una vitamina soluble en agua como la vitamina C; un polifenol; un alcohol como el metanol, etanol, propanol, etilenglicol, propilenglicol y glicerina; un sacárido como la glucosa, galactosa, manosa y trehalosa; sales inorgánicas, tales como hidrosulfito de sodio, piro-sulfito de sodio y ditionato de sodio; ácido úrico; cisteína y glutatión. Cuando se usa una sal inorgánica, se debe prestar especial atención al límite superior de la concentración que se va a añadir, como se indicó anteriormente. Estos agentes de captación de radicales pueden usarse individualmente, o puede usarse una mezcla de dos o más de los agentes de captación de radicales. El agente de captación de radicales se añade preferentemente en forma de una solución acuosa. En este caso, la concentración de oxígeno en la solución acuosa es preferentemente de 10 mg/l o menor, más preferentemente 5 mg/l o menor, dado que el oxígeno disuelto en la solución acuosa o el oxígeno en la atmósfera puede acelerar la descomposición oxidativa. La concentración de oxígeno en el gas para ponerse en contacto con la membrana de separación tras la irradiación con el rayo radioactivo es preferentemente del 5 % o menor, más preferentemente, del 3 % o menor. Entre los agentes de captación de radicales mencionados anteriormente, se usa preferentemente un alcohol monohidroxilado como el etanol, propanol, butanol, pentanol y hexanol. Cuando se usa el etanol, n-propanol o 2-propanol, la concentración en la solución acuosa es preferentemente del 0,01 % en peso o mayor y del 10 % en peso o menor, más preferentemente del 0,05% en peso o mayor y del 1 % en peso o menor. Cuando se usa propilenglicol o glicerina, la concentración es preferentemente 0,1 % en peso o

mayor y 90 % en peso o menor, más preferentemente del 0,5 % en peso o mayor y del 70 % en peso o menor.

A continuación, se describe el método para mezclar el polímero de copolimerización hidrófilo con una solución madre de polímero para fines de moldeo de material médico y moldeo de la mezcla resultante. Por ejemplo, para una membrana de fibra hueca, se emplea un método de rotación de una solución madre de formación de membrana que comprende un polímero de tipo polisulfona y el polímero de copolimerización hidrófilo. En este caso, se puede añadir un tercer componente como PVP. Además, el polímero de copolimerización hidrófilo puede añadirse a una solución de inyección de núcleo durante la formación de una membrana de las fibras huecas. También es uno de los métodos preferidos un método en el que se moldea una membrana de fibra hueca de tipo polisulfona y luego el polímero de copolimerización hidrófilo se introduce en la superficie de la membrana de fibra hueca mediante un tratamiento posterior.

Cuando el polímero de copolimerización hidrófilo se añade a la solución madre que forma la membrana, las condiciones de rotación son las siguientes: la temperatura del molde oscila preferentemente entre 30 y 60 C, la temperatura de una unidad seca varía preferentemente de 20 a 50 C, y la humedad relativa varía preferentemente del 70 al 95 % de HR. La temperatura de la unidad seca es preferentemente más baja que la temperatura del molde, más preferentemente inferior en 10 C o más que la temperatura del molde. La longitud de la unidad seca es preferentemente de 10 a 100 cm. La temperatura del molde es preferentemente la misma que la temperatura de almacenamiento para la solución madre que forma la membrana o inferior. Esto se debe a que la estructura de un polímero se establece con un historial térmico que queda cuando la temperatura en una parte de descarga aumenta, lo cual no es deseable porque la distorsión puede permanecer en las moléculas del polímero después del moldeo.

Con el fin de permitir que el polímero de copolimerización hidrófilo exista en la superficie interna de la membrana de fibra hueca en una cantidad mayor que la de la superficie externa de la membrana de fibra hueca, se prefiere usar una solución mixta de un buen disolvente y un disolvente deficiente para el polímero de tipo polisulfona en un baño de coagulación. Los ejemplos del buen disolvente incluyen N,N-dimetilacetamida (DMAc) y N-metilpirrolidona, y los ejemplos del disolvente deficiente incluyen agua y un alcohol. La concentración del buen disolvente a emplear es preferentemente del 10 % en peso o mayor, más preferentemente del 15 % en peso o mayor, y es preferentemente del 30 % en peso o menor, más preferentemente del 25 % o menor.

Se prefiere un método en el que la superficie exterior de la membrana de fibra hueca se lava con agua, una solución acuosa de DMAc o similar en una etapa de rotación para reducir la cantidad del polímero de copolimerización hidrófilo en la superficie externa de la membrana de fibra hueca.

Cuando el polímero de copolimerización hidrófilo se añade a la solución de inyección de núcleo, la relación de contenido de la solución de inyección de núcleo, la temperatura de la solución de inyección de núcleo, la composición de la solución madre que forma la membrana y similares afectan a la cantidad del polímero de copolimerización hidrófilo en la superficie de la membrana de fibra hueca. Por ejemplo, cuando se añade un polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-acetato de vinilo a la solución de inyección de núcleo y luego la solución de inyección de núcleo resultante se agrega a una solución madre de formación de membrana que comprende polisulfona y PVP, la cantidad a añadir a la solución de inyección de núcleo es preferentemente del 5 al 30 % en peso, la temperatura de la solución de inyección de núcleo es preferentemente de 10 a 60 C, y la solución madre que forma la membrana tiene preferentemente una composición en la que la concentración de polisulfona es del 14 al 25 % en peso y la concentración de PVP es del 2 al 10 % en peso. Para mejorar la capacidad de recuperación del polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-acetato de vinilo en la superficie de la membrana, la polisulfona tiene preferentemente un peso molecular promedio en peso menor y la polisulfona que tiene un peso molecular promedio en peso de 100000 o menor, preferentemente 50000 o menor, se puede utilizar adecuadamente.

En la presente divulgación, se encuentra que la deposición de un componente sanguíneo a veces no se puede controlar satisfactoriamente simplemente optimizando la composición de la superficie del material. Después, se examina la estructura física de la superficie del material y la atención se centra especialmente en las protuberancias de partículas en la superficie. Las protuberancias de partículas se forman a partir de un polímero que constituye principalmente el material. En la divulgación de la presente solicitud, se encuentra que la relación de contenido de protuberancias de partículas, particularmente cada una con un tamaño de partícula (diámetro de partícula) de 50 nm o más presente en la superficie interna de la membrana es de 3 partículas/ $\mu\text{m}^2$  o menor, preferentemente 2 partículas/ $\mu\text{m}^2$  o menor, más preferentemente 1 partícula/ $\mu\text{m}^2$  o menor. Cuando cada una de las protuberancias de partículas no es circular y es ovalada, el diámetro de partícula se define como el eje principal, es decir, el diámetro más largo. Cuando las protuberancias tienen formas irregulares y es imposible determinar el eje mayor, el diámetro puede determinarse calculando el área de cada una de las protuberancias y luego convertirlas en su equivalente en forma circular (es decir, un diámetro de círculo equivalente). Es decir, cuando hay muchas protuberancias de partículas, se induce la deposición de un componente de las células sanguíneas. La razón de esto se supone que las plaquetas se pueden depositar fácilmente debido a los estímulos físicos de las protuberancias en la membrana celular o similares. Si la cantidad de polímero de copolimerización hidrófilo en la superficie aumenta, las protuberancias se pueden formar fácilmente. Además, si la cantidad de recubrimiento del polímero de copolimerización hidrófilo en la superficie del material es desigual, las áreas en las que la cantidad de polímero de copolimerización hidrófilo es grande se producen en la superficie y, por lo tanto, se pueden formar fácilmente protuberancias. Cuando el material médico

es una membrana de fibra hueca para un aparato de purificación de sangre, si hay muchas protuberancias en la superficie de la membrana, se altera el flujo en la superficie de la membrana y, por lo tanto, disminuye la resistencia de la membrana a la película. Desde el punto de vista del rendimiento de la membrana, se prefiere que la relación de abundancia de las protuberancias de partículas sea alta y sea preferentemente de 0,1 partículas/ $\mu\text{m}^2$  o mayor, más preferentemente 0,2 partículas/ $\mu\text{m}^2$  o mayor. En el caso de un aparato de purificación de sangre, dado que el número de contactos de plaquetas con el material está restringido debido al flujo de sangre, se considera que la influencia de las protuberancias es menor en comparación con un material médico que se encuentra en el cuerpo.

La confirmación de la existencia de protuberancias de partículas en la superficie del material se lleva a cabo mediante la observación de aumento a un aumento de 50000 veces en un microscopio electrónico de barrido.

El desarrollo de las protuberancias de partículas en la superficie se ve afectado por el estado de dispersión del polímero en la solución madre que forma la membrana, el estado de separación de fases durante la rotación y similares. Por lo tanto, para reducir las protuberancias de partículas en la superficie de la membrana, es muy preferido que se añada un polímero hidrófilo que tenga buena compatibilidad con el polímero de tipo polisulfona a la solución madre que forma la membrana. Los ejemplos específicos del polímero hidrófilo incluyen PVP, polietilenglicol, alcohol polivinílico y sus derivados.

En la membrana que forma la solución madre, la concentración del polímero de polisulfona o polietersulfona es preferentemente del 14 al 25 % en peso, más preferentemente del 15 al 20 % en peso, y la concentración del polímero hidrófilo es preferentemente del 2 al 10 % en peso, más preferentemente, del 3 al 9 % en peso. La relación del peso del polímero hidrófilo con respecto al peso total de todos los polímeros contenidos en la solución madre que forma la membrana es preferentemente de 0,15 a 0,35 veces, más preferentemente de 0,2 a 0,3 veces. El polímero de polisulfona o polietersulfona tiene preferentemente un peso molecular promedio en peso de 30000 o más, y la relación del peso molecular promedio en peso del polímero hidrófilo es preferentemente mayor en 15 a 40 veces, más preferentemente de 20 a 35 veces, que el del polímero de polisulfona o polietersulfona.

Se prefiere agitar la solución madre que forma la membrana a una alta velocidad de agitación, dado que el estado de dispersión del polímero hidrófilo y el polímero de polisulfona o polietersulfona se vuelve uniforme. La velocidad de un impulsor es preferentemente de 30 rpm o más, más preferentemente 50 rpm o más. Si la temperatura de disolución es baja, no se puede lograr una microdispersión uniforme. Si la temperatura de disolución es demasiado alta, se puede provocar la descomposición del polímero. Por lo tanto, la temperatura de disolución es preferentemente 60 C o mayor, más preferentemente 80 C o más, y es preferentemente 120 C o inferior, más preferentemente 100 C o inferior. A lo largo del tiempo, la separación de microfase empieza a comenzar en la membrana que forma la solución madre y el polímero hidrófilo no puede ser microdispersado uniformemente. Por lo tanto, se prefiere hacer rotar la solución dentro de las 80 horas posteriores a la disolución. La temperatura de almacenamiento después de la disolución es preferentemente de 45 C o superior, más preferentemente 60 C o más, y es preferentemente 90 C o inferior, más preferentemente 80 C o menos.

Con respecto a las condiciones de rotación, la temperatura del molde es preferentemente de 30 a 60 C, la temperatura de la unidad seca es preferentemente de 20 a 50 C, la humedad relativa es preferentemente del 70 al 95 % de HR. La temperatura de la unidad seca es preferentemente inferior, preferentemente por 10 C o mayor, que la temperatura del molde. La longitud de la unidad seca es preferentemente de 10 a 100 cm. La temperatura del molde es preferentemente igual o inferior a la temperatura de almacenamiento para la solución madre que forma la membrana. Para el baño de coagulación, se usa preferentemente una solución mixta de un buen disolvente y un disolvente deficiente para el polímero de tipo polisulfona. Los ejemplos del buen disolvente incluyen DMAc y N-metilpirrolidona. Los ejemplos del disolvente deficiente incluyen agua y un alcohol. La concentración del buen disolvente es del 10 % en peso o mayor, preferentemente del 15 al 30 % en peso inclusive, y preferentemente del 25 % en peso o menor. La temperatura del baño de coagulación es preferentemente de 20 C o superior y de 60 C o inferior.

Si la membrana de fibra hueca se seca después de su formación, es probable que se produzcan protuberancias de partículas y, por lo tanto, se debe prestar especial atención. Es decir, se considera que las protuberancias de partículas se forman cuando la membrana se encoge al secarse. Se prefiere emplear una velocidad de secado rápida, dado que la membrana se puede secar antes de la formación de las protuberancias y, por lo tanto, se puede reducir el número de protuberancias en la superficie de la membrana. Si se emplea una velocidad de secado lenta, por otro lado, es probable que se formen protuberancias, ya que hay un tiempo para provocar el cambio en la configuración de la superficie de la membrana. Por lo tanto, la temperatura de secado es preferentemente 200 C o inferior, más preferentemente 170 C o inferior, aún más preferentemente 150 C o inferior, y es preferentemente 90 C o superior, más preferentemente 100 C o superior, aún más preferentemente 110 C o superior. También se prefiere aplicar un cierto grado de fuerza de tracción a la membrana de fibra hueca durante el secado, desde el punto de vista de la reducción en las protuberancias formadas. La fuerza de tracción que se debe aplicar inmediatamente antes de la etapa de secado es preferentemente de 15 g/ $\text{mm}^2$  o más, más preferentemente 50 g/ $\text{mm}^2$  o más. Si la fuerza de tracción es demasiado alta, el rendimiento de la membrana puede verse alterado. Por lo tanto, la fuerza de tracción es preferentemente de 500 g/ $\text{mm}^2$  o menor, más preferentemente 250 g/ $\text{mm}^2$  o menor.

El módulo de membranas de fibra hueca tiene múltiples piezas de las membranas de fibra hueca incorporadas en el

mismo. Si se produce una deriva del flujo sanguíneo tal que la sangre fluye en mayor cantidad en algunas de las membranas de fibra hueca, incluso si el rendimiento de las membranas individuales de fibra hueca es alto, no se puede lograr un alto rendimiento general del módulo. Además, si se produce la deriva del flujo sanguíneo, puede surgir un problema de la llamada "aparición de sangre residual". La expresión "aparición de sangre residual", como se usa en el presente documento, se refiere a un fenómeno tal que la sangre permanece en el módulo cuando la sangre en un circuito o un módulo se devuelve al cuerpo después de una terapia dialítica. La aparición de sangre residual en la práctica clínica es inducida por una causa distinta a la deriva del flujo sanguíneo, por ejemplo, la deposición de plaquetas o similares sobre la membrana, y se considera como una medida de las propiedades antitrombóticas generales del módulo de membranas de fibra hueca.

En la presente divulgación, se encuentra que la distribución de las membranas de fibra hueca en la sección transversal del módulo de membranas de fibra hueca también es un factor crítico para resolver el problema mencionado anteriormente.

Es decir, la velocidad de llenado en una zona situada entre la periferia más externa de la parte de la cara del borde del módulo de membranas de fibra hueca y una posición ubicada a 1 mm de distancia de la periferia más externa hacia la periferia interior es preferentemente del 15 % o mayor, más preferentemente del 20 % o mayor. Si la velocidad de llenado supera el 40 %, la abertura de la membrana de fibra hueca 41 puede cerrarse con una superficie de contacto 25 que se pone en contacto con una pared divisoria de un colector. La periferia más externa de la parte de la cara del borde corresponde a la superficie periférica interna de una carcasa del módulo en el que se almacenan las membranas de fibra hueca. Cuando el diámetro de la superficie periférica interna del colector es menor que el de la carcasa, dado que una zona situada entre la superficie periférica interna de la carcasa y una posición separada 1 mm de la superficie periférica interna hacia la periferia interna se llena con un cuerpo elástico en forma de anillo o similar, las membranas de fibra hueca no están dispuestas en general. Por lo tanto, en este caso, una superficie periférica interna del colector se considera como una superficie periférica interna de la carcasa. Una parte de la cara del borde es una cara en la que existen partes del borde de las membranas de fibra hueca, y se refiere a una parte de la cara del borde de la pared divisoria externa cuando las partes del borde de las membranas de fibra hueca se fijan por medio de una pared divisoria en la parte del borde de la carcasa. En la presente invención, se prefiere que la diferencia entre la velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca en una zona situada entre la periferia más externa y una posición separada 1 mm de la periferia más externa (una zona de periferia más externa) y la velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca en la parte central esté dentro del 40 %, preferentemente dentro del 30 %. El término "parte central" como se usa en el presente documento se refiere a una zona interna cilíndrica que tiene un radio que es la mitad de la distancia entre el punto central de la carcasa y la superficie periférica interna de la carcasa. Cuando el radio de la superficie periférica interna del colector es menor que el de la superficie periférica interna de la carcasa como se mencionó anteriormente, el radio de la parte central puede ser la mitad de la distancia entre el punto central de la carcasa y la superficie periférica interna del colector.

Con respecto a la velocidad de llenado general (una velocidad de llenado en una parte del cuerpo), el límite inferior es del 53 % o mayor, más preferentemente del 55 % o mayor, aún más preferentemente del 57 % o mayor, y el límite superior es del 64 % o menor, más preferentemente, del 62 % o menor, aún más preferentemente del 60% o menor.

Los detalles del método para medir la velocidad de llenado se mencionan en la sección "Ejemplos" a continuación.

Si la diferencia entre la velocidad de llenado de fibra en la zona periférica más externa y la velocidad de llenado en la parte central es demasiado grande, es probable que la sangre fluya en fibras ubicadas en la parte central y, por lo tanto, es probable que se acumule en la parte periférica externa. Como resultado, la activación de la sangre puede ser inducida o el módulo puede no exhibir su rendimiento lo suficiente.

Además, la velocidad de llenado de membrana de fibra hueca en cada una de las zonas A a H, que son zonas producidas dividiendo una zona situada entre una posición que corresponde al diámetro interno de cada uno de los colectores y una posición separada 1 mm de la posición mencionada hacia la periferia interna en 8 partes equiangulares iguales con el centro del eje de la carcasa de cuerpo principal como su centro, está dentro del intervalo del 13 al 40 %. Cuando la velocidad de llenado se define en cada una de estas zonas, se puede lograr un buen flujo sanguíneo si la diferencia entre la velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca en la zona situada entre la periferia más externa y una posición a 1 mm de la periferia más externa y en la parte central es del 50 % o menos.

Con el fin de disponer las fibras en la periferia más externa, un método en el cual el haz de membranas de fibra hueca se inserta en una carcasa y luego se sopla con aire desde la cara del borde de la carcasa para dispersar las fibras a la fuerza, un método en el que se inyecta un material de encapsulación a través de una boquilla ubicada en un lado de sangre, y se emplea preferentemente un material similar. En cuanto a la forma de la fibra hueca, se prefiere una estructura de engarce. Específicamente, la altura de la onda es preferentemente de 0,1 a 1,5 mm, más preferentemente de 0,1 a 1,0 mm, aún más preferentemente de 0,1 a 0,5 mm, y la longitud de onda es preferentemente de 5 a 30 mm, más preferentemente de 5 a 20 mm, aún más preferentemente de 5 a 10 mm.

El término "amplitud" en un engarce de la membrana de fibra hueca se refiere a una anchura de una onda de la membrana ondulada de fibra hueca (es decir, la mitad de una distancia entre el valor más grande y el valor más

pequeño en un eje y de una onda (es decir, altura de las ondas)). El término "paso" también se refiere a una "longitud de onda", y se refiere a una distancia entre el pico de una onda (es decir, una posición en la que la anchura de una onda se vuelve máxima en un eje y en una longitud de onda) y el pico de una próxima onda.

5 La realización de acuerdo con el punto [3] mencionado anteriormente de acuerdo con la presente invención se describe con referencia a los dibujos.

10 La figura 2 es una vista en sección transversal vertical que ilustra una realización de un aparato de tratamiento de la sangre 1 en detalle. La figura 4 es una vista esquemática que ilustra una zona en la que se debe medir la velocidad de llenado en una cara de borde 31 en un lado frente a un colector para una pared divisoria. La figura 5 es una vista esquemática que ilustra la forma de un engarce formado en la membrana de fibra hueca 41.

15 En la figura 2, se ilustra una realización de un aparato de tratamiento de la sangre 1, que está equipado con: un haz de membranas de fibra hueca 40 que se produce uniendo múltiples membranas de fibra hueca de polisulfona o polietersulfona y a través de las cuales fluye la sangre; una carcasa de cuerpo principal 10 en la que se almacena el haz de membranas de fibra hueca; las paredes divisorias 30 y 32 que permiten que el haz de membranas de fibra hueca 40 se mantenga en un estado hermético a los líquidos en ambos extremos de la carcasa de cuerpo principal 10 mientras se mantienen abiertas las caras de los bordes de las membranas de fibra hueca; un colector de entrada de sangre 21 que está unido a un extremo de la carcasa de cuerpo principal 10 y a través del cual se introduce sangre en el haz de membranas de fibra hueca 40; y un colector de salida de sangre 23 que está unido al otro extremo de la carcasa de cuerpo principal 10 y a través del cual se saca la sangre.

20 En el aparato de tratamiento de la sangre, se forma un puerto de entrada de dializado 12 en un extremo de la superficie periférica exterior de la carcasa de cuerpo principal 10, se forma un puerto de salida de dializado 13 en el otro extremo de la superficie periférica exterior de la carcasa de cuerpo principal 10, y se forma un deflector 11 que puede organizar el flujo de un dializado inmediatamente debajo de cada uno de los puertos 12 y 13 de tal manera que el deflector 11 se extiende desde la parte del cuerpo de la carcasa de cuerpo principal 10 y se proporciona una distancia entre la punta del deflector 11 y cada una de las paredes divisorias 30 y 32. La carcasa de cuerpo principal 10 y cada uno de los colectores 21 y 23 se unen de modo que los colectores se presionen contra las caras del borde de la pared divisoria 31 y 33, formando así los espacios internos del colector 27 y 28.

25 Los presentes inventores han descubierto que la velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca 41 en una zona situada entre una posición correspondiente al diámetro interno de cada uno de los colectores y una posición separada 1 mm de la posición mencionada anteriormente hacia la periferia interna en las caras laterales 31 y 33 de la pared divisoria son un factor crítico para mejorar la presencia de sangre residual en el aparato de tratamiento de la sangre. Es decir, se ha encontrado que, si el número de la membrana de fibra hueca 41 es pequeño (en otras palabras, si la velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca es baja) en la zona, dado que la cantidad de sangre que fluye hacia la membrana de fibra hueca 41 en la zona se reduce, se reduce el flujo de sangre en las partes periféricas externas de los espacios internos 27 y 28 del colector y se aumenta la viscosidad de la sangre (que es un fluido no newtoniano, dando como resultado la formación de partes acumuladas de sangre. Particularmente en un aparato de tratamiento de la sangre 1 en el que la velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca 41 en cada una de las caras del borde de la pared divisoria 31 y 33 es menor que la de la parte del cuerpo de la carcasa de cuerpo principal 10, tal tendencia se observa notablemente que se produce una distribución desigual en el haz de membranas de fibra hueca 40 y es probable que se forme localmente una zona que tiene una velocidad de llenado inferior.

30 En el aparato de tratamiento de la sangre de acuerdo con la presente invención, en cada una de las zonas A a H, que son zonas producidas dividiendo una zona situada entre una posición correspondiente al diámetro interno de cada uno de los colectores y una posición separada 1 mm de la posición mencionada hacia la periferia interna en 8 partes iguales equiángulas con el centro del eje de la carcasa de cuerpo principal como su centro en cada una de las caras de los bordes 31 y 33 de cada una de las paredes divisorias 30 y 32 en un lado frente a cada uno de los colectores 21 y 23 como se muestra en la Figura 4, la velocidad de llenado de las membranas de fibra hueca se establece en el 13 al 40 %. El límite superior de la velocidad de llenado de las membranas de fibra hueca es preferentemente del 35 % o menor. El límite inferior es preferentemente del 15 % o mayor, más preferentemente del 19 % o mayor. Cuando la velocidad de llenado en cada una de las zonas A a H se establece en el 13 % o más, la disminución en el caudal de sangre en las partes periféricas externas de los espacios internos del colector 27 y 28 puede prevenirse y también puede evitarse la acumulación de sangre. Si la velocidad de llenado es inferior al 13 %, dado que la sangre no puede fluir hacia el interior de la membrana de fibra hueca 41 fácilmente incluso si se reduce la depuración C entre la periferia exterior del haz de membranas de fibra hueca 40 y la periferia interior de cada uno de los colectores 21 y 23, es probable que se acumule sangre, dando como resultado la inducción de la activación de la sangre y la aparición de sangre residual. Si la velocidad de llenado supera el 40 %, aumenta la probabilidad de bloquear las aberturas de la membrana de fibra hueca 41 por una superficie de contacto 25 que contacta con cada una de las paredes divisorias de los colectores.

35 La velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca en cada una de las caras de los bordes 31 y 33 de las paredes divisorias 30 y 32 en un lado frente a cada uno de los colectores 21 y 23 se puede establecer como se mencionó anteriormente de la siguiente manera, por ejemplo. Antes de la formación de las paredes divisorias 30 y 32, el haz de

membranas de fibra hueca se inserta en la carcasa de cuerpo principal 10 de tal manera que las partes extremas del haz de membranas de fibra hueca sobresalen fuera de la carcasa de cuerpo principal 10, y luego la parte final de cada una de las membranas de fibra hueca es sellada. En este sentido, se prefiere que los haces de fibras estén organizados, por ejemplo, intercalando las partes periféricas externas de las partes sobresalientes con dos placas opuestas (denominadas "placas de cubierta", a continuación) teniendo cada una una sección de corte semicircular, de modo que las membranas de fibra hueca adyacentes puedan estar en contacto entre sí ligeramente simultáneamente con el sellado de las partes huecas. El diámetro de la sección recortada se determina correctamente, dependiendo del diámetro interno de la parte del cuerpo de la carcasa de cuerpo principal 10 y del diámetro interno del colector. Cuando el diámetro de la sección recortada es ligeramente menor que el diámetro interno de la carcasa o el diámetro interno del colector, las membranas de fibra hueca adyacentes pueden estar en contacto entre sí ligeramente al mismo tiempo que el sellado de las partes huecas, como se ha mencionado anteriormente. Si el diámetro de la sección recortada es menor que el diámetro interno de la carcasa o el diámetro interno del colector y la diferencia entre el diámetro de la sección cortada y cada uno de los diámetros internos de la carcasa y el diámetro interno del colector es grande, es difícil establecer la velocidad de llenado de las membranas de fibra hueca en cada una de las zonas A a H en un 13 % o mayor.

El haz de membranas de fibra hueca 40 está preferentemente dispuesto de tal manera que el diámetro exterior del haz de membranas de fibra hueca 40 se incrementa gradualmente desde la parte de la punta del deflector 11 hacia el extremo exterior de la carcasa de cuerpo principal 10. Para este fin, se prefiere soplar con aire la superficie del borde del haz de membranas de fibra hueca. También se prefiere que, en las caras del borde 31, 33 de las paredes divisorias 30 y 32 en un lado opuesto al colector, la depuración C entre la periferia exterior del haz de membranas de fibra hueca 40 y la periferia interior de cada uno de los colectores 21 y 23 se convierte en 0,3 a 0,6 mm. Al establecer el valor de la depuración C en cualquier valor que se encuentre dentro del intervalo mencionado anteriormente, es posible reducir aún más la acumulación de sangre en las partes periféricas externas de los espacios internos del colector 27 y 28 y reducir aún más la posibilidad de que se produzca sangre residual mientras se evita la acción de los colectores 21 y 23 en las aberturas de las membranas de fibra hueca de tal manera que los colectores 21 y 23 bloquean las aberturas de las membranas de fibra hueca. El intervalo apropiado de la depuración C se puede seleccionar adecuadamente dependiendo de la forma del haz de membranas de fibra hueca y las velocidades de llenado.

La relación del diámetro interno D0 de cada uno de los colectores 21 y 23 al diámetro interno D1 de la parte del cuerpo de la carcasa de cuerpo principal 10 (es decir,  $(D0/D1)$ ) es preferentemente de 1,05 a 1,25, más preferentemente 1,15 a 1,25. Si la relación es menor que 1,05, se hace difícil que un dializado fluya fácilmente hacia la parte central del haz de membranas de fibra hueca 40 y, por lo tanto, la eliminación de burbujas tras el cebado tiende a deteriorarse. Además, la eficiencia de la difusión de una sustancia de bajo peso molecular, como la urea, de la sangre al dializado se reduce ligeramente y, por lo tanto, el rendimiento de la diálisis, como la depuración de la urea, tiende a deteriorarse. Si la relación es mayor que 1,25, se hace difícil mantener la velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca en cada una de las zonas A a H al 13 % o mayor.

Cada una de las membranas de fibra hueca tiene preferentemente una estructura de engarce, como se muestra en la figura 5. Los intervalos preferidos para la altura de onda y la longitud de onda son como se mencionó anteriormente. Si la altura de onda es menor a 0,1 mm, se hace difícil mantener la velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca en cada una de las zonas A a H al 13 % o más, y también se hace difícil formar un espacio a través del cual fluye el dializado entre las membranas de fibra hueca 41, dando como resultado el deterioro en el rendimiento de diálisis. Mientras tanto, si la altura de la onda es superior a 1,5 mm, la membrana de fibra hueca 41 puede colapsarse tras la aplicación del engarce a la membrana de fibra hueca 41. Si la longitud de onda es inferior a 5 mm, la membrana de fibra hueca 41 puede colapsarse tras la aplicación del engarce a la membrana de fibra hueca 41. Si la longitud de onda es superior a 30 mm, se hace difícil mantener la velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca en cada una de las zonas A a H al 13 % o más, y también se hace difícil formar un espacio a través del cual fluye el dializado entre las membranas de fibra hueca 41, dando como resultado el deterioro en el rendimiento de diálisis.

La velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca en la parte del cuerpo de la carcasa de cuerpo principal 10 es del 53 al 64 %, más preferentemente del 55% al 62 %, aún más preferentemente del 57 al 60 %. Si la velocidad de llenado es inferior al 53 %, el dializado puede sufrir un pase corto y, por lo tanto, fluye hacia sitios particulares, dando como resultado el deterioro en el rendimiento de diálisis. Si la velocidad de llenado es superior al 64 %, la membrana de fibra hueca 41 puede romperse tras la inserción del haz de membranas de fibra hueca 40 en la carcasa de cuerpo principal 10.

Cuando la velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca en cada una de las zonas A a H se establece en el 13 % o mayor, la diferencia entre el valor promedio de las velocidades de llenado de membrana de fibra hueca en las zonas A a H y la velocidad de llenado de membrana de fibra hueca en la parte del cuerpo es del 40 % o menor, desde el punto de vista de la prevención de la interrupción del flujo de sangre.

Con respecto a la unión de los colectores 21 y 23 a la carcasa de cuerpo principal 10, es deseable que cada uno de los colectores 21 y 23 y la carcasa de cuerpo principal 10 estén unidos entre sí y los colectores 21 y 23 se pongan en contacto y se presionen contra las caras del borde de la pared divisoria 31 y 33, respectivamente, para asegurar las propiedades de sellado, desde el punto de vista de la prevención de la acumulación de sangre. En este sentido, se

5 puede proporcionar un cuerpo elástico en forma de anillo hecho de un caucho de silicona o similar al colector para que el cuerpo elástico en forma de anillo pueda estar en contacto con cada una de las caras 31 y 33 del borde de la pared divisoria para asegurar así las propiedades de sellado. En este caso, se prefiere reducir el tamaño de un espacio formado por el cuerpo elástico en forma de anillo como sea posible, desde el punto de vista de la reducción de las partes acumuladas en sangre.

10 La forma del cuerpo elástico en forma de anillo se selecciona adecuadamente de tal manera que el cuerpo elástico no bloquee las aberturas huecas de las membranas de fibra hueca, con la cantidad de deformación del cuerpo elástico causada por la presurización, los cambios en los tamaños de la carcasa de cuerpo principal 10 y los colectores 21 y 23, la precisión de ensamblaje del módulo y similares tomados en consideración. En cuanto al método de unión, se puede emplear soldadura ultrasónica, la unión con un disolvente, soldadura por rotación, montaje con tornillos y similares. Entre estos, se prefiere la soldadura ultrasónica, ya que se puede lograr una alta productividad y se pueden asegurar las propiedades de sellado incluso en las piezas de unión.

15 El deflector 11 puede ser un deflector en forma de lengüeta que no alcanza las paredes divisorias 30 y 32 mencionadas anteriormente, múltiples deflectores en forma de lengüeta, un deflector en forma de anillo, un deflector en forma de anillo que tiene hendiduras formadas en el mismo, o un deflector cuya punta alcanza las paredes divisorias 30 y 32.

20 Los materiales para la carcasa de cuerpo principal 10 y los colectores 21 y 23 no están particularmente limitados, y se puede utilizar adecuadamente poliestireno, policarbonato, poli(metacrilato de metilo), polietileno, polipropileno y similares.

25 Cuando se combina una realización en la que un polímero de copolimerización hidrófilo tiene un tiempo de relajación de agua adsorbida de  $2,5 \cdot 10^{-8}$  segundos o menos y  $5,0 \cdot 10^{-10}$  o más a  $-40$  C está presente en la superficie de contacto con la sangre de cada una de las membranas de fibra hueca, el efecto de la realización del artículo [3] puede llegar a ser máximo. Por lo tanto, como se menciona en los ejemplos y ejemplos comparativos a continuación, si no se usa el polímero de copolimerización hidrófilo, el efecto no puede ser máximo. Es decir, cuando una técnica que utiliza el polímero de copolimerización hidrófilo o similar para mejorar el flujo sanguíneo en la parte central de la sección transversal del módulo, es muy necesario cuidar el flujo sanguíneo en la parte periférica más externa en la sección transversal y, por lo tanto, se considera que la aplicación de esta técnica puede proporcionar un efecto drástico.

30 Además, cuando las protuberancias de partículas que tienen un diámetro de partícula de 50 nm o más están presentes en la superficie de contacto con la sangre de cada una de las membranas de fibra hueca a una densidad de más de 3 partículas/ $\mu\text{m}^2$ , el efecto de la optimización de la distribución de las membranas de fibra hueca a veces no se desarrolla. En este caso, se considera que, aunque se mejora el flujo sanguíneo, se incrementa la necesidad de optimizar el flujo sanguíneo en la parte periférica más externa.

35 Con respecto a los colectores 21 y 23, si la irregularidad de la superficie es alta, la activación de la sangre puede ser inducida, conduciendo a la aparición de sangre residual. Por lo tanto, la rugosidad ( $R_a$ ) de la superficie interna del colector es preferentemente de  $0,8 \mu\text{m}$  o menos, más preferentemente es  $0,5 \mu\text{m}$  o menos, aún más preferentemente  $0,3 \mu\text{m}$  o menos. De manera similar, la rugosidad ( $R_a$ ) de la cara del borde es preferentemente de  $1 \mu\text{m}$  o menos, más preferentemente  $0,5 \mu\text{m}$  o menos, aún más preferentemente  $0,3 \mu\text{m}$  o menos.

40 Además, el diámetro interno de la membrana de fibra hueca es preferentemente de 100 a  $400 \mu\text{m}$ , más preferentemente de 120 a  $250 \mu\text{m}$ , aún más preferentemente de 140 a  $200 \mu\text{m}$ . El grosor de la membrana es preferentemente de 10 a  $100 \mu\text{m}$ , más preferentemente de 20 a  $70 \mu\text{m}$ , aún más preferentemente de 30 a  $50 \mu\text{m}$ .

45 Con el fin de prevenir la aparición de sangre residual en un riñón artificial, el módulo de membranas de fibra hueca tiene preferentemente la siguiente propiedad: cuando 2 l de sangre bovina tienen una temperatura de 37 C, teniendo un valor de hematocrito del 30 %, la concentración de proteína total de  $6,5 \text{ g/dl}$  y una concentración de  $\beta_2$ -microglobulina ( $\beta_2$ -MG) de  $1 \text{ mg/l}$ , y conteniendo citrato de sodio fluye a través del módulo de membranas de fibra hueca a un caudal de 200 ml/min y un caudal de filtración de 16 ml/min, la relación entre el coeficiente de tamizado de la albúmina después de 5 minutos ( $Sc\text{-Alb}(5)$ ) y el valor después de 20 minutos ( $Sc\text{-Alb}(20)$ ) (es decir,  $(Sc\text{-Alb}(20)/Sc\text{-Alb}(5))$ ) es preferentemente de 0,5 a 1,0, más preferentemente 0,7 a 0,95, y la relación del coeficiente de tamizado de  $\beta_2$ -MG después de 5 minutos a aquel de después de 20 minutos (es decir,  $(Sc\text{-}\beta_2\text{MG}(20)/Sc\text{-}\beta_2\text{MG}(5))$ ) es 1,01 a 1,20, preferentemente de 1,05 a 1,15. Con respecto al coeficiente global de transferencia de masa para la urea, la relación del de un sistema acuoso ( $Ko(W)$ ) al de un sistema de plasma bovino ( $Ko(B)$ ) (es decir,  $(Ko(B)/Ko(W))$ ) es preferentemente 0,8 o mayor, más preferentemente de 0,85 o mayor.

50 El hecho de que el valor  $Sc\text{-Alb}(20)/Sc\text{-Alb}(5)$  sea menor que 1 significa que una proteína o similar se deposita en la membrana con el tiempo y, por lo tanto, el número o el tamaño de los poros a través de los cuales puede pasar la albúmina es reducido. En cambio, un hecho de que el valor de  $Sc\text{-}\beta_2\text{MG}(20)/Sc\text{-}\beta_2\text{MG}(5)$  sea mayor que 1 significa que  $\beta_2$ -MG está capturada por las membranas. La diferencia entre estos hechos se debe a la diferencia en los pesos moleculares de estas sustancias. Es decir, se considera que: la albúmina tiene un peso molecular de aproximadamente 6.6000 y los tamaños de poro de la membrana están tan controlados que la albúmina no puede pasar a través de ellos; por otro lado,  $\beta_2$ -MG tiene un peso molecular de aproximadamente 1.2000, y los tamaños de poro de la

membrana están tan controlados que  $\beta_2$ -MG puede atravesarlo y  $\beta_2$ -MG está capturado en el interior de la membrana.

El hecho de que la diferencia en el coeficiente global de transferencia de masa para la urea sea pequeña entre un sistema acuoso y un sistema de plasma bovino significa que la estimulación aplicada a las células sanguíneas durante la terapia de diálisis sanguínea puede ser pequeña, lo que sugiere que la configuración de la superficie de la membrana durante el contacto de la membrana con el agua es la misma que durante el contacto de la membrana con la sangre. Después de completar la terapia de diálisis, para devolver la sangre del módulo de membrana de separación al cuerpo, se deja pasar una solución salina a través del módulo de membrana. Se supone que la alteración en la configuración de la superficie de la membrana causada por una solución salina puede afectar a la tendencia de la presencia de sangre residual. Sin embargo, se considera que el uso de la membrana de fibra hueca de acuerdo con la presente invención rara vez provoca la alteración en la configuración de la superficie de la membrana.

El coeficiente global de transferencia de masa para la urea se puede calcular midiendo una depuración de la urea. Para la medición de la depuración de la urea, un módulo de membranas de fibra hueca que tiene un área superficial de 1,6 m<sup>2</sup> se usa preferentemente. Si es difícil producir un módulo de membranas de fibra hueca de 1,6 m<sup>2</sup>, se utiliza un módulo de membrana de separación que tiene un área superficial cercana al valor mencionado anteriormente como sea posible para la medición de la depuración.

El método de medición de la depuración de la urea en un sistema acuoso se lleva a cabo de acuerdo con los criterios de evaluación del rendimiento del dializador editados por la Sociedad Japonesa de Órganos Artificiales (publicado en septiembre de 1982). En los criterios, se mencionan dos tipos de métodos de medición. En la presente invención, los experimentos se llevan a cabo empleando TMP 0 mmHg como referencia.

Los detalles del método para medir la depuración de la urea en plasma bovino se mencionan a continuación. En el caso de un riñón artificial, se emplean las siguientes condiciones: el caudal del lado de la sangre es de 200 ml/min, el caudal de dializado es de 500 ml/min, y el caudal de filtración es de 10 ml/min/m<sup>2</sup>. La concentración de proteína total es 6,5 ± 0,5 g/dl y la concentración de urea es 1 g/l.

Desde el punto de vista del rendimiento de eliminación, el valor de la depuración acuosa de la urea es preferentemente 180 ml/min o más, más preferentemente 190 ml/min o más, aún más preferentemente 195 ml/min o más.

El rendimiento de permeación del agua del módulo de membranas de fibra hueca es preferentemente de 200 ml/h/m<sup>2</sup>/mmHg o más, más preferentemente 300 ml/h/m<sup>2</sup>/mmHg o más, aún más preferentemente 400 ml/h/m<sup>2</sup>/mmHg o más. Si el rendimiento de permeación del agua es demasiado alto, aunque puede ocurrir filtración interna y se incrementa el rendimiento de eliminación de solutos, los estímulos en las células sanguíneas también se incrementan. Por lo tanto, el rendimiento de permeación del agua es preferentemente de 2000 ml/h/m<sup>2</sup>/mmHg o menos, más preferentemente 1500 ml/h/m<sup>2</sup>/mmHg o menos, aún más preferentemente 1000 ml/h/m<sup>2</sup>/mmHg o menos. El rendimiento de permeación del agua (UFR) se puede calcular de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{UFR (ml/h/m}^2\text{/mmHg)} = Q_w / (P \cdot T \cdot A)$$

(en donde  $Q_w$ : cantidad de filtración (ml), T: tiempo de flujo de salida (h), P: presión (mmHg), A: área de superficie interna de la membrana de fibra hueca (m<sup>2</sup>))

#### [Ejemplos]

##### (1) Observación de la superficie interna en SEM

La membrana de fibra hueca se seccionó en una forma semicilíndrica con una cuchilla de un solo filo, de tal forma que se expuso la superficie interna de la membrana de fibra hueca. Posteriormente, se formó una fina película de Pt-Pd sobre la superficie de la membrana de fibra hueca mediante deposición por pulverización catódica, produciendo así una muestra. Se observó la superficie interna de la muestra de membrana de fibra hueca con un microscopio electrónico de barrido de tipo de emisión de campo (S800 fabricado por Hitachi, Ltd.) con un aumento de 50.000 veces, y se contó el número de protuberancias de partículas, cada una con un diámetro de partícula de 50 nm o más en un área arbitraria de 1  $\mu\text{m}^2$ .

##### (2) Medición del tiempo de relajación

En la invención de la presente solicitud, los espectros de relajación dieléctrica obtenidos mediante un método TDR (Time Domain Reflectometry) y un método IMA (Impedance Material Analyzer) se ajustaron utilizando las fórmulas que se muestran a continuación para determinar un tiempo de relajación.

[Fórmula 1]

$$\epsilon^* = \epsilon' + i\epsilon'' = \epsilon_\infty + \sum_n \frac{\Delta\epsilon_n}{1 + (i2\pi f\tau_n)^{\beta_n}} + \sum_m \Delta\epsilon_m \int_0^\infty \left( -\frac{d\Phi_m}{dt} \right) \exp(-i2\pi ft) dt - i \frac{\sigma}{2\pi f\epsilon_0}$$

5 en donde

[Fórmula 2]

$$\phi_m = \exp(-(t/\tau_m)^{\beta_m})$$

10

en donde

15  $\epsilon^*$ : una constante dieléctrica compleja,  $\epsilon'$ : una parte sustancial de una constante dieléctrica compleja (constante dieléctrica),  $\epsilon''$ : una parte imaginaria de una constante dieléctrica compleja (pérdida dieléctrica),  $\epsilon_\infty$ : una constante dieléctrica cuando la frecuencia es infinita,  $\epsilon$ : una fuerza de relajación,  $\tau$ : un tiempo de relajación,  $\beta$ : un parámetro que representa el ancho de distribución de la relajación ( $0 < \beta \leq 1$ ),  $f$ : una frecuencia,  $t$ : un tiempo,  $\sigma$ : una conductividad eléctrica, y  $\epsilon_0$ : una constante dieléctrica de vacío.

20 En el método IMA, se usó un analizador de impedancias de RF/materiales 4291B (Hewlett-Packard), en donde la frecuencia era de 1 MHz a 500 MHz.

En el método TDR, se utilizó un osciloscopio HP54120B (Hewlett-Packard), en donde la frecuencia era de 500 MHz a 20 GHz.

25 La muestra de medición utilizada fue una solución acuosa al 40 % en peso (se usó agua pura). La muestra se colocó en el dispositivo, y la medición se realizó después de enfriar la muestra a -40 C y luego dejando que la muestra reposara durante aproximadamente 1 hora. Como el agua a granel se congeló y, por lo tanto, no se observó la relajación dieléctrica, el agua a granel podría distinguirse del agua adsorbida. El agua adsorbida en un polímero se expresa como un pico en el que se observa  $f$  alrededor de  $10^{-9}$  a  $10^{-10}$  cuando  $s''$  y  $f$  se trazan.

30

(3) Medición de espectrometría de fotoelectrones de rayos X (XPS)

35 La membrana de fibra hueca se cortó en una forma semicilíndrica con un cuchillo de un solo filo, y la medición se realizó en tres puntos arbitrarios en cada una de la superficie interna y la superficie externa de la membrana de fibra hueca de la manera mencionada a continuación. La muestra de medición se enjuagó con agua ultrapura, después se secó a temperatura ambiente a una presión de 0,5 Torr durante 10 horas y después se sometió a la medición. Se usaron el analizador y las condiciones a continuación.

Analizador: ESCA LAB220iXL

40 Rayo X de excitación: radiación monocromática de Al K $\alpha$ 1,2 (1486,6 eV) diámetro de rayo X: 0,15 mm

Ángulo de escape del fotoelectrón: 90 (la inclinación del detector en relación con la superficie de la muestra).

(4) Medición de desniveles superficiales

45 Se midió una rugosidad promedio de la línea central (Ra) usando un medidor de rugosidad de superficie de tipo de contacto.

(5) Medición de la velocidad de llenado de membrana de fibra hueca

50 Un colector de entrada de sangre 21 y un colector de salida de sangre 23 se retiraron de un aparato de tratamiento de la sangre 1, el aparato de tratamiento de la sangre 1 se colocó con un puerto de entrada de dializado 12 y un puerto de salida de dializado 13 de una carcasa de cuerpo principal 10 hacia abajo, cada una de las caras del borde de la pared divisoria 31 y 33 se irradió con rayos ultravioleta desde un dispositivo de irradiación de rayos ultravioleta, y se tomó una imagen de cada una de las caras del borde de la pared divisoria 31 y 33. Como fuente de luz para rayos ultravioleta, se usó una lámpara de xenón-mercurio que tenía una longitud de onda central para rayos ultravioleta irradiados de 365 nm. Como guía de luz para el dispositivo de irradiación de rayos ultravioleta, se utilizó una guía de luz de fibra óptica de cuarzo. La forma de la guía de luz para el dispositivo de irradiación de rayos ultravioleta era circular, el ángulo de irradiación con rayos ultravioleta fue de 60 grados, la salida de rayos ultravioleta era de 150 W, y la posición en la que se iba a configurar el dispositivo estaba tan adaptada que el centro de una cara del borde del aparato de tratamiento de la sangre se alineó con el centro de la guía de luz y se ajustó en una posición separada 20 mm de la cara del borde del aparato de tratamiento de la sangre. Como dispositivo de formación de imágenes, se usó una cámara con sensor de línea de 7450 píxeles, y se seleccionó una lente que tiene permeabilidad a la luz que tiene

60

una longitud de onda de 200 nm a 450 nm del 70 % o más y que tiene una longitud focal de 105 mm, de modo que 1 píxel corresponde a 7 µm en la cara del borde del aparato de tratamiento de la sangre. La cámara se colocó en la parte frontal del aparato de tratamiento de la sangre de modo que el centro óptico de la lente se alinea con los centros del aparato de tratamiento de la sangre y la guía de luz.

5 En cada una de las imágenes obtenidas, los contornos de las membranas de fibra hueca y los contornos de otras partes se resaltaron por medio de un filtro de derivación. Cada una de las imágenes resultantes se sometió a un procesamiento codificado binario a un valor umbral predeterminado, de modo que las partes de las membranas de fibra hueca tenían valores de brillo más claros y otras partes tenían valores de brillo más oscuros. El valor umbral empleado se determinó multiplicando un valor de brillo promedio para un área cuadrada de 10 mm con imagen que era concéntrica con los centros de las caras del borde de la pared divisoria 31 y 33 por 0,7. Posteriormente, las partes de diámetro interno (regiones que tienen un valor de brillo más oscuro y rodeadas y separadas de las regiones que tienen un valor de brillo más brillante) se identificaron mediante una técnica de análisis de partículas conocida y se determinó una coordenada central para la parte de diámetro interno de cada una de las membranas de fibra hueca, para las cuales se empleó el centro de la cara del borde de la pared divisoria 31 o la cara del borde de la pared divisoria 33 como origen. Además, como se muestra en la Figura 4, una zona situada entre una posición correspondiente al diámetro interno de cada uno de los colectores y una posición separada 1 mm de la posición mencionada hacia la periferia interna se dividió a 45 intervalos en 8 partes iguales con el origen como centro para producir las zonas A a H, posteriormente se contó el número de membranas de fibra hueca 41, cada una con una coordenada central de la parte de diámetro interno de la misma en cada una de las zonas A a H, y se calculó la velocidad de llenado a partir de la fórmula que se muestra a continuación. Como el diámetro exterior de cada una de las membranas de fibra hueca, el diámetro interno D0 del colector y el diámetro interno D1 de la parte del cuerpo de la carcasa de cuerpo principal, se emplearon valores diseñados.

25 [Fórmula 3]

$$\text{Velocidad de llenado en cada zona (\%)} = \frac{8 (\text{diámetro externo de membra de fibra hueca})^2}{(\text{número de membranas de fibra hueca presente en cada zona})} \frac{100}{(\text{diámetro interno D0 del colector})^2 - [\text{diámetro interno D0 del colector} - 2]^2}$$

30 [Fórmula 4]

$$\text{Velocidad de llenado en la parte de cuerpo (\%)} = \frac{(\text{diámetro externo de membrana de fibra hueca})^2}{(\text{número total de mebranas de fibra hueca en el aparato de tratamiento de la sangre})} \frac{100}{(\text{diámetro interno D1 de la parte de cuerpo de la carcasa de cuerpo principal})^2}$$

(6) Método de medición de engarce

35 El paso y la amplitud de un engarce aplicado a cada una de las membranas de fibra hueca 41 se midieron de la siguiente manera. En primer lugar, ambas partes extremas de la carcasa de cuerpo principal 10 del aparato de tratamiento de la sangre se cortaron en una dirección vertical a la dirección del eje en posiciones cada una de las cuales estaba ubicada dentro de una pared divisoria como se observa en una dirección del eje. Se fijó un extremo de la membrana de fibra hueca estirada y se aplicó una carga de 1 g al otro extremo, de modo que se permitió que la membrana de fibra hueca se balanceara hacia abajo en dirección vertical. El número de ondas superiores se contó secuencialmente comenzando desde una onda superior arbitral hacia la dirección x, en donde el eje x era la dirección hacia abajo y el eje y era la dirección hacia la derecha de acuerdo con lo observado por un observador. Se midió la distancia en la dirección x hasta que el número de recuento se convirtió en 10, y una décima parte de la dirección se definió como el paso. El ancho de onda en una parte superior de onda arbitraría y el ancho de onda en una parte inferior de onda que estaba más cerca de la parte superior de pico antes mencionada como se observa en la dirección x (es decir, una posición en la cual el ancho de onda se volvió mínimo en una longitud de onda como se observa en la dirección y en una longitud de onda) se midió usando un microscopio, y se calculó la mitad de la distancia entre la parte superior y la parte inferior de la onda. La medición se realizó en 10 posiciones diferentes, y un promedio de valores calculados para las 10 posiciones se definió como una amplitud.

50 (7) Prueba de presencia de sangre residual

Se lavó un aparato de tratamiento de la sangre 1 con una solución salina dejando que fluyeran 700 ml en total de una solución salina a un caudal de 200 ml/min desde el lado de la sangre con el colector de entrada de sangre 21 hacia abajo. En este procedimiento, no se llevó a cabo ninguna operación de eliminación de burbujas (por ejemplo, la aplicación de vibraciones al aparato de tratamiento de la sangre 1).

5 Posteriormente, se permitió que fluyera un dializado desde el lado del dializado a un caudal de 500 ml/min, y se introdujo sangre bovina en el lado de la sangre a 100 ml/min. De este modo, se inició la diálisis. La sangre bovina utilizada se añadió con heparina, y se preparó de manera que tuviera un valor de hematocrito del 30 % y una cantidad de proteína total de 6,5 g/dl. Después de que se confirmó que la sangre bovina apareció en el colector de salida de sangre 23 a través de las membranas de fibra hueca, el caudal se alteró a 200 ml/min y el aparato de tratamiento de la sangre 1 se invirtió hacia arriba y hacia abajo para que la sangre fluyera de arriba hacia abajo. Se permitió que la sangre fluyera durante 5 minutos mientras se mantenía este estado. La cantidad de eliminación de agua fue 0. La sangre devuelta se lavó con una solución salina permitiendo que fluyeran 300 ml en total de la solución salina de arriba hacia abajo a un caudal de 100 ml/min. Posteriormente, se contó el número de membranas de fibra hueca 41 que quedaron en el aparato de tratamiento de la sangre 1 y en las que permaneció la sangre. La sangre bovina no era sangre fresca y, por lo tanto, disminuyó la función de las plaquetas. Por lo tanto, para la evaluación de las propiedades antitrombóticas de un material, es necesario evaluar el material con respecto tanto a esta prueba como a la evaluación de la deposición de plaquetas en el material como se menciona en el punto (11) a continuación.

20 (8) Medición del coeficiente de tamizado

La sangre bovina (sangre tratada con heparina) que se mantuvo caliente a una temperatura de 37 C y tenía un valor de hematocrito del 30 % y la cantidad de proteína total de 6,5 g/dl se usó en un tanque de sangre, y la sangre bovina se alimentó al interior de la fibra hueca usando una bomba a un caudal de 200 ml/min. En esta prueba, la presión en el lado de salida del módulo estaba tan controlada que la cantidad de filtración se convirtió en 10 ml/min por 1 m<sup>2</sup> (es decir, 16 ml/min por 1,6 m<sup>2</sup>), y un filtrado y la sangre en la salida se devolvieron al tanque de sangre. Cinco minutos y veinte minutos después del inicio del reflujo, se tomaron muestras de sangre en una entrada y una salida en el lado de la fibra hueca y el filtrado. La sangre se centrifugó en suero y luego se analizó usando un kit de método BCG (verde de bromocresol) (nombre comercial: A/GB Test Wako (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)), La permeabilidad de la albúmina (%) se calculó a partir de la concentración. En el cálculo de la concentración del filtrado, con respecto a la curva de calibración para albúmina, con el fin de obtener una buena sensibilidad y producir una curva de calibración a bajas concentraciones, la albúmina de suero incluida en el kit se diluyó adecuadamente para la producción de la curva de calibración.

35 El coeficiente de tamizado se calculó a partir de las concentraciones de cada solución de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$\text{Coeficiente de tamizado (Sc)} = \frac{CF}{(C_{Bi}/2 + C_{Bo}/2)} \cdot 100$$

40 En la fórmula, CF: la concentración de un soluto en una solución F, C<sub>Bi</sub>: la concentración de un soluto en una solución de B<sub>i</sub>, y C<sub>Bo</sub>: la concentración de un soluto en una solución de B<sub>o</sub>.

(9) Medición del rendimiento de urea en sistema acuoso

45 Se realizó un experimento de acuerdo con los criterios de evaluación del rendimiento del dializador editados por la Sociedad Japonesa de Órganos Artificiales (publicado en septiembre de 1982). En los criterios, se mencionan dos tipos de métodos de medición. En el experimento, se empleó TMP 0 mmHg como referencia. La depuración (C<sub>L</sub>) se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$50 \quad C_L \text{ (ml/min)} = \left\{ \frac{C_{Bi} - C_{Bo}}{C_{Bi}} \right\} Q_B$$

En la fórmula, C<sub>Bi</sub>: la concentración de urea en un lado de entrada del módulo, C<sub>Bo</sub>: la concentración de urea en un lado de salida del módulo; y Q<sub>B</sub>: el caudal en el lado de la sangre (ml/min).

55 El coeficiente global de transferencia de masa (K<sub>o</sub>) se puede calcular a partir de la depuración de acuerdo con la siguiente fórmula.

[Fórmula 5]

$$60 \quad K_o = \frac{Q_B}{A(1 - Q_B/Q_D)} \ln \left( \frac{1 - C_L/Q_D}{1 - C_L/Q_B} \right)$$

En la fórmula, K<sub>o</sub>: un coeficiente global de transferencia de masa (cm/min), A: un área superficial (cm<sup>2</sup>) de una membrana, y Q<sub>D</sub>: el caudal de un dializado (ml/min).

65 (10) Medición de urea y rendimiento de β<sub>2</sub>-MG en el sistema de plasma bovino

La sangre bovina a la que se añadió etilendiaminotetraacetato disódico se preparó de manera que tuviera un valor de hematocrito del 30 % y una cantidad de proteína total de 6,5 g/dl.

5 Posteriormente, se añadieron urea y  $\beta_2$ -MG a la sangre bovina para que la concentración de urea se convirtiera en 1 g/l y la concentración de  $\beta_2$ -MG se convirtió en 1 mg/l, y la mezcla resultante se agitó. La sangre bovina resultante se dividió en una alícuota de 2 l para la circulación y una alícuota de 1,5 l para la medición de la depuración.

10 Se ensambló un circuito como se muestra en la figura 6, y se ajustó un módulo de membranas de fibra hueca en el circuito. TR2000S fabricado por TORAY MEDICAL CO., LTD. se utilizó como dializador. En la figura 6, TR2000S corresponde a la bomba de Bi, la bomba de F y el dializador.

15 Las soluciones de dializado A y B (solución Kindaly AF No. 2 fabricada por Fuso Pharmaceutical Industries, Ltd.) se colocaron en el dializador. Se dejó fluir agua RO del lado de dializado al lado de la sangre. La concentración del dializado, la temperatura y el caudal del lado del dializado ( $Q_D$ ) se ajustaron a 13-15 mS/cm, 34 C o más, y 500 ml/minuto, respectivamente.

20 La velocidad de eliminación de agua ( $Q_F$ ) del dializador se ajustó a 10 ml/(min·m<sup>2</sup>). La entrada del circuito de Bi se colocó en un vaso de precipitados de circulación que contenía 2 l de la sangre bovina (37 C) preparada como se ha descrito anteriormente y se accionó la bomba de Bi. Después de desechar el líquido de la salida del circuito de Bo durante 90 segundos, se colocaron inmediatamente la salida del circuito de Bo y la salida del circuito de Do en vasos de precipitados de circulación para formar un estado de circulación. El caudal del lado de la sangre ( $Q_B$ ) se ajustó a 200 ml/min.

25 Posteriormente, la bomba F del dializador comenzó a funcionar. Después de llevar a cabo la circulación durante 1 hora, se detuvieron las bombas de Bi y F.

30 Después, se colocó la entrada del circuito de Bi en la sangre bovina preparada como se describió anteriormente para medir la depuración y se colocó la salida del circuito de Bo en un vaso de precipitados para la descarga. Se desechó el líquido de la salida del circuito de Do.

Se accionó la bomba de Di. También se inició la bomba de sangre y se abrió el espacio entre la trampa y la cámara Bi ( $Q_B$  200 ml/min,  $Q_D$  500 ml/min,  $Q_F$  10 ml/(min·m<sup>2</sup>)).

35 Dos minutos después de iniciarse, se recogieron 10 ml de una muestra de la sangre bovina (37 C) para medir la depuración y se definió como líquido de Bi. Cuatro minutos y 30 segundos después del accionamiento, se recogieron 10 ml de una muestra de la salida del circuito de Bo y se definió como líquido de Bo. Estas muestras se almacenaron en un congelador a -20 C o menos.

40 Se calculó una depuración a partir de la concentración de cada solución de la misma manera que se mencionó anteriormente. Con respecto a la urea, se determinó el coeficiente global de transferencia de masa.

#### (11) Método para evaluar la deposición de plaquetas humanas en la membrana de fibra hueca

45 Se unió cinta de doble cara a una placa circular de poliestireno de 18 mmφ y se fijó sobre la misma la membrana de fibra hueca. La membrana de fibra hueca unida se seccionó en una forma semicilíndrica con una cuchilla de un solo filo, de tal forma que se expuso la superficie interna de la membrana de fibra hueca. Se debe realizar con cuidado, porque si hay suciedad, un rasguño, un pliegue, o similar en la superficie interna de la fibra hueca, las plaquetas pueden depositarse en dicha porción de modo que la evaluación podría no realizarse correctamente. La placa circular se unió a un trozo cilíndrico de tubo Falcon (marca registrada) (n.º 2051, 18 mmφ) de modo que la superficie de soporte de membrana de fibra hueca se colocó dentro del cilindro, y el espacio se rellenó con Parafilm. El interior del tubo cilíndrico se lavó con una solución salina y después se rellenó con una solución salina. Se añadió heparina a una concentración de 50 U/ml a sangre venosa humana inmediatamente después de tomar la muestra de sangre. Después de descargar la solución salina del tubo cilíndrico, se dispuso 1,0 ml de la sangre en el tubo cilíndrico antes de 10 minutos después de tomar la muestra y se agitó a 37 C durante 1 hora. Posteriormente, se lavó la membrana de fibra hueca con 10 ml de una solución salina y se fijó sobre la misma el componente de sangre con una solución salina de glutaraldehído al 2,5 % en peso y se lavó con 20 ml de agua destilada. La membrana de fibra hueca se secó a temperatura ambiente a una presión reducida de 0,5 Torr durante 10 horas. Después, se unió la membrana de fibra hueca al soporte para muestras de un microscopio electrónico de barrido con una cinta de doble cara. A continuación, se formó una fina película de Pt-Pd sobre la superficie de la membrana de fibra hueca mediante deposición por pulverización catódica, produciendo así una muestra. Se observó la superficie interna de la membrana de fibra hueca con un microscopio electrónico de barrido de tipo de emisión de campo (S800 fabricado por Hitachi, Ltd.) a un aumento de 1.500 y se contó el número de plaquetas depositadas por campo ( $4,3 \cdot 10^3 \mu\text{m}^2$ ). El número de plaquetas depositadas ( $/4,3 \cdot 10^3 \mu\text{m}^2$ ) se definió como el promedio de los números de plaquetas depositadas que se contaron en diez campos diferentes en y alrededor del centro longitudinal de la fibra hueca. Cuando el número de plaquetas depositadas por campo excedió de 100 ( $/4,3 \cdot 10^3 \mu\text{m}^2$ ), el resultado se contó como 100. Se omitieron los extremos longitudinales de la

fibra hueca de los objetos que se deben medir para el número de depósitos, debido a que la sangre tiende a permanecer sobre los mismos. El número de plaquetas depositadas es preferentemente 20 ( $4,3 \cdot 10^3 \mu\text{m}^2$ ) o menos.

(12) Medición de capa flexible en la superficie interna de la membrana de fibra hueca

5 La membrana de fibra hueca se cortó en una forma semicilíndrica con un cuchillo de un solo filo, y la superficie interna se midió en un microscopio de fuerza atómica (AFM). La muestra de medición se enjuagó con agua ultrapura, después se secó a temperatura ambiente a una presión de 0,5 Torr durante 10 horas y después se usó para la medición.

10 La membrana de fibra hueca se unió a un soporte para muestras, se dejaron caer gotas de agua sobre la membrana para humedecer la membrana, haciendo que la membrana esté en estado humedecido con un contenido de agua del 65 % en peso o más. En este estado, se realizó una medición de la curva de fuerza en un modo de contacto. Se prestó especial atención para no secar la superficie de la muestra durante la medición. Cuando una capa flexible está presente en la superficie al acercarse a un soporte a la muestra, se puede observar una parte curva. La distancia de la parte curva se definió como una capa flexible. La medición se realizó en 20 partes, y se utilizó un valor promedio de los resultados. Con respecto al valor promedio empleado, se redondeó el primer decimal del valor promedio.

20 Las condiciones de observación de AFM fueron las siguientes: un microscopio de sonda de exploración SPM 9500-J3 (SHIMADZU, Kyoto, Japón) se utilizó como un aparato, el modo de observación era un modo de contacto, la sonda utilizada fue NP-S (120 mm, ancho) (Nihon VEECO KK, Tokio, Japón), el intervalo de exploración fue de 5  $\mu\text{m}$ , y la velocidad de exploración fue de 1 Hz.

(Producción de membrana de fibra hueca 1-1)

25 Dieciséis partes en peso de polisulfona (Udel-P3500, Amoco), 2 partes en peso de PVP (K90, ISP) y 4 partes en peso de PVP (K30, ISP) se disolvieron calentando a 90 C durante 10 horas junto con 77 partes en peso de DMAc y 1 parte en peso de agua mientras se agitaba con un impulsor a 50 rpm, preparando así una membrana que forma la solución madre. La solución madre se almacenó a 60 C durante 48 horas y luego se centrifugó.

30 La solución madre que forma la membrana se alimentó a una boquilla giratoria a una temperatura de 50 C y luego se expulsó a través de un tubo de doble hendidura anular que tiene una sección de hendidura circular con un diámetro externo de 0,35 mm y un diámetro interno de 0,25 mm, y una solución que comprende 65 partes en peso de DMAc y 35 partes en peso de agua se expulsó a través de una sección intercircular como una solución de inyección de núcleo (a continuación, también denominada "solución de inyección" por conveniencia). Después de la formación de una membrana de fibra hueca, se dejó pasar la membrana de fibra hueca a través de una atmósfera de zona seca de 350 mm a una temperatura de 30 C y una humedad relativa del 75 % de HR y luego a través de un baño de coagulación del 14 % en peso de DMAc y 86 % en peso de agua a una temperatura de 40 C. La membrana de fibra hueca se sometió a un proceso de lavado con agua a 85 C durante 120 segundos, un proceso de secado a 130 C durante 2 minutos y un proceso de engarzado. La membrana de fibra hueca resultante 1-1 fue enrollada en un haz. La membrana de fibra hueca inmediatamente antes de la etapa de secado tenía una fuerza de tracción de 67 g/mm<sup>2</sup>. La membrana de fibra hueca tenía un diámetro interno de 195  $\mu\text{m}$  y un grosor de 40  $\mu\text{m}$ . Se determinó la forma de un engarce, y se descubrió que el engarce tenía una altura de onda de 0,3 mm (amplitud: 0,15 mm) y una longitud de onda (paso) de 8,0 mm.

45 (Producción de membrana de fibra hueca 1-2)

50 La rotación se realizó en las mismas condiciones que las empleadas para la producción de la membrana de fibra hueca 1-1. La membrana de fibra hueca resultante tenía un diámetro interno de 200  $\mu\text{m}$  y un grosor de 40  $\mu\text{m}$ . Se determinó la forma de un engarce, y se descubrió que el engarce tenía una altura de onda de 0,2 mm (amplitud: 0,1 mm) y una longitud de onda (paso) de 8,0 mm.

(Producción de membrana de fibra hueca 2-1)

55 Dieciséis partes en peso de polisulfona (Udel-P3500, Amoco), 2 partes en peso de PVP (K90, ISP) y 4 partes en peso de PVP (K30, ISP) se disolvieron calentando a 80 C durante 10 horas junto con 77 partes en peso de DMAc y 1 parte en peso de agua mientras se agitaba con un impulsor a 50 rpm, preparando así una membrana que forma la solución madre. La solución madre se almacenó a 60 C durante 48 horas y luego se centrifugó.

60 La solución madre que forma la membrana se alimentó a una boquilla giratoria a una temperatura de 50 C y luego se expulsó a través de un tubo de doble hendidura anular que tenía una sección de hendidura circular con un diámetro externo de 0,35 mm y un diámetro interno de 0,25 mm, y se preparó una solución disolviendo 10 partes en peso de un polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (60/40 (en peso)) en una solución que comprende 63 partes en peso de DMAc y 37 partes en peso de agua se expulsó a través de una sección intercircular como solución de inyección de núcleo. Después de la formación de una membrana de fibra hueca, se dejó pasar la membrana de fibra hueca a través de una atmósfera de zona seca de 350 mm a una temperatura de 28 C y una humedad relativa del 95 % de HR y luego a través de un baño de coagulación del 14 % en peso de DMAc y 86 % en

peso de agua a una temperatura de 40 C. La membrana de fibra hueca se sometió a un proceso de lavado con agua a 80 C durante 120 segundos, un proceso de secado a 130 C durante 2 minutos y un proceso de engarzado. La membrana de fibra hueca resultante (2) se enrolló en un haz. La membrana de fibra hueca inmediatamente antes de la etapa de secado tenía una fuerza de tracción de 113 g/mm<sup>2</sup>. La membrana de fibra hueca tenía un diámetro interno de 185 µm y un grosor de 38 µm. Se determinó la forma de un engarce, y se descubrió que el engarce tenía una altura de onda de 0,4 mm (amplitud: 0,2 mm) y una longitud de onda (paso) de 8,0 mm.

5

(Producción de membrana de fibra hueca 2-2)

10 La rotación se realizó en las mismas condiciones empleadas para la producción de la membrana de fibra hueca 2-1. La membrana de fibra hueca resultante tenía un diámetro interno de 200 µm y un grosor de 40 µm. Se determinó la forma de un engarce, y se descubrió que el engarce tenía una altura de onda de 0,2 mm (amplitud: 0,1 mm) y una longitud de onda (paso) de 8,0 mm.

15 (Producción de membrana de fibra hueca 2-3)

La rotación se realizó en las mismas condiciones empleadas para la producción de la membrana de fibra hueca 2-1. La membrana de fibra hueca resultante tenía un diámetro interno de 200 µm y un grosor de 40 µm. Se determinó la forma de un engarce, y se descubrió que el engarce tenía una altura de onda de 1,7 mm (amplitud: 0,85 mm) y una longitud de onda (paso) de 17 mm.

20

(Producción de membrana de fibra hueca 3)

25 Dieciocho % en peso de polisulfona (Udel-P3500, Amoco) y 9% en peso de un polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (60/40 (en peso)) se disolvieron calentando a 90 C durante 10 horas junto con el 72 % en peso de DMAc y el 1 % en peso de agua mientras se agitaba con un impulsor a 50 rpm, preparando así una membrana que forma la solución madre. La solución madre se almacenó a 60 C durante 48 horas y luego se centrifugó.

25

30 La solución madre que forma la membrana se alimentó a una boquilla giratoria a una temperatura de 45 C y luego se expulsó a través de un tubo de doble hendidura anular que tiene una sección de hendidura circular con un diámetro externo de 0,35 mm y un diámetro interno de 0,25 mm, y una solución que comprende 60 % en peso de DMAc y 40 % en peso de agua se expulsó a través de una sección intercircular como una solución de inyección de núcleo. Después de la formación de una membrana de fibra hueca, se dejó pasar la membrana de fibra hueca a través de una atmósfera de zona seca de 350 mm a una temperatura de 30 C y una humedad relativa del 70 % de HR y luego a través de un baño de coagulación del 14 % en peso de DMAc y 86 % en peso de agua a una temperatura de 40 C. La membrana de fibra hueca se sometió a un proceso de lavado con agua a 80 C durante 120 segundos, un proceso de secado a 130 C durante 2 minutos y un proceso de engarzado. La membrana de fibra hueca resultante (3) se enrolló en un haz. La membrana de fibra hueca inmediatamente antes de la etapa de secado tenía una fuerza de tracción de 33 g/mm<sup>2</sup>. La membrana de fibra hueca tenía un diámetro interno de 200 µm y un grosor de 40 µm. Se determinó la forma de un engarce, y se descubrió que el engarce tenía una altura de onda de 0,3 mm (amplitud: 0,15 mm) y una longitud de onda (paso) de 7,0 mm.

30

35

40

(Producción de membrana de fibra hueca 4)

45 Diecisiete partes en peso de polisulfona (Udel-P3500, Amoco) y 5 partes en peso de PVP (K90, ISP) se disolvieron calentando a 50 C durante 48 horas junto con 77 partes en peso de DMAc y 1 parte en peso de agua mientras se agitaba con un impulsor a 10 rpm, preparando así una membrana que forma la solución madre. La solución madre se almacenó a 55 C durante 48 horas y luego se centrifugó.

45

50 La solución madre que forma la membrana se alimentó a una boquilla giratoria a una temperatura de 70 C y luego se expulsó a través de un tubo de doble hendidura anular que tiene una sección de hendidura circular con un diámetro externo de 0,35 mm y un diámetro interno de 0,25 mm, y una solución que comprende 57 partes en peso de DMAc y 43 partes en peso de agua se expulsó como una solución de inyección de núcleo. Después de la formación de una membrana de fibra hueca, la membrana de fibra hueca se dejó pasar a través de una atmósfera de zona seca de 350 mm a una temperatura de 55 C y una humedad relativa del 75 % de HR y luego a través de un baño de coagulación del 14 % en peso de DMAc y 86 % en peso de agua a una temperatura de 65 C. La membrana de fibra hueca se sometió a un proceso de lavado con agua a 85 C durante 120 segundos para unirse, un proceso de secado a 80 C durante 7 horas y un proceso de engarzado. La membrana de fibra hueca resultante (4) se enrolló en un haz. La membrana de fibra hueca tenía un diámetro interno de 190 µm y un grosor de 45 µm. Se determinó la forma de un engarce, y se descubrió que el engarce tenía una altura de onda de 0,3 mm (amplitud: 0,15 mm) y una longitud de onda (paso) de 8,0 mm.

50

55

60

(Producción de membrana de fibra hueca 5)

65 Dieciocho % en peso de polisulfona (Udel-P3500, Amoco) se disolvió calentando a 90 C durante 10 horas junto con 81 % en peso de DMAc y 1 % en peso de agua mientras se agitaba con un impulsor a 50 rpm, preparando así una

65

membrana que forma la solución madre. La solución madre se almacenó a 60 C durante 48 horas y luego se centrifugó.

La solución madre que forma la membrana se alimentó a una boquilla giratoria a una temperatura de 50 C y luego se expulsó a través de un tubo de doble hendidura anular que tiene una sección de hendidura circular con un diámetro externo de 0,35 mm y un diámetro interno de 0,25 mm, y una solución que comprende 63 % en peso de DMAc y 37 % en peso de agua se expulsó a través de una sección intercircular como una solución de inyección de núcleo. Después de la formación de una membrana de fibra hueca, se dejó pasar la membrana de fibra hueca a través de una atmósfera de zona seca de 350 mm a una temperatura de 30 C y una humedad relativa del 70 % de HR y luego a través de un baño de coagulación del 20 % en peso de DMAc y 80 % en peso de agua a una temperatura de 40 C. La membrana de fibra hueca se sometió a un proceso de lavado con agua a 60 C durante 90 segundos, y un proceso de engarzado. La membrana de fibra hueca resultante (5) se enrolló en un haz. La membrana de fibra hueca tenía un diámetro interno de 200  $\mu\text{m}$  y un grosor de 40  $\mu\text{m}$ . Se determinó la forma de un engarce, y se descubrió que el engarce tenía una altura de onda de 0,3 mm (amplitud: 0,15 mm) y una longitud de onda (paso) de 8,0 mm.

(Ejemplo 1)

Novcientas mil setecientas membranas de fibra hueca 1-1 se insertaron en una carcasa que tenía un diámetro interno de 36 mm, y la parte de la cara del borde de la carcasa se sopló para dispersar las membranas de fibra hueca en su interior. Ambos extremos de las membranas de fibra hueca se fijaron respectivamente a las partes del borde de la carcasa con un material de relleno, y una porción del extremo del material de encapsulación se cortó para abrir las membranas de fibra hueca en ambos extremos. La longitud efectiva de cada una de las membranas de fibra hueca fue de 26,4 cm. Se adjuntó una parte de colector al producto resultante, produciendo así un módulo de membranas de fibra hueca (a). La velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca en una zona situada entre la periferia más externa y una posición ubicada a 1 mm de distancia de la periferia más externa hacia la periferia interior en la parte de la cara del borde fue del 47 %, la velocidad de llenado de membrana de fibra hueca en una parte central fue del 62 %, en donde la diferencia entre las velocidades de llenado fue del 15 %. La Ra de la parte de la cara del borde fue de 0,2  $\mu\text{m}$ , y la Ra de la superficie interna del colector fue de 0,5  $\mu\text{m}$ .

Como el polímero de copolimerización hidrófilo, se usó un polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (70/30 (en peso)). El tiempo de relajación del polímero a -40 C fue  $2,2 \cdot 10^{-8}$  segundos. Se preparó una solución acuosa mixta de 0,01 % en peso del polímero y el 0,1 % en peso de n-propanol, y se dejó pasar la solución acuosa mixta desde la entrada del lado de sangre Bi (22) hacia la salida del lado de sangre Bo (24) del módulo de membranas de fibra hueca a 500 ml/min durante 1 minuto. Posteriormente, la solución acuosa mixta se dejó pasar desde la entrada del lado de sangre Bi (22) hacia la entrada del lado del dializado Di (12) a 500 ml/min durante 1 minuto. En la solución acuosa utilizada, el oxígeno disuelto se eliminó de la misma. La solución de relleno se expulsó del lado del dializado hacia el lado de la sangre con 100 kPa de aire comprimido, de modo que la solución acuosa mixta no permaneció en la carcasa del módulo además de que las membranas de fibra hueca estuvieran en estado humedecido. El contenido de agua en las membranas de fibra hueca fue 2,8 veces el peso seco de las membranas de fibra hueca.

Posteriormente, el módulo se sopló con nitrógeno a un caudal de 10 nL/min en cada lado del dializado y el lado de la sangre durante 1 minuto para purgar el interior del módulo con nitrógeno, el módulo se tapó y se irradió con 25 kGy de rayos  $\gamma$  en 1 semana. La concentración de oxígeno en el módulo fue del 1 %. El módulo fue sometido a varias pruebas. En ESCA, como se usó un polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-acetato de vinilo como el polímero de copolimerización hidrófilo, se puede observar la cantidad de carbono derivado de un grupo éster. El pico de éster de carbono (COO) se observó a una energía de +4,0 a +4,2 eV mayor que el pico de C1s derivado de CH o CC (a aproximadamente 285 eV). Por lo tanto, después de que se llevase a cabo la desconvolución del pico, la relación del área de pico correspondiente al área de pico de todos los elementos (todos los elementos excepto el átomo de hidrógeno, que no era detectable) se calculó de modo que se determinó el contenido de éster de carbono (% atm). De esta forma, hay dos tipos de átomos de nitrógeno, es decir, un átomo de nitrógeno derivado de PVP y un átomo de nitrógeno derivado del polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, y la proporción de estos dos tipos de átomos de nitrógeno se puede calcular sobre la base de la cantidad de carbono derivado de un grupo éster. Además, todos los átomos de azufre se derivan de la polisulfona. A partir de estos resultados, se puede calcular la cantidad de polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-acetato de vinilo en la superficie. En el caso de un polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-vinilcaprolactama o un polímero de copolimerización de etilenglicol-propilenglicol, la cantidad también se puede calcular a partir de las cantidades de átomos de carbono, átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno y átomos de azufre.

(Ejemplo 2)

Se usó un módulo de membranas de fibra hueca (a) que se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 1, y se usó un polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (60/40 (en peso)) como el polímero de copolimerización hidrófilo. El tiempo de relajación del polímero fue  $1,6 \cdot 10^{-8}$  segundos a -40 C. Se preparó una solución acuosa que contenía el 0,01 % en peso del polímero, y las membranas de fibra hueca se humedecieron de la misma manera que en el Ejemplo 1, luego se purgaron con nitrógeno y luego se irradiaron con 25 kGy de rayos  $\gamma$  dentro de 1 semana. El contenido de agua en las membranas de fibra hueca fue 2,7 veces el peso seco de las membranas de fibra hueca. El módulo fue sometido a varias pruebas.

## (Ejemplo de referencia 3)

5 Se usó el módulo de membranas de fibra hueca (a), y se usó un polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-  
acetato de vinilo (50/50 (en peso)) como el polímero de copolimerización hidrófilo. El tiempo de relajación del polímero  
fue  $1,4 \cdot 10^{-8}$  segundos a  $-40$  C. Se preparó una solución acuosa mixta que contenía el 0,01 % en peso del polímero y  
el 0,1 % en peso de etanol, y las membranas de fibra hueca se humedecieron de la misma manera que en el Ejemplo  
1, luego se purgaron con nitrógeno y luego se irradiaron con 25 kGy de rayos  $\gamma$  y dentro de 1 semana. El contenido de  
10 agua en las membranas de fibra hueca fue 2,8 veces el peso seco de las membranas de fibra hueca. El módulo fue  
sometido a varias pruebas.

## (Ejemplo 4)

15 Se insertaron diez mil membranas de fibra hueca 1-2 en una carcasa que tenía un diámetro interno de 36 mm, y la  
parte de la cara del borde de la carcasa se sopló para dispersar las membranas de fibra hueca en su interior. Ambos  
extremos de las membranas de fibra hueca se fijaron respectivamente a las partes del borde de la carcasa con un  
material de relleno, y una porción del extremo del material de encapsulación se cortó para abrir las membranas de  
fibra hueca en ambos extremos. La longitud efectiva de cada una de las membranas de fibra hueca fue de 26,8 cm.  
20 Se adjuntó una parte de colector al producto resultante, produciendo así un módulo de membranas de fibra hueca (b).  
La velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca en una zona situada entre la periferia más externa y una  
posición ubicada a 1 mm de distancia de la periferia más externa hacia la periferia interior en la parte de la cara del  
borde fue del 30 %, la velocidad de llenado de membrana de fibra hueca en una parte central fue del 58 %, en donde  
la diferencia entre las velocidades de llenado fue del 28 %. La velocidad de llenado general fue del 53 %. La Ra de la  
parte de la cara del borde fue de  $0,2 \mu\text{m}$ , y la Ra de la superficie interna del colector fue de  $0,5 \mu\text{m}$ .

25 Posteriormente, el interior del módulo se purgó con nitrógeno de la misma manera que en el Ejemplo 1 sin humedecer  
las membranas de fibra hueca, y el módulo se irradió con 25 kGy de haz de electrones en 1 semana. La concentración  
de oxígeno en el módulo fue del 1 %. El módulo fue sometido a varias pruebas.

## 30 (Ejemplo 5)

Novcientas mil seiscientas membranas de fibra hueca 3 se insertaron en una carcasa que tenía un diámetro interno  
de 36 mm, y la parte de la cara del borde de la carcasa se sopló para dispersar las membranas de fibra hueca en su  
interior. Ambos extremos de las membranas de fibra hueca se fijaron respectivamente a las partes del borde de la  
carcasa con un material de relleno, y una porción del extremo del material de encapsulación se cortó para abrir las  
35 membranas de fibra hueca en ambos extremos. La longitud efectiva de cada una de las membranas de fibra hueca  
fue de 26,3 cm. Se adjuntó una parte de colector al producto resultante, produciendo así un módulo de membranas  
de fibra hueca (c). La velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca en una zona situada entre la periferia más  
externa y una posición ubicada a 1 mm de distancia de la periferia más externa hacia la periferia interior en la parte  
40 de la cara del borde fue del 48 %, la velocidad de llenado de membrana de fibra hueca en una parte central fue del  
63 %, en donde la diferencia entre las velocidades de llenado fue del 15 %. La velocidad de llenado general fue del  
58 %. La Ra de la parte de la cara del borde fue de  $0,2 \mu\text{m}$ , y la Ra de la superficie interna del colector fue de  $0,5 \mu\text{m}$ .

45 Posteriormente, El interior del módulo se purgó con nitrógeno de la misma manera que en el Ejemplo 1 sin humedecer  
las membranas de fibra hueca, y el módulo se irradió con 25 kGy de rayos  $\gamma$  y dentro de 1 semana. La concentración  
de oxígeno en el módulo fue del 1 %. El módulo fue sometido a varias pruebas.

## (Ejemplo 6)

50 Se usaron las membranas de fibra hueca 2-2, y aproximadamente 9600 las membranas de fibra hueca se unieron  
para producir un haz de membranas de fibra hueca 40. El haz de membranas de fibra hueca se insertó en una carcasa  
de polipropileno (una carcasa de cuerpo principal 10) que tiene una longitud total de 282 mm, un diámetro interno del  
cuerpo D1 de 35,1 mm, un diámetro interno de la parte del borde de 39,3 mm y una longitud del cuerpo de 237 mm  
de tal manera que ambos extremos del haz sobresalgan del exterior de la carcasa de cuerpo principal 10. La velocidad  
55 de llenado de la membrana de fibra hueca en la parte del cuerpo de la carcasa de cuerpo principal fue del 61,1 %.  
Posteriormente, las partes alrededor de las periferias exteriores de ambos extremos del haz de membranas de fibra  
hueca 40 que sobresalían de la carcasa de cuerpo principal 10 se soplaron por aire a un caudal de 1,5 l/min usando  
una boquilla Taslan para difundir el haz de membranas de fibra hueca. Cada uno de los dos extremos del haz de  
membranas de fibra hueca se unió usando una placa de cubierta que se formó uniendo dos placas que tenían una  
60 sección de corte semicircular y tenían un diámetro de 38 mm, un láser de dióxido de carbono que tiene un nivel de  
salida de 80 W se desenfocó a una cara del borde para irradiar la cara del borde con el láser en un patrón  
predeterminado, sellando así la parte hueca de la membrana de fibra hueca 41. Posteriormente, una tapa que tenía  
una longitud suficiente para atascarse en la parte central de la cara del borde del haz de membranas de fibra hueca y  
no alcanzaba cada una de las paredes divisorias formadas posteriormente 31 y 33 de las caras del borde y estaba  
65 equipada con una punta afilada la protuberancia se unió a cada uno de los dos extremos de la carcasa de cuerpo  
principal 10, se inyectó una resina de uretano a través de un puerto de entrada de dializado 12 y un puerto de salida

de dializado 13 y luego se curó por centrifugación para formar de ese modo las paredes divisorias 30 y 32, fijando de ese modo el haz de membranas de fibra hueca 40 a las paredes internas de ambas partes de borde de la carcasa de cuerpo principal 10. Cada una de las paredes divisorias 30 y 32 así formadas se cortó con un cortador afilado en una posición separada a 1,5 mm de cada uno de los extremos de la carcasa de cuerpo principal 10, formando así una cara de borde de cada una de las paredes divisorias 31 y 33 y abriendo la membrana de fibra hueca 41. Se tomaron imágenes de las caras del borde de las paredes divisorias 31 y 33 usando una cámara, y se calculó la velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca en cada una de las zonas A a H. Posteriormente, los colectores 21 y 23, cada uno con un diámetro interno del borde D0 de 37,3 mm, se soldaron a la carcasa de cuerpo principal 10 mediante la aplicación de ondas ultrasónicas, se fijaron taponeros a los mismos, y el producto resultante se empaquetó y luego se esterilizó por irradiación con 25 kGy de rayos  $\gamma$ , completando así un módulo de membranas de fibra hueca (d-1). El módulo de membranas de fibra hueca se utilizó para llevar a cabo varias pruebas.

(Ejemplo 7)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6, excepto el uso de membranas de fibra hueca 2-3, produciendo así un módulo de membranas de fibra hueca (d-2). El módulo de membranas de fibra hueca se utilizó para llevar a cabo varias pruebas.

(Ejemplo 8)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6, excepto que se usó una placa de cubierta producida usando dos placas, cada una con una parte de corte semicircular y con un diámetro de 33,8 mm para el sellado de la parte hueca, y se usaron los colectores 21 y 23, cada uno con un diámetro interno del colector D0 de 35,1 mm, produciendo así un módulo de membranas de fibra hueca (e). El módulo de membranas de fibra hueca se utilizó para llevar a cabo varias pruebas.

(Ejemplo 9)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6, excepto el uso de membranas de fibra hueca 1-2, produciendo así un módulo de membranas de fibra hueca (d-3). Sin embargo, en este ejemplo, antes de la irradiación con rayos  $\gamma$ , se usó un polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-vinilcaprolactama (50/50 (en peso)) como el polímero de copolimerización hidrófilo. Se preparó una solución acuosa mixta del 0,01 % en peso del polímero y del 0,1 % en peso de etanol, y se dejó pasar la solución acuosa mixta desde la entrada del lado de sangre Bi (22) hacia la salida del lado de sangre Bo (24) del módulo de membranas de fibra hueca a 500 ml/min durante 1 minuto. Posteriormente, la solución acuosa mixta se dejó pasar desde la entrada del lado de sangre Bi (22) hacia la entrada del lado del dializado Di (12) a 500 ml/min durante 1 minuto. En la solución acuosa utilizada, el oxígeno disuelto se eliminó de la misma. La solución de llenado se expulsó del lado del dializado hacia el lado de la sangre con aire comprimido de 100 kPa y luego se sopló la solución ubicada en el lado de la sangre mientras se mantenía el lado del dializado en un estado presurizado, de modo que la solución acuosa mixta no permaneció en la carcasa del módulo además de que las membranas de fibra hueca estuvieran en estado humedecido. El contenido de agua en las membranas de fibra hueca fue 2,8 veces el peso seco de las membranas de fibra hueca.

Posteriormente, el módulo se sopló con nitrógeno a un caudal de 10 nL/min en cada lado del dializado y el lado de la sangre durante 1 minuto para purgar el interior del módulo con nitrógeno, el módulo se tapó y se irradió con 25 kGy de rayos  $\gamma$  en 1 semana. La concentración de oxígeno en el módulo fue del 1 %. El módulo fue sometido a varias pruebas.

(Ejemplo 10)

Se produjo un módulo de membranas de fibra hueca irradiada con rayos  $\gamma$  de la misma manera que en el Ejemplo 9, excepto que se usaron membranas de fibra hueca 1-2 y se usó un polímero de copolimerización de etilenglicol-propilenglicol (20/80 (en peso)) como el polímero de copolimerización hidrófilo. El tiempo de relajación del polímero fue  $1,5 \cdot 10^{-8}$  segundos a  $-40$  C. Se preparó una solución acuosa mixta que contenía el 0,01 % en peso del polímero y el 0,1 % en peso de etanol, y las membranas de fibra hueca se humedecieron de la misma manera que en el Ejemplo 1, luego se purgaron con nitrógeno y luego se irradiaron con 25 kGy de rayos  $\gamma$  dentro de 1 semana. El contenido de agua en las membranas de fibra hueca fue 2,8 veces el peso seco de las membranas de fibra hueca. El módulo fue sometido a varias pruebas.

(Ejemplo 11)

Se produjo un módulo de membranas de fibra hueca de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó un polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-vinilcaprolactama (50/50 (en peso)) como el polímero de copolimerización hidrófilo y se preparó una solución acuosa mixta que contenía el 1 % en peso del polímero y el 0,1% en peso de n-propanol y se llevaron a cabo los mismos procedimientos. Sin embargo, en este ejemplo, la solución de relleno se empujó desde el lado del dializado hacia el lado de la sangre con 0,2 MPa de aire comprimido y luego la solución ubicada en el lado de la sangre se sopló a una presión máxima de 0,2 MPa, una presión mínima de 0,1 MPa,

un caudal de 20 L (Normal)/min y una frecuencia de aplicación de aire de 1 vez/s (soplando aire cinco veces a la presión máxima/presión mínima durante 5 segundos; es decir, soplando aire a la presión máxima durante 0,5 segundos y soplando aire a la presión mínima durante 0,5 segundos), mientras se mantiene la presión en el lado del dializado a 0,2 MPa, eliminando así una porción en exceso del polímero de copolimerización y dejando solo las membranas de fibra hueca en un estado humedecido. El contenido de agua en las membranas de fibra hueca fue 2,8 veces el peso seco de las membranas de fibra hueca.

Posteriormente, el módulo se sopló con nitrógeno a un caudal de 10 nL/min en cada lado del dializado y el lado de la sangre durante 1 minuto para purgar el interior del módulo con nitrógeno, el módulo se tapó y se irradió con 25 kGy de rayos  $\gamma$  en 1 semana. La concentración de oxígeno en el módulo fue del 1 %. El módulo fue sometido a varias pruebas.

(Ejemplo comparativo 1)

Se usó un módulo de membranas de fibra hueca (a) producido de la misma manera que en el Ejemplo 1, pero solo una cuestión de que se usó PVP (ISP) K90 en lugar del polímero de copolimerización hidrófilo fue diferente. El tiempo de relajación del PVP fue  $2,6 \cdot 10^{-8}$  segundos a  $-40$  C. Se preparó una solución acuosa que contenía el 0,01 % en peso de PVP, y las membranas de fibra hueca se humedecieron de la misma manera que en el Ejemplo 1, luego se purgaron con nitrógeno y luego se irradiaron con 25 kGy de haz de electrones dentro de 1 semana. El contenido de agua en las membranas de fibra hueca fue 2,7 veces el peso seco de las membranas de fibra hueca. El módulo fue sometido a varias pruebas.

(Ejemplo comparativo 2)

Se insertaron diez mil membranas de fibra hueca 4 en una carcasa que tenía un diámetro interno de 40 mm, y la parte de la cara del borde de la carcasa se sopló para dispersar las membranas de fibra hueca en su interior. Ambos extremos de las membranas de fibra hueca se fijaron respectivamente a las partes del borde de la carcasa con un material de relleno, y una parte de la parte del borde del material de encapsulación se cortó para abrir las membranas de fibra hueca en ambos extremos. La longitud efectiva de cada una de las membranas de fibra hueca fue de 26,4 cm. Se adjuntó una parte de colector al producto resultante, produciendo así un módulo de membranas de fibra hueca (g). La velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca en una posición ubicada a 1 mm de distancia de la periferia más externa hacia la periferia interna en la cara del borde fue del 22 %, la velocidad de llenado de membrana de fibra hueca en una parte central fue del 52 %, en donde la diferencia entre las velocidades de llenado fue del 30 %. La velocidad de llenado general fue del 49 %. La Ra de la parte de la cara del borde fue de  $0,9 \mu\text{m}$ , y la Ra de la superficie interna del colector fue de  $0,5 \mu\text{m}$ .

Como el polímero de copolimerización hidrófilo, se usó un polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (70/30 (en peso)). Se preparó una solución acuosa que contenía el 0,01 % en peso del polímero, y las membranas de fibra hueca se humedecieron de la misma manera que en el Ejemplo 1, luego se purgaron con nitrógeno y luego se irradiaron con 25 kGy de rayos  $\gamma$  dentro de 1 semana. El contenido de agua en las membranas de fibra hueca fue 2,7 veces el peso seco de las membranas de fibra hueca. El módulo fue sometido a varias pruebas.

(Ejemplo comparativo 3)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6, excepto que se usó una placa de cubierta producida usando dos placas cada una con una parte de corte semicircular y con un diámetro de 36 mm para el sellado de la parte hueca, produciendo así un módulo de membranas de fibra hueca (d-4). El módulo de membranas de fibra hueca se utilizó para llevar a cabo varias pruebas.

(Ejemplo comparativo 4)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6, excepto que no se llevó a cabo el soplado de aire, produciendo así un módulo de membranas de fibra hueca (d-5). El módulo de membranas de fibra hueca se utilizó para llevar a cabo varias pruebas.

(Ejemplo comparativo 5)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 6, excepto que se usó una placa de cubierta producida usando dos placas cada una con una parte de corte semicircular y con un diámetro de 45 mm para el sellado de la parte hueca, Se usaron los colectores 21 y 23, cada uno con un diámetro interno del colector D0 de 44,3 mm, y se usó una carcasa de cuerpo principal 10 que tenía un diámetro interno de la parte del borde de 46,3 mm, produciendo así un módulo de membranas de fibra hueca (h). El módulo de membranas de fibra hueca se utilizó para llevar a cabo varias pruebas.

(Ejemplo comparativo 6)

5 Se produjo un módulo de membranas de fibra hueca irradiada con rayos  $\gamma$  de la misma manera que en el Ejemplo 9, excepto que se usaron membranas de fibra hueca 1-2 y se usó PVP (ISP) K90 en lugar del polímero de copolimerización hidrófilo. Las membranas de fibra hueca se humedecieron de la misma manera que en el Ejemplo 1, luego se purgaron con nitrógeno y luego se irradiaron con 25 kGy de rayos  $\gamma$  dentro de 1 semana. El contenido de agua en las membranas de fibra hueca fue 2,8 veces el peso seco de las membranas de fibra hueca. El módulo fue sometido a varias pruebas.

(Ejemplo comparativo 7)

10 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, excepto que se usó un polímero de copolimerización de vinilpirrolidona-vinilcaprolactama (50/50 (en peso)) como el polímero de copolimerización hidrófilo y la concentración del polímero empleado fue del 1 % en peso. Como la descarga de la solución acuosa también se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1, las condiciones empleadas en este ejemplo comparativo fueron aquellas que podrían causar irregularidades fácilmente. Dentro de 1 semana después de la purga con nitrógeno, el módulo se irradió con 25 kGy de rayos  $\gamma$ . El contenido de agua en las membranas de fibra hueca fue 2,8 veces el peso seco de las membranas de fibra hueca. El módulo fue sometido a varias pruebas.

[Tabla 1]

Ejemplo	HF <sup>(1)</sup> No	Composición polimérica de la solución madre <sup>(2)</sup> [% en peso]	Composición de la solución de inyección [% en peso]	diámetro interno/grosor [µm]	altura de onda/longitud de onda [mm]	Maryland <sup>(3)</sup> No	Introducción del polímero de copolimerización hidrófilo <sup>(4)</sup>	Tiempo de relajación del agua adsorbida [s]	Cantidad de polímero de copolimerización [% en peso]		Capa flexible de la superficie interna 1-1	Protuberancias de partículas [partículas/µm <sup>2</sup> ]	Número de plaquetas adheridas [partículas/(4.3x10 <sup>6</sup> µm <sup>2</sup> )]	Examen de sangre residual [membranas de fibra]
									Superficie interna	Superficie externa				
Ejemplo 1	1-1	PSI/PVP (K30)/PVP (K90) 16/42	DMAc/agua 65/35	195/40	0,3/8,0	a	Las membranas se irradiaron con rayos v en una solución mixta de VPVAc (70/30) + Pro	2,2x10 <sup>8</sup>	13	N.D.	10	0,3	18	6
Ejemplo 2	1-1	PSI/PVP (K30)/PVP (K90) 16/42	DMAc/agua 65/35	195/40	0,3/8,0	a	Las membranas se irradiaron con rayos v en solución acuosa de VPVAc (60/40)	1,6x10 <sup>8</sup>	18	N.D.	15	0,3	0,2	0
Ejemplo 3	1-1	PSI/PVP (K30)/PVP (K90) 16/42	DMAc/agua 65/35	195/40	0,3/8,0	a	Las membranas se irradiaron con rayos v en una solución mixta de VPVAc (60/50) + Et	1,4x10 <sup>8</sup>	33	N.D.	16	0,3	0,2	0
Ejemplo 4	2-1	PSI/PVP (K30)/PVP (K90) 16/42	DMAc/agua/VA64 63/37/10	185/38	0,4/8,0	b	Se añadió VPVAc (60/40) a la solución de inyección	1,6x10 <sup>8</sup>	15	N.D.	14	0,2	0,5	1
Ejemplo 5	3	PSI/VA64 18/9	DMAc/agua 60/40	200/40	0,3/7,0	c	Se añadió VPVAc (60/40) a la solución de rotación	1,6x10 <sup>8</sup>	19	9	15	0,1	1	0
Ejemplo 6	2-2	PSI/PVP (K30)/PVP (K90) 16/42	DMAc/agua/VA64 63/37/10	200/40	0,2/8,0	d-1	Se añadió VPVAc (60/40) a la solución de inyección	1,6x10 <sup>8</sup>	15	N.D.	14	0,2	0,5	0
Ejemplo 7	2-3	PSI/PVP (K30)/PVP (K90) 16/42	DMAc/agua/VA64 63/37/10	200/40	1,7/17	d-2	Se añadió VPVAc (60/40) a la solución de inyección	1,6x10 <sup>8</sup>	15	N.D.	14	0,2	0,5	1
Ejemplo 8	2-2	PSI/PVP (K30)/PVP (K90) 16/42	DMAc/agua/VA64 63/37/10	200/40	0,2/8,0	e	Se añadió VPVAc (60/40) a la solución de inyección	1,6x10 <sup>8</sup>	15	N.D.	14	0,2	0,5	1
Ejemplo 9	1-2	PSI/PVP (K30)/PVP (K90) 16/42	DMAc/agua 65/35	200/40	0,2/8,0	d-3	Las membranas se irradiaron con rayos v en una solución mixta de VPVAc (50/50) + Et	1,0x10 <sup>8</sup>	22	N.D.	15	0,3	1	1
Ejemplo 10	1-2	PSI/PVP (K30)/PVP (K90) 16/42	DMAc/agua 65/35	200/40	0,2/8,0	d-3	Las membranas se irradiaron con rayos v en una solución mixta de EG/PG (20/80) + Et	1,5x10 <sup>8</sup>	18	N.D.	15	0,3	0,3	1

(continuación)

Ejemplo	HF <sup>1)</sup> No	Composición polimérica de la solución madre <sup>2)</sup> [% en peso]	Composición de la solución de inyección [% en peso]	diámetro interno/grosor [µm]	altura de onda/longitud de onda [mm]	Maryland <sup>3)</sup> No	Introducción del polímero de copolimerización hidrófilo <sup>4)</sup>	Tiempo de relajación del agua adsorbida [s]	Cantidad de polímero de copolimerización [% en peso]			Capa flexible de la superficie interna 1-1	Prouberancias de partículas [partículas/µm <sup>2</sup> ]	Número de plaquetas adheridas [partículas/(4,3x10 <sup>3</sup> µm <sup>2</sup> )]	Examen de sangre residual [membranas de fibra]
									Superficie interna	Superficie externa	Superficie interna				
Ejemplo 11	1-1	PSi/PVP (K30)/PVP (K90) 16/4/2	DMAc/agua 65/35	195/40	0,3/8,0	a	Las membranas se irradiaron con rayos y en una solución mixta de VPVC (50/50) + Pro	1,0x10 <sup>-8</sup>	28	N.D.	16	0,4	0,4	1	
Ejemplo comparativo 1	1-1	PSi/PVP (K30)/PVP (K90) 16/4/2	DMAc/agua 65/35	195/40	0,4/8,0	a	Ninguno (las membranas se irradiaron con rayos y en una solución acuosa mixta de PVP + Et)	2,6x10 <sup>-8</sup>	-	-	5	0,3	70	25	
Ejemplo comparativo 2	4	PSi/K90 17/5	DMAc/agua 57/43	190/45	0,4/8,0	g	Las membranas se irradiaron con rayos y en solución acuosa de VP/VAc (70/30)	2,2x10 <sup>-8</sup>	13	N.D.	10	4,1	40	20	
Ejemplo comparativo 3	2-2	PSi/PVP (K30)/PVP (K90) 16/4/2	DMAc/agua/VA64 63/37/10	200/40	0,2/8,0	d-4	Se añadió VP/VAc (60/40) a la solución de inyección	1,6x10 <sup>-8</sup>	15	N.D.	14	0,2	0,5	más de 50	
Ejemplo comparativo 4	2-2	PSi/PVP (K30)/PVP (K90) 16/4/2	DMAc/agua/VA64 63/37/10	200/40	0,2/8,0	d-5	Se agregó VP/VAc (60/40) a la solución de inyección	1,6x10 <sup>-8</sup>	15	N.D.	14	0,2	0,5	12	
Ejemplo comparativo 5	2-2	PSi/PVP (K30)/PVP (K90) 16/4/2	DMAc/agua/VA64 63/37/10	200/40	0,2/8,0	h	Se añadió VP/VAc (60/40) a la solución de inyección	1,6x10 <sup>-8</sup>	15	N.D.	14	0,2	0,5	más de 50	
Ejemplo comparativo 6	1-2	PSi/PVP (K30)/PVP (K90) 16/4/2	DMAc/agua 65/35	200/40	0,2/8,0	d-3	Ninguno (las membranas se irradiaron con rayos y en una solución acuosa mixta de PVP + Et)	2,6x10 <sup>-8</sup>	-	-	5	0,3	67	20	
Ejemplo comparativo 7	1-1	PSi/PVP (K30)/PVP (K90) 16/4/2	DMAc/agua 65/35	195/40	0,3/8,0	a	Las membranas se irradiaron con rayos y en una solución mixta de VPVC (50/50) + Pro	1,0x10 <sup>-8</sup>	33	N.D.	17	3,3	30	15	

1) HF: abreviatura de membrana de fibra hueca. 2) PSi: abreviatura de polisulfona. 3) MD: abreviatura de polivinilpirrolidona. 4) VP: abreviatura de vinilpirrolidona, VA: abreviatura de acetato de vinilo, VC: abreviatura de acetato de vinilo. PVP: abreviatura de polisulfona. VPVC: abreviatura de polivinilcloruro. Pro: abreviatura de propanol. Et: abreviatura de etanol. EG: abreviatura de etilenglicol. PG: abreviatura de propilenglicol.

[Tabla 2]

	Velocidad de llenado en la periferia más externa [%]	Velocidad de llenado en la parte central [%]	Diferencia en la velocidad de llenado entre la periferia más externa y la parte central [%]	Ra de la parte de la cara del borde [µm]	Ra de la parte del colector [µm]	Sc-Alb (5) [%]	Sc-Alb (20) [%]	Sc-Alb (20)/Sc-Alb (5)	Sc-β <sub>2</sub> MG (5) [%]	SC-β <sub>2</sub> MG (20) [%]	Sc-β <sub>2</sub> MG (20)/Sc-β <sub>2</sub> MG (5)	Ko (W) [cm/min]	Ko (B) [cm/min]	Ko (B)/Ko (W)
Ejemplo 1	47	62	15	0,2	0,5	1,01	0,77	0,76	72,7	84,1	1,16	0,0711	0,0569	0,80
Ejemplo 2	47	62	15	0,2	0,5	0,88	0,73	0,83	74,7	83,4	1,12	0,0666	0,0618	0,93
Ejemplo 3	47	62	15	0,2	0,5	0,75	0,66	0,88	75,5	82,7	1,10	0,0612	0,0570	0,93
Ejemplo 4	30	58	28	0,2	0,5	0,98	0,77	0,79	76,6	85,2	1,11	0,0666	0,0597	0,90
Ejemplo 5	48	63	15	0,2	0,5	1,65	1,22	0,74	78,8	89,2	1,13	0,0687	0,0612	0,89
Ejemplo comparativo 1	47	62	15	0,2	0,5	1,5	0,83	0,55	68,9	83,2	1,21	0,0711	0,0505	0,71
Ejemplo comparativo 2	22	52	30	0,9	0,5	4,24	2,04	0,48	78,8	91,7	1,16	0,0711	0,0557	0,78

[Tabla 3]

	Diámetro interno del colector DO [mm]	Diámetro interno de la parte del cuerpo de la carcasa D1 [mm]	Diámetro exterior del haz de fibras D2 [mm]	D0/D1	Engarce		velocidad de llenado en la cara del borde [%]	velocidad de llenado en la parte del cuerpo [%]	velocidad de llenado en cada zona <sup>1)</sup> [%]							Examen de sangre residual [tubo]	Urea CL [ml/min]		
					amplitud W [mm]	paso P [mm]			A	B	C	D	E	F	G			H	promedio
Ejemplo 6	37,3	35,1	36,7	1,063	0,1	8	54,1	61,1	28,6	29,5	33,9	22,4	24,7	27,7	30,4	30,4	28,5	0	198
Ejemplo 7	37,3	35,1	36,3	1,063	0,85	17	54,1	61,1	15,8	17,6	20,1	20,4	15,6	14,7	18,3	15,0	17,2	1	196
Ejemplo 8	35,1	35,1	34,3	1,000	0,1	8	61,1	61,1	15,6	15,0	17,6	15,4	15,9	18,1	20,3	15,3	16,7	1	192
Ejemplo 9	37,3	35,1	36,7	1,063	0,1	8	54,1	61,1	25,0	33,2	31,5	27,7	25,5	26,2	25,7	32,2	28,4	1	197
Ejemplo 10	37,3	35,1	36,7	1,063	0,1	8	54,1	61,1	35,3	31,2	30,3	25,5	27,8	28,8	25,3	26,8	28,9	1	197
Ejemplo comparativo 3	37,3	35,1	35,4	1,063	0,1	8	54,1	61,1	19,0	30,5	31,1	23,3	24,3	33,5	32,2	31,2	28,1	1	197
Ejemplo comparativo 4	37,3	35,1	36,7	1,063	0,1	8	54,1	61,1	33,4	29,0	24,3	20,4	30,6	27,5	22,2	30,9	27,3	más de 50	195
Ejemplo comparativo 5	44,3	35,1	41,2	1,262	0,1	8	38,4	61,1	2,2	0,0	0,9	10,6	5,7	0,0	0,0	4,8	3,0	más de 50	195
Ejemplo comparativo 6	37,3	35,1	36,7	1,063	0,1	8	54,1	61,1	1,3	0,4	0,0	7,9	13,2	0,4	0,4	0,0	3,0	más de 50	195
									29,0	9,9	4,2	18,6	31,8	19,2	17,7	17,8	18,5	12	197
									15,0	18,1	15,4	16,3	6,6	8,4	12,3	7,9	12,5	más de 50	197
									4,2	0,0	0,0	3,5	6,7	0,0	0,0	2,6	2,1	más de 50	197
									16,3	5,7	0,4	2,6	1,8	0	2,2	7,1	4,5	más de 50	197
									33,3	29,3	23,3	32,4	27,0	25,3	30,1	29,9	28,8	20	196
									26,6	28,7	20,8	30,5	29,9	34,9	22,1	34,1	28,5	20	196

1) Columna superior: división de la cara del borde de la pared en el lado de entrada de sangre (figura 1-31), columna inferior: división de la cara del borde de la pared en el lado de salida de sangre (figura 1-33)

DESCRIPCIÓN DE SEÑALES DE REFERENCIA

- 1: Aparato de tratamiento de la sangre
- 2: Carcasa
- 3: Agente de encapsulación
- 4: Entrada del lado de sangre (Bi)
- 5: Salida del lado de sangre (Do)
- 6: Entrada lateral de dializado (Di)
- 7: Salida lateral de dializado (Do)
- 8: Membranas de fibra hueca
- 10: Carcasa de cuerpo principal
- 11: Deflector
- 12: Puerto de entrada de dializado
- 13: Puerto de salida de dializado
- 21: Colector de entrada de sangre
- 22: Puerto de entrada de sangre
- 23: Colector de salida de sangre
- 24: Puerto de salida de sangre
- 25: Superficie de contacto del colector con pared divisoria
- 27, 28: Espacio interno del colector
- 30, 32: Pared divisoria
- 31, 33: Superficie del borde de la pared divisoria
- 40: Haz de membranas de fibra hueca
- 41: Membranas de fibra hueca
- 58: Línea base
- 59: Dializador
- 61: Bomba de Bi
- 62: Bomba de F
- 63: Depósito de residuos
- 64: Sangre para la circulación
- 65: Sangre para medir la depuración
- 66: Circuito de Bi
- 67: Circuito de Bo
- 68: Circuito de Di
- 69: Circuito de Do
- 70: Tanque de agua caliente

**REIVINDICACIONES**

1. Un módulo de membranas de fibra hueca que comprende: un haz de membranas de fibra hueca que está compuesto de membranas de fibra hueca de un material de polisulfona o polietersulfona, teniendo cada membrana de fibra hueca, en una superficie de la misma que debe estar en contacto con la sangre, un polímero de copolimerización hidrófilo que tiene un tiempo de relajación de agua adsorbida de  $2,5 \times 10^{-8}$  segundos o inferior y  $5,0 \times 10^{-10}$  o superior a  $-40$  °C, en donde el tiempo de relajación del agua adsorbida en el polímero de copolimerización hidrófilo se obtiene mediante una medición de relajación dieléctrica medida de acuerdo con el método divulgado en la descripción;
- 5 una carcasa de cuerpo principal (10) en la que se almacena el haz de membranas de fibra hueca;
- 10 paredes divisorias (30,32) que permiten que el haz de membranas de fibra hueca se mantenga en un estado hermético a los líquidos en ambos extremos de la carcasa de cuerpo principal mientras se mantienen las caras del borde de la parte hueca (31,33) en un estado abierto; y
- colectores (21,23) que están unidos respectivamente a ambos extremos de la carcasa de cuerpo principal y a través de los cuales se puede introducir y extraer sangre;
- 15 en donde la velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca en cada una de las zonas A a H, que son zonas producidas dividiendo una zona situada entre una posición correspondiente al diámetro interno D0 de cada uno de los colectores (21,23) y una posición separada 1 mm de la posición mencionada hacia la periferia interna en 8 partes equiangulares iguales con el centro del eje de la carcasa de cuerpo principal ya que su centro en una cara de borde (31,33) de cada una de las paredes divisorias (30,32) en un lado opuesto a cada uno de los colectores (21,23), está dentro del intervalo del 13 al 40 %, y en donde la velocidad de llenado en la parte del cuerpo de la carcasa de cuerpo principal (10) está dentro del intervalo del 53 % al 64 %, en donde la velocidad de llenado de la membrana de fibra hueca en cada una de las zonas A a H en las caras del borde (31,33) y la velocidad de llenado en la parte del cuerpo se miden respectivamente como se describe en la descripción.
- 20

Fig. 1

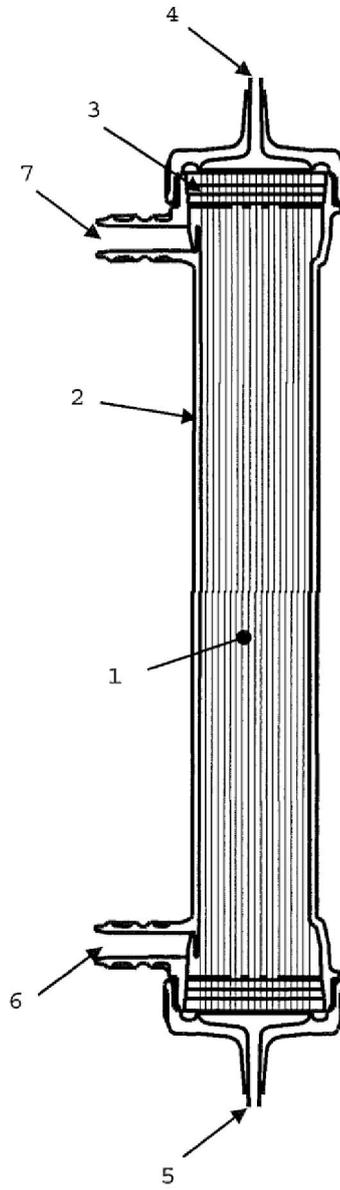


Fig. 2

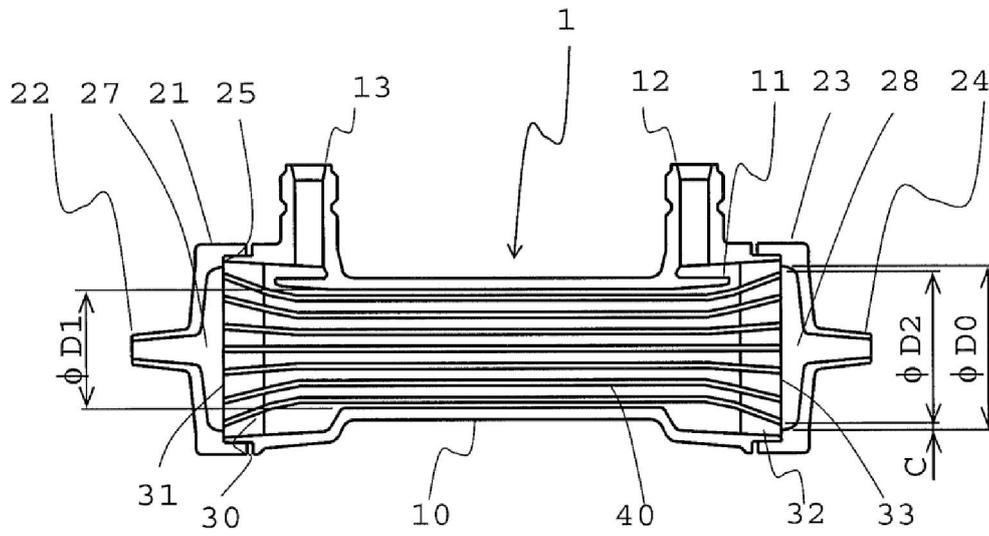


Fig. 3

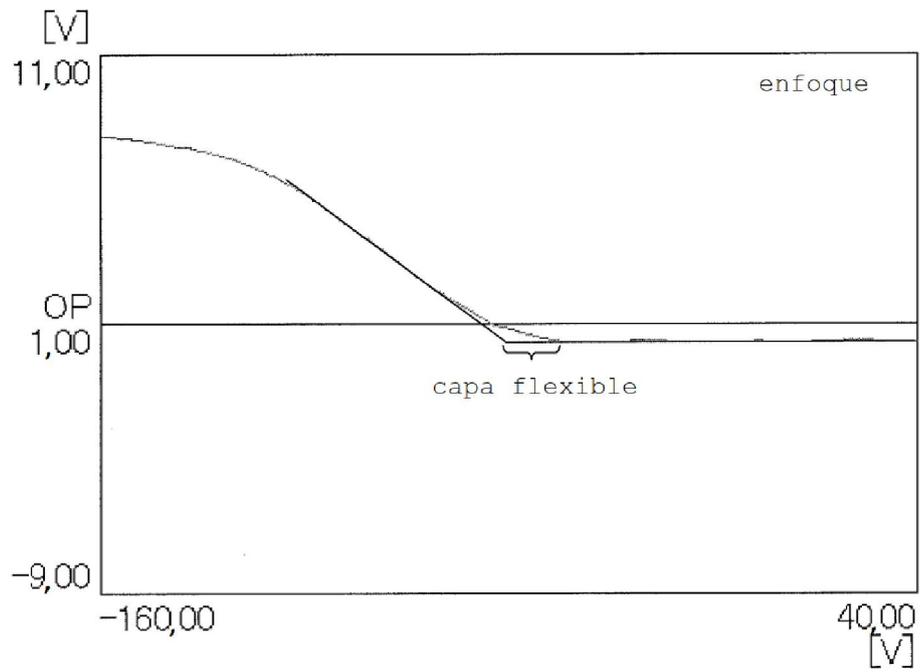


Fig. 4

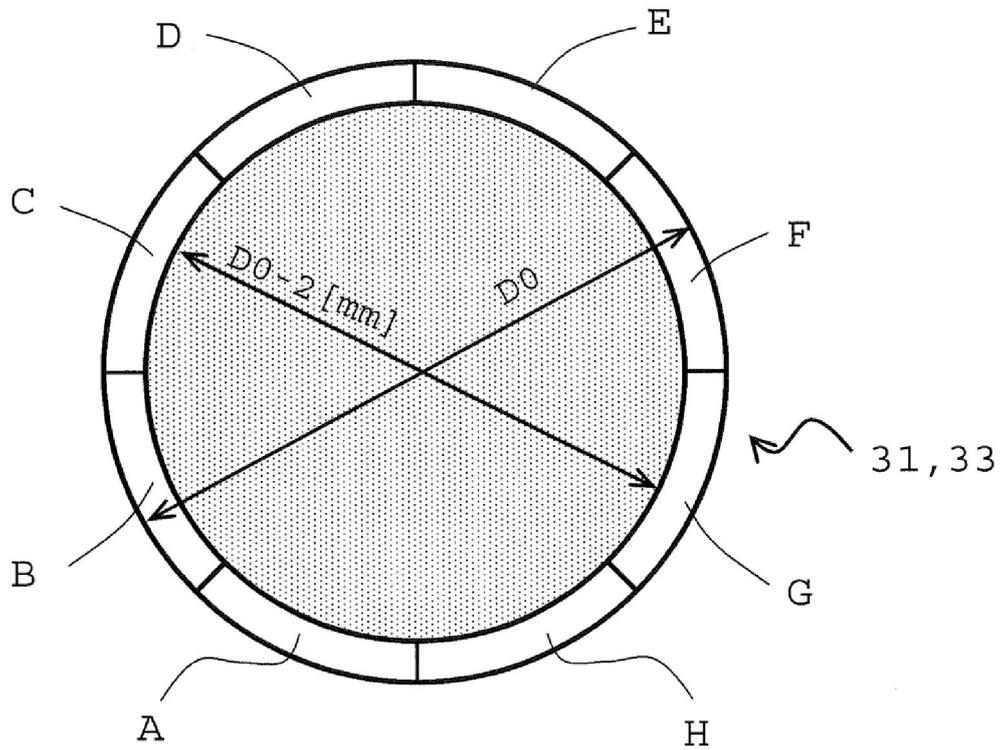


Fig. 5

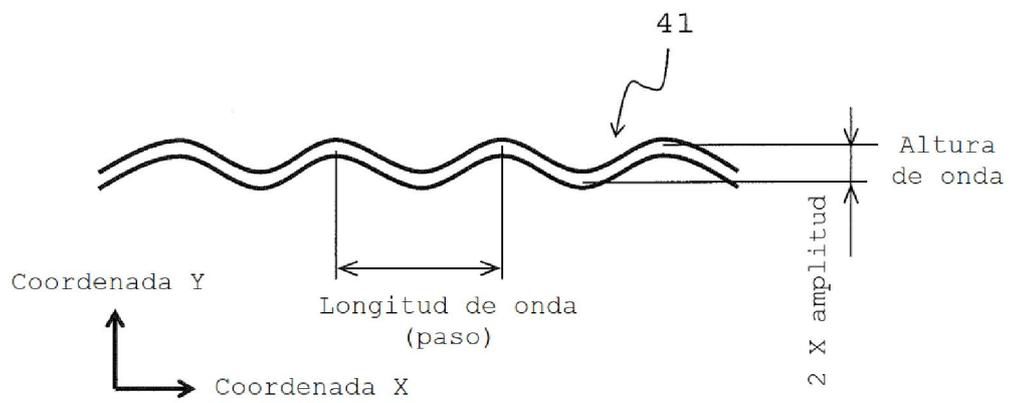


Fig. 6

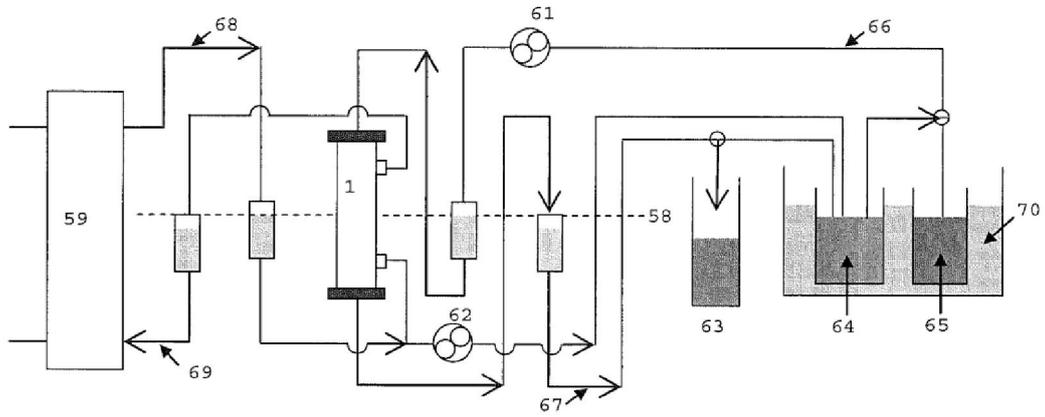


Fig. 7

