



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-59504

54. TITULO

MEMBRANAS SEMIPERMEABLES DE POLISULFONA HILADO_FUNDIDAS

Y METODOS PARA MACERLAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE S

BAXTER INTERNATIONAL, INC. y BAXTER HEALTHCARE S.A.

DOMICILIO S

Deerfield, Illinois, Estados Unidos y Zurich, Suiza, respect.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén,

22. BOGOTA, D.C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

REGISTRO DE INDUSTRIAS Y COMERCIO
Modificación: 05063004 00000000 Folios: 123
Fecha (MM/AA): 2005-06-17 17:27:50
Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NNCI 411 PRESENTAC.
Procedimiento: 2020 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **BAXTER INTERNATIONAL, INC.**
y **BAXTER HEALTHCARE S.A.**
sociedades constituidas y existentes bajo
las leyes del estado de Delaware, Estados
Unidos de América y Suiza,
respectivamente.

Dirección: Deerfield,
Illinois 60015,
Estados Unidos de América,

y Hertistrasse 2, Wallisellen,
Kanton, CH-Zurich,
Suiza, respectivamente.

Domicilio: Deerfield, Illinois,
Estados Unidos de América

y Zurich, Suiza, respectivamente.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 38 11
Fax: 211 88 50
E-mail: clientes@camyo.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. **Wenli HAN**
4328 Fox Ridge Drive,
Weston, Florida 33331,
Estados Unidos de América

3. **Jonnie LEE**
8713 SW 5th Street, Apartment 207,
Pembroke Pines, Florida 33025,
Estados Unidos de América

5. **George WASHINGTON**
9511 Chelsea Drive,
Miramar, Florida 33025,
Estados Unidos de América

7. **Dibyendu DE**
12245 SW 10th Street,
Pembroke Pines, Florida 33025,
Estados Unidos de América

2. **Martin KETTERER**
3950 Hawks Court,
Weston, Florida 33331,
Estados Unidos de América

4. **Thanh NGUYEN**
1740 NW 166th Avenue,
Pembroke Pines, Florida 33028,
Estados Unidos de América

6. **Delores JORDAN**
9421 Little River Boulevard,
Miami, Florida 33147,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/040499

Publicación Internacional No. WO 2004/058385 A1

Fecha: 18 de Diciembre de 2003

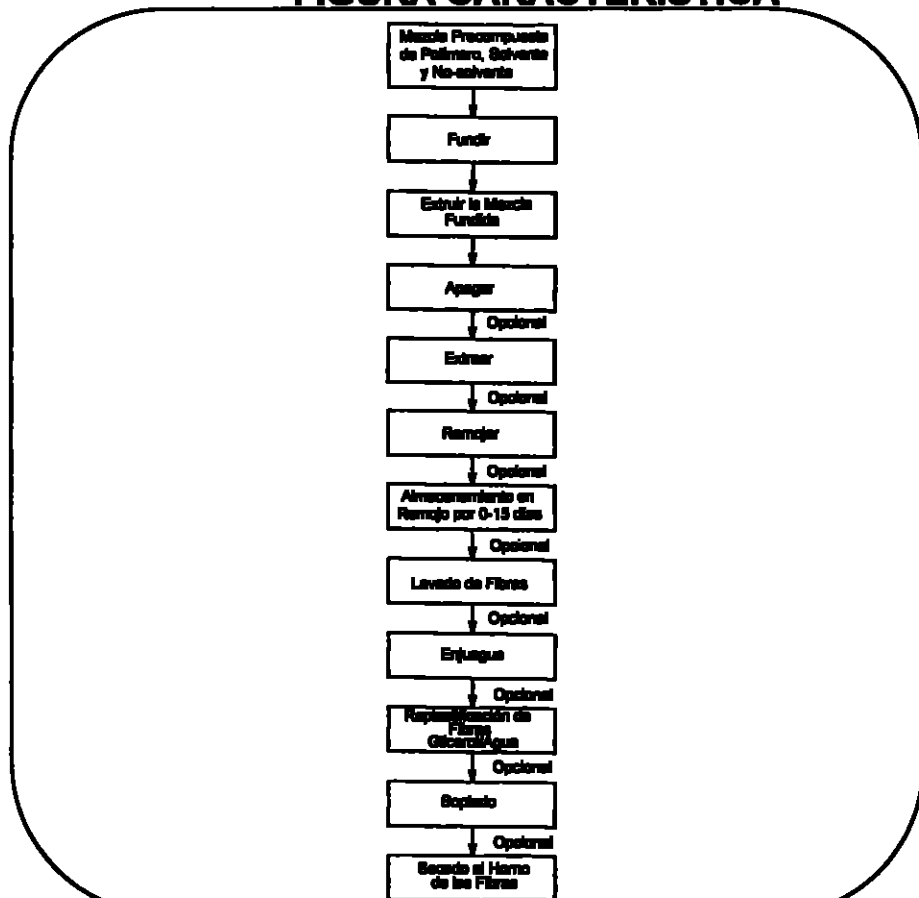
Fecha: 15 de Julio de 2004

6 Título (54)**MEMBRANAS SEMIPERMEABLES DE POLISULF NA
HILADO-FUNDIDAS Y MÉTODOS PARA HACERLAS****7 Clasificación Internacional (51) B01D 71/68**

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	20 de Diciembre de 2002	10/327.564

9 Comprobante de pago No.: 05 – 42.864 Fecha: 14 de Junio de 2005**10 Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11**FIGURA CARACTERÍSTICA**

11

NOMBRE: _____

FIRMA: *Emilio Cervera* -

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

JA
GAR/jag.

05873
08613

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado(s)
BAXTER INTERNATIONAL INC.

domiciliado(s) en
Deerfield, Illinois, E.E.U.U.

por el presente conferimos poder a
GERMAN CAVELIER tpa. 832
GONZALO PERDOMO tpa. 831
EMILIO FERRERO tpa. 31929
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ tpa. 23555
Domiciliados en la Carrera 4a. No. 72-35,
Bogotá, Colombia

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial, a cuyo efecto autorizamos a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas y de servicio; el depósito de nombres comerciales y enseñas; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y juicios que promovamos o se nos promuevan; y c) para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, desistir, cancelar, recibir, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy Junio 16 de 1993
en Deerfield, Illinois 60015 E.E.U.U.

I (we), the undersigned BAXTER INTERNATIONAL INC.,

of Deerfield, United States of America,

hereby grant to Messrs. Cavelier,

GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO,
EMILIO FERRERO, LUZ CLEMENCIA DE
PAEZ.

Professional Cards Numbers: 832, 831, 31929,
and 23555 respectively. Domiciled at
Carrera 4a. No. 72-35, Bogotá, Colombia

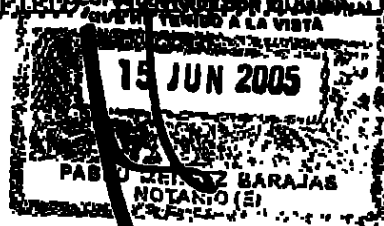
and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, models and designs; the registration of trademarks, collective and service marks; the deposit of commercial names and ensigns; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us); and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys-in-fact in or out of Court.

Given and signed this June 16, 1993
in Deerfield, Illinois 60015 E.E.U.U.

BAXTER INTERNATIONAL INC.

A. GERARD STECK, ASSISTANT SECRETARY

Bernardo R. de Marín
Traductor e Interpret Oficial
Traducción en Notaría 1993



Consulado General de Colombia

122 SOUTH MICHIGAN AVENUE, SUITE 1441
CHICAGO, ILLINOIS 60603

TEL (312) 341-0858 FAX (312) 341-1980

No. 1610193

Chicago, JUN 29 1993

El suscrito Cónsul General de Colombia, CERTIFICA que el señor

Linda Ianuzi Hess

quien autoriza el presente documento,

ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, las funciones de

Secretaria del Condado

y que la firma y sello que

en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos

oficiales, de acuerdo con el registro que se lleva en este consulado.

El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

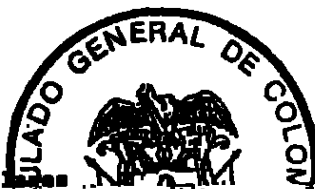
PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

US\$ 6.00 (Seis dólares)

PAGADO DERECHOS CONSULARES
FONDO ROTATORIO

Maria Teresa Gonzalez
MARIA TERESA GONZALEZ

Encargada de Funciones Consulares



LINDA IANUZI HESS

LAKE COUNTY CLERK

18 NORTH COUNTY STREET

WAUKEGAN, ILLINOIS 60085

Donato R. de Martinis

Traductor e Interpret Oficial

NOTARIAL PUBLIC
PABLO RENDON BARRAJAS
NOTARIO (21)
CHICAGO, ILLINOIS

General Services 708/360-3610 • Elections 708/360-6628 • Tax Extension & Redemption 708/360-6657

STATE OF ILLINOIS)

) SS

COUNTY OF L A K E)

CERTIFICATE OF AUTHORITY

I, Linda Ianuzi Hess, County Clerk of Lake County in the State of Illinois, which office is an office of record having a seal, certify that Mary H. Cross by whom the foregoing or annexed document was notarized, was, on the 26 day of June, 1990, appointed a Notary Public in and for the County of Lake, State of Illinois and that as such, full faith and credit is and ought to be given to this Notary's official attestations. In testimony whereof I have affixed my signature and the seal of this office this 12 day of June, 1993.

Certification not valid unless the seal of Lake County, Illinois is affixed.

Linda Ianuzi Hess

LINDA IANUZI HESS
LAKE COUNTY CLERK

113-208 12/89

Bernarda R. de Martínez
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 683 Ministerio 1991

NO. 481652

Martín González

27 SEP 1999

[Signature]

COMO NOTARIO SEPTO EN EL CANTON DE BOGOTA, HAGO CONSTAR POR LA FOTOCOPIA CUNTADE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

15 JUN 2005

PABLO MENDOZA
NOTARIO

[Signature]

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

Estados Unidos de America

Condado de Lake

Estado de Illinois

May 16 de 1993

compareció A. Gerard Slack a quien
porco, quien, debidamente juramentado, decla-
dió que él es SubSecretario

de BAXTER INTERNATIONAL INC.

la compañía, nombrada en el documento que ante-

cede, una corporación organizada conforme a las

leyes del Estado de Delaware

domiciliada en la ciudad de Deerfield

Estado de Illinois, E.E.U.U.

y legalmente constituida para un período de dura-

ción que aún no ha terminado, que el declarante

está autorizado por dicha compañía para conferir

poder y que el sello estampado por él al pie de

al poder, en nombre y en representación de la ex-

presada compañía, es el sello social de ella.

El suscrito Notario ha visto los estatutos de incor-

poración firmados en Deerfield

Estado de Illinois con fecha

oct. 19/31 y certifica que de conformidad con

la legislación de dicho Estado la anterior declara-

ción juramentada es prueba suficiente de que los

hechos sobre que ella versa son ciertos o verdade-

ros, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America

State of ILLINOIS

County of LAKE

On this 16th day of June, 1993

personally came A. GERARD SLACK

known to me, who being by me duly sworn did de-

pose and say that he is the ASSISTANT SECRETARY

of BAXTER INTERNATIONAL INC.

the Company named within, a Corporation orga-

nized under the laws of the State of DELAWARE

domiciled at the City of DEERFIELD

State of ILLINOIS

of USA and legally constituted for a period of te-

nuire not yet expired, that the deponent is authori-

zed by said Company to confer this Power of

Attorney, and that the seal affixed hereunto by the

deponent in the name and on behalf of said Cor-

poration is the Corporate seal thereof.

The undersigned Notary Public has seen the Ar-

ticles of Incorporation of said Corporation executed

at DEERFIELD State of ILLINOIS

under date of OCT. 19, 1931 and hereby certifies

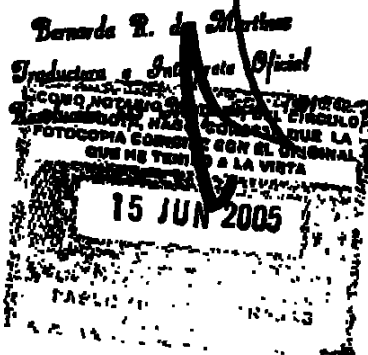
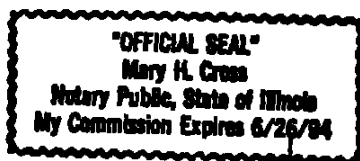
that under the laws of said State the foregoing ack-

nowledgment is a sufficient proof that the facts

thereof contained are true, which she attests.

Mary H. Cross

MARY H. CROSS, NOTARY PUBLIC



7

TRADUCCION OFICIAL No. 8.90.93 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. Esta traducción ha sido preparada por Bernarda R. de Martínez, Traductora Oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia mediante Resolución No. 683 de 1991.

(Se traducen sellos y legalizaciones que aparecen a continuación de un Poder escrito en inglés y español otorgado por la sociedad **BAXTER INTERNATIONAL INC.**, a favor de los Doctores **GERMAN CAVELIER**, **GONZALO PERDOMO**, **EMILIO FERRERO** Y **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**).

Dado y firmado hoy 16 de junio de 1993, en Deerfield, Illinois, Estados Unidos de América, por el señor **A. GERARD SIECK**, **ASSISTANT SECRETARY**

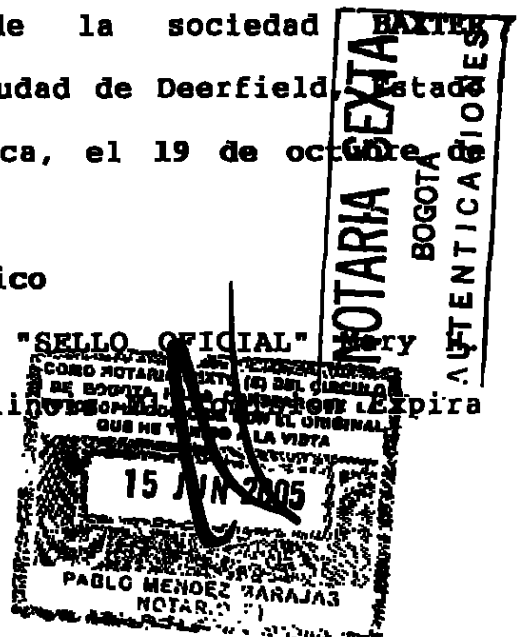
CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) en inglés y español referente a la existencia y representación de la sociedad **BAXTER INTERNATIONAL INC.**, expedido en la Ciudad de Deerfield, Estados Unidos de Illinois, Estados Unidos de América, el 19 de octubre de 1993.

(Firmado), **Mary H. Cross**, Notario Público

(Sello Notarial en tinta que dice): "SELLO OFICIAL" **Mary H. Cross**, Notario Público, Estado de Illinois, Estados Unidos de América, el 19 de octubre de 1993. Expira 6/26/94

CERTIFICACION

LINDA LANUZI HESS



ESCRIBANO DEL CONDADO LAKE

18 NORTH COUNTY STREET

WAUKEGAN, ILLINOIS 60085

Servicios Generales 708/360-3610 * Elecciones 708/360-6628 *

Prórrogas y Redenciones de Impuestos 708/360-6657

ESTADO DE ILLINOIS)

) SS

CONDADO DE LAKE)

CERIFICADO DE AUTORIDAD

Yo, Linda Ianuzzi Hess, Escribano de Condado del condado de Lake en el Estado de Illinois, cuya oficina es una oficina de registro que tiene un sello, certifico que Mary H. Cross quien ha notariado el documento anterior o adjunto, era el 26 de junio de 1990, Notario Público nombrado en y para el Condado de Lake, Estado de Illinois y como tal, todas sus certificaciones deben ser reconocidas. En testimonio de lo cual he firmado y estampado el sello de esta oficina hoy junio 17 de 1993.

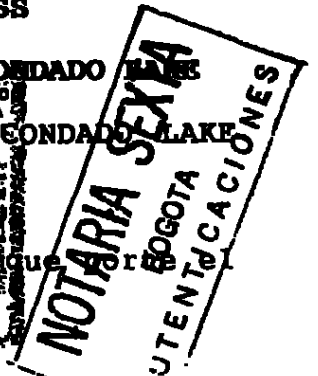
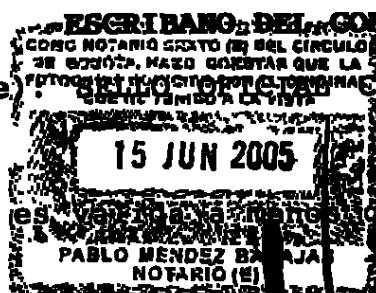
(Firmado): LINDA IANUZI HESS

(Sello seco en relieve que dice):
ILLINOIS

(Impreso): Esta certificacion no es válida sin el
sello del Condado Lake, Illinois.

(Impreso): 113-208 12/89

(En español): Legalización de la firma que antecede hecha por el CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN CHICAGO, ILLINOIS, bajo el No. 1610/93, de fecha junio 29 de 1993, firmada por la señora María Teresa González, Encargada de Funciones Consulares.



Pagados Impuesto de Timbre y Derechos Consulares por valor de veintiun dólares.

(Sello Consular en tinta que dice): CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA * CHICAGO *

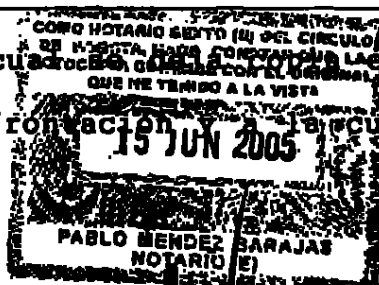
Legalización de la firma que antecede hecha por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA bajo el No. 481652 de fecha 5 de agosto de 1993, firmada por el señor Nelson Sánchez Torres, Jefe Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se ha verificado en los archivos de esta oficina para su confrontación a la cual me remito.

Bogotá, agosto 9 de 1993

COLO 5873-702-001-4

BRM-27



Bernardo R. de Martínez

Bernardo R. de Martínez
Traductora e Interprete Oficial
Rueda 603 Miraflores 1001

NOTARIA SEXTA
BOGOTÁ
AUTENTICACIONES

No. 487876

MINISTERIO RELACIONES EXTERIORES
AREA DE NEGOCIOS GENERALES

HACE CONSTAR

Que el señor (a)

RECEIVED DE 17/08/1993

Cuya firma aparece al pie del presente documento, desempeñaba en esa fecha las funciones allí indicadas.

Santafé de Bogotá, D. C.

12 AGO 1993

El suscrito Jefe de Legalizaciones no asumo responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D. C., CONSTAR QUE LA FIRMA PUESTA EN ESTE DOCUMENTO POR *[Signature]*

C. C. No. *[Signature]*

con la registrada en esta Notaría

SANTAFÉ DE BOGOTÁ D. C.

coincide

NELSON SÁNCHEZ TORRES
JEFE LEGALIZACIONES



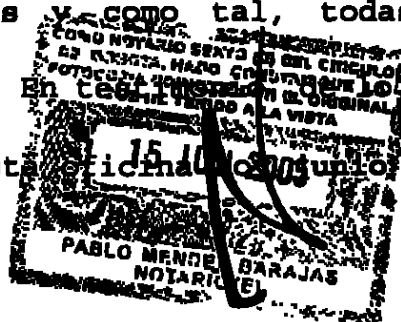
10 AGO. 1993

P

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.03/00 preparada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

MODIFICACIÓN A LA TRADUCCIÓN OFICIAL No. 8.90.93. REALIZADA POR BERNARDA R. DE MARTÍNEZ CON FECHA 9 DE AGOSTO DE 1993.

Se modifica específicamente lo que se subraya en la siguiente transcripción de la parte de la traducción que corresponde al CERTIFICADO DE AUTORIDAD otorgado por el Escribano del Condado de Lake, la cual dice así: "Yo, Linda Ianuzi Hess, Escribano de Condado del Condado de Lake en el Estado de Illinois, cuya oficina es una oficina de registro que tiene un sello, certifico que Mary H. Cross quien ha notarizado el documento anterior o adjunto, era el 26 de junio de 1990, Notario Público nombrado en y para todo el Condado de Lake, Estado de Illinois y como tal, todas sus certificaciones deben ser reconocidas. En testimonio de lo cual, he firmado y estampado el sello de esta oficina el 17 de junio de 1993".



PARA QUE AHORA SE LEA ASÍ:

Yo, Linda Ianuzi Hess, Escribano de Condado del Condado de Lake en el Estado de Illinois, cuya oficina es una oficina de registro que tiene un sello, certifico que Mary H. Cross, quien ha notarizado el documento anterior o adjunto, fue nombrada el 26 de junio de 1990 un Notario Público en y para todo el Condado de Lake, Estado de Illinois y como tal, a todas sus certificaciones deben ser reconocidas. En testimonio de lo cual, he firmado y estampado el sello de esta oficina hoy junio 17 de 1993.

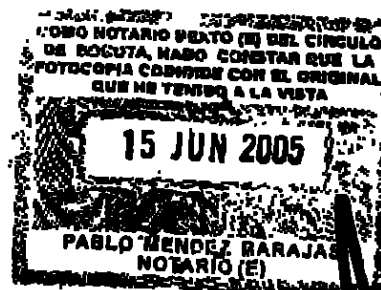
(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 481652 del 5 de
agosto de 1993, firmada por el Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel de la cual se deja copia en esta oficina para
su confrontación.

COLO WPCL 5873-702-001-4

MAR.13/00

Maria Elvira Martelo
TRADUCCION No. 08.03/00
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

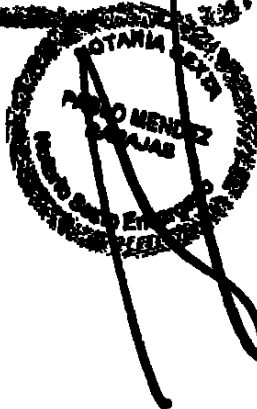


MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
233930
ELVIRA MARTELO
FIRMA DEL NOTARIO
PABLO MENDEZ BARAJAS
15 JUN 2005
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)
SE AGRADECE
CONSALDIA DEL T.S.J.
1999 MAR 14 A las 5:00
SANTAS DE AGUINALDA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA DI
 USTA, HAGO CONSTAR QUE LA D. EN LA DE

Walter R. Rina
Walter R. Rina

~~14 MAR 2002~~



CALLER'S NAME
21300 DOWNTOWN

1930

A black and white photograph of a document, likely a passport or official ID. The document is heavily worn and stained. A date stamp '15 JUN 2005' is clearly visible in the center. Below it, the name 'PABLO MENDEZ RAMA' is printed. Above the date, there is some text that is partially obscured but appears to say 'NOTARIO SEXTO (S) DEL CIRCULO'. The document is held by a metal clip on the right side.

EXHIBIT

THE AVID EFFECT

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

TELEFAX (57) (1) 2358850

TELEX: 45479 CAVE CO

(23)740 4375 CAVE UC

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 49, No. 72-35

BOGOTÁ 8, COLOMBIA

12
CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE

TELEFONO (57) (1) 2120100

CABLES: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

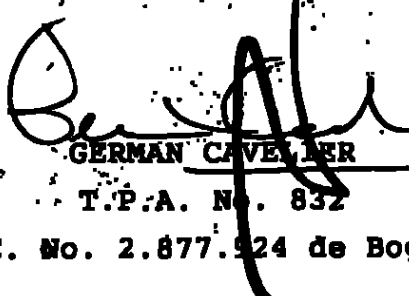
Poderdante: BAXTER INTERNATIONAL INC.

Poder conferido el: 16-06-93

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder conferido en el doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 466 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

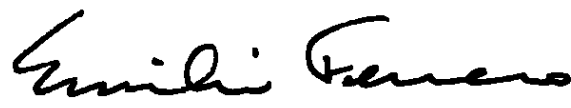
Señor Jefe,


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:


EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

DECLARACIÓN DE PRESENTACIÓN PERSONAL

87 ABR 1994

Yo, Emilio Fariña
del CIRCULO DE BOGOTÁ,
con personalidad,
que no soy la(s) C.C. 458019

y la(s) Militar(es) 287.2924

domiciliado(s) en Bogotá, a veinte y tres de abril de 1994,
recon(n) en el presente testimonio la(s) misma(s) y que
el contenido del mismo es verdad.
En constancia se firmó esta declaración.

NOTARIA SEXTA
BOGOTÁ
AUTENTICACION

COPIA DEL DOCUMENTO DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, LA CUAL CONSTA QUE LA
FOTOCOPIA EMPAREJA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
5 JUN 2005
PABLO SUÑEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Emilio Fariña



**DOCUMENTOS ANEXOS**

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2004/058385 A1**

Descripción:

Páginas 1-27 en el idioma original

Páginas 1-34 en español

Reivindicaciones: Número (s) 1-45

Figuras: Número (s) 1 - 9

2. ☒ **Forma PCT/RO/101. PCT Request**
3. ☐ **Forma PCT/RO/106. Invitation to Correct Defects.**
4. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
5. ☐ **Forma PCT/ISA/220. Notificación De La Transmisión Del Informe De Búsqueda Internacional Y De La Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional, O De La Declaración.**
6. ☐ **Forma PCT/ISA/237. Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.**
7. ☐ **Forma PCT/IB/304. Notification Concerning Submission Or Transmittal Of Priority Document.**
8. ☐ **Forma PCT/IB/306. Notification Of The Recoding Of A Change.**
Descripción De Modificación:

9. ☐ **Forma PCT/IB/308. Notice Informing The Applicant Of The Communication Of The International Application To The Designated Offices.**
10. ☐ **Forma PCT/IB/332. Information Concerning Elected Offices Notified Of Their Election.**
11. ☐ **Forma PCT/IPEA/401. PCT Demand**
12. ☐ **Forma PCT/IPEA/402. Notification Of Receipt Of Demand By Competent International Preliminary Examining Authority.**
13. ☐ **Forma PCT/IPEA/408. Written Opinion.**
14. ☐ **Forma PCT/IPEA/416. Notification Of Transmittal Of The International Preliminary Examination Report.**
15. ☐ **Forma PCT/IPEA/409. Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
16. ☐ **Traducción Al Español Del Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
17. ☐ **Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.**

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-36
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER-
OF- ATTORNEY

13936
11782

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

BAXTER HEALTHCARE S.A.

domiciliado (s) en/of Hertistrasse 2, Wallisellen,

Kanton, CH-8306 Zurich, SUIZA

por el presente ratificamos la solicitud de patente que se tramita en el expediente N° 03.080.816 y 03.099.742

presentada por Emilio FERRERO
como agente oficioso ante la División de Nuevas Creaciones

en Bogotá, Colombia

el 12 de septiembre de 2003 y 11 noviembre 2003 por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o unjudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los

hereby ratify the patent application under File N° 03.080.816 and 03.099.742

filed without a Power of Attorney by Emilio FERRERO

before "División de Nuevas Creaciones"

in Bogotá, Colombia

on September 12, 2003 and November 11, 2003 and do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters, with faculty, to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of a temporary or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before

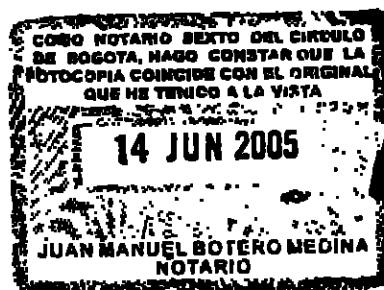
tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 27th day of
January 2004

en/in Irvine, California, USA
por/by Michael C. Schiffer

Firma [Signature] (Signature)
Additional Authorized Signer for
BAXTER HEALTHCARE S.A.



16
State of California



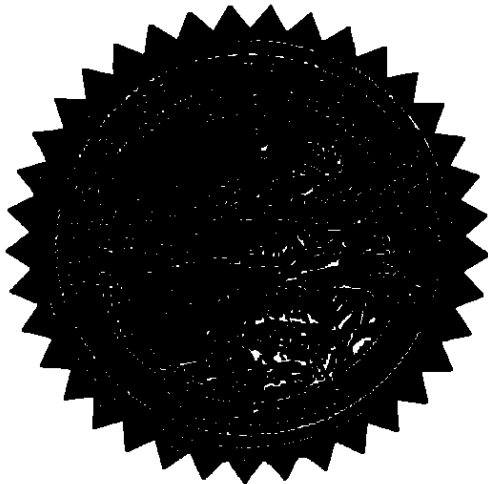
**SECRETARY OF STATE
APOSTILLE**

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

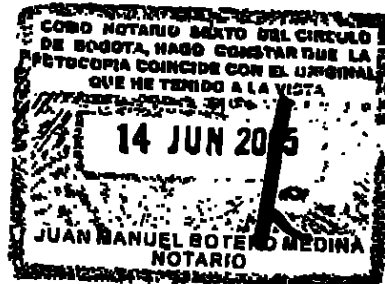
1. **Country: United States of America**
This public document
2. **has been signed by Diane M. Branham**
3. **acting in the capacity of Notary Public, State of California**
4. **bears the seal/stamp of Diane M. Branham, Notary Public,
State of California**

CERTIFIED

5. **At Sacramento, California**
6. **the 28th day of January 2004**
7. **by Deputy Secretary of State, State of California**
8. **No. 181234**
9. **Seal/Stamp:**



10. **Signature**



Kevin Shelley
KEVIN SHELLEY
Secretary of State



BY *[Signature]*

12

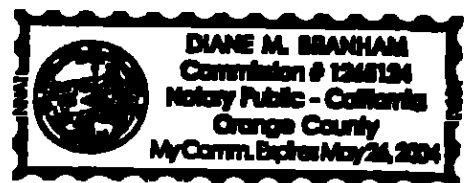
CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGEMENT

STATE OF CALIFORNIA }
COUNTY OF ORANGE }

On January 27, 2004 before me, Diane M. Branham, Notary Public, personally appeared,
Michael C. Schiffer personally known to me (or proved to me on the basis of
satisfactory evidence) to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me
that he executed the same in his/authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the
entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Diane M. Branham (SEAL)
NOTARY PUBLIC SIGNATURE



OPTIONAL INFORMATION

Description of Attached Document

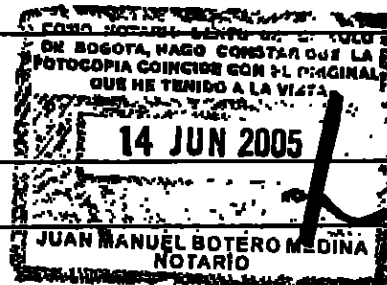
TITLE OR TYPE OF DOCUMENT: Power-of-Attorney

DOCUMENT DATE: 1/27/2004 NUMBER OF PAGES 2+att

SIGNER(S) OTHER THAN NAMED ABOVE _____

CAPACITY(IES) CLAIMED BY SIGNER

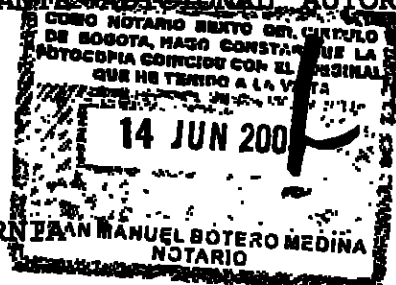
SIGNER'S Name: Michael C. Schiffer
☐ Individual
☐ Corporate Office - Title(s): _____
☐ Partner - ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: Additional Authorized Signer



Signer is Representing: Baxter Healthcare S.A.

12

TRADUCCIÓN OFICIAL 020/2004 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL BAXTER HEALTHCARE S.A. EMPRESA DOMICILIADA EN HERTISTRASSE 2, WALLISELLEN, KANTON, CH-8306, ZURICH, SUIZA, POR EL PRESENTE RATIFICAMOS LAS SOLICITUDES DE PATENTE NÚMEROS 03.080.816 Y 03.099.742 PRESENTADAS POR EMILIO FERRERO, COMO AGENTE OFICIOSO, ANTE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES, EN BOGOTÁ, COLOMBIA, EL 12 DE SEPTIEMBRE DE 2003 Y EL 11 DE NOVIEMBRE DE 2003, Y POR EL PRESENTE OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO EL 27 DE ENERO DE 2004 EN IRVINE, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA POR MICHAEL C. SCHIFFER, FIRMANTE ADICIONAL AUTORIZADO POR BAXTER HEALTHCARE S.A.



RECONOCIMIENTO MULTIPROPÓSITO DE CALIFORNIA
ESTADO DE CALIFORNIA, CONDADO DE ORANGE

El 27 de enero de 2004, ante mi, DIANE M. BRANHAM, notario público, compareció personalmente MICHAEL C. SCHIFFER conocido personalmente por mi como la persona cuyo nombre está escrito en el documento adjunto y reconoció ante mi que ella firmó el mismo en su calidad autorizada y que mediante su firma en el documento la persona o entidad a cuyo nombre actuaba, firmó el documento.

Atestiguo mediante mi firma y sello oficial

DIANE M. BRANHAM, notario público

SELLO: DIANE M. BRANHAM

CARGO # 1265124, NOTARIO PÚBLICO, CALIFORNIA

CONDADO ORANGE

MI CARGO VENCE EL 26 DE MAYO DE 2004

Descripción del documento adjunto: PODER

Fecha del documento: 27 de enero de 2004. Número de páginas 2 +
anexo.

CALIDAD RECLAMADA POR EL FIRMANTE

NOMBRE: MICHAEL C. SCHIFFER

FIRMANTE ADICIONAL AUTORIZADO

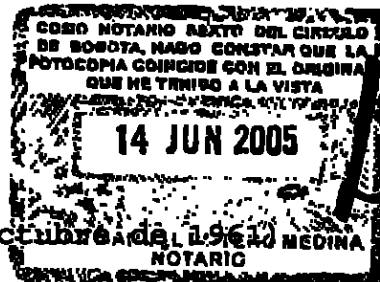
EL FIRMANTE REPRESENTA A BAXTER HEALTHCARE S.A.

ESTADO DE CALIFORNIA

SECRETARÍA DE ESTADO

APOSTILLA:

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)



1. Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por DIANE M. BRANHAM

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE
CALIFORNIA

4. lleva el sello de DIANE M. BRANHAM, NOTARIO PÚBLICO, ESTADO
DE CALIFORNIA

CERTIFICADO

5. en SACRAMENTO, CALIFORNIA

6. el 28 de enero de 2004

7. por el Secretario de estado suplente, estado de California

8. Número 181234 ✓

9. Sello:

El sello del estado de California

10. Firma: KEVIN SHELLEY, secretario de estado.

POR: (ILEGIBLE)

COLO-13936-841-001-1

WPCL002G ID 5293

Bogotá, 2 de febrero de 2004.

Eduardo Calado
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
ESPAÑOL - ESPAÑOL
Ene 54: Febrero de 1994

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
L-14
Ene 54: 1-33
REGISTRACIONES
A.B.C.

COLO NOTARIO SEITO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 JUN 2004
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Eduardo Calado
Eduardo Calado
COLO-13936-841-001-1
WPCL002G ID 5293
Bogotá, 2 de febrero de 2004.

COMO NOTARIO SEPTO DEL CIRCULO DE SAN
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LAS
Roberto Pabon
Proquera
CON LA FIRMA REGISTRADA POR
OS, EN ESTA NOTARIA
SAN BOGOTA 02 FEB 2004

[Handwritten mark]

COMO NOTARIO SEPTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCUPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 JUN 2005
JUAN ANJEL BUERO MEDINA
NOTARIO



SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by MARGARET O. NIKLES

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois

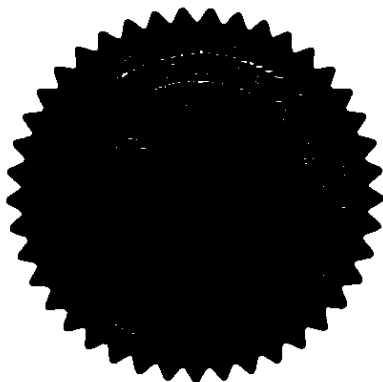
6. MAY 27, 2005

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. S05VB11185

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

AFFIDAVIT OF GINA M. BICKNELL

I, Gina M. Bicknell, having been duly sworn, depose and state as follows:

1. I am a patent agent licensed to practice before the United States Patent and Trademark Office under Registration No. 52,620.

2. I am employed as a patent agent by Baxter Healthcare Corporation ("Baxter").

3. One of my responsibilities at Baxter is the responsibility for the United States patent application identified below and all applications foreign to the United States based on the United States application identified below:

Applicant:	HAN, Wenli et al
U.S. Appln Serial No.:	10/327,564
U.S. Filing Date:	20 December 2002
Title:	Melt-Spun Plysulfone Semipermeable Membranes and Method for Making the Same
Atty Docket No.	CPDI-5968L

4. I have personally reviewed the original Assignment assigning to Baxter International Inc. and Baxter Healthcare S.A. the above-identified United States application and all applications foreign to the United States based on the above-identified United States application.

5. The photocopy attached hereto is a true and accurate reproduction of the original Assignment assigning to Baxter International Inc. and Baxter Healthcare S.A. the above-identified United States application and all applications foreign to the United States.

FURTHER AFFIANT SAYETH NOT.

Date: 5/24/05

By:

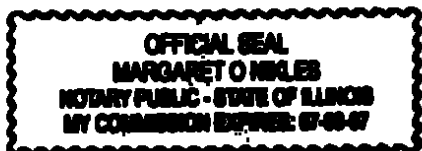
Gina M. Bicknell
Gina M. Bicknell

Baxter Healthcare Corporation
One Baxter Parkway DF3-2E
Deerfield, Illinois 60015

On this 24 day of May, 2005, before me, a Notary Public, appeared Gina M. Bicknell to me personally known to be the person signing this Affidavit, who, being duly sworn, deposes and states that she is the person whose signature appears above and she attests to the fact that the statements made above are true and complete to the best of her knowledge and belief.

Seal:

Margaret O. Nigles
Notary Public



ASSIGNMENT

WHEREAS, the undersigned, to wit: Wenli Han, Martin Ketterer, Jonnie Lee, Thanh Nguyen, George Washington, Delores Jordan, and Dibyendu De (hereinafter "ASSIGNORS"), are the lawful owners of an invention known as Docket No. DI-5968 and entitled: MELT-SPUN POLYSULFONE SEMIPERMEABLE MEMBRANES AND METHODS FOR MAKING THE SAME, for which a patent application of the United States was filed on December 20, 2002 in the United States Patent and Trademark Office having Application Serial No. 10/327,564;

AND WHEREAS, BAXTER INTERNATIONAL INC., a corporation duly organized and existing under the laws of Delaware and having its principal office and place of business at Deerfield, Illinois, and BAXTER HEALTHCARE S.A., a corporation duly organized and existing under the laws of Switzerland, having a principal place of business at Zurich, Switzerland, (hereinafter "ASSIGNEES") desire to acquire the entire right, title, and interest therein;

NOW, THEREFORE, in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, said ASSIGNORS do hereby sell, assign, and transfer, and hereby set over unto ASSIGNEES, their successors, assigns and legal representatives, the full and exclusive right, title and interest to said invention in the United States of America and all foreign countries, including, without limitation, said invention as described in the aforesaid application, to be held and enjoyed by said ASSIGNEES, their successors and assigns, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by said ASSIGNORS had this assignment and sale not been made, including, without limitation, all rights to the aforesaid application and to any United States Letters Patent therefor, when issued together with all improvements thereon and betterments thereof, all related applications including, but not limited to, divisions, continuations, continuations-in-part, reissues and reexaminations thereof and substitutions of or for said application, and all foreign rights including the right to make application for Letters Patent for said inventions in any and all foreign countries and the right to claim priority as to the filing date under the International Convention on the basis for the aforesaid application for United States Letters Patent; and ASSIGNORS hereby authorize and request the Commissioner of Patents to issue all Letters Patent issuing therefrom to ASSIGNEES, for their interest as ASSIGNEES, their successors, assigns and legal representatives.

ASSIGNORS hereby agree to execute any papers, provide any information and testify in any interference or litigation at the request of ASSIGNEES, their successors, assigns and legal representatives, when deemed essential to ASSIGNEES', their successors', assigns' and legal representatives' full enjoyment, protection, enforcement and title in and to such invention and rights hereby transferred.

ASSIGNORS furthermore agree upon request of said ASSIGNEES, their successors, assigns and legal representatives, and without further remuneration, to execute any and all papers desired by said ASSIGNEES, their successors, assigns and legal representatives, for the filing and granting of foreign applications and the perfecting of title thereto in said ASSIGNEES, their successors, assigns and legal representatives.

24

Signature



Name: Wenli Han

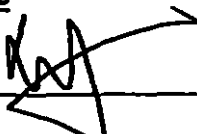
Date Signed

8/6/03

Address: 4328 Fox Ridge Drive
Weston, Florida 33331

Before me personally appeared the person whose name is subscribed to the foregoing instrument, and executed the foregoing instrument in my presence for the purpose contained therein, by signing his/her name hereto.

Signature



Witness

Date Signed

8/6/03

Signature

Date Signed

Name: Martin Ketterer

Address: 3950 Hawks Court
Weston, Florida 33331

Before me personally appeared the person whose name is subscribed to the foregoing instrument, and executed the foregoing instrument in my presence for the purpose contained therein, by signing his/her name hereto.

Signature

Date Signed

Witness

Signature

Date Signed

Name: Wenli Han

Address: 4328 Fox Ridge Drive
Weston, Florida 33331

Before me personally appeared the person whose name is subscribed to the foregoing instrument, and executed the foregoing instrument in my presence for the purpose contained therein, by signing his/her name hereto.

Signature

Date Signed

Witness

Signature

Date Signed

Martin Ketterer
Name: Martin Ketterer

3/13/03

Address: 3950 Hawks Court ^{MK} 528 Kellyridge Dr.
Weston, Florida 33331 ^{MK} Apex, NC 27502

Before me personally appeared the person whose name is subscribed to the foregoing instrument, and executed the foregoing instrument in my presence for the purpose contained therein, by signing his/her name hereto.

Signature

Date Signed

Thad W. [Signature]
Witness

3/13/03

26

Signature

Date Signed

Jonnie M. Lee

08/28/03

Name: Jonnie Lee

Address: 11752 SW 16th Street, Apt. 207 JL 08/28/03
Pembroke Pines, Florida 33025

Before me personally appeared the person whose name is subscribed to the foregoing instrument, and executed the foregoing instrument in my presence for the purpose contained therein, by signing his/her name hereto.

Signature

Date Signed

Matthew McDaniels

08-28-2003

Witness

Signature

Date Signed

Name: Thanh Nguyen

Address: 1740 NW 166th Avenue
Pembroke Pines, Florida 33028

Before me personally appeared the person whose name is subscribed to the foregoing instrument, and executed the foregoing instrument in my presence for the purpose contained therein, by signing his/her name hereto.

Signature

Date Signed

Witness

87

Signature

Date Signed

Name: Jonnie Lee

Address: 8713 SW 5th Street, Apt. 207
Pembroke Pines, Florida 33025

Before me personally appeared the person whose name is subscribed to the foregoing instrument, and executed the foregoing instrument in my presence for the purpose contained therein, by signing his/her name hereto.

Signature

Date Signed

Witness

Signature

Date Signed

Name: Thanh Nguyen

03/13/03

Address: 1740 NW 166th Avenue
Pembroke Pines, Florida 33028

Before me personally appeared the person whose name is subscribed to the foregoing instrument, and executed the foregoing instrument in my presence for the purpose contained therein, by signing his/her name hereto.

Signature

Date Signed

Libyendu Se

03/13/03

Witness

28

Signature

Date Signed

George Washington
Name: George Washington

02/27/03

Address: 9511 Chelsea Drive
Miramar, Florida 33025

Before me personally appeared the person whose name is subscribed to the foregoing instrument, and executed the foregoing instrument in my presence for the purpose contained therein, by signing his/her name hereto.

Signature

Date Signed

Witness Tharl Ngij

02/27/c3

Witness

Signature

Date Signed

Name: Delores Jordan

Address: 9421 Little River Blvd.
Miami, Florida 33147

Before me personally appeared the person whose name is subscribed to the foregoing instrument, and executed the foregoing instrument in my presence for the purpose contained therein, by signing his/her name hereto.

Signature

Date Signed

Witness

Signature

Date Signed

Name: George Washington

Address: 9511 Chelsea Drive
Miramar, Florida 33025

Before me personally appeared the person whose name is subscribed to the foregoing instrument, and executed the foregoing instrument in my presence for the purpose contained therein, by signing his/her name hereto.

Signature

Date Signed

Witness

Signature

Date Signed

Delores C Jordan
Name: Delores Jordan

08-28-03

Address: 9421 Little River Blvd.
Miami, Florida 33147

Before me personally appeared the person whose name is subscribed to the foregoing instrument, and executed the foregoing instrument in my presence for the purpose contained therein, by signing his/her name hereto.

Signature

Date Signed

Matthew McDaniel
Witness

08-28-2003

30

Signature

Dibyendu De

Name: Dibyendu De

Address: 12245 SW 10th St.
Pembroke Pines, FL 33025

Date Signed

February 27, 2003

Before me personally appeared the person whose name is subscribed to the foregoing instrument, and executed the foregoing instrument in my presence for the purpose contained therein, by signing his/her name hereto.

Signature

Phil Neg

Witness

Date Signed

02/27/03

31

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 16.06/05c realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

CESIÓN

CONSIDERANDO, que los suscritos, a saber, Wenli Han, Martin Ketterer, Jonnie Lee, Thanh Nguyen, George Washington, Delores Jordan, y Dibyendu De (denominados en adelante "CEDENTES"), son los titulares legales de la invención conocida como Referencia No. DI-5698 y titulada: MEMBRANAS SEMIPERMEABLES DE POLISULFONA HILADO-FUNDIDAS Y MÉTODOS PARA HACERLAS para la cual una solicitud de patente se presentó el 20 de diciembre de 2002 ante la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con el Número de Solicitud 10/327,564;

Y CONSIDERANDO, que BAXTER INTERNATIONAL INC., una sociedad debidamente organizada y existente de conformidad con las leyes de Delaware y domiciliada en Deerfield, Illinois, y BAXTER HEALTHCARE S.A., una sociedad debidamente constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Zurich, Suiza, (denominada en adelante "CESIONARIOS") desean adquirir todo el derecho título e interés a la misma;

POR CONSIGUIENTE, por prestación de la suma de un dólar (\$1.00) y de otras prestaciones válidas y valiosas, el recibo y suficiencia de las cuales se reconoce por el presente, dichos CEDENTES por el presente venden, ceden y transfieren y por el presente traspasan a los mencionados CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, el pleno y exclusivo derecho, título e interés a dicha invención en los Estados Unidos de América y en todos los países extranjeros, incluyendo, sin limitación, dicha invención descrita en la mencionada solicitud para que sea de propiedad y disfrutada por dichos CESIONARIOS, sus sucesores y

cesionarios, tan plena y completamente como si la misma hubiere sido de propiedad y disfrutada por los mencionados CEDENTES si esta cesión y venta no se hubiere realizado, incluyendo, sin limitación, todos los derechos a la mencionada solicitud y a todas las patentes de los Estados Unidos para la misma, una vez concedida junto con todos los perfeccionamientos y mejoras de la misma, así como todas las solicitudes relacionadas, incluyendo, más no limitadas a divisiones, continuaciones, continuaciones en parte, nuevas publicaciones y nuevos exámenes de la misma y sustituciones de o para dicha solicitud y todos los derechos extranjeros, incluyendo el derecho de presentar solicitudes de patente para dicha invención en cualquier y todos los países extranjeros y el derecho a reivindicar prioridad en relación con la fecha de presentación de conformidad con la Convención Internacional con fundamento en la anteriormente mencionada solicitud de patente de los Estados Unidos; y los CEDENTES por el presente autorizan y le solicitan al Comisionado de Patentes para que expidan todas las patentes que surjan de la misma a los CESIONARIOS debido a su interés como CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios y representantes legales.

Los CEDENTES se comprometen por el presente a firmar todos los documentos, suministrar toda la información y testificar en cualquier interferencia o litigio a solicitud de los CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios y representantes legales cuando los mismos sean considerados esenciales para la plena protección, defensa, propiedad y disfrute en y a dicha invención y a los derechos transferidos por el presente por parte de los CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios y representante legales.

Los CEDENTES adicionalmente se comprometen a solicitud de los mencionados CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, y sin remuneración adicional, a suscribir cualquier y todos los documentos solicitados por los CESIONARIOS, sus sucesores,

cesionarios y representantes legales para la presentación y obtención de patentes extranjeras y para el perfeccionamiento del titulo de las mismas en los mencionados CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios y representantes legales.

Firma

Fecha de firma

Firma Ilegible

8 / 6 / 03

Nombre:Wenli Han

Dirección: 4328 Fox Ridge Drive

Weston, Florida 33331

Compareció ante mí personalmente la persona cuyo nombre está suscrito en el anterior instrumento, y suscribió el anterior instrumento en presencia mía para los fines descritos en el mismo, por medio de la firma de su nombre en dicho instrumento.

Firma

Fecha de firma

Firma Ilegible

8 / 6 / 03

Testigo

Firma

Fecha de firma

Firma Ilegible

3 / 13 / 03

Nombre:Martin Ketterer

Dirección: 528 Kellyridge Dr.

Apex, NC 27502

Compareció ante mí personalmente la persona cuyo nombre está suscrito en el anterior instrumento, y suscribió el anterior instrumento en presencia mía para los fines descritos en el mismo, por medio de la firma de su nombre en dicho instrumento.

Firma

Fecha de firma

Firma Ilegible

3 / 13 / 03

Testigo

Firma

Fecha de firma

Firma Ilegible

08 / 28 / 03

Nombre:Jonnie Lee

Dirección: 11752 S.W. 16St Bldg 174
Pembroke Pines, Florida 33025

Compareció ante mí personalmente la persona cuyo nombre está suscrito en el anterior instrumento, y suscribió el anterior instrumento en presencia mía para los fines descritos en el mismo, por medio de la firma de su nombre en dicho instrumento.

<u>Firma</u>	<u>Fecha de firma</u>
<u>Firma Ilegible</u>	<u>08-28-2003</u>
Testigo	

<u>Firma</u>	<u>Fecha de firma</u>
<u>Firma Ilegible</u>	<u>03/ 13 / 03</u>
Nombre: <u>Thanh Nguyen</u>	

Dirección: 1740 NW 166th Avenue
Pembroke Pines, Florida 33028

Compareció ante mí personalmente la persona cuyo nombre está suscrito en el anterior instrumento, y suscribió el anterior instrumento en presencia mía para los fines descritos en el mismo, por medio de la firma de su nombre en dicho instrumento.

<u>Firma</u>	<u>Fecha de firma</u>
<u>Firma Ilegible</u>	<u>03 / 13 / 03</u>
Testigo	

<u>Firma</u>	<u>Fecha de firma</u>
<u>Firma Ilegible</u>	<u>02 / 27 / 03</u>
Nombre: <u>George Washington</u>	

Dirección: 9511 Chelsea Drive
Miramar, Florida 33025

Compareció ante mí personalmente la persona cuyo nombre está suscrito en el anterior instrumento, y suscribió el anterior

instrumento en presencia mía para los fines descritos en el mismo, por medio de la firma de su nombre en dicho instrumento.

Firma

Fecha de firma

Firma Ilegible

02 / 27 / 03

Testigo

Firma

Fecha de firma

Firma Ilegible

08-28-03

Nombre: Delores Jordan

Dirección: 9421 Little River Blvd.

Miami, Florida 33147

Compareció ante mí personalmente la persona cuyo nombre está suscrito en el anterior instrumento, y suscribió el anterior instrumento en presencia mía para los fines descritos en el mismo, por medio de la firma de su nombre en dicho instrumento.

Firma

Fecha de firma

Firma Ilegible

08-28-2003

Testigo

Firma

Fecha de firma

Firma Ilegible

Febrero 27 de 2003

Nombre: Dibyendu De

Dirección: 12245 SW 10th St.

Pembroke Pines, Fl 33025

Compareció ante mí personalmente la persona cuyo nombre está suscrito en el anterior instrumento, y suscribió el anterior instrumento en presencia mía para los fines descritos en el mismo, por medio de la firma de su nombre en dicho instrumento.

Firma

Fecha de firma

Firma Ilegible

02/ 27 / 03

Testigo

DECLARACIÓN JURAMENTADA DE GINA M. BICKNELL

Yo, Gina M. Bicknell, después de haber tomado debido juramento, declaro y manifiesto lo siguiente:

1. Soy un agente de patentes con licencia para ejercer ante la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos con Matrícula No. 52,620.

2. Yo estoy empleada como agente de patentes por Baxter Healthcare Corporation ("Baxter").

3. Una de mis responsabilidades en Baxter es la responsabilidad del trámite de la solicitud de patente estadounidense identificada a continuación y de todas las solicitudes extranjeras a los Estados Unidos basadas en la solicitud estadounidense identificada a continuación:

Solicitantes: HAN, Wenli y otros
Sol. EE.UU. No.: 10/327,564
Fecha presentación en
Estados Unidos: 20 de diciembre de 2002
Título: Membranas semipermeables de polisulfona
hilado-fundidas y métodos para hacerlas
Referencia: CPDI-5968L

4. He revisado personalmente la Cesión original por la cual se traspasa a Baxter International Inc. y a Baxter Healthcare S.A. la solicitud estadounidense anteriormente identificada y todas las solicitudes extranjeras a los Estados Unidos basadas en la solicitud estadounidense mencionada anteriormente.

5. La fotocopia que se adjunta al presente es una reproducción fiel y exacta de la Cesión original por la cual se traspasa a Baxter International Inc. y a Baxter Healthcare S.A. la

37

solicitud estadounidense anteriormente mencionada así como todas las solicitudes extranjeras a los Estados Unidos.

EL DECLARANTE NO AGREGA NADA ADICIONAL.

Fecha: 5/24/05

Por: Firma ilegible
Gina M. Bicknell

BAXTER INTERNATIONAL INC.
One Baxter Parkway, DF3-3E
Deerfield, Illinois 60015, USA

Hoy 24 de Mayo de 2005, ante mí, un Notario Público, compareció Gina M. Bicknell, a quién conozco personalmente como la persona que firma esta declaración juramentada, y quien, habiendo sido debidamente juramentada, declara y manifiesta que ella es la persona cuya firma aparece anteriormente y testifica el hecho que las declaraciones realizadas anteriormente son verdaderas y completas, a su leal saber y entender.

Sello:

Firma Ilegible
Notario Público

SELLO OFICIAL
MARGARET O NIKLES
NOTARIO PÚBLICO ESTADO DE ILLINOIS
MÍ COMISIÓN VENCE: 07/09/03



SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. ha sido firmado por MARGARET O. NIKLES
3. actuando en calidad de NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE LAKE
4. lleva el sello/estampilla del ESTADO DE ILLINOIS

Certificado

5. Springfield, Illinois
6. MAYO 27 DE 2005
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S05VB11185
9. Sello/estampilla:
10. Firma:



Firma ilegible

JESSE WHITE
SECRETARIO DE ESTADO
ESTADO DE ILLINOIS

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6827/WPCL002G/COLO 13936-841-004-5

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

378723
Dregovargas
CITA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2005 JUN 16 P 11:15
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMAS DE

Pablo Mendez Arajas

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 16 JUN 2005



CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 July 2004 (15.07.2004)

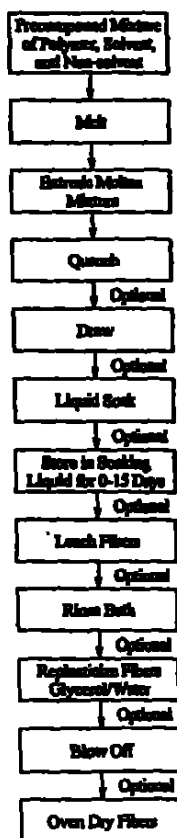
PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/058385 A1

- (51) International Patent Classification⁷: B01D 71/68, 71/62, 67/00, 69/08, C08J 3/09
- (21) International Application Number: PCT/US2003/040499
- (22) International Filing Date: 18 December 2003 (18.12.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 10/327,564 20 December 2002 (20.12.2002) US
- (71) Applicant: BAXTER INTERNATIONAL INC. [US/US]; Rensel Division, 1 Baxter Parkway, DF3-3E, Deerfield, IL 60015 (US). BAXTER HEALTHCARE S.A. [CH/CH]; Hartstrasse 2, Wallisellen, CH-8304 Zurich (CH).
- (72) Inventors: HAN, Wenli; 4328 Fox Ridge Drive, Weston, FL 33331 (US). KETTERER, Martin; 3950 Hawks Court, Weston, FL 33331 (US). LEE, Jonnie; 8713 SW 5th Street, Apartment 207, Pembroke Pines, FL 33025 (US). NGUYEN, Thanh; 1740 NW 166th Avenue, Pembroke Pines, FL 33028 (US). WASHINGTON, George; 9511 Chelsea Drive, Miramar, FL 33025 (US). JORDAN, Delores; 9421 Little River Boulevard, Miami, FL 33147 (US). DE, Dibyendu; 12245 SW 10th Street, Pembroke Pines, FL 33025 (US).
- (74) Agent: BARRETT, Robert, M.; Bell, Boyd & Lloyd LLC, P.O. Box 1135, Chicago, IL 60690-1135 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,

[Continued on next page]

(54) Title: MELT-SPUN POLYSULFONE SEMIPERMEABLE MEMBRANES AND METHODS FOR MAKING THE SAME



(57) Abstract: The present invention provides, inter alia, a composition useful for producing a homogeneous, semipermeable membrane, the composition comprising a polysulfone semipermeable membrane, the polysulfone semipermeable membrane comprising a mixture of: an ultra-high-molecular-weight hydrophilic polymer, a polysulfone compound and a solvent for the polysulfone compound, and the polysulfone semipermeable membrane having a homogeneous structure such that the polysulfone semipermeable membrane has a substantially uniform structure. Another aspect of this invention discloses methods for fabricating semipermeable membranes by homogeneously mixing the composition, melting the composition, and melt-spinning the molten composition. Another aspect of the present invention includes homogeneous, melt-spun, semipermeable membranes useful for liquid separation processes, such as, but not limited to, microfiltration, ultrafiltration, dialysis, and reverse osmosis.



MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PI, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

Published:

— with international search report

(48) Date of publication of this corrected version:

25 November 2004

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IL, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(15) Information about Correction:

see PCT Gazette No. 48/2004 of 25 November 2004, Section II

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

SPECIFICATION**TITLE OF THE INVENTION****"MELT-SPUN POLYSULFONE SEMIPERMEABLE MEMBRANES AND
METHODS FOR MAKING THE SAME"**

5

RELATED APPLICATIONS

This is a continuation-in-part of U.S. Patent Application Serial No. 09/767,558, filed on January 22, 2001 which is a continuation of U.S. Patent Application Serial No. 09/317,657, filed on May 24, 1999, now issued as U.S. Patent No. 6,218,441, which is a
10 divisional of U.S. Patent Application Serial No. 08/932,680, filed on September 18, 1997, now abandoned, the disclosures of which are incorporated herein by reference.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention concerns polysulfone semipermeable membranes and methods for making the same.

15 Contemporary semipermeable membranes are available in a variety of forms such as sheets, tubes, and hollow fibers. A "hollow fiber" is generally a hollow cylindrical structure in which the wall functions as a permeable, non-permeable, or semipermeable (i.e., selectively permeable) membrane depending upon the application. Generally, hollow fibers are used as cylindrical membranes that permit selective
20 exchange of materials across the walls.

Liquid-separation processes utilizing membranes having selective permeabilities, such processes including ultrafiltration, microfiltration, dialysis, reverse osmosis, or the like, require a variety of materials adapted for diversified applications. For example, semipermeable membranes are currently favored for use in extracorporeal
25 blood treatments including hemodialysis, hemofiltration, and hemodiafiltration. In such cases, the membranes typically comprise hollow fibers bundled together and assembled in a casing in a manner allowing blood to flow simultaneously in a parallel manner through the lumina of the fibers while a blood-cleansing liquid is simultaneously passed through the casing so as to bathe the exterior surfaces of the hollow fibers with the
30 liquid.

Compounds utilized for selectively permeable membranes have included polymers, such as cellulose, cellulose acetate, polyamide, polyacrylonitrile, polyvinylalcohol, polymethyl methacrylate, polysulfone, polyolefin, or the like,

depending upon the use of the membranes. Polysulfone compounds are of particular interest as they have, *inter alia*, excellent physical and chemical properties, such as resistance to heat, resistance to acids, resistance to alkali, and resistance to oxidation. Polysulfone compounds have been found to be biocompatible, capable of forming
5 excellent pores and intersticia, and chemically inert to such compounds as bleach, disinfectants, and salt solutions. Polysulfone compounds can be sterilized by a number of methods, such as ethylene oxide (EtO), gamma irradiation, steam autoclave, and heated citric acid. Additionally, polysulfone compounds possess sufficient strength and resistance to wear to withstand repeated use and sterilization cycles.

10 Conventionally, polysulfone hollow fibers have been formed by solution-spinning techniques. Producing polysulfone hollow fibers by solution-spinning techniques typically involves dissolving a polysulfone compound in a relatively large amount of an aprotic solvent and a non-solvent, then extruding the solution through a spinneret. For solution spinning, a "solvent" is a compound in which the polysulfone
15 compound substantially dissolves at the membrane-fabrication temperature (i.e., ambient temperature). For solution spinning, a "non-solvent" is a compound in which the polysulfone compound is substantially insoluble at the membrane-fabrication temperature. For solution-spinning techniques, the solvents must be sufficient to substantially dissolve the polysulfone compound and produce a homogeneous liquid at
20 ambient temperature (membrane fabrication temperature).

The solvents and non-solvents utilized for solution-spinning techniques require that the membranes be extensively leached and rinsed after fabrication, as even residual amounts left in the membranes can cause unacceptable contamination of fluids treated using the membranes. Avoiding such contamination is particularly important in
25 membranes used for the treatment of blood by dialysis or the desalination of water by reverse osmosis. When fabricating hollow-fiber membranes utilizing solution spinning techniques, removal of the core liquid used to form the fiber lumen is especially difficult. Following removal of the solvents, non-solvents, and core liquid, a non-volatile, water-soluble compound must then be added to preserve the membrane pore
30 structure prior to drying the membrane. The non-volatile material also serves as a surfactant for later rewetting of the membranes. Such a process is known as "replasticization."

Solution-spinning techniques require the inclusion of large amounts of solvents and non-solvents many of which are generally toxic and can be difficult to extract from the resulting polysulfone fiber. Moreover, the significant amount and high level of toxicity of certain solvents and non-solvents removed from the fibers may create a hazardous waste-disposal problem.

Moreover, conventional solution-spinning techniques produce asymmetric polysulfone membranes (i.e., non-homogeneous membrane porosity progressing through the thickness dimension of the membrane). That is, a non-homogeneous membrane has a dense skin or micro-porous barrier layer on one (or both) of the major surfaces of the membrane. The dense skin or micro-porous barrier layer comprises a relatively small portion of the membrane but contributes a disproportionately large amount of control on the permeability characteristics of the membrane.

Accordingly, there is a need for a polysulfone composition and simple method for the production of polysulfone semipermeable membranes which composition and method minimizes toxic waste by-products. Additionally, there is a need for a method for the production of polysulfone semipermeable membranes wherein the solvents, non-solvents, and processing aids used in the manufacture of the membranes are easily removed from the membranes after fabrication and/or are of relatively low toxicity. There is also a need for polysulfone semipermeable membranes having a more uniform structure throughout the thickness dimension (i.e., a homogeneous polysulfone membrane) so that the entire thickness dimension controls the permeability of the membrane.

SUMMARY OF THE INVENTION

In general, the present invention provides, *inter alia*, a novel method and polysulfone composition for preparing a homogeneous, semipermeable polysulfone membrane by melt-spinning. The polysulfone composition comprises a liquid mixture of an ultra-high-molecular-weight (UHMW) hydrophilic polymer such as polyvinylpyrrolidone, a polysulfone compound, a solvent, and a non-solvent that are relatively non-toxic and that preferably do not deleteriously affect the environment.

The solvent may be selected from the group consisting of tetramethylene sulfone ("sulfolane"); 3-methyl sulfolane; benzophenone; n,n-dimethylacetamide; 2-pyrrolidone; 3-methylsulfolene; pyridine; thiopene; o-dichlorobenzene; 1-chloronaphthalene; methyl salicylate; anisole; o-nitroanisole; diphenyl ether; diphenoxy

methane; acetophenone; p-methoxyphenyl-2-ethanol; 2-piperidine; antipyrine; diethyl phthalate; diphenyl sulfone; diphenyl sulfoxide; phthalic acid, dioctyl ester; phthalic acid, dimethyl ester; phthalic acid, diethyl ester; phthalic acid, dibutyl ester; phthalic acid, bis(2-ethylhexyl) ester; phthalic acid, benzyl butyl ester; and phenyl sulfide.

- 5 Especially good results have been achieved when the solvent comprises sulfolane.

- The non-solvent may be selected from the group consisting of poly(ethylene glycol), di(ethylene glycol), tri(ethylene glycol), glycerol, 1,1-diethylurea; 1,3-diethylurea; dinitrotoluene; 1,2-ethane diamine; diphenylamine; toluenediamine; o-toluic acid; m-toluic acid; toluene-3,4-diamine; dibutyl phthalate; piperidine; decalin; 10 cyclohexane; cyclohexene; chlorocyclohexane; "cellosolve" solvent; n,n-dimethylbenzylamine; paraffin; mineral oil; mineral wax; tallow amine; triethanol amine; lauryl methacrylate; stearic acid; ethylene glycol; tetra(ethylene glycol); diethyl adipate; d-sorbitol; chlorotriphenyl stannane; resorcinol; 2-methyl-8-quinolinol; 15 quinaldine; 4-phenylpyridine; phosphorothioic acid, o,o-diethyl o-(p-nitrophenyl) ester; N,N-dimethyl-p-phenylene diamine; 2,6-dimethoxyphenol; 4-allyl-2-methoxyphenol; phenanthridine; 2-naphthylamine; 1-naphthylamine; 1-naphthol; 2-naphthalenethiol; 1-bomonaphthalene; levulinic acid; phenyl pyrrol-2-yl ketone; phenyl 4-pyridyl ketone; isothiocyanic acid, m-nitrophenyl ester; 2-methyl-1H-indole; 4-methyl imidazole; 20 imidazole; 1,7-heptanediol; 9H-fluoren-9-one; ferrocene; 2,2',2''-nitrilotriethanol; 2,2'-iminodiethanol; dibenzofuran; cyclohexanecetic acid; cyanamide; coumarin; 2,2'-bipyridine; benzoic acid; benzenepropionic acid; o-dinitrobenzene; 9-methyl-9-azabicyclo(3.3.1)nonan-3-one; chlorodiphenylarsine; antimony bromide; p-anisidine; o-anisaldehyde; adiponitrile; p-amino acetophenone; monoacetin; diacetin; triacetin; 25 pentoxane; 4-benzoylbiphenyl; methyl oleate; triethylphosphate; butyrolactone; terphenyl; tetradecanol; polychlorinated biphenyl ("Aroclor 1242"); myristic acid; methacrylic acid, dodecyl ester; isocyanic acid; methylenedi-p-phenylene ester; 2-((2-hexyloxy)ethoxy) ethanol; 4-nitro biphenyl; benzyl ether; benzenesulfonyl chloride; 2,4-diisocyanato-1,1-methyl benzene; adipic acid, diethyl ester; 2'-nitro-acetophenone; 1'- 30 acetophenone; tetradecanone; (dichlorophenyl)trichlorosilane; dichlorodiphenyl silane; phosphorothioic acid, o,o-diethyl o-(p-nitrophenyl) ester; phosphoric acid, tri-o-tolyl ester; phosphoric acid, triphenyl ester; phosphoric acid, tributyl ester; phenyl phosphorous dichloride; p-nitrophenol; isocyanic acid, methyl-m-phenylene ester; 2,2'-

iminodiethanol; N-(2-aminoethyl)-N'-((2-aminoethyl)amino)ethyl 1,2-ethanediamine; 2,6-di-tert-butyl p-cresol; chloro biphenyl; 4-biphenylamine; benzyl ether; benzenesulfonyl chloride; 1,2-(methylenedioxy)-4propenyl benzene; 2,4-diisocyanato-1-methyl benzene; chlorodinitro benzene (mixed isomers); hexahydro 2H-azepin-2-one; 4,4'-methylenedianiline; 1'-acetonaphthone; mercapto acetic acid; and acetanilide. Especially good results have been achieved when the non-solvent comprises poly(ethylene glycol), di(ethylene glycol), tri(ethylene glycol), or a mixture thereof.

The solvent and non-solvent are present in a ratio useful to form a semipermeable, polysulfone membrane useful for performing liquid-separation processes.

According to another aspect of the invention, a "melt-spinning" or "melt-extrusion" method is provided for producing semipermeable, polysulfone membranes. The melt-spinning method includes the steps of: (1) forming a composition comprising a UHMW hydrophilic polymer, preferably, polyvinylpyrrolidone, a polysulfone compound, a solvent selected from the foregoing group of candidate solvents, and, a non-solvent selected from the foregoing group of candidate non-solvents; (2) heating the composition to a temperature at which the composition becomes a homogeneous liquid (i.e., a temperature greater than ambient); (3) extruding the composition through an extrusion die (such as a single or multi-holed hollow-fiber die (termed a "spinneret"); and (4) passing the extrudate through a quench zone in which the extrudate gels and solidifies, thereby forming the membrane.

According to another aspect of the present invention, melt-spun, semipermeable, polysulfone membranes are provided having a uniform structure throughout the thickness dimension of the membrane (i.e., a "homogeneous" membrane structure) useful for liquid separations, such as, but not limited to, microfiltration, ultrafiltration, reverse osmosis, and dialysis.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1 illustrates a preferred embodiment of the process for fabricating homogeneous polysulfone hollow fibers (as a representative membrane configuration).

Fig. 2 illustrates an alternative process for fabricating homogeneous polysulfone hollow fibers.

Fig. 3 is a three-component diagram showing the proportions of polysulfone compound, solvent, and non-solvent which are combined in representative melt-spin compositions.

Fig. 4 is a scanning electron microscope photograph of a representative homogeneous, polysulfone hollow fiber.

Fig. 5 is a schematic diagram of a hemodialyzer including homogeneous polysulfone hollow-fiber membranes.

Fig. 6 illustrates a scanning electron microscope photograph of a cross-section of a representative polysulfone hollow-fiber membrane including ultra-high-molecular-weight hydrophilic polymer.

Fig. 7 illustrates a scanning electron microscope photograph of a cross-section of a portion of a fiber wall of the representative polysulfone hollow-fiber membrane of Fig. 6 including ultra-high-molecular-weight hydrophilic polymer.

Fig. 8 illustrates schematically an in-vitro platelet test system discussed in Example No. 8.

Fig. 9 illustrates in-vitro anti-thrombogenic evaluation using bovine blood of Example No. 9.

DETAILED DESCRIPTION

This invention encompasses, *inter alia*, compositions useful for forming, by melt-spinning, polysulfone semipermeable membranes. The compositions comprise an ultra-high-molecular-weight hydrophilic polymer, preferably polyvinylpyrrolidone (Kollidon 90F, MW=1,000,000-1,500,000 daltons), a polysulfone compound, a solvent and, a non-solvent. In the composition, the solvent and non-solvent are present in a ratio useful to form a semipermeable membrane useful for performing liquid separation processes. Membranes that are melt-spun using such compositions are homogeneous. That is, the melt-spun membranes are symmetric such that the membranes have a substantially uniform structure throughout the thickness dimension of the membranes, as illustrated in the scanning electron microscope photographs of Figs. 6 and 7 of a hollow fiber made using such compositions. As defined herein, a "homogeneous" polysulfone membrane is a membrane in which each portion or section of the membrane contributes its substantially proportional share to the permeability characteristics of the membrane.

In an embodiment of the present invention, the membrane comprises: approximately 34 to about 36 weight percent polysulfone; approximately 42 to about 46 weight percent sulfolane; approximately 10 to about 12 weight percent methoxy-PEG (molecular weight approximately 2,000); approximately 1 to about 1.5 weight percent glycerin; approximately 2 to about 3 weight percent polyvinylpyrrolidone; and approximately 4 to about 7 weight percent n-methyl-pyrrolidone.

Polysulfone compounds and their synthesis are well-known in the art. Preferred polysulfone compounds useful in this invention satisfy the formula:



- 10 wherein R_1 and R_2 (which can be the same or different) are groups such as alkanes, alkenes, alkynes, aryls, alkyls, alkoxys, aldehydes, anhydrides, esters, ethers, and mixtures thereof, each such group having fifty or fewer carbon atoms and including both straight-chained and branched-chained structures. Preferred polysulfone compounds useful in this invention have a melt flow index (MFI) in a range of from about 1.7
- 15 dg/min to about 9.0 dg/min as measured according to the American Standard Test Method (ASTM) for Flow Rates of Thermoplastics by Extrusion Plastometer, ASTM D 1238-94a. Good results have been achieved when the polysulfone compounds have a MFI of from about 2.0 dg/min to about 5.0 dg/min. Preferred polysulfone compounds useful in this invention include, but are not limited to polyarylsulfones, for example,
- 20 bisphenol A polysulfone, polyether sulfone, polyphenyl sulfone, and mixtures thereof. Especially good results have been achieved utilizing bisphenol A polysulfone.

A "solvent for the polysulfone compound" is defined herein as a compound having the following characteristics: a boiling point of at least about 150°C, a solvating power to dissolve from about 8 weight percent to about 80 weight percent of the polysulfone compound at a temperature in a range from about 50°C to about 300°C.

25 The solvent preferably can dissolve from about 8 weight percent to about 80 weight percent of a polyarylsulfone.

Candidate solvents useful in this invention include, but are not limited to, tetramethylene sulfone; 3-methyl sulfolane; benzophenone; n,n-dimethylacetamide; 2-pyrrolidone; 3-methylsulfolene; pyridine; thiophene; o-dichlorobenzene; 1-chloronaphthalene; methyl salicylate; anisole; o-nitroanisole; diphenyl ether; diphenoxy methane; acetophenone; p-methoxyphenyl-2-ethanol; 2-piperidine; antipyrine; diethyl phthalate; diphenyl sulfone; diphenyl sulfoxide; phthalic acid, dioctyl ester; phthalic

acid, dimethyl ester; phthalic acid, diethyl ester; phthalic acid, dibutyl ester; phthalic acid, bis(2-ethylhexyl) ester; phthalic acid, benzyl butyl ester; phenyl sulfide. Especially preferred solvents useful in this invention include, but are not limited to, tetramethylene sulfone ("sulfolane"), antipyrine, δ -valerolactam, diethyl phthalate, and
 5 mixtures thereof. Especially good results have been achieved utilizing tetramethylene sulfone as the solvent.

A "non-solvent for the polysulfone compound" is defined herein as a compound having the following characteristics: a boiling point of at least about 150°C, a solvating power sufficiently low to dissolve less than about 5 weight percent of the polysulfone
 10 compound at a temperature in a range from about 50°C to about 300°C.

Candidate non-solvents useful in this invention are 1,1-diethylurea; 1,3-diethylurea; dinitrotoluene; 1,2-ethane diamine; diphenylamine; toluenediamine; o-toluic acid; m-toluic acid; toluene-3,4-diamine; dibutyl phthalate; piperidine; decalin; cyclohexane; cyclohexene; chlorocyclohexane; "cellosolve" solvent; n,n-
 15 dimethylbenzylamine; paraffin; mineral oil; mineral wax; tallow amine; triethanol amine; lauryl methacrylate; stearic acid; di(ethylene glycol); tri(ethylene glycol); ethylene glycol; poly(ethylene glycol); tetra(ethylene glycol); glycerin; diethyl adipate; d-sorbitol; chlorotriphenyl stannane; resorcinol; 2-methyl-8-quinolinol; quinaldine; 4-phenylpyridine; phosphorothioic acid, o,o-diethyl o-(p-nitrophenyl) ester; N,N-
 20 dimethyl-p-phenylene diamine; 2,6-dimethoxyphenol; 4-allyl-2-methoxyphenol; phenanthridine; 2-naphthylamine; 1-naphthylamine; 1-naphthol; 2-naphthalenethiol; 1-bromonaphthalene; levulinic acid; phenyl pyrrol-2-yl ketone; phenyl 4-pyridyl ketone; isothiocyanic acid, m-nitrophenyl ester; 2-methyl-1H-indole; 4-methyl imidazole; imidazole; 1,7-heptanediol; 9H-fluoren-9-one; ferrocene; 2,2',2"-nitrilotriethanol; 2,2'-
 25 iminodiethanol; dibenzofuran; cyclohexanecarboxylic acid; cyanamide; coumarin; 2,2'-bipyridine; benzoic acid; benzenesulfonyl chloride; o-dinitrobenzene; 9-methyl-9-azabicyclo(3.3.1)nonan-3-one; chlorodiphenylarsine; antimony bromide; p-anisidine; o-anisaldehyde; adiponitrile; p-amino acetophenone; monoacetin; diacetin; triacetin; pentoxane; 4-benzoylbiphenyl; methyl oleate; triethylphosphate; butylacetone;
 30 terphenyl; tetradecanol; polychlorinated biphenyl ("Aroclor 1242"); myristic acid; methacrylic acid, dodecyl ester; isocyanic acid, methylenedi-p-phenylene ester; 2-((2-hexyloxy)ethoxy) ethanol; 4-nitro biphenyl; benzyl ether; benzenesulfonyl chloride; 2,4-diisocyanato-1,1-methyl benzene; adipic acid, diethyl ester; 2'-nitro-acetophenone; 1'-

48

acetophenone; tetradecanone; (dichlorophenyl)trichlorosilane; dichlorodiphenyl silane; phosphorothioic acid, o,o-diethyl o-(p-nitrophenyl) ester; phosphoric acid, tri-o-tolyl ester; phosphoric acid, triphenyl ester; phosphoric acid, tributyl ester; phenyl phosphorous dichloride; p-nitrophenol; isocyanic acid, methyl-m-phenylene ester; 2,2'-iminodiethanol; N-(2-aminoethyl)-N'-(2-((2-aminoethyl)amino)ethyl) 1,2-ethanediamine; 2,6-di-tert-butyl p-cresol; chloro biphenyl; 4-biphenylamine; benzyl ether; benzenesulfonyl chloride; 1,2-(methylenedioxy)-4-propenyl benzene; 2,4-diisocyanato-1-methyl benzene; chlorodinitro benzene (mixed isomers); hexahydro 2H-azepin-2-one; 4,4'-methylenedianiline; 1'-acetophenone; mercapto acetic acid; and acetanilide. Especially preferred non-solvents useful in this invention include, but are not limited to, poly(ethylene glycol), di(ethylene glycol), tri(ethylene glycol), glycerol, and mixtures thereof.

The concentrations of the components in the composition may vary and are dependent upon variables many of which can be readily worked out with simple bench experiments. For example, miscibility of the composition at the melt-extrusion temperature is one factor to be considered in determining a suitable component concentration. Miscibility of polysulfone compound solutions can be readily determined empirically by methods known in the art. (Whether or not the components of a composition are miscible is readily apparent.) The end use of the membrane is another factor in determining the appropriate blend composition because the preferred pore size of the membrane and transport rate of liquids and solutes through the membrane vary depending upon the intended fiber end use.

In the case of membranes useful for microfiltration of liquids, the concentration of the polysulfone compound is preferably at least about 8 weight percent, more preferably at least about 12 weight percent. The concentration of the solvent is preferably at least about 40 weight percent, more preferably at least about 60 weight percent. The concentration of the non-solvent, if present, is preferably at least about 1 weight percent, and more preferably at least about 5 weight percent.

In the case of membranes useful for ultrafiltration or dialysis, the concentration of the polysulfone compound is preferably at least about 18 weight percent, more preferably at least about 25 weight percent. The concentration of the solvent is preferably at least about 40 weight percent, more preferably at least about 45 weight percent. Concentration of the non-solvent, if present, is preferably at least about 1

weight percent, more preferably at least about 5 weight percent.

If the non-solvent is present, solvent to non-solvent ratios (i.e., a solvent to non-solvent ratio "sufficient to form a semipermeable membrane useful for liquid separation processes") are preferably about 0.95:1 to about 80:1, and more preferably about 2:1 to about 10:1. For example, as shown in Fig. 3, for a three-component composition (for melt-spinning polysulfone hollow fibers) comprising bisphenol A polysulfone, sulfolane (the solvent), and poly(ethylene glycol) (the non-solvent), acceptable amounts of the polysulfone compound, solvent, and non-solvent lie within the area bounded by the extremes of each component which generate the area A, B, C. Any of the specific compositions consisting of an amount of each of the three components within the area A, B, C of Fig. 3 are suitable for melt spinning into hollow-fiber membranes.

In the case of membranes useful for reverse osmosis of liquids, the concentration of polysulfone is preferably at least about 30 weight percent, more preferably at least about 35 weight percent. The concentration of the solvent is preferably at least about 12 weight percent, more preferably at least about 20 weight percent. If present, the concentration of the non-solvent is preferably at least about 1 weight percent, more preferably at least about 5 weight percent.

The compositions of this invention may be used to fabricate polysulfone semipermeable membranes useful for "liquid-separation processes." As defined herein, such processes include, but are not limited to, microfiltration, ultrafiltration, dialysis, and reverse osmosis. Fig. 5 shows a representative liquid-separation device configured for use as an extracorporeal blood treatment device, specifically a hemodialyzer. The hemodialyzer 10 comprises an outer casing 12, end caps 14, a dialysate inlet 16, a dialysate outlet 18, a blood inlet 20, a blood outlet 22, and a bundle of fibers 24 potted in the outer casing. The outer casing defines a dialysate compartment and the lumina of the fibers form a blood compartment. As blood flows through the lumina of the fibers in a parallel fashion, dialysate flows counter-currently through the dialysate compartment.

Membranes of the present invention may be fabricated by alternative method schemes as illustrated in Figs. 1 and 2. A number of method schemes may be followed depending upon the optional method steps chosen to develop the desired polysulfone membrane.

25

In one preferred method according to the present invention, a polysulfone composition of a UHMW hydrophilic polymer, a polysulfone compound, a solvent, and a non-solvent is precompounded in a high-shear mixer, melted, extruded (as hollow fibers), quenched (Fig. 1), and then wound on cores or reels using any number of commercially available winders, such as Leeson winders. In such a method, adequate care should be taken to maintain a slight tension on the hollow fibers during winding. In another preferred method according to the present invention, the polysulfone composition is precompounded in a high-shear mixer, melted, extruded through a strand die (to form solid strands), cooled, pelletized, remelted, extruded (to form hollow fibers), quenched, and then wound (Fig. 2). In still another preferred method according to the present invention, the polysulfone composition is precompounded, melted, extruded (as hollow fibers), quenched, wound, held dry for a period of time, soaked in a liquid that is substantially a non-solvent for the polysulfone compound and stored in the soaking liquid for up to 15 days (Fig. 1). In yet another preferred method according to the present invention, a polysulfone composition is precompounded in a high-shear mixer, melted, extruded (as hollow fibers), quenched, wound, soaked, leached, rinsed, replasticized, and then dried in an oven (preferably a convection oven) (Fig. 1). In another preferred method according to the present invention, the polysulfone composition is precompounded, melted, extruded (as solid strands), cooled, pelletized, remelted, extruded (as hollow fibers), quenched, wound, and then held dry in air followed by soaking in a liquid that is substantially a non-solvent for the polysulfone compound (Fig. 2). In yet another preferred method according to the present invention, a polysulfone composition is precompounded, melted, extruded (as solid strands), cooled, pelletized, remelted, extruded (as hollow fibers), quenched, wound, soaked, leached, rinsed, replasticized, and dried (Fig. 2).

30

The components of the composition (i.e., the UHMW hydrophilic polymer, polysulfone compound, solvent, and non-solvent) to be extruded are combined and homogenized prior to extrusion by mixing in a convenient manner with conventional mixing equipment, as for example, a high-shear mixer, such as a compounding twin-screw extruder. The components of the extrusion composition may also be combined and homogenized directly in a melt pot provided with suitable agitation of the molten liquid. Alternatively, a polysulfone extrusion composition may be homogenized by extruding a molten composition through a strand die, cooling the global extrudate, and

grinding or pelletizing the extrudate to a particle size readily-fed to a heated, single-screw or twin-screw extruder. Alternatively, other heating/homogenizing methods known to those skilled in the art may be utilized to produce a homogeneous, molten liquid for extrusion (termed a "melt").

- 5 The melt is heated to a temperature that facilitates preparation of a homogeneous liquid possessing a viscosity suitable for extrusion. The temperature should not be so high as to cause significant degradation of the polysulfone, the solvent, or the non-solvent. The temperature should not be so low as to render the liquid too viscous for extrusion. For example, when the melt comprises bisphenol A polysulfone, the
10 extrusion temperature is preferably at least about 50°C, more preferably at least about 75°C. The extrusion temperature is preferably less than about 300°C, more preferably less than about 220°C.

- The viscosity of the melt should not be so high as to be too viscous to be extruded at temperatures that do not deleteriously affect the polysulfone compound.
15 The viscosity, however, of the melt must not be so low that the extrudate cannot maintain a desired shape upon exiting the extrusion die. The melt may be extruded in a variety of shapes such as, but not limited to, hollow-fibers, tubes, sheets, and hollow-fibers with fins. The extrudate may be aided in retaining its desired shape upon extrusion by cooling.

- 20 For making hollow-fiber membranes, the melt is extruded through a hollow-fiber die (spinneret). The spinneret typically is multi-holed and, thus, produces a tow of multiple hollow fibers. The spinneret typically includes a means for supplying a fluid (gas or liquid) to the core or "lumen" of the extrudate. The core fluid is used to prevent collapse of the hollow fibers as they exit the spinneret. The core fluid may be a gas,
25 such as nitrogen, air, carbon dioxide, or other inert gas, or a liquid which is a non-solvent for the polysulfone compound, such as, but not limited to, water, poly(ethylene glycol), di(ethylene glycol), tri(ethylene glycol), glycerol, and mixtures thereof. Mixtures of solvents and non-solvents may be used as long as the mixture is not a solvent for the polysulfone compound. Alternatively, the melt may first be extruded as
30 solid strands through a single or multi-holed strand die and the resulting solid strands cooled and pelletized to a particle size readily fed to a single-screw or twin-screw extruder (Fig. 2). In this alternative method of production, the particles are remelted and then extruded through a single-holed or multi-holed spinneret to form hollow fibers, as

described above.

The extrudate exiting extrusion die enters one or more quench zones. The environment of a quench zone may be gaseous or liquid. Within the quench zone, the extrudate is subjected to sufficient cooling to cause gelation and solidification of the membrane. In an embodiment of the method of the present invention, the time period beginning after the extrudate exits the die and extending to before the membrane is wound onto a core or reel, is important to attain the desired permeability of the membrane. During this time period, for a given composition, the permeability of the membrane is determined largely by the cooling rate to which the extrudate is subjected. Permeability is increased by rapid quenching of the extrudate, compared to the permeability obtained from a less drastic quench or slower gelling of the extrudate. Increasing permeability of the membranes, which results from more rapid quenching, normally affects the ability of the membranes to transport water, or other liquids and compounds across the thickness dimension of the membranes. Thus, the extrudate cooling rate (as affected by the temperature and composition of the cooling medium employed) may be varied to modify the permeability of the resulting membrane.

In one method according to the present invention, a polysulfone hollow-fiber extrudate is quenched in air. Within the quench zone, the hollow fibers gel and solidify. The temperature of the air-quench zone is preferably less than about 27°C, more preferably less than about 24°C. The hollow fibers are held in the air zone for preferably less than about 180 minutes, more preferably less than about 30 minutes.

In another preferred method according to the present invention, the hollow-fiber extrudate is quenched in a liquid that is substantially a non-solvent for the polysulfone compound, such as water, poly(ethylene glycol), di(ethylene glycol), tri(ethylene glycol), glycerol, or a mixture thereof. A mixture of solvent(s) and non-solvent(s) alternatively may be used so long as the mixture remains substantially a non-solvent for the polysulfone compound. When a liquid quench comprises water and one or more other components, the ratio of water to the other components is preferably from about 0.25:1 to about 200:1. The temperature of the liquid quench zone is preferably less than about 50°C, more preferably less than about 25°C, and more preferably less than about 10°C. The advantage of a liquid quench is that it offers less resistance to the transfer of heat from the extrudate to the cooling medium than is present in an air quench and, thus, results in a more rapid removal of heat from the extrudate as the membrane forms. The

rapid removal of heat modifies the permeability of the resulting membrane and can be used to tailor membrane permeability for the intended end use.

Hollow fibers are, optionally, drawn using godet rollers or other conventional equipment to the appropriate fiber diameter. More specifically, drawing or stretching
5 the fiber may be accomplished by passing the hollow fiber over a series of rollers. The desired degree of stretching may be obtained by control of the rate of rotation of the second roller or second group of rollers relative to the first roller encountered by the fiber. Line speeds are generally not critical and may vary over a wide range. Preferred line speeds are at least about .10 feet per minute and less than about 1000 feet per
10 minute.

In another preferred method according to the present invention, as illustrated in Fig. 2, following quenching, the membrane is passed through at least one leach bath containing a liquid that is substantially a non-solvent for the polysulfone compound, such as water or a mixture of water and sulfolane and/or the non-solvent(s), or a mixture
15 of water and the solvent utilized in the melt composition. Good results have been achieved when the leach bath is water. The membrane is leached to remove at least a portion of the solvent and the non-solvent. The leach bath need not remove all of the solvent and non-solvent from the membrane, depending, at least in part, on the anticipated end use of the membrane.

20 The minimum temperature of the leach bath is such that removal of the solvent and non-solvent from the membrane occurs at a reasonable rate relative to production rate demands. The minimum temperature of the leach bath is preferably at least about 20°C, more preferably at least about 40°C. The maximum temperature of the leach bath is below a temperature at which the integrity of the membrane is deleteriously affected.
25 Accordingly, the temperature of the leach bath is preferably less than about 95°C.

By way of example, the residence time of a hollow-fiber membrane in the leach bath is preferably less than about 1200 seconds, more preferably less than about 300 seconds. The hollow fiber may, optionally, be drawn to the desired size prior to entrance into the leach bath, during the residence time in the leach bath, subsequent to
30 exiting the leach bath, or during any combination thereof.

Following immersion in the leach bath, the membrane may, optionally, be passed through a rinse bath containing water. The rinse bath removes residues in the membrane from the leach process. The rinse bath is preferably maintained at room

temperature. For a hollow fiber, the residence time of the fiber within the rinse bath is preferably less than 1200 seconds, more preferably less than 300 seconds.

After leaching, the membrane may then be subjected to a replasticization process. For hollow-fiber membranes to be used for dialysis, a replasticization bath is used that preferably contains less than about 50 weight percent glycerol and more preferably less than about 45 weight percent glycerol, with the balance being water. The minimum temperature of the replasticization bath is such that replasticization of the membrane occurs at reasonable rate relative to production demands. For example, the minimum temperature of a glycerol-containing replasticization bath is preferably at least about 20°C, more preferably at least about 35°C. The maximum temperature of the replasticization bath is below a temperature at which the membrane integrity could be adversely affected. Accordingly, the maximum temperature of the replasticization bath is preferably less than about 100°C, more preferably less than about 50°C.

Following removal of the membrane from the replasticization bath, excess liquid adhering to the membrane may optionally be removed, preferably by use of a conventional air knife operating at a pressure of about 10 psig to about 60 psig. With hollow fibers, good results have been achieved when the air knife is maintained at a pressure of about 30 psig.

The resulting polysulfone membrane may, optionally, be dried in an oven (preferably a convection oven). The oven is maintained at a temperature of from about 20°C to about 200°C. With hollow fibers, good results have been achieved when the temperature of the oven is about 70°C. In a convection oven the membrane is dried for a period of from about 5 seconds to about 1200 seconds. With hollow fibers, good results have been achieved when the fiber was dried for at least about 140 seconds.

The semipermeable polysulfone membranes formed by the described methods may be used in liquid-separation processes such as, but not limited to, microfiltration, ultrafiltration, dialysis, and reverse osmosis. The specific fabrication method that is employed, within the scope of methods according to the present invention, is selected so as to tailor the resulting membrane for its anticipated end use. Such adaption is readily achieved by one skilled in the art based upon the teachings herein.

By way of example and not limitation, examples of the invention will now be given.

EXAMPLE 1

A composition was prepared comprising about 36 weight percent Udel P1835NT11, a brand of bisphenol A polysulfone (available from Amoco Polymers, Inc. of Alpharetta, Georgia) about 44.3 weight percent anhydrous sulfolane (available from Phillips Chemical Company of Borger, Texas) and about 17.7 weight percent poly(ethylene glycol) having an average molecular weight of about 1000 daltons (available from Dow Chemical Company of Midland, Michigan). The solvent to non-solvent ratio was about 2.5:1. The composition was compounded in a co-rotating twin-screw extruder at about 132°C. The extruded composition was cooled, pelletized using an RCP 2.0 pelletizer (available from Randcastle Extrusion Systems, Inc. of Cedar Grove, New Jersey), and then remelted and extruded through a 30-hole hollow-fiber spinneret at about 149°C using a single-screw extruder. The resulting hollow-fiber extrudate was quenched in air at about 21°C for about 15 seconds, drawn from a first godet (rotating at a surface speed of 172 feet per minute) to a second godet (rotating at a surface speed of 182 feet per minute) to increase the fiber's length by about 5.75 percent, wound on a core, and soaked in a water bath at a temperature of about 25°C for about four hours.

Following soaking in water, the hollow fiber was processed by unwinding the fiber from the core at a rate of about 30 ft/min and passing the fiber through a 37°C water bath for about 40 seconds. The fiber was then immersed in a room temperature water-rinse bath for 139 seconds. Following the rinse bath, the fiber was replasticized by immersion for 140 seconds in a 40-percent aqueous glycerol replasticization bath held at about 37°C. After removing the fiber from the aqueous glycerol bath, excess liquid was removed from the fiber using an air knife operating at about 30 psig. The processed hollow fiber was then dried in a convection oven at about 70°C for 155 seconds.

The resulting hollow fiber had an average lumen diameter of 160 μm , and an average wall thickness of 18 μm . The hollow fiber was fabricated into a dialysis test unit containing 150 fibers. The *in vitro* water flux of the device was 102.5 mL/(hr $\cdot$ mmHg $\cdot$ m²) and the average K_{ov} for sodium chloride was found to be 1.92×10^{-2} centimeters per minute at a solution flow rate through the fiber lumina of about 0.02 milliliters per minute per fiber. K_{ov} is defined in the following equation:

48

$$\frac{1}{K_{ov}} = \frac{1}{K_b} + \frac{1}{P_m}$$

where K_b is the resistance to mass transfer within the fluid present in the lumen of the hollow fiber, and P_m is the membrane permeability. It was not possible to determine the
5 membrane permeability, P_m , alone using the test apparatus because the flow of solution through an individual fiber could not be made large enough to render K_b negligible.

This hollow-fiber membrane could be fabricated into a suitable device for use as an ultrafiltration cell for the removal of contaminants from water of aqueous solutions.

EXAMPLE 2

10 A composition was prepared comprising about 36 weight percent Udel P1835NT11 polysulfone (Amoco Polymers, Inc.), about 45.7 weight percent anhydrous sulfolane (Phillips Chemical), and about 18.3 weight percent poly(ethylene glycol) having an average molecular weight of about 1000 daltons (Dow Chemical), yielding a solvent to non-solvent ratio about 2.5:1. The composition was compounded in a co-
15 rotating, twin-screw extruder at about 173°C. The extruded composition was then pelletized, remelted, and extruded through a 30-hole hollow-fiber spinneret at about 178°C using a single-screw extruder. The resulting hollow-fiber extrudate was quenched in air at about 22°C for 7-8 seconds. The resulting hollow-fiber membrane was wound on a core at about 110 feet per minute, and held dry for about one hour. The
20 hollow fiber was then placed in a water bath maintained at a temperature of about 25°C for a period of about 12-15 hours.

The hollow fiber was then processed by unwinding the fiber from the core at about 30 ft/min and passing the fiber through a 36°C water leach bath for about 40 seconds. The fiber was immersed in a room temperature water-rinse bath for 139
25 seconds. The fiber was replasticized for 140 seconds in a 37°C bath of about 40 weight percent aqueous glycerol. After removing the fiber from the aqueous glycerol bath, excess liquid was stripped from the fiber using an air knife operating at a pressure of about 30 psig. The processed fiber was then dried in a convection oven at about 70°C for 155 seconds.

30 The resulting hollow fiber had an average lumen diameter of about 142 μm and an average wall thickness of about 31 μm . Dialysis test units each containing 150 of the

hollow fibers were fabricated. The average in vitro water flux of these devices was 68.0 mL/(hr·mmHg·m²) and the average K_{ov} for sodium chloride was about 2.28×10^{-2} centimeters per minute at a solution flow rate through the fiber lumina of about 0.02 milliliters per minute per fiber. This hollow-fiber membrane is useful for ultrafiltration, such as for use in an ultrafiltration cell for the removal of contaminants from water or aqueous solutions.

EXAMPLE 3

A composition was prepared comprising about 38 weight percent Udel P1835NT11 polysulfone (Amoco Polymers, Inc.), about 44.3 weight percent anhydrous sulfolane (Phillips Chemical), and about 17.7 weight percent poly(ethylene glycol) having an average molecular weight of about 1000 daltons (Dow Chemical), yielding a solvent to non-solvent ratio about 2.5:1. The composition was compounded in a co-rotating, twin-screw extruder at about 99°C, and extruded directly through a 30-hole hollow-fiber spinneret. The extrudate was quenched in air at about 26°C for about 6 seconds. The resulting hollow-fiber membrane was wound on a core at about 160 feet per minute, and placed immediately into a water bath for a period of about 12-15 hours.

The hollow fiber was then unwound from the core at about 30 ft/min and passed through a 37°C water leach bath for about 40 seconds. The fiber was then immersed in a room temperature water-rinse bath for about 140 seconds. The fiber was replastitized for 140 seconds in an aqueous glycerol bath containing about 40 weight percent glycerol, the bath being held at about 38°C. After removing the fiber from the aqueous glycerol bath, excess liquid was removed from the fiber by an air knife operating at a pressure of about 30 psig. The fiber was then dried in a convection oven at about 70°C for about 155 seconds.

The resulting hollow-fiber membrane had an average lumen diameter of about 237 μ m, and an average wall thickness of about 35 μ m. Dialysis test units each containing 150 of the resulting fibers were fabricated from this fiber. The average in vitro water flux of these devices was 143.5 mL/(hr·mmHg·m²) and the average K_{ov} for sodium chloride was found to be 0.88×10^{-2} centimeters per minute at a solution flow rate through the fiber lumina of about 0.02 milliliters per minute per fiber. This hollow-fiber membrane can be used in an ultrafiltration cell for the removal of contaminants from water or aqueous solutions.

X9

EXAMPLE 4

A composition was prepared comprising about 38 weight percent Udel P1835NT11 polysulfone (Amoco Polymers, Inc.), about 45.7 weight percent anhydrous sulfolane (Phillips Chemical), and about 18.3 weight percent poly(ethylene glycol) having an average molecular weight of about 1000 daltons (Dow Chemical), yielding a solvent to non-solvent ratio about 2.6:1. The composition was compounded in a co-rotating, twin-screw extruder at about 143°C, and extruded directly through a 30-hole hollow-fiber spinneret. The extrudate was quenched in air at about 25°C for about 0.08 minutes, wound on a core at about 203 feet per minute, and held dry for thirty minutes before being placed in a 25°C water bath for about three days.

The hollow fiber was then unwound from the core at about 30 ft/min and passed through a 38°C water leach bath for about 30 seconds. The fiber was immersed in a room temperature water-rinse bath for 148 seconds. The fiber was replasticized for 149 seconds in an aqueous glycerol bath containing about 40 weight percent aqueous glycerol, the bath being held at about 38°C. After removing the fiber from the aqueous glycerol bath, excess liquid was removed from the fiber using an air knife operating at a pressure of about 30 psig. The processed hollow fiber was dried in a convection oven at about 70°C for 147 seconds.

The resulting hollow fiber membrane had an average lumen diameter of about 192 μm , and an average wall thickness of about 29.5 μm . Dialysis test units each containing 150 of the resulting fibers were fabricated. The average *in vitro* water flux of these devices was 141.2 mL/(hr $\cdot$ mmHg $\cdot$ m²) and the average K_{ov} for sodium chloride was found to be 1.20×10^{-2} centimeters per minute at a solution flow rate through the fiber lumina of about 0.02 milliliters per minute per fiber. This hollow-fiber membrane is useful in an ultrafiltration cell for the removal of contaminants from water or aqueous solutions.

EXAMPLE 5

A composition was prepared comprising about 34 weight percent Udel P1835NT11 polysulfone (Amoco Polymers, Inc.), about 54 weight percent anhydrous sulfolane (Phillips Chemical), about 12 weight percent poly(ethylene glycol) having an average molecular weight of about 1000 daltons (Dow Chemical), and about 1 weight percent glycerol (VanWaters & Rogers, Inc., Seattle, Washington), yielding a solvent to non-solvent ratio about 4.5:1. The composition was compounded in a co-rotating, twin-

screw extruder at about 144°C. The extrudate was then cooled, pelletized, remelted, and extruded through a 30-hole hollow-fiber spinneret at about 134°C using a single-screw extruder. The resulting extrudate was quenched in air at about 20°C for 0.08 minute, and wound on a core at about 200 feet per minute. The entire wound core was
5 immediately placed in a 25°C water bath for a period of about 15-20 hours.

The hollow fiber was then processed by unwinding the fiber from the core at about 30 ft/min and passing the fiber through a room-temperature water-leach bath for 97 seconds. The fiber was replasticized for 145 seconds in a bath containing about 40 weight percent aqueous glycerol held at about 38°C. After removing the fiber from the
10 aqueous glycerol bath, excess liquid was stripped from the fiber using an air knife operating at a pressure of about 30 psig. The processed hollow fiber was dried in a convection oven at about 62°C for 151 seconds.

The resulting hollow-fiber membrane had an average lumen diameter of about 165 μm , and an average wall thickness of about 18 μm . Test units each containing
15 about 150 of the resulting fibers were fabricated. The average in vitro water flux of these devices was 67.2 mL/(hr $\cdot$ mmHg $\cdot$ m²) and the average K_o , for sodium chloride was found to be 2.19×10^{-3} centimeters per minute at a solution flow rate through the fiber lumina of about 0.02 milliliters per minute per fiber.

EXAMPLE 6

20 A composition was prepared comprising about 34 weight percent Udel P1835NT11 polysulfone (Amoco Polymers, Inc.), about 54 weight percent anhydrous sulfolane (Phillips Chemical), about 6 weight percent poly(ethylene glycol) having an average molecular weight of about 1000 daltons (Dow Chemical), and about 6 weight percent tri(ethylene glycol) (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, Wisconsin),
25 yielding a solvent to non-solvent ratio about 9:1. The composition was compounded in a co-rotating, twin-screw extruder at about 153°C. The extrudate was then cooled, pelletized, remelted, and extruded through a 30-hole hollow-fiber spinneret at about 137°C using a single-screw extruder. The resulting hollow-fiber extrudate was quenched in air at about 20°C for 0.08 minute, and wound on a core at about 200 feet
30 per minute. The entire fiber core was immediately placed in a 25°C water bath for a period of 15-20 hours.

The hollow fiber was then processed by unwinding the fiber from the core at about 30 ft/min and passing the fiber through a room-temperature water-leach bath for

95 seconds. The fiber was then immersed in a room temperature water-rinse bath for 134 seconds. The hollow fiber was replasticized for 146 seconds in a bath of about 40 weight percent aqueous glycerol held at about 38°C. After removing the fiber from the aqueous glycerol bath, excess liquid was stripped from the fiber using an air knife
5 operating at a pressure of about 30 psig. The processed fiber was dried in a convection oven at about 70°C for 150 seconds.

The resulting hollow-fiber membrane had an average lumen diameter of about 180 μm , and an average wall thickness of about 20 μm . Test units each containing about 150 of the resulting fibers were fabricated. The average in vitro water flux of
10 these devices was 60.0 mL/(hr $\cdot$ mmHg $\cdot$ m²) and the average K_{ov} for sodium chloride was found to be 2.17×10^{-2} centimeters per minute at a solution flow rate through the fiber lumina of about 0.02 milliliters per minute per fiber.

EXAMPLE 7

A composition was prepared comprising about 32 weight percent Udel
15 P1835NT11 polysulfone (Amoco Polymers, Inc.), about 53 weight percent anhydrous sulfolane (Phillips Chemical), and about 15 weight percent poly(ethylene glycol) having an average molecular weight of about 1000 daltons (Dow Chemical), yielding a solvent to non-solvent ratio about 3.5:1. The composition was compounded in a co-rotating
twin-screw extruder at about 131°C and extruded directly through a 30-hole hollow-
20 fiber spinneret. The extrudate was quenched in water at about 7°C for about 6 seconds. The resulting hollow-fiber membranes were wound on a core at about 244 feet per minute. The entire fiber core was immediately placed in a 25°C water bath for a period of about 15-20 hours.

The hollow fibers were then processed by unwinding the fibers from the core at
25 about 30 ft/min and passing the fibers through a room-temperature water-leach bath for 97 seconds. The fibers were then immersed in a room temperature water-rinse bath for 135 seconds. The fibers were replasticized for 146 seconds in a bath of about 40 weight percent aqueous glycerol, the bath being held at about 38°C. After removing the fibers from the aqueous glycerol bath, excess liquid was stripped from the fiber using an air
30 knife operating at a pressure of about 20 psig. The processed fibers were dried in a convection oven at about 45°C for 152 seconds.

The resulting hollow-fiber membranes had an average lumen diameter of about 203 μm , and an average wall thickness of about 37 μm . Test units each containing

about 150 of the resulting fibers were fabricated. The average in vitro water flux of these devices was $9.1 \text{ mL}/(\text{hr} \cdot \text{mmHg} \cdot \text{m}^2)$ and the average K_{av} for sodium chloride was found to be 1.76×10^{-2} centimeters per minute at a solution flow rate through the fiber lumina of about 0.02 milliliters per minute per fiber.

5

EXAMPLE 8

Performance of membranes were determined in vitro based on AMMI and EN123 guidelines applicable to hemodialyzers as of following:

1. Small solute clearance:

10

The clearances of urea, creatinine, and phosphate are determined using open loop circuit at following conditions:

Blood inlet flow rate, $Q_{\text{Bin}} = 300 \text{ ml/min}$

Dialysate inlet flow rate, $Q_d = 500 \text{ ml/min}$

Ultrafiltration flow rate, $Q_f = 10 \text{ ml/min}$

15

The concentrations of solute in solution were as follows:

Urea = 1.0 g/l

Creatinine = 0.2 g/l

Phosphate = 0.12 g/l

The clearance was calculated by means of the expression:

20

$$\text{Clearance (ml/min)} = Q_{\text{Bin}} (C_{\text{Bin}} - C_{\text{Bout}}) / C_{\text{Bin}} + Q_f (C_{\text{Bout}} / C_{\text{BIn}})$$

Where C_{Bin} and C_{Bout} are the concentration of solute at blood inlet and outlet.

2. Middle molecule solute clearance

Middle solute clearances such as vitamin B12, and cytochrome-C were determined using closed loop circuit at the same flow rates as in the case of small solute clearance with the solute concentration in the range of 300 to 500 ppm. The clearance was calculated as follows:

$$\text{Clearance (ml/min)} = Q_f [(B T / \ln(1 - Q_f T / V) + 1]$$

Where

30

B = slope of the regression analysis of the time elapsed and the natural logarithm of the concentration of the test solution

T = elapsed time

V = volume of the reservoir at time zero

Q_f = ultrafiltration rate

3. Albumin sieving coefficient and ultrafiltration rate was calculated as follows:

Bovine serum is used in these tests. The total protein content is 60 ± 5 g/l.

5 Bovine serum is recirculated through the blood compartment at $Q_b = 300$ ml/min and $Q_f = 60$ ml/min, while there is no fluid circulating through other compartment. The ultrafiltration rate, K_{uf} is determined after 1 hour recirculation at $Q_f = 60$ ml/min. The slope of Q_f versus the trans membrane pressure, (TMP - mmHg) is used for the computation of K_{uf} .

10 $K_{uf} = (Q_f \times 60) / \text{TMP}, \text{ ml/h/mmHg}$

The albumin sieving coefficient, S is obtained by means of the expression:

$$S = 2 C_p / (C_{Bin} + C_{Bout})$$

Where C_p is the concentration of solute in the ultrafiltrate.

15 4. Platelet drop was determined as follows:

Fresh bovine blood is used in this test. The dialyzers, including membranes, to be tested for platelet drop are primed with 1L of saline solution then attached to the dialyzer into the test system as shown in Fig. 8. 500 ml of blood maintained at $37 \pm 1^\circ\text{C}$ was used for each test. Blood was recirculated at 300 ml/min with closed dialysate ports. Blood samples, 1 ml each, were collected at 0, 1, 15, 30, 60, 90, 120, and 180 minutes for platelet counts by means of a Coulter Differential Cell Counter. The average value of two readings was used to assess the platelet variation versus recirculation time.

EXAMPLE 9

25 By way of example, polysulfone fiber A was spun from a formulation consisting of:

Polysulfone = 37.6%

Polyethylene glycol (MW = 1,000 daltons) = 11.0 wt%

Sulfolane = 49.2 wt%

30 Glycerin = 1.2 wt%

Polyvinylpyrrolidone (UHMW) = 1.0 wt%

To this end, a composition was prepared comprising about 37.6 weight percent Udel polysulfone, about 49.2 weight percent anhydrous sulfolane, about 11.0 weight

percent polyethylene glycol, about 1.2 weight percent glycerin, and about 1.0 % UHMW polyvinylpyrrolidone. The composition was compounded in a co-rotating, twin screw extruder about 160°C, and then extruded through a 16-hole hollow fiber spinneret at about 145°C. The extrudate was quenched in the air at about 18°C for about 30
5 seconds. The resulting hollow-fiber membrane was wound on a core at about 200 m/min, after being passed through a water bath at about 37°C for about 10 seconds.

The hollow fiber membrane was then unwound from the core at about 60 ft/min and passed through a 40°C water bath for about 150 seconds. The fiber was replasticized for about 30 seconds in an aqueous glycerol bath containing about 40
10 weight percent glycerol, the bath temperature was about 38°C. After removing the fiber from the aqueous glycerin bath, excess liquid was removed from the fiber by an air knife operating at a pressure of about 12 psig. The fiber was then dried in a convection oven at about 70°C for about 200 seconds and wound on a core at about 60 ft/min.

The obtained fiber shows a symmetric structure as illustrated in Figs. 6 and 7.
15 Fiber dimension and functional performance is given in Table I below. In-vitro platelet results tested with bovine blood are shown in Fig. 9. There was no drop in platelet after 3 hours of recirculation.

EXAMPLE 10

By way of example, polysulfone fiber B was spun from a formulation consisting
20 of:

Polysulfone = 36.0%

Polyethylene glycol (MW = 1,000 daltons) = 11.5 wt%

Glycerin = 1.3 wt%

Sulfolane = 51.2 wt%

25 Without Polyvinylpyrrolidone (UHMW) = 0 wt%

To this end, a composition was prepared comprising about 36.0 weight percent Udel polysulfone, about 51.2 weight percent anhydrous sulfolane, about 11.5 weight percent polyethylene glycol, and about 1.3 weight percent glycerin. The composition was compounded in a co-rotating, twin screw extruder about 160°C, and then extruded
30 through a 16-hole hollow fiber spinneret at about 145°C. The extrudate was quenched in the air at about 18°C for about 30 seconds. The resulting hollow-fiber membrane was wound on a core at about 200 m/min, after being passed through a water bath at about 37°C for about 10 seconds.

The hollow fiber membrane was then unwound from the core at about 60 ft/min and passed through a 40°C water bath for about 150 seconds. The fiber was replasticized for about 30 seconds in an aqueous glycerol bath containing about 40 weight percent glycerol, the bath temperature was about 38°C. After removing the fiber
5 from the aqueous glycerin bath, excess liquid was removed from the fiber by an air knife operating at a pressure of about 12 psig. The fiber was then dried in a convection oven at about 70°C for about 200 seconds and wound on a core at about 60 ft/min.

The obtained fiber shows a symmetric structure as illustrated in Figs. 6 and 7. Fiber dimension and functional performance is given in Tables I and II. In-vitro platelet
10 results using bovine blood are shown in Fig. 9. The platelet reduction was approximately 40% after 3 hours of recirculation.

EXAMPLE 11

By way of example, polysulfone fiber C was spun from a formulation consisting of:

- 15 Polysulfone = 36.0%
- Methyl-polyethylene glycol (MW = 2,000 daltons) = 11.0 wt%
- Sulfolane - 44.2 wt%
- Glycerin - 1.3 wt%
- Polyvinylpyrrolidone (UHMW) 2.5 wt%
- 20 N-Methyl-pyrrolidone = 5.0 wt%

To this end, a composition was prepared comprising about 36.0 weight percent Udel polysulfone, about 44.2 weight percent anhydrous sulfolane, about 11.0 weight percent polyethylene glycol, about 1.3 weight percent glycerin, 5.0 weight percent NMP, and about 2.5 % UHMW polyvinylpyrrolidone. The composition was
25 compounded in a co-rotating, twin screw extruder about 160°C, and then extruded through a 16-hole hollow fiber spinneret at about 145°C. The extrudate was quenched in the air at about 18°C for about 30 seconds. The resulting hollow-fiber membrane was wound on a core at about 200 m/min, after being passed through a water bath at about 37°C for about 10 seconds.

30 The hollow fiber membrane was then unwound from the core at about 60 ft/min and passed through a 40°C water bath for about 150 seconds. The fiber was replasticized for about 30 seconds in an aqueous glycerol bath containing about 40 weight percent glycerol, the bath temperature was about 38°C. After removing the fiber

from the aqueous glycerin bath, excess liquid was removed from the fiber by an air knife operating at a pressure of about 12 psig. The fiber was then dried in a convection oven at about 70°C for about 200 seconds and wound on a core at about 60 ft/min.

The obtained fiber shows a symmetric structure as illustrated in Figs. 6 and 7.
5 Fiber dimension and functional performance is given in Tables I and II. In-vitro platelet results tested with bovine blood are shown in Fig. 9. There was no drop in platelet after 3 hours of recirculation.

EXAMPLE 12

By way of example, polysulfone fiber D was spun from a formulation consisting
10 of:

Polysulfone = 35.0%

Methyl-polyethylene glycol (MW = 2,000 daltons) = 11.0 wt%

Sulfolane = 43.2 wt%

Glycerin = 1.2 wt%

15 Polyvinylpyrrolidone (UHMW) = 2.1 wt%

N-Methyl-pyrrolidone = 7.2 wt%

To this end, a composition was prepared comprising about 35.0 weight percent Udel polysulfone, about 43.2 weight percent anhydrous sulfolane, about 11.0 weight percent polyethylene glycol, about 1.2 weight percent glycerin, 7.2 weight percent
20 NMP, and about 2.1 % UHMW polyvinylpyrrolidone. The composition was compounded in a co-rotating, twin screw extruder about 160°C, and then extruded through a 16-hole hollow fiber spinneret at about 145°C. The extrudate was quenched in the air at about 18°C for about 30 seconds. The resulting hollow-fiber membrane was wound on a core at about 200 m/min, after passed through a water bath at about 37°C
25 for about 10 seconds.

The hollow fiber membrane was then unwound from the core at about 60 ft/min and passed through a 40°C water bath for about 150 seconds. The fiber was re plasticized for about 30 seconds in an aqueous glycerol bath containing about 40 weight percent glycerol, the bath temperature was about 38°C. After removing the fiber
30 from the aqueous glycerin bath, excess liquid was removed from the fiber by an air knife operating at a pressure of about 12 psig. The fiber was then dried in a convection oven at about 70°C for about 200 seconds and wound on a core at about 60 ft/min.

The obtained fiber shows a symmetric structure as illustrated in Figs. 6 and 7.

Fiber dimension and functional performance is given in Tables I and II. In-vitro platelet results tested with bovine blood are shown in Fig. 9. There was no drop in platelet after 3 hours of recirculation.

Data in Fig. 9 and Table II suggests that the use of a small amount of UHMW hydrophilic polymer, Polyvinylpyrrolidone in formulation resulted in a non-thrombogenic polysulfone fiber suitable for dialysis application.

Table I: Specification and Functional Performance of Polysulfone Fiber

Polysulfone Fiber	Fiber ID, micron	Fiber Wall, micron	Water Permeability, ml/h/m2/mmHg	Strength at break, g/cm2
Fiber A	197	20	44	550,000
Fiber B	192	25	23	441,000
Fiber C	184	21	38	430,000
Fiber D	189	22	50	324,000
Freemius F60B	199	42	35	85,000

Table II: In-vitro Performance

Polysulfone	Surface (m2)	Solute clearance, ml/min						
		Urea	Creatinine	Phosphate	B12	Cyt-C	Knf	Alb S.C.
Fiber B	1.9	231	204	182	102	43	22	0.01
Fiber C	1.6	236	203	186	107	45	7.8	0.01
Fiber D	2.6	275	251	240	191	115	14.6	0.02

10

It should be understood that various changes and modifications to the presently preferred embodiments described herein will be apparent to those skilled in the art. Such changes and modifications can be made without departing from the spirit and scope of the present invention and without diminishing its intended advantages. It is therefore intended that such changes and modifications be covered by the appended claims.

15

CLAIMS

The invention is claimed as follows:

1. A polysulfone semipermeable membrane, the polysulfone semipermeable
5 membrane comprising a mixture of: an ultra-high-molecular-weight hydrophilic polymer, a polysulfone compound and a solvent for the polysulfone compound, and the polysulfone semipermeable membrane having a homogeneous structure such that the polysulfone semipermeable membrane has a substantially uniform structure.
2. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 1, wherein the ultra-
10 high-molecular-weight hydrophilic polymer is polyvinylpyrrolidone.
3. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 1, wherein the polysulfone compound is selected from the group consisting of bisphenol A polysulfone, polyether polysulfone, polyphenyl polysulfone, and mixtures thereof.
4. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 1, wherein the ultra-
15 high-molecular-weight hydrophilic polymer has a molecular weight of approximately 1,000,000 to about 1,500,000 daltons.
5. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 1, comprising at least 30 percent by weight polysulfone compound.
6. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 1 comprising n-
20 methyl-pyrrolidone.
7. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 1 comprising glycerin.
8. A polysulfone semipermeable membrane defined by a composition comprising a mixture of a polysulfone compound, an ultra-high-molecular-weight
25 hydrophilic polymer, a solvent for the polysulfone compound, and a non-solvent for the polysulfone compound, and the polysulfone semipermeable membrane having a homogeneous structure such that the polysulfone semipermeable membrane has a substantially uniform structure.
9. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 8, wherein the non-
30 solvent is selected from the group consisting of 1, 1-diethylurea, 1,3-diethylurea, dinitrotoluene, 1,2-ethane diamine, diphenylamine, toluenediamine, o-toluic acid, m-toluic acid, toluene-3,4-diamine, dibutyl phthalate, piperidine, decalin, cyclohexane, cyclohexene, chlorocyclohexane, cellosolve solvent, n,n-dimethylbenzylamine, paraffin,

mineral oil, mineral wax, tallow amine, triethanol amine, lauryl methacrylate, stearic acid, di(ethylene glycol), tri(ethylene glycol), ethylene glycol, poly(ethylene glycol), tetra(ethylene glycol), glycerin, diethyl adipate, d-sorbitol, chlorotriphenyl stannane, resorcinol, 2-methyl-8-quinolinol, quinaldine, 4-phenylpyridine, phosphorothioic acid,

5 o,o-diethyl o-(p-nitrophenyl) ester, N,N-dimethyl-p-phenylene diamine, 2, 6-dimethoxyphenol, 4-allyl-2-methoxyphenol, phenanthridine, 2-naphthylamine, 1-naphthylamine, 1-naphthol, 2-naphthalenethiol, 1-bromonaphthalene, levulinic acid, phenyl pyrrol-2-yl ketone, phenyl 4-pyridyl ketone, isothiocyanic acid, m-nitrophenyl ester, 2-methyl-1H-indole, 4-methyl imidazole, imadazole, 1,7-heptanediol, 9H-fluoren-

10 9-one, ferrocene, 2,2',2''-nitrilotriethanol, 2,2'-iminodiethanol, dibenzofuran, cyclohexaneacetic acid, cyanamide, coumarin, 2,2'-bipyridine, benzoic acid, benzenepropionic acid, o-dinitrobenzene, 9-methyl-9-azabicyclo(3.3.1)nonan-3-one, chlorodiphenylarsine, antimony bromide, p-anisidine, o-anisaldehyde, adiponitrile, p-amino acetophenone, monoacetin, diacetin, triacetin, pentoxane, 4-benzoylbiphenyl,

15 methyl oleate, triethylphosphate, butyrolactone, terphenyl, tetradecanol, polychlorinated biphenyl, myristic acid, methacrylic acid, dodecyl ester, isocyanic acid, methylenedi-p-phenylene ester, 2-((2-hexyloxy)ethoxy) ethanol, 4-nitro biphenyl, benzyl ether, benzenesulfonyl chloride, 2,4-diisocyanato-1-methyl benzene, adipic acid, diethyl ester, 2'-nitro-acetophenone, 1'-acetonaphthone, tetradecanone,

20 (dichlorophenyl)trichlorosilane, dichlorodiphenyl silane, phosphorothioic acid, o,o-diethyl o-(p-nitrophenyl) ester, phosphoric acid, tri-tolyl ester, phosphoric acid, triphenyl ester, phosphoric acid, tributyl ester, phenyl phosphorous dichloride, p-nitrophenol, isocyanic acid, methyl-m-phenylene ester, 2,2'-iminodiethanol, N-(2-aminoethyl)-N'-(2-((2-aminoethyl)amino)ethyl) 1,2-ethanediamine, 2,6-di-tert-butyl p-

25 cresol, chloro biphenyl, 4-biphenylamine, benzyl ether, benzenesulfonyl chloride, 1,2-(methylenedioxy)-4-propenyl benzene, 2,4-diisocyanato-1-methyl benzene, chlorodinitro benzene (mixed isomers), hexahydro 2H-azepin-2-one, 4,4'-methylenedianiline, 1'-acetonaphthone, mercapto acetic acid, acetanilide, glycerol, and mixtures thereof.

30 10. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 8, wherein the ultra-high-molecular-weight hydrophilic polymer is polyvinylpyrrolidone.

11. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 8, wherein the polysulfone compound is selected from the group consisting of bisphenol A

polysulfone, polyether polysulfone, polyphenyl polysulfone, and mixtures thereof.

12. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 8 wherein the ultra-high-molecular-weight hydrophilic polymer has a molecular weight of approximately 1,000,000 to about 1,500,000 daltons.

5 13. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 8, comprising at least 30 percent by weight polysulfone compound.

14. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 8, comprising less than 3 percent by weight of ultra-high-molecular-weight hydrophilic polymer.

15 15. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 8, wherein the solvent is selected from the group consisting of tetramethylene sulfone, 3-methyl sulfolane, benzophenone, n,n-dimethylacetamide, 2-pyrrolidone, 3-methylsulfolene, pyridine, thiophene, o-dichlorobenzene, 1-chloronaphthalene, methyl salicylate, anisole, o-nitroanisole, diphenyl ether, diphenoxy methane, acetophenone, p-methoxyphenyl-2-ethanol, 2-piperidine, antipyrine, δ-valerolactam, diethyl phthalate, diphenyl sulfone, 15 diphenyl sulfoxide, phthalic acid, dioctyl ester, phthalic acid, dimethyl ester, phthalic acid, diethyl ester, phthalic acid, dibutyl ester, phthalic acid, bis(2-ethylhexyl) ester, phthalic acid, benzyl butyl ester, phenyl sulfide, and mixtures thereof.

20 16. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 8, wherein the hydrophilic polymer is polyvinylpyrrolidone having a molecular weight of approximately 1,000,000 to 1,500,000 daltons.

17. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 8 comprising n-methyl-pyrrolidone.

18. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 8 comprising glycerin.

25 19. A polysulfone semipermeable membrane having a substantially uniform structure throughout a thickness dimension of the membrane, the polysulfone semipermeable membrane being constructed from a mixture of a polysulfone compound, ultra-high-molecular-weight polyvinylpyrrolidone, a solvent for the polysulfone compound, and a non-solvent for the polysulfone compound.

30 20. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 19 comprising n-methyl-pyrrolidone.

21. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 19, wherein the non-solvent is selected from the group consisting of 1,1-diethylurea, 1,3-diethylurea,

dinitrotoluene, 1,2-ethane diamine, diphenylamine, toluenediamine, o-toluic acid, m-toluic acid, toluene-3,4-diamine, dibutyl phthalate, piperidine, decalin, cyclohexane, cyclohexene, chlorocyclohexane, cellosolve solvent, n,n-dimethylbenzylamine, paraffin, mineral oil, mineral wax, tallow amine, triethanol amine, lauryl methacrylate, stearic
 5 acid, di(ethylene glycol), tri(ethylene glycol), ethylene glycol, poly(ethylene glycol), tetra(ethylene glycol), glycerin, diethyl adipate, d-sorbitol, chlorotriphenyl stannane, resorcinol, 2-methyl-8-quinolinol, quinaldine, 4-phenylpyridine, phosphorothioic acid, o,o-diethyl o-(p-nitrophenyl) ester, N,N-dimethyl-p-phenylene diamine, 2, 6-dimethoxyphenol, 4-allyl-2-methoxyphenol, phenanthridine, 2-naphthylamine, 1-
 10 naphthylamine, 1-naphthol, 2-naphthalenethiol, 1-bromonaphthalene, levulinic acid, phenyl pyrrol-2-yl ketone, phenyl 4-pyridyl ketone, isothiocyanic acid, m-nitrophenyl ester, 2-methyl-1H-indole, 4-methyl imidazole, imadazole, 1,7-heptanediol, 9H-fluoren-9-one, ferrocene, 2,2',2''-nitrilotriethanol, 2,2'-iminodiethanol, dibenzofuran, cyclohexaneacetic acid, cyanamide, coumarin, 2,2'-bipyridine, benzoic acid,
 15 benzenepropionic acid, o-dinitrobenzene, 9-methyl-9-azabicyclo(3.3.1)nonan-3-one, chlorodiphenylarsine, antimony bromide, p-anisidine, o-anisaldehyde, adiponitrile, p-amino acetophenone, monoacetin, diacetin, triacetin, pentoxane, 4-benzoylbiphenyl, methyl oleate, triethylphosphate, butyrolactone, terphenyl, tetradecanol, polychlorinated biphenyl, myristic acid, methacrylic acid, dodecyl ester, isocyanic acid, methylenedi-p-
 20 phenylene ester, 2-((2-hexyloxy)ethoxy) ethanol, 4-nitro biphenyl, benzyl ether, benzenesulfonyl chloride, 2,4-diisocyanato-1-methyl benzene, adipic acid, diethyl ester, 2'-nitro-acetophenone, 1'-acetonaphthone, tetradecanone, (dichlorophenyl)trichlorosilane, dichlorodiphenyl silane, phosphorothioic acid, o,o-diethyl o-(p-nitrophenyl) ester, phosphoric acid, tri-tolyl ester, phosphoric acid,
 25 triphenyl ester, phosphoric acid, tributyl ester, phenyl phosphorous dichloride, p-nitrophenol, isocyanic acid, methyl-m-phenylene ester, 2,2'-iminodiethanol, N-(2-aminoethyl)-N'-(2-((2-aminoethyl)amino)ethyl) 1,2-ethanediamine, 2,6-di-tert-butyl p-cresol, chloro biphenyl, 4-biphenylamine, benzyl ether, benzenesulfonyl chloride, 1,2-(methylenedioxy)-4-propenyl benzene, 2,4-diisocyanato-1-methyl benzene,
 30 chlorodinitro benzene (mixed isomers), hexahydro 2H-azepin-2-one, 4,4'-methylenedianiline, 1'-acetonaphthone, mercapto acetic acid, acetanilide, glycerol, and mixtures thereof.

22. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 19 comprising n-methyl-pyrrolidone.

23. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 19 comprising glycerin.

5 24. A melt spinning process for making a polysulfone semipermeable membrane, the process comprising the steps of:

(a) forming a composition including a polysulfone compound, a solvent for the polysulfone compound, ultra-high-molecular-weight hydrophilic polymer, and a non-solvent for the polysulfone compound, the solvent and non-solvent being present in
10 the composition in a ratio sufficient to form a semipermeable membrane useful for a liquid separation process;

(b) heating the composition to a temperature at which the composition is a homogeneous liquid;

(c) extruding the homogeneous liquid to form an extrudate; and

15 (d) thermal quenching the extrudate to cause a phase separation and thereby form a semipermeable membrane.

25 25. The process of Claim 24, wherein the solvent is selected from the group consisting of tetramethylene sulfone, 3-methyl sulfolane, benzophenone, n,n-dimethylacetamide, 2-pyrrolidone, 3-methylsulfolene, pyridine, thiophene, o-dichlorobenzene, 1-chloronaphthalene, methyl salicylate, anisole, o-nitroanisole, diphenyl ether, diphenoxy methane, acetophenone, p-methoxyphenyl-2-ethanol, 2-piperidine, antipyrine, δ-valerolactam, diethyl phthalate, diphenyl sulfone, diphenyl sulfoxide, phthalic acid, dioctyl ester, phthalic acid, dimethyl ester, phthalic acid, diethyl ester, phthalic acid, dibutyl ester, phthalic acid, bis(2-ethylhexyl) ester, phthalic acid, benzyl
25 butyl ester, phenyl sulfide, and mixtures thereof.

26. The process of Claim 24, wherein the step of quenching the extrudate comprises passing the extrudate through a quench zone, the quench zone comprising a fluid selected from the group consisting of air, water, glycerol, tetramethylene sulfone, and mixtures thereof.

30 27. The process of Claim 24, further comprising the step of drawing the semipermeable membrane.

28. The process of Claim 24, further comprising the step of storing the semipermeable membrane in a liquid for a period of about 4 hours to about 15 days.

29. The process of Claim 24, further comprising the step of passing the semipermeable membrane through a leach bath.

30. The process of Claim 29, wherein the leach bath comprises a non-solvent for the polysulfone compound.

5 31. The process of Claim 29, wherein the leach bath comprises water.

32. The process of Claim 24, further comprising the step of passing the semipermeable membrane through a rinse bath.

33. The process of Claim 32, wherein the rinse bath comprises water.

34. The process of Claim 32, further comprising the step of passing the
10 semipermeable membrane through a replasticization bath.

35. The process of Claim 34, wherein the replasticization bath comprises an aqueous glycerol solution.

36. The process of Claim 35, wherein the aqueous glycerol solution comprises less than about 50 percent glycerol by weight.

15 37. The process of Claim 34, further comprising the step of drying the semipermeable membrane.

38. The process of Claim 37, wherein the semipermeable membrane is dried in an oven.

39. A melt spinning process for making a polysulfone semipermeable
20 membrane useful for a liquid membrane separation process, the process comprising the steps of:

(a) forming a composition including a polysulfone compound, a solvent for the polysulfone compound, ultra-high-molecular-weight polyvinylpyrrolidone, and a non-solvent for the polysulfone compound, wherein the solvent and non-solvent are
25 present in a ratio sufficient to form a semipermeable membrane useful for a liquid separation process;

(b) heating the composition to a temperature at which the composition is a homogeneous liquid;

(c) forcing the homogeneous liquid through a strand die to produce solid
30 strands;

(d) thermal quenching the homogeneous liquid to produce strands;

(e) pelletizing the strands to a particle size readily fed to an extruder;

(f) remelting the particles to form a liquid; and

(g) extruding the liquid to form an extrudate and thermal quenching the extrudate to cause a phase separation and form a semipermeable membrane.

40. The process of Claim 39, wherein the solvent is selected from the group consisting of tetramethylene sulfone, 3-methyl sulfolane, benzophenone, n,n-dimethylacetamide, 2-pyrrolidone, 3-methylsulfolene, pyridine, thiophene, o-dichlorobenzene, 1-chloronaphthalene, methyl salicylate, anisole, o-nitroanisole, diphenyl ether, diphenoxy methane, acetophenone, p-methoxyphenyl-2-ethanol, 2-piperidine, antipyrine, diethyl phthalate, diphenyl sulfone, diphenyl sulfoxide, phthalic acid, dioctyl ester, phthalic acid, dimethyl ester, phthalic acid, diethyl ester, phthalic acid, dibutyl ester, phthalic acid, bis(2-ethylhexyl) ester, phthalic acid, benzyl butyl ester, phenyl sulfide, δ -valerolactam, diethyl phthalate, and mixtures thereof.

41. The process of Claim 39, wherein the non-solvent is selected from the group consisting of 1,1-diethylurea, 1,3-diethylurea, dinitrotoluene, 1,2-ethane diamine, diphenylamine, toluenediamine, o-toluic acid, m-toluic acid, toluene-3,4-diamine, dibutyl phthalate, piperidine, decalin, cyclohexane, cyclohexene, chlorocyclohexane, cellosolve solvent, n,n-dimethylbenzylamine, paraffin, mineral oil, mineral wax, tallow amine, triethanol amine, lauryl methacrylate, stearic acid, di(ethylene glycol), tri(ethylene glycol), ethylene glycol, poly(ethylene glycol), tetra(ethylene glycol), glycerin, diethyl adipate, d-sorbitol, chlorotriphenyl stannane, resorcinol, 2-methyl-8-quinolinol, quinaldine, 4-phenylpyridine, phosphorothioic acid, o,o-diethyl o-(p-nitrophenyl) ester, N,N-dimethyl-p-phenylene diamine, 2,6-dimethoxyphenol, 4-allyl-2-methoxyphenol, phenanthridine, 2-naphthylamine, 1-naphthylamine, 1-naphthol, 2-naphthalenethiol, 1-bromonaphthalene, levulinic acid, phenyl pyrrol-2-yl ketone, phenyl 4-pyridyl ketone, isothiocyanic acid, m-nitrophenyl ester, 2-methyl-1H-indole, 4-methyl imidazole, imadazole, 1,7-heptanediol, 9H-fluoren-9-one, ferrocene, 2,2',2''-nitrilotriethanol, 2,2'-iminodiethanol, dibenzofuran, cyclohexanecarboxylic acid, cyanamide, coumarin, 2,2'-bipyridine, benzoic acid, benzenecarboxylic acid, o-dinitrobenzene, 9-methyl-9-azabicyclo(3.3.1)nonan-3-one, chlorodiphenylarsine, antimony bromide, p-anisidine, o-anisaldehyde, adiponitrile, p-amino acetophenone, monoacetin, diacetin, triacetin, pentoxane, 4-benzoylbiphenyl, methyl oleate, triethylphosphate, butyrolactone, terphenyl, tetradecanol, polychlorinated biphenyl, myristic acid, methacrylic acid, dodecyl ester, isocyanic acid, methylenedi-p-phenylene ester, 2-((2-hexyloxy)ethoxy) ethanol, 4-nitro biphenyl, benzyl ether, benzenesulfonyl chloride, 2,4-diisocyanato-1,1-

methyl benzene, adipic acid, diethyl ester, 2'-nitro-acetophenone, 1'-acetonaphthone, tetradecanone, (dichlorophenyl)trichlorosilane, dichlorodiphenyl silane, phosphorothioic acid, o,o-diethyl o-(p-nitrophenyl) ester, phosphoric acid, tri-tolyl ester, phosphoric acid, triphenyl ester, phosphoric acid, tributyl ester, phenyl phosphorous dichloride, p-
5 nitrophenol, isocyanic acid, methyl-m-phenylene ester, 2,2'-iminodiethanol, N-(2-aminoethyl)-N'-(2-((2-aminoethyl)amino)ethyl) 1,2-ethanediamine, 2,6-di-tert-butyl p-cresol, chloro biphenyl, 4-biphenylamine, benzyl ether, benzenesulfonyl chloride, 1,2-(methylenedioxy)-4-propenyl benzene, 2,4-diisocyanato-1-methyl benzene, chlorodinitro benzene (mixed isomers), hexahydro 2H-azepin-2-one, 4,4'-
10 methylenedianiline, 1'-acetonaphthone, mercapto acetic acid, acetanilide, glycerol, and mixtures thereof.

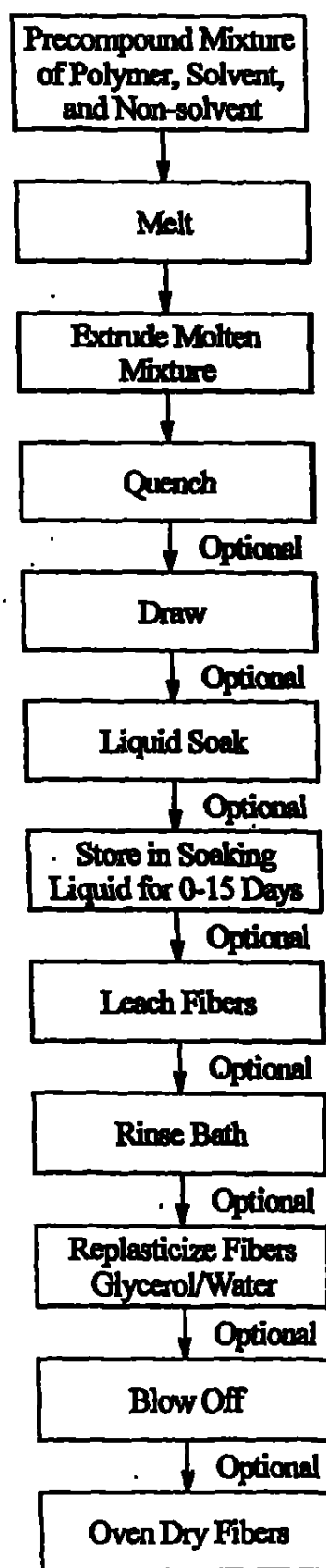
42. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 39, comprising at least 30 percent by weight polysulfone compound.

43. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 39 comprising n-
15 methyl-pyrrolidone.

44. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 39 comprising glycerin.

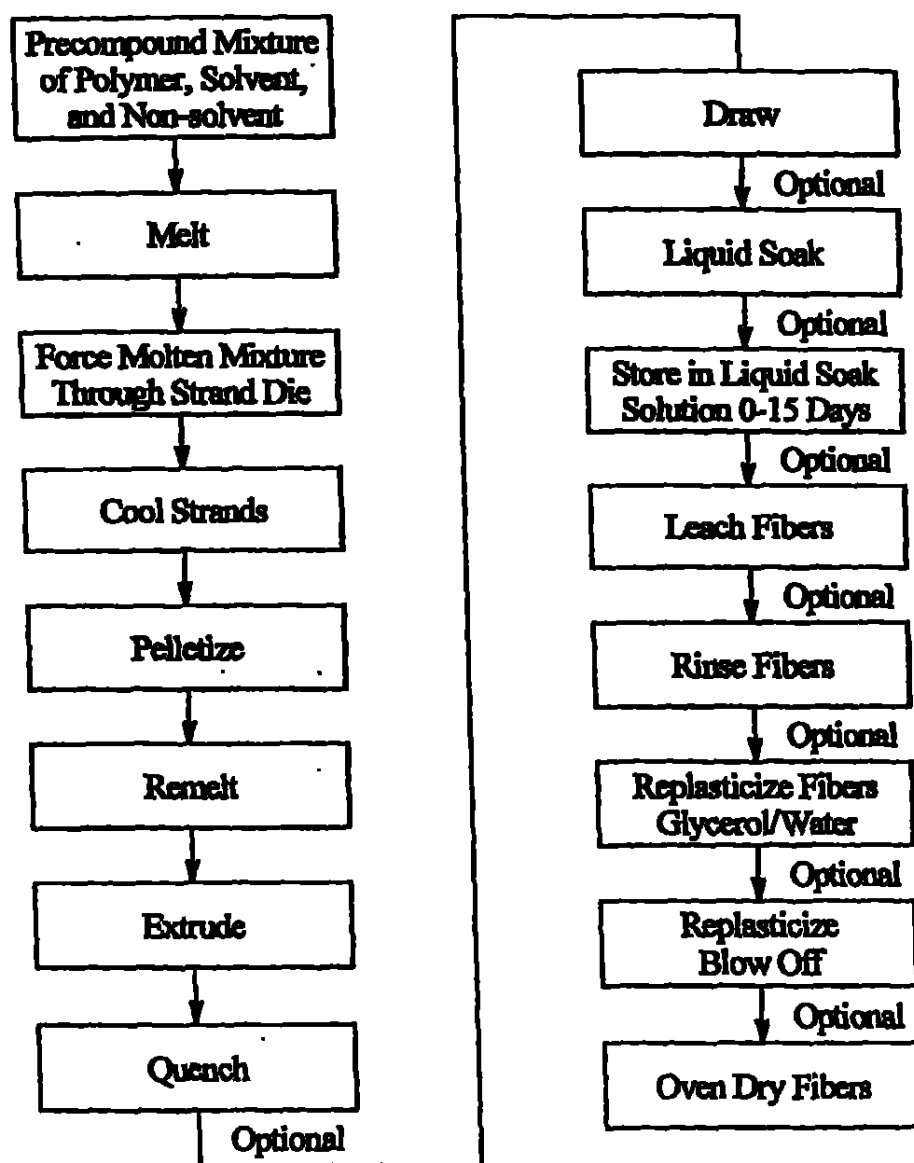
45. The polysulfone semipermeable membrane of Claim 39, comprising less than 3 percent by weight of ultra-high-molecular-weight hydrophilic polymer.

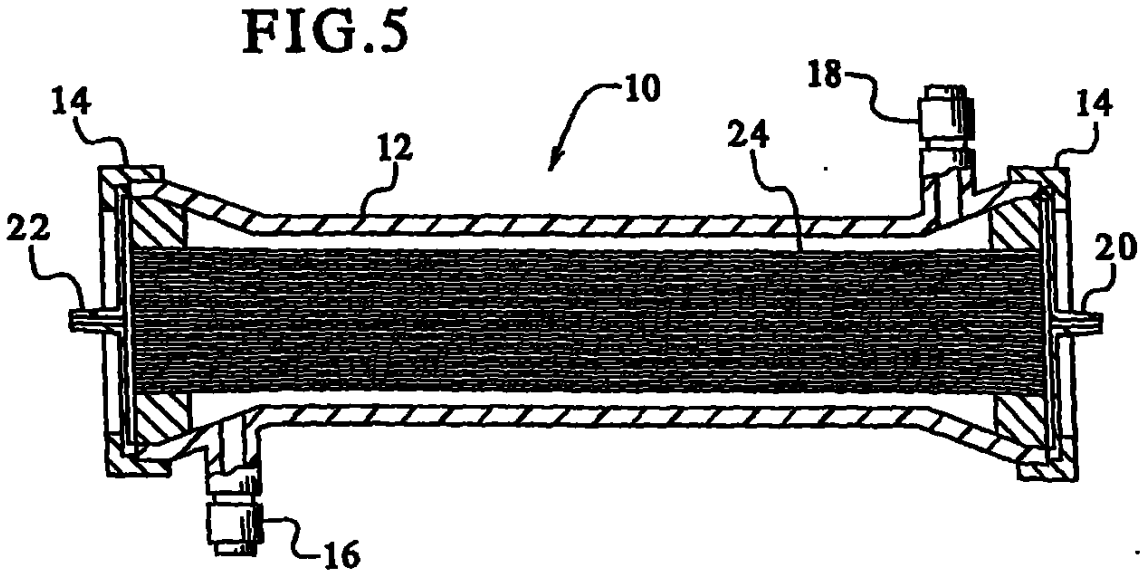
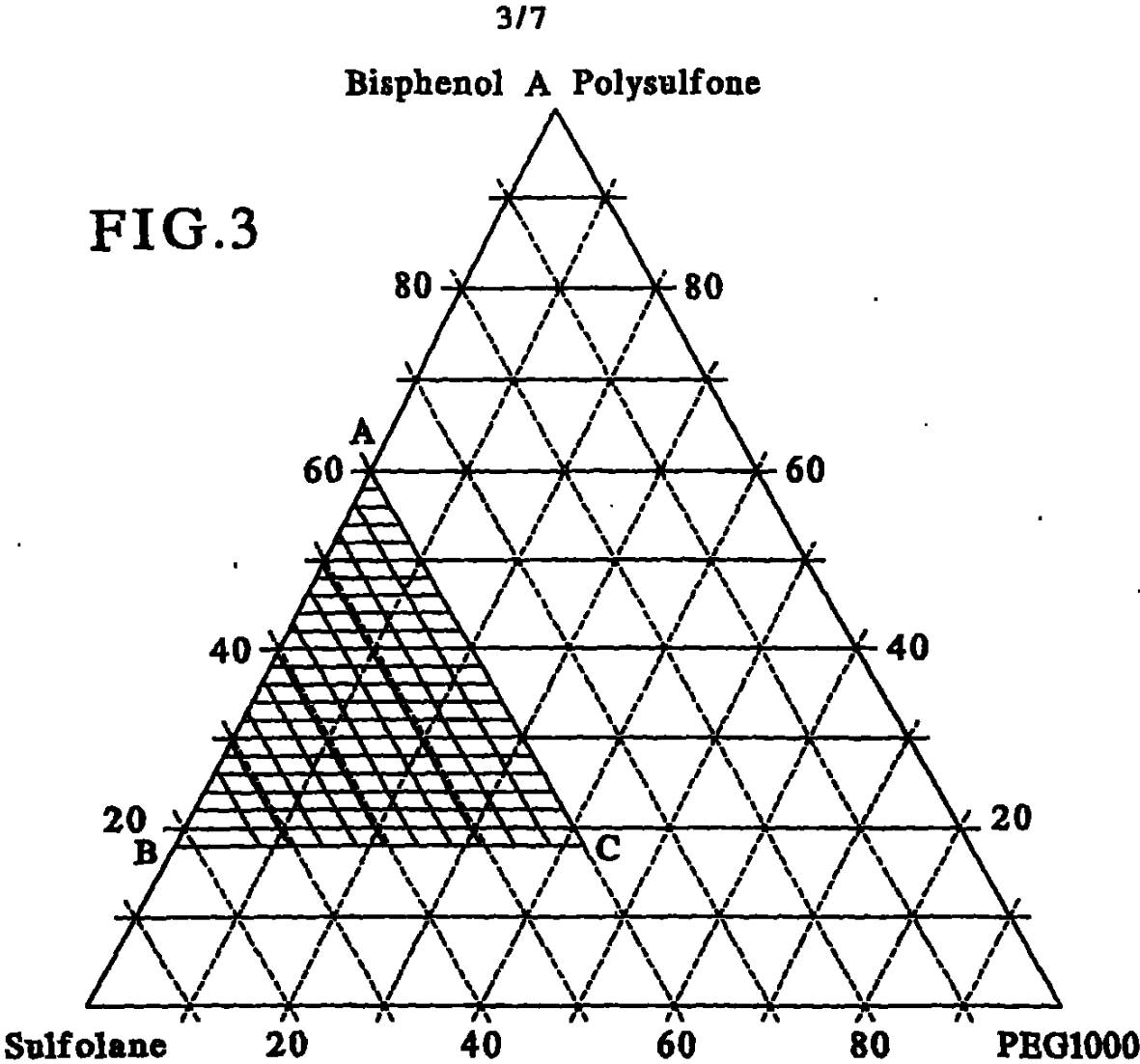
FIG. 1



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

FIG. 2





SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

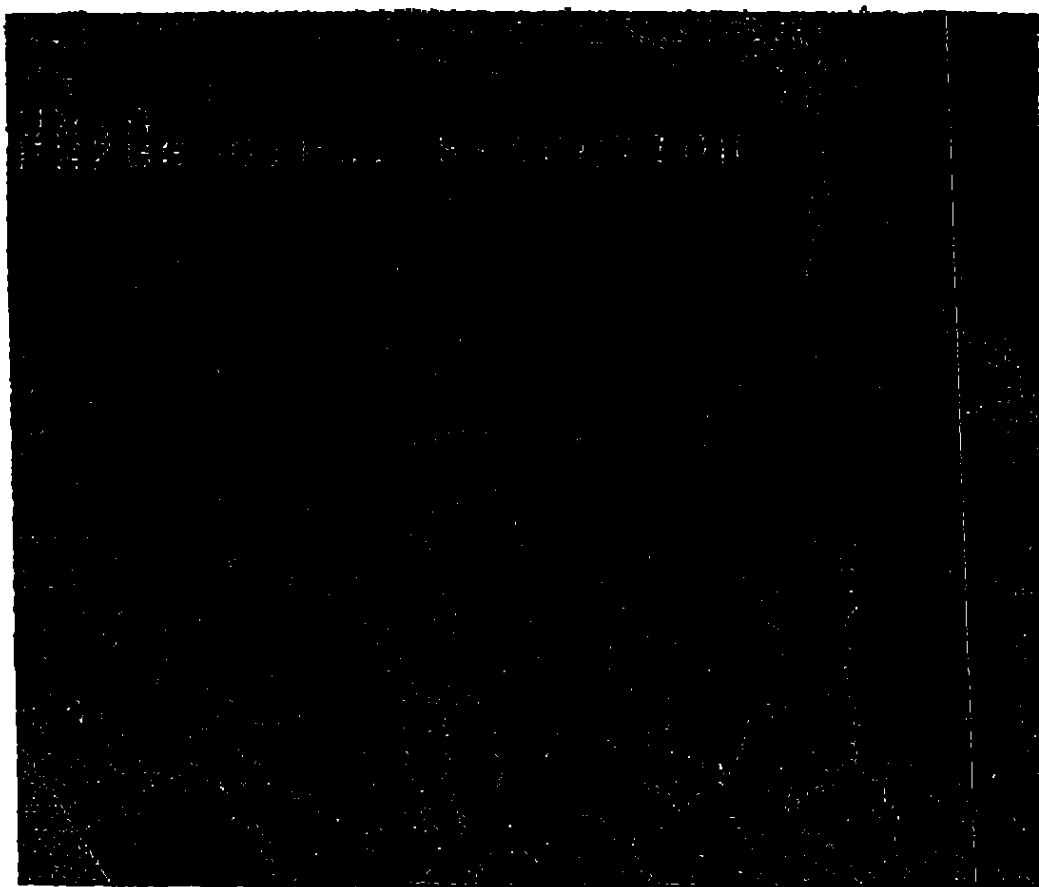
FIG.4



FIG.6**SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)**

6/7

FIG. 7



64

FIG. 8

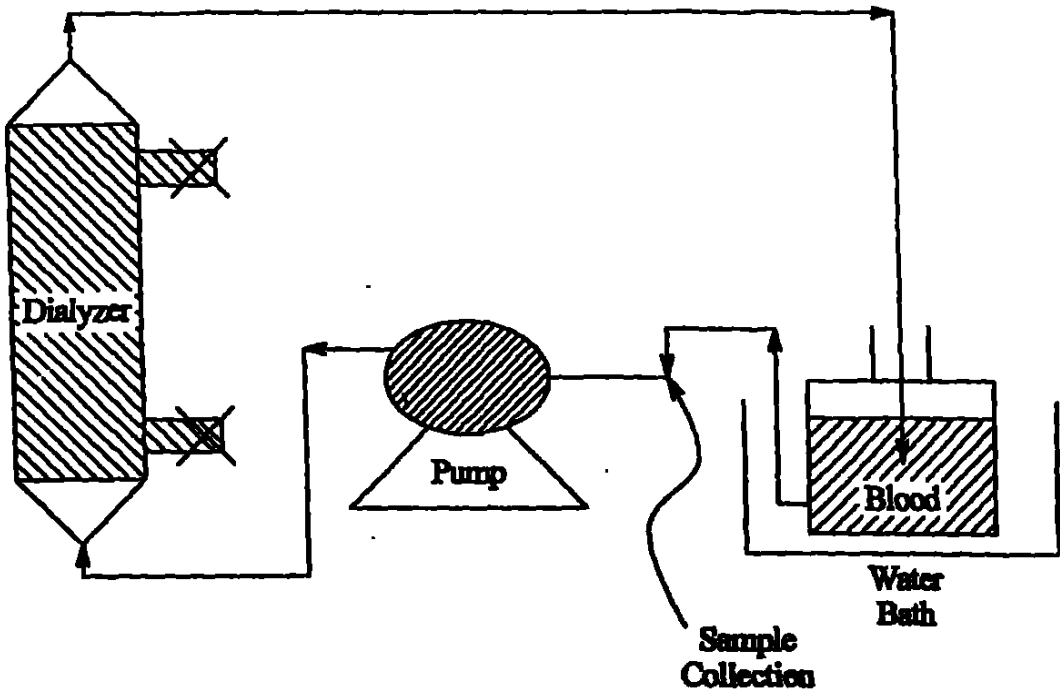
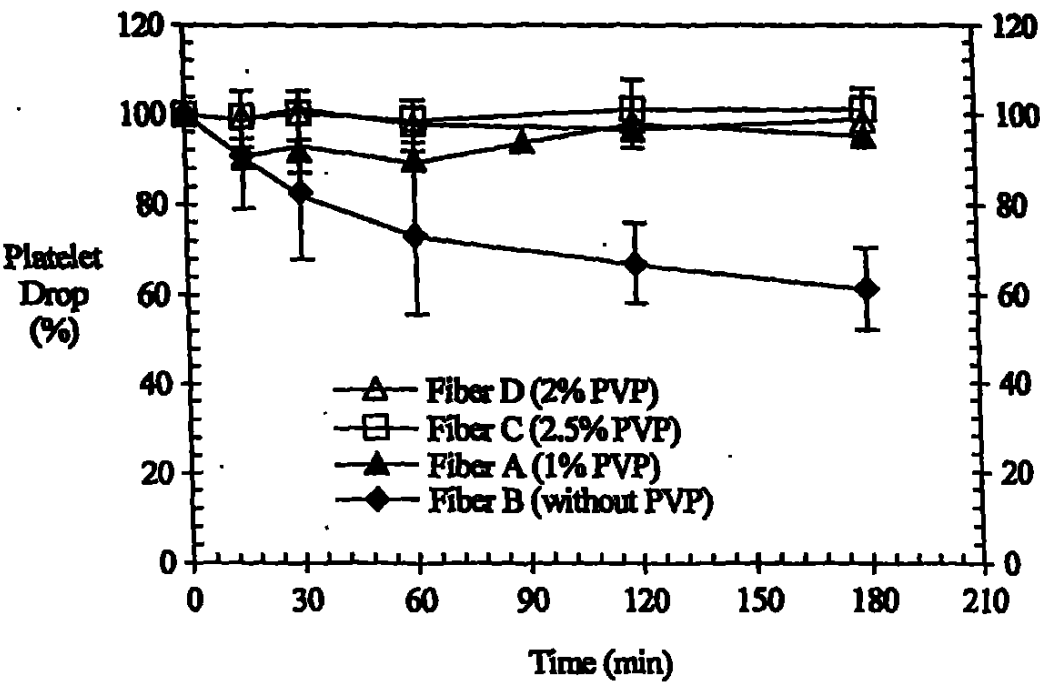


FIG. 9



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PLT/US 03/40499

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B01D71/68 B01D71/62 B01D67/00 B01D69/08 C08J3/09

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01D C08J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 716 859 A (TOYO BOSEKI) 19 June 1996 (1996-06-19)	1-38
Y	page 3, line 51 -page 4, line 25; examples 2,3,5	39-45
X	US 5 762 798 A (COSENTINO LOUIS C ET AL) 9 June 1998 (1998-06-09) column 7, line 64 -column 10, line 65 column 20, line 5 - line 42; figures 4A,5; examples 14-16	1-38
X	EP 0 750 938 A (TORAY INDUSTRIES) 2 January 1997 (1997-01-02) page 3, line 37 -page 5, line 16; example 7	1-8, 10-20, 22-38
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document, but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T Inter document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 May 2004

Date of mailing of the international search report

11/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Palatinan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marti, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/40499

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0716859 A	19-06-1996	CA 2165221 A1	17-06-1996
		DE 69527603 D1	05-09-2002
		DE 69527603 T2	05-12-2002
		EP 0716859 A2	19-06-1996
		JP 2792556 B2	03-09-1998
		JP 9154936 A	17-06-1997
		US 5851394 A	22-12-1998
US 5762798 A	09-06-1998	AU 676448 B2	06-03-1997
		AU 4447396 A	23-05-1996
		AU 668268 B2	26-04-1996
		AU 5584294 A	26-04-1994
		CA 2143863 A1	14-04-1994
		EP 0663853 A1	26-07-1995
		FI 951646 A	06-04-1995
		HU 70894 A2	28-11-1995
		JP 2887527 B2	26-04-1999
		JP 7507494 T	24-08-1995
		NO 951343 A	07-04-1995
		PL 308302 A1	24-07-1995
		WO 9407594 A2	14-04-1994
		US RE36914 E	17-10-2000
		US 5605627 A	25-02-1997
		US 5683584 A	04-11-1997
		AT 132766 T	15-01-1996
		AU 658885 B2	04-05-1995
		AU 1767592 A	17-11-1992
		BR 9205869 A	01-03-1995
		CA 2106482 A1	13-10-1992
		DE 69207587 D1	22-02-1996
		DE 69207587 T2	23-05-1996
		EP 0579749 A1	26-01-1994
		ES 2085014 T3	16-05-1996
		JP 2941944 B2	30-08-1999
		JP 5507328 T	21-10-1993
		MX 9201654 A1	01-10-1992
		RU 2086296 C1	10-08-1997
		WO 9218224 A1	29-10-1992
		AU 4279093 A	24-01-1994
		CA 2136006 A1	06-01-1994
		EP 0647156 A1	12-04-1995
		JP 2818975 B2	30-10-1998
		JP 7504615 T	25-05-1995
		WO 9400222 A1	06-01-1994
EP 0750938 A	02-01-1997	CA 2180222 A1	31-12-1996
		CN 1158273 A ,B	03-09-1997
		EP 0750938 A1	02-01-1997
		JP 9070525 A	18-03-1997
		TW 474835 B	01-02-2002
		US 6103117 A	15-08-2000
		US 5938929 A	17-08-1999
		JP 9070526 A	18-03-1997
WO 9829478 A	09-07-1998	JP 9070431 A	18-03-1997
		AU 736217 B2	26-07-2001
		AU 5724898 A	31-07-1998
		BR 9714445 A	21-03-2000

PCT REQUEST

112713-503

Original (for SUBMISSION) - printed on 18.12.2003 02:08:13 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.07.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	112713-503
I	Title of invention	"MELT-SPUN POLYSULFONE SEMIPERMEABLE MEMBRANES AND METHODS FOR MAKING THE SAME"
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States
II-4	Name	BAXTER INTERNATIONAL INC.
II-5	Address:	Renal Division 1 Baxter Parkway DF3-3E Deerfield, IL 60015 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	(847) 948-3866
II-9	Facsimile No.	(847) 948-3078
II-10	e-mail	Paula_Kelly@baxter.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant only
III-1-2	Applicant for	all designated States
III-1-4	Name	BAXTER HEALTHCARE S.A.
III-1-5	Address:	Hertistrasse 2 Wallisellen CH-CH-8304 Zurich Switzerland
III-1-6	State of nationality	CH
III-1-7	State of residence	CH

PCT REQUEST

112713-503

Original (for SUBMISSION) - printed on 18.12.2003 02:08:13 PM

III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is:	inventor only
III-2-4	Name (LAST, First)	HAN, Wenli
III-2-5	Address:	4328 Fox Ridge Drive Weston, FL 33331 United States of America
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is:	inventor only
III-3-4	Name (LAST, First)	KETTERER, Martin
III-3-5	Address:	3950 Hawks Court Weston, FL 33331 United States of America
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is:	inventor only
III-4-4	Name (LAST, First)	LEE, Jonnie
III-4-5	Address:	8713 SW 5th Street Apartment 207 Pembroke Pines, FL 33025 United States of America
III-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is:	inventor only
III-5-4	Name (LAST, First)	NGUYEN, Thanh
III-5-5	Address:	1740 NW 166th Avenue Pembroke Pines, FL 33028 United States of America
III-6	Applicant and/or Inventor	
III-6-1	This person is:	inventor only
III-6-4	Name (LAST, First)	WASHINGTON, George
III-6-5	Address:	9511 Chelsea Drive Miramar, FL 33025 United States of America
III-7	Applicant and/or Inventor	
III-7-1	This person is:	inventor only
III-7-4	Name (LAST, First)	JORDAN, Delores
III-7-5	Address:	9421 Little River Boulevard Miami, FL 33147 United States of America
III-8	Applicant and/or Inventor	
III-8-1	This person is:	inventor only
III-8-4	Name (LAST, First)	DE, Dibyendu
III-8-5	Address:	12245 SW 10th Street Pembroke Pines, FL 33025 United States of America

PCT REQUEST

112713-503

Original (for SUBMISSION) - printed on 18.12.2003 02:06:13 PM

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	BARRETT, Robert, M.
IV-1-2	Address:	Bell, Boyd & Lloyd LLC P.O. Box 1135 Chicago, IL 33025 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	(312) 807-4204
IV-1-4	Facsimile No.	(312) 827-8185
IV-1-5	e-mail	rbarrett@bellboyd.com
IV-1-5	Agent's registration No.	30,142
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW ME SD SL SX TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BE CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DE EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX ME NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW

PCT REQUEST

112713-503

Original (for SUBMISSION) - printed on 18.12.2003 02:06:13 PM

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-8 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-8	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	20 December 2002 (20.12.2002)	
VI-1-2	Number	10/327,564	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	27	-
IX-3	Claims	8	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	5	-
IX-7	TOTAL	46	

71

PCT REQUEST

112713-503

Original (for SUBMISSION) - printed on 18.12.2003 02:08:13 PM

	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. N/A	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Other (specified):	Return Receipt Postcard	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	.
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	BARRETT, Robert, M.	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

ESPECIFICACIONES

TITULO DE LA INVENCION

" MEMBRANAS SEMIPERMEABLES DE POLISULFONA HILADO-FUNDIDAS Y METODOS PARA HACERLAS "

APLICACIONES RELACIONADAS

Esta es una continuación en parte de la Aplicación de Patente U.S Serie No 09/767,558, presentada en enero 22 de 2001 la cual es una continuación de la Aplicación de Patente US serie No 09/317,657 presentada en marzo 24 de 1999, ahora expedida como Patente US No 6,218,441, la cual es una división de la Aplicación de Patente Serie No 08/932,680 presentada en septiembre 18 de 1997, ahora abandonada, y cuyas exposiciones están incorporadas aquí por referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención hace relación a membranas semipermeables de polisulfona y métodos para hacerlas.

Actualmente membranas semipermeables son disponibles en una variedad de formas tales como hojas, tubos y fibras huecas. Una "fibra hueca" es generalmente un estructura cilíndrica hueca en la cual la pared funciona como una membrana permeable, no-permeable o semipermeable (por ejemplo, selectivamente permeable) dependiendo de la aplicación. Generalmente, las fibras huecas son usadas como membranas cilíndricas que permiten un intercambio selectivo de materiales a través de las paredes.

Los procesos de separación de líquidos utilizando membranas que tienen permeabilidades selectivas, tales procesos incluyen ultrafiltración, microfiltración, diálisis, ósmosis reversa, o similares, requieren una variedad de materiales adaptados para aplicaciones diversificadas. Por ejemplo, las membranas semipermeables son actualmente favorecidas para ser usadas en tratamientos de sangre extracorporales incluyendo la hemodiálisis, la hemofiltración, y la hemodiafiltración. En tales casos, las membranas típicamente incluyen fibras huecas empaquetadas y ensambladas en un revestimiento en una manera que permite que la sangre fluya simultáneamente en una forma paralela a través de la lumina de las fibras mientras que un fluido limpiador de la sangre es pasado simultáneamente a través del revestimiento hasta bañar la superficie externa de las fibras huecas con el líquido.

Los compuestos utilizados para membranas selectivamente permeables han incluido polímeros, tales como celulosa, acetato de celulosa, poliamida, poliacrilonitrilo, polivinilalcohol, polimetil, metacrilato, polisulfona, poliolefina o similares, dependiendo del uso de las membranas. Los compuestos de polisulfona son de particular interés ya que ellos tienen, *Inter alia*, excelentes propiedades físicas y químicas, tales como resistencia al calor, resistencia a los ácidos, resistencia a los álcalis, y resistencia a la oxidación. Los compuestos de polisulfona se han encontrado ser biocompatibles, capaces de formar excelentes poros e intersticia, y químicamente inertes a compuestos tales como blanqueador, desinfectantes, y soluciones salinas. Los compuestos de polisulfona pueden ser esterilizados por numerosos métodos, tales como óxido de etileno (EtO), irradiación gamma, autoclave de vapor, ácido cítrico calentado. Adicionalmente, los compuestos de polisulfona poseen suficiente resistencia y resistencia al desgaste para soportar uso repetido y ciclos de esterilización.

Convencionalmente, las fibras huecas de polisulfona han sido formadas por técnicas de solución-hilado. La producción de fibras huecas de polisulfona por técnicas de solución-hilado típicamente envuelven la disolución de un compuesto de polisulfona en una cantidad relativamente grande de un solvente aprotico y un no-solvente, luego extraer la solución a través de un hilador (spinneret). Para solución hilado, un "solvente" es un

compuesto en el cual el compuesto de polisulfona se disuelve sustancialmente a la temperatura de fabricación de la membrana (por ejemplo, temperatura ambiente). Para solución hilado, un "no-solvente" es un compuesto en el cual el compuesto de polisulfona es sustancialmente insoluble a la temperatura de fabricación de la membrana. Para las técnicas de solución-hilado, los solventes deben ser suficientes para disolver el compuesto de polisulfona y producir un líquido homogéneo a temperatura ambiente (temperatura de fabricación de la membrana).

Los solventes y los no-solventes utilizados para las técnicas de solución-hilado requieren que las membranas sean extensamente lavadas y limpiadas después de la fabricación, ya que aún pequeñas cantidades dejadas en las membranas pueden causar una contaminación inaceptable de los fluidos tratados usando esas membranas. Evitar tal contaminación es particularmente importante en membranas usadas para el tratamiento de sangre por diálisis o la desalinización del agua por osmosis. Cuando se fabrican membranas de fibra hueca utilizando técnicas de solución-hilado, la remoción del líquido nuclear usado para formar el lumen de fibra es especialmente difícil. Luego de la remoción de los solventes, los no solventes y el líquido nuclear, un compuesto no-volátil, soluble en agua debe ser luego adicionado para preservar la estructura de poros de la membrana antes del secado de la membrana. El material no-volátil también sirve como un surfactante para luego rehumedecer las membranas. Este proceso es conocido como "replastificación".

Las técnicas de solución-hilado requieren de la inclusión de grandes cantidades de solventes y no-solventes muchos de los cuales son generalmente tóxicos y pueden ser difíciles de extraer de la fibra de polisulfona resultante. Mas aún, las cantidades significativas y altos niveles de toxicidad de ciertos solventes y no-solventes removidos de las fibras pueden crear un problema de disposición de desechos peligrosos.

Mas aún, las técnicas convencionales de solución-hilado producen membranas de polisulfona asimétricas (por ejemplo, porosidad de la membrana no homogénea que progresa a través del espesor de la membrana). Eso es, una membrana no homogénea tiene un piel densa o una capa barrera de microporos en una (o ambas) de las

superficies mayores de la membrana. La piel densa o capa barrera de microporos comprende una relativamente pequeña parte de membrana pero contribuye en una cantidad desproporcional al control de las características de permeabilidad de la membrana.

En consecuencia, hay una necesidad por un compuesto de polisulfona y un método simple para la producción de membranas semipermeables de polisulfona cuya composición y método minimice los productos tóxicos secundarios. Adicionalmente, hay una necesidad para un método de producción de membranas semipermeables de polisulfona donde los solventes, no-solventes y auxiliares de procesamiento usados en la manufactura de las membranas sean fácilmente removidos de la membranas después de la fabricación y/o sean de relativamente baja toxicidad. También hay una necesidad por membranas de polisulfona semipermeables que tengan una estructura mas uniforme a través de su espesor (por ejemplo, una membrana homogénea de polisulfona) así que la totalidad del espesor controle la permeabilidad de la membrana.

RESUMEN DE LA INVENCION

En general, la presente invención provee, *inter alia*, un método novedoso y un compuesto de polisulfona para preparar una membrana de polisulfona semipermeable, homogénea mediante hilado fundido. El compuesto de polisulfona comprende una mezcla líquida de un polímero hidrofílico de peso molecular ultra alto (UHMV) tal como polivinilpirrolidona, un compuesto de polisulfona, un solvente, y un no-solvente que sean relativamente no tóxicos y que preferiblemente no tengan un efecto deletéreo sobre el medio ambiente.

El solvente puede ser seleccionado de un grupo consistente de sulfona de tetrametileno ("sulfolano"), sulfolone de 3-metil, benzofenona, n,n-dimetilacetamida; 2-pirrolidona, 3-metilsulfolano; piridina, tiofeno; 0-diclorobenceno; 1-cloronaftaleno; salicilato de metil; anisola; o-nitroanisola; difenil eter; metano de difenoxi, acetofenona; p-metoxifenil-2-etanol; 2-piperidina; antipirina; dietil ftalato, difenil sulfona, difenil sulfoxido, ácido

phtalico, éster de dioctil; ácido phtalico, dimetil éster; ácido ftalico, dietil éster; ácido ftalico, dibutil éster; ácido ftalico, bis(2-etilexil) éster; ácido phtalico; bencil butil éster; y fenil sulfida.

Resultados especialmente buenos han sido obtenidos cuando el solvente incluye sulfolano.

El no-solvente puede ser seleccionado de un grupo consistente de poli(etileno glicol), di(etileno glicol), tri(etileno glicol), glicerol, 1,1-dietilurea; 1,3-dietilurea; dinitrotolueno; 1,2-etano diamina; difenilamina; toluenodiamina; o-ácido toluico; m-ácido toluico; tolueno-3,4-diamina; dibutil ftalato; piperidina; decalina; ciclohexano; ciclohexeno; clorociclohexano; solvente "celosolve"; n,n-dimetilbenzilamina; parafina; aceite mineral; cera mineral; tallow amina, trietanol amina; lauril metacrilato; ácido esteárico, etileno glico; tetra(etileno glicol); dietil adipato; d-sorbitol; estannano clorotrifetil; resorcinol; 2-metil-8-quinolinol; quinaldina; 4-fenilpiridina; ácido fosforotioico, o,o-dietil o-(p-nitrofenil) éster; N,N-dimetil-p-fenileno diamina; 2,6-dimetoxifenol; 4-allyl-2-metoxifenol; fenantridina; 2-naftilamina; 1-naftilamina; 1-naftol; 2-naftalenotiol; 1-bomonaftaleno, ácido levulinico; fenil pirrol-2-yl ketona; fenil 4-piridil ketona; ácido isotiocianico, m-nitrofenil éster; 2-metil-1H-indole; 4-metil imidazola; imidazola; 1,7-heptanediol; 9H-fluoren-9-uno; ferroceno; 2,2',2"-nitrilotrietanol; 2,2'-iminodietanol; dibenzofuran; ácido ciclohexanoacetico; cianamida; coumarina; 2, 2'-bipiridina; ácido benzoico; ácido bencenopropionico; o-dinitrobenceno; 9-metil-9-azabicyclo(3.3.1)nonan-3-uno; clorodifenilarsina; bromuro de antimonio; p-anisidina; o-anisaldehyda; adiponitrilo; p-amino acetofenona; monoacetin; diacetin; triacetin; pentoxano; 4-benzoilbifenil; metil oleato; trietilfosfato; butirolactona; terfenil; tetradecanol; policlorinatado biofenil ("Aroclor 1242") ; ácido miristico; ácido metacrilico; éster dodecil; ácido isocianico; metilenodi-p-fenileno éster; 2-((2-hexiloxi)etoxi) etanol; 4-nitro bifenil; benzil eter, cloruro de bencenosulfonil; 2,4-diisocianato-1-1-metil benceno; ácido adipico; dietil éster; 2'-nitroacetofenona; 1'-acetonaftona; tetradecanona; (diclorofenil)triclorosilano; diclorodifenil silano; ácido fosforotioico; o,o-dietil o-(p-nitrofenil) éster; ácido fosfórico, tri-o-tolil éster; ácido fosfórico, trifetil éster; ácido fosfórico, tributil éster; bicloruro de fenil

fosforoso; p-nitrofenol; ácido isocianico, metil-m-fenileno éster; 2,2'-iminodietanol; N-(2-aminoetil)-N'-(2-((2-aminoetil)amino)etil) 1,2 etanodiamina; 2,6-di-tert-butil p-cresol; cloro bifenil; 4-bifenilamina; bencil eter; cloruro de benzenosulfonil; 1,2-(metilenodioxo)-4propenil benceno; 2,4-diisocianato-1-metil benceno: clorodinitro benceno (isómeros mezclados); hexahidro 2H-azepina-2-uno; 4,4'-metilenodianilina; 1'-acetonaftona; ácido acético mercapto y acetanilida. Resultados especialmente buenos han sido alcanzados cuando el no-solvente comprende poli(etileno glicol), di (etileno glicol), tri(etileno glicol), o una mezcla de ellos.

Los solventes y no solventes están presentes en una relación útil para formar una membrana de polisulfona semipermeable útil para realizar procesos de separación de líquidos.

De acuerdo a otros aspecto de la invención, un método "hilado-fundido" o "fundido extrusión" es proveído para producir membranas semipermeables de polisulfona. El método de hilado-fundido incluye los pasos de (1) preparar un compuesto incluyendo un polímero hidrofílico UHMW, preferiblemente polivinilpirrolidona, un compuesto de polisulfona, un solvente seleccionado de un grupo de solventes candidatos, y, un no-solvente seleccionado del grupo de candidatos de no solventes anterior, (2) calentar el compuesto a la temperatura en la cual el compuesto es un líquido homogéneo (por ejemplo, una temperatura mayor que la ambiental); (3) extraer la composición a través de un troquel de extrusión (tal como un troquel de fibra hueca de uno o múltiples huecos (denominado "spinneret") y (4) pasar el extruido a través de una zona de apagado en la cual el extruido se gelifica y solidifica, formando la membrana.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, membranas semipermeables de polisulfona hilado-fundidas son proveídas con una estructura uniforme a través del espesor de la membrana (por ejemplo; una estructura de membrana "homogénea") útil para la separación de líquidos, tales como, pero no limitados a microfiltración, ultrafiltración, osmosis reversa y diálisis.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 ilustra una incorporación preferida del proceso de fabricación de fibras huecas de polisulfona homogéneas (como un configuración representativa de la membrana).

La Figura 2 ilustra un proceso alternativo para fabricar fibras huecas de polisulfona:

La Figura 3 es un diagrama de tres componentes que muestra las proporciones de polisulfona, solvente y no-solvente que son combinadas en compuestos hilado-fundidos representativos.

La Figura 4 es una fotografía de un microscopio electrónico de barrido de una fibra hueca de polisulfona homogénea representativa.

La Figura 5 es un diagrama esquemático de un hemodializador incluyendo membranas de fibras huecas de polisulfona homogéneas.

La Figura 6 ilustra una fotografía de microscopio electrónico de barrido de una sección transversal de una membrana de fibra hueca de polisulfona representativa incluyendo un polímero hidrofílico de peso molecular ultra alto.

La Figura 7 ilustra una fotografía de microscopio electrónico de barrido de una sección trasversal de una porción de una pared de fibra de la membrana de fibra hueca de polisulfona representativa de la Figura 6, incluyendo un polímero hidrofílico de peso molecular ultra alto.

La Figura 8 ilustra esquemáticamente un sistema de ensayo de plaquetas in-vitro que se discute en el ejemplo 8.

La Figura 9 ilustra una evaluación anti-trombogenica in-vitro usando sangre de bovino del ejemplo 9.

DESCRIPCION DETALLADA

Esta invención encompasa, *inter alia*, compuestos útiles para preparar por hilado fundido, membranas de polisulfona semipermeables. El compuesto comprende un

polímero hidrofílico de peso molecular ultra alto, preferiblemente polivinilpirrolidona (kollindon 90F, MW=1,000,000-1,500,000 daltons), un compuesto de polisulfona, un solvente y un no-solvente. En el compuesto, el solvente y el no-solvente están presentes en una relación útil para formar una membrana semipermeable útil para realizar procesos de separación de líquidos. Las membranas que son hilado-fundidas utilizando tales compuestos son homogéneas, Eso es, que las membranas hilado-fundidas, son simétricas tal que las membranas tienen sustancialmente una estructura uniforme a través de su espesor, como se ilustra en las fotografías de microscopio electrónico de barrido de las Figuras 6 y 7 de una fibra hueca hecha de tales compuestos. Como se define aquí, una membrana de polisulfona "homogénea" es una membrana en la cual cada porción o sección de la membrana contribuye su parte proporcional a las características de permeabilidad de la membrana.

En una incorporación de la presente invención, la membrana comprende aproximadamente de 34 a 36 por ciento en peso de polisulfona; aproximadamente de 42 a 46 por ciento en peso de sulfolano; aproximadamente de 10 a cerca del 12 por ciento en peso a metoxi-PEG (peso molecular aproximadamente 2,000); aproximadamente de 1 cerca del 1,5 por ciento en peso a glicerina; aproximadamente de 2 a 3 por ciento en peso de polivinilpirrolidona; y aproximadamente de 4 a cerca de 7 por ciento en peso de n-metil-pirrolidona.

Los compuestos de polisulfona y sus síntesis son bien conocidos en el arte. Los compuestos de polisulfona preferidos útiles en esta invención satisfacen la formula:



Donde R_1 y R_2 (que pueden ser el mismo o diferentes) son grupos tales como alkanos, alkenos, alquinos, arils, alcoxis, aldehidos, anhídridos, esteres, éteres y mezclas de ellos, cada grupo teniendo cincuenta o menos átomos de carbono e incluyendo ambas estructuras de cadenas rectas o cadenas ramificadas. Los compuestos de polisulfona preferidos útiles en la invención tienen un índice de flujo fundido (MFI) en el rango de 1.7 dg/min a cerca de 9.0 dg/min tal como se mide de acuerdo con el Método Americano de Ensayo (ASTM) para las Tasas de Flujo de Termoplásticos por

Plastometro de Extrusión, ASTM D 1238-94a. Buenos resultados se han alcanzado con los compuestos de polisulfona que tienen un MFI de cerca de 2 dg/min a cerca de 5 dg/min. Los compuestos de polisulfona preferidos útiles en el invento incluyen, pero no se limitan a poliarisulfonas, por ejemplo, bisfenol A polisulfona, polieter sulfona, polifenil sulfona, y mezclas de ellas. Resultados especialmente buenos han sido alcanzados utilizando bisfenol A polisulfona.

Un "solvente para el compuesto de polisulfona" es definido aquí como un compuesto que tiene las siguientes características: un punto de fusión de al menos 150 °C , un poder solvente para disolver de 8 a cerca de 80 % en peso de compuesto de polisulfona a una temperatura en el rango de 50 °C a cerca de 300 °C. El solvente preferiblemente puede disolver de cerca de 8 por ciento en peso a cerca del 80% en peso de poliarisulfona.

Los solventes candidatos útiles en esta invención incluyen, pero no se limitan a sulfona de tetrametileno, sulfolano de 3-metil, benzofenona, n,n-dimetilacetamida; 2-pirrolidona, 3-metilsulfolano; piridina, tiofeno; o-diclorobenceno; 1-cloronaftaleno; salicilato de metil; anisola; o-nitroanisola; difenil éter; metano de difenoxi, acetofenona; p-metoxifenil-2-etanol; 2-piperidina; antipirina; dietil ftalato, difenil sulfona, difenil sulfoxido, ácido phtalico, éster de dioctil; ácido phtalico, dimetil éster; ácido ftalico, dietil éster; ácido ftalico, dibutil éster; ácido ftalico, bix(2-etilhexil) éster; ácido phtalico; bencil butil éster; y fenil sulfida. Solventes especialmente preferidos útiles en la invención incluyen, pero no se limitan, a sulfona de tetrametileno ("sulfolano"), antipirina, δ-valerolactamo, dieta ftalato y mezclas de ellos. Resultados especialmente buenos han sido alcanzados utilizando sulfona de tetrametileno como solvente.

Un " no-solvente para un compuesto de polisulfona" es definido aquí como un compuesto que tiene las siguientes características: un punto de fusión de la menos 150 °C , un poder solvente para disolver de menos de 5 por ciento en peso de compuesto de polisulfona a una temperatura en el rango de 50 °C a cerca de 300 °C.

Los no-solventes candidatos útiles en esta invención son 1,1-dietilurea; 1,3-dietilurea; dinitrotolueno; 1,2-etano diamina; difenilamina; toluenodiamina; o-ácido toluico; m-ácido toluico; tolueno-3,4-diamina; dibutil ftalato; piperidina; decalina; ciclohexano; ciclohexeno; clorociclohexano; solvente "celosolve"; n,n-dimetilbenzilamina; parafina; aceite mineral; cera mineral; tallow amina, trietanol amina; lauril metacrilato; ácido esteárico, di(etileno glicol); tri(etileno glicol); etileno glicol; poli etileno glicol; tetra (etileno glicol); glicerina; dietil adipato; d-sorbitol; estannano clorotrifetil; resorcinol; 2-metil-8-quinolinol; quinaldina; 4-fenilpiridina; ácido fosforotioico, o,o-dietil o-(p-nitrofenil) éster; N,N-dimetil-p-fenileno diamina; 2,6-dimetoxifenol; 4-allyl-2-metoxifenol; fenantridina; 2-naftilamina; 1-naftilamina; 1-naftol; 2-naftalenotiol; 1-bomonaftaleno, ácido levulinico; fenil pirrol-2-yl ketona; fenil 4-piridil ketona; ácido isotiocianico, m-nitrofenil éster; 2-metil-1H-indole; 4-metil imidazola; imidazola; 1,7-heptanediol; 9H-fluoren-9-uno; ferroceno; 2,2',2"-nitrilotrietanol; 2,2'-iminodietanol; dibenzofuran; ácido ciclohexanoacetico; cianamida; coumarina; 2, 2'-bipiridina; ácido benzoico; ácido bencenopropionico; o-dinitrobenceno; 9-metil-9-azabicyclo(3.3.1)nonan-3-uno; clorodifenilarsina; bromuro de antimonio; p-anisidina; o-anisaldehida; adiponitrilo; p-amino acetofenona; monoacetin; diacetin; triacetin; pentoxano; 4-benzoilbifenil; metil oleato; trietilfosfato; butirilacetona; terfenil; tetradecanol; policlorinatado bifenil ("Aroclor 1242"); ácido mirístico; ácido metacrílico; éster dodecil; ácido isocianico; metilenodi-p-fenileno éster; 2-((2-hexiloxi)etoxi) etanol; 4-nitro bifenil; benzil eter; cloruro de benzenosulfonil; 2,4-diisocianato-1-metil benceno; ácido adipico; dietil éster; 2'-nitroacetofenona; 1'-acetonaftona; tetradecanona; (diclorofenil)triclorosilano; diclorodifenil silano; ácido fosforotioico; o,o-dietil o-(p-nitrofenil) éster; ácido fosfórico, tri-o-tolil éster; ácido fosfórico, trifenil éster; ácido fosfórico, tributil éster; bicloruro de fenil fosforoso; p-nitrofenol; ácido isocianico, metil-m-fenileno éster; 2,2'-iminodietanol; N-(2-aminoetil)-N'-(2-((2-aminoetil)amino)etil) 1,2 etanodiamina; 2,6-di-tert-butyl p-cresol; cloro bifenil; 4-bifenilamina; bencil eter; cloruro de benzenosulfonil; 1,2-(metilenodioxo)-4-propenil benceno; 2,4-diisocianato-1-metil benceno: clorodinitro benceno (isomeros mezclados); hexahidro 2H-azepina-2-uno; 4,4'-metilenodianilina; 1'-acetonaftona; ácido

acético mercapto y acetanilida. No-solventes especialmente preferidos en esta invención incluyen pero no se limitan a cuando el no-solvente comprende poli(etileno glicol), di (etileno glicol), tri(etileno glicol), glicerol y una mezcla de ellos.

La concentración de los componentes en la composición puede variar y son dependientes de variables muchas de las cuales pueden ser fácilmente trabajadas en experimentos simples. Por ejemplo, miscibilidad de la composición a la temperatura de fundido-extrusión es un factor a ser considerado para determinar la adecuada concentración de compuestos: la miscibilidad de soluciones de compuestos de polisulfona puede ser fácilmente determinada empíricamente por métodos conocidos en el arte. (Si los componentes de un composición son o no miscibles es fácilmente aparente). El uso final de la membrana es otro factor en la determinación de la composición de mezcla apropiada porque el tamaño de poro preferido de la membrana y la tasa de transporte de líquidos y solutos a través de la membrana varia dependiendo del uso final pretendido de la fibra.

En el caso de membranas útiles en la microfiltración de líquidos, la concentración de compuestos de polisulfona es preferible al menos 8 por ciento en peso, mas preferiblemente al menos 12 por ciento en peso. La concentración del solvente es al menos 40 por ciento en peso, mas preferiblemente al menos 60 por ciento en peso. La concentración del no-solvente, si esta presente, es preferiblemente al menos 1 por ciento en peso, y mas preferiblemente al menos 5 por ciento en peso.

En el caso de membranas útiles para la ultrafiltración o diálisis, la concentración del compuesto de polisulfona es preferiblemente al menos 18 por ciento en peso, as preferiblemente al menos 25 por ciento en peso. La concentración del solvente es preferiblemente al menos 40 por ciento en peso, mas preferiblemente al menos 45 % en peso. La concentración del no-solvente, si esta presente, es al menos 1 por ciento en peso, mas preferiblemente al menos 5 por ciento en peso.

Si el no solvente esta presente, las relaciones solventes a no solventes (por ejemplo, relación solventes a no-solventes "suficiente para formar una membrana semipermeable útil para procesos de separación de líquidos") son preferiblemente de 0.95.1 a cerca de

80:1, y mas preferiblemente de 2:1 a cerca de 10:1. Por ejemplo, como se muestra en la Figura 3, para una composición de tres componentes (para fibras huecas de polisulfonilado-fundidas) incluyendo bisfenol A polisulfona, sulfolano (el solvente), y poli(etileno glicol) (el no-solvente), las cantidades aceptables de compuesto de polisulfona, solvente, y no solvente descansan dentro del área limitada por lo extremos de cada componente de compuesto lo cual genera el área A, B, C. Cualquiera de las composiciones específicas consistentes de una cantidad de los tres componentes dentro del área A, B, C de la Figura 3 son adecuadas para el hilado fundido de membranas de fibras huecas.

En el caso de membranas útiles para osmosis reversa de líquidos, la concentración de polisulfona es preferiblemente al menos 30 por ciento en peso, mas preferiblemente al menos cerca del 35 por ciento en peso. La concentración del solventes es preferiblemente al menos 12 por ciento en peso, mas preferiblemente al menos 20 por ciento en peso. Si esta presente, la concentración de no-solvente es preferiblemente al menos 1 por ciento en peso, mas preferiblemente al menos 5 por ciento en peso.

La composición de la invención puede ser usada para fabricar membranas semipermeables de polisulfona útiles para "los procesos de separación de líquidos". Como se define aquí, tales procesos incluyen, pero no se limitan a, microfiltración, ultrafiltración, diálisis y osmosis reversa. La Figura 5 muestra un dispositivo representativo de separación de líquidos configurado para ser usado como un dispositivo de tratamiento de sangre extracorporeal, específicamente un hemodializador. El hemodializador 10 comprende un revestimiento exterior 12, tapas extremas 12, una entrada de dialisato 16, una salida de dialisato, una entrada de sangre 20, una salida de sangre 22, y un paquete de fibras 24 implantadas en el revestimiento exterior. El revestimiento exterior define un compartimiento de dialisato y la lumina de las fibras forman un compartimiento de sangre. Entre tanto que la sangre fluye a través de la lumina de las fibras en una forma paralela, el dialisato fluye en contra la corriente a través del compartimiento dialisato.

Las membranas de la presente invención pueden ser fabricadas por esquemas de métodos alternativos como se ilustra en las Figuras 1 y 2. Un número de esquemas de métodos pueden ser aplicados dependiendo los pasos del método opcional escogido para desarrollar la membrana de polisulfona deseada.

En un método preferido de acuerdo a la presente invención, una composición de polisulfona de un polímero hidrofílico UHMW, un compuesto de polisulfona, un solvente y un no-solvente es precompuesto en una mezcladora de corte alto, fundido, extruido (como fibras huecas), apagado (Figura 1), y luego enrollado en núcleos o carreteles utilizando cualquier número de enrolladores comercialmente disponibles, tal como los enrolladores Leeson. En tal método, un cuidado adecuado debe ser mantenido para mantener una ligera tensión en la fibras huecas durante el enrollado. En otra incorporación preferida de la presente invención, el compuesto de polisulfona es precompuesto en una mezcladora de corte alto, fundido, extruido a través de una troquel de hebras (para formar hebras sólidas) , enfriado, convertido en pelotitas, vuelto a fundir, extruido (para formar fibras huecas), apagado y luego enrollado (Figura 2). En todavía otro método de acuerdo a la presente invención, el compuestos de polisulfona es precompuesto, fundido, extruido (como fibras huecas), apagado, enrollado, mantenido seco por un periodo de tiempo, remojado en un liquido que es sustancialmente un no-solvente para el compuesto de polisulfona y almacenado en el liquido de remojo hasta por 15 días (Figura 1) . En todavía otra incorporación de acuerdo a la presente invención, un compuesto de polisulfona es precompuesto en una mezcladora de corte alto, fundido, extraído (como fibras huecas), apagado, enrollado, remojado, lavado, enjuagado, replastificado y luego secado en un horno (preferiblemente en un horno de convección) (Figura 1). En otra método preferido de acuerdo a la presente invención, el compuesto de polisulfona es precompuesto, fundido, extraído (como hebras sólidas), enfriado, convertido en pelotitas, vuelto a fundir, extruido (como fibras huecas), apagado, enrollado, y luego mantenido seco en aire, seguido por remojado en un liquido que es sustancialmente un no-solvente para el compuesto de polisulfona (Figura 2). En todavía otra método preferido de acuerdo a la

✓ 81-

presente invención , un compuesto de polisulfona es precompuesto, fundido, extruido (como hebras sólidas), enfriado, convertido en pelotitas, vuelto a fundir, extraído (como fibras huecas), apagado, enrollado, remojado, lavado, enjuagado, replastificado, y secado (Figura 2)

Los componentes de la composición (por ejemplo el polímero hidrofílico UHMW, el compuesto de palisulfona, solvente, y no-solvente) para ser extruidos son combinados y homogenizados antes de la extrusión mediante un mezclado de manera conveniente, con un equipo de mezclado convencional, como por ejemplo, una mezcladora de corte alto, tal como un extrusor de tornillo gemelo. Los componentes de la composición de extrusión pueden también ser combinados y homogenizados directamente en un recipiente de fundido proveído con una adecuada agitación del liquido fundido. Alternativamente, un compuesto de extrusión de polisulfona puede ser homogenizado por extrusión de la composición derretida a través de un troquel de hilado, enfriando la totalidad del extruido, y moliendo y convirtiendo el extruido en pelotitas de un tamaño particular inmediatamente alimentadas a un extractor de tornillo simple o gemelo, calentado. Alternativamente, otros métodos de calentamiento/homogenización conocidos a aquellos experimentados en el arte pueden ser utilizados para producir un liquido homogéneo, fundido para extrusión (llamado "fundido").

El fundido es calentado a una temperatura que facilite la preparación de un liquido homogéneo que posea una viscosidad adecuada para la extrusión. La temperatura no debe ser tan alta que cause degradación significativa de la polisulfona, el solvente, o el no-solvente. La temperatura no debe ser tan baja como para dar lugar a un líquido muy viscoso para extrusión. Por ejemplo, cuando el fundido incluye bisfenol A polisulfona, la temperatura de extrusión es preferiblemente de al menos 50 °C , mas preferiblemente de la menos 75 °C. La temperatura de extrusión es preferiblemente menos de 300°C, mas preferiblemente menos de 200 °C.

La viscosidad del fundido no debe ser tan alta como para ser muy viscoso para ser extruido a temperaturas que no afecten dañinamente el compuesto de polisulfona. La

viscosidad, sin embargo, del fundido no debe ser tan baja que el extruído no pueda mantener la forma deseada una vez que sale el troquel de extrusión. El fundido puede ser extruído en una variedad de formas tales como, pero no limitadas a, tubos de fibras huecas, laminas y fibras huecas con aletas, El extruído puede ser ayudado por enfriamiento para retener la forma deseada una vez extraído.

Para hacer membranas de fibras huecas, el fundido es extruído a través de un troquel de fibra hueca (spinneret = hilador). El hilador típicamente es multi-hueco, así produce un lazo de múltiples fibras huecas. El hilador típicamente incluye medios para suministrar un líquido (gas o líquido) al núcleo o "lumen" del extruído. El fluido del núcleo es usado para prevenir el colapso de las fibras huecas a medida que ellas salen del hilador. El fluido del núcleo puede ser un gas, tal como nitrógeno, dióxido de carbono, u otro gas inerte, o un líquido que es un no-solvente para el compuesto de polisulfona. Alternativamente, el fundido puede ser primero extruído como hilos sólidos a graves de un troquel de hilado de uno o multi hueco y los hilos sólidos resultantes enfriados y convertidos en pelotitas a una tamaño de partícula fácilmente alimentable a un extruidor de tornillo simple o tornillo gemelos (Figura 2) En este método alternativo de producción, las partículas son refundidas y luego extrudidas a través de un hilador de uno o multi hueco para formar fibras huecas, como se describió antes.

El extruído que sale del troquel de extrusión ingresa a una o mas zonas de apagado. El ambiente de las zonas de apagado ser gaseoso o líquido. Dentro de la zona de apagado, el extruído es sometido a un enfriamiento suficiente para producir gelación y solidificación de la membrana. En una incorporación del método de la presente invención, el periodo de tiempo que empieza luego que el extruído sale del troquel y que se extiende a antes que la membrana es enrollada sobre un núcleo o carretel, es importante para lograr la permeabilidad deseada de la membrana. Durante este periodo, para una composición dada, la permeabilidad de la membrana esta determinada mayormente por la tasa de enfriamiento al cual se somete el extruído. La permeabilidad es incrementada por un rápido apagado del extruído, comparada con la permeabilidad obtenida de un proceso de apagado menos drástico o una gelación mas

lenta del extruído. El incremento de la permeabilidad de las membranas, que resulta de un apagado mas rápido normalmente afecta la habilidad de la membrana para transportar agua, u otros líquidos y compuestos a través del espesor de la membrana. Así, la tasa de enfriamiento del extruído (afectada por la temperatura y composición del medio de enfriamiento empleado) puede ser variada para modificar la permeabilidad de la membrana resultante.

En un método de acuerdo a la presente invención, un extruído de fibra hueca de polisulfona es apagado en aire. Dentro de la zona de apagado, las fibras huecas se gelifican y solidifican. La temperatura de la zona de apagado en aire es preferiblemente menos de 27 °C, mas preferiblemente menos de 24 °C. Las fibras huecas son mantenidas en la zona de aire por preferiblemente menos de 180 minutos, mas preferiblemente menos de 30 minutos.

En otra incorporación preferida de acuerdo a la presente invención, el extruído de fibras huecas es apagado en un líquido que es sustancialmente no-solvente para el compuesto de polisulfona, tal como agua, poli(etileno glicol), di(etileno glicol), tri(etileno glicol), glicerol, o una mezcla de ellos. Una mezcla de solvente (s) y no-solvente (s) puede ser usada alternativamente hasta tanto la mezcla sea no solvente para el compuesto de polisulfona. Cuando un líquido de apagado incluye agua y uno o mas de otros componentes, la razón de agua a los otros componentes es preferiblemente de cerca de 0.25:1 a cerca de 200:1. La temperatura del líquido de la zona de apagado es preferiblemente menos de 50 °C, mas preferiblemente menos de 25 °C, y mas preferiblemente menos de 10 °C. La ventaja de un líquido de apagado es que el ofrezca menos resistencia a la transferencia de calor del extruído al medio de enfriamiento que el que se presenta en apagado de aire, y así, resulta en una más rápida remoción del calor del extruído mientras la membrana se forma. La rápida remoción del calor modifica la permeabilidad de la membrana resultante y puede ser usado para adecuar la permeabilidad de la membrana al uso final pretendido.

Las fibras huecas son, opcionalmente, extraídas usando rodillos godets u otro equipo convencional para el diámetro de fibra apropiado. Mas específicamente, extracción o estiramiento de la fibra puede ser logrado pasando la fibra hueca sobre una serie de rodillos. El grado deseado de estiramiento puede ser obtenido mediante el control de la tasa de rotación del segundo rodillo o del segundo grupo de rodillos en relación al primer rodillo encontrado por la fibra. Las velocidades de línea son en general no críticas y pueden variar en un amplio rango. Las velocidades de línea preferidas son al menos 10 pies por minuto y menos de 1000 pies por minuto.

En otro método preferido de acuerdo a la presente invención, como se ilustra en la Figura 2, luego del apagado, la membrana es pasada a través de al menos un baño de lavado que contiene un líquido que es sustancialmente no-solvente para el compuesto de polisulfona, tal como agua o una mezcla de agua y sulfolano y/o el no-solvente(s), o una mezcla de agua y el solvente utilizado en la composición del fundido. Buenos resultados se han alcanzado cuando el baño de lavado es agua. El baño de lavado no necesita remover todo el solvente o no solvente de la membrana, dependiendo, al menos en parte, en el uso anticipado de la membrana.

La temperatura mínima del baño de lavado es tal que la remoción de solvente y no-solvente de la membrana ocurra a una tasa razonable relativa a la demanda de producción. La temperatura mínima del baño de lavado es preferiblemente al menos 20 °C, mas preferiblemente al menos 40 °C. La máxima temperatura del baño de lavado esta por debajo de la temperatura a la cual la integridad de la membrana es afectada en forma perjudicial. En consecuencia, la temperatura del baño de lavado es preferiblemente menos de 95 °C.

A manera de ejemplo, el tiempo de permanencia de la membrana de fibras huecas en el baño de lavado es preferiblemente menos de 1200 segundos, mas preferiblemente menos de 300 segundos. La fibra hueca puede, opcionalmente, ser extraído al tamaño deseado antes de la entrada al baño de lavado, durante la permanencia en el baño de lavado, luego de salir del baño de lavado o durante la combinación de ellos.

Luego de la inmersión en el baño de lavado, la membrana puede, opcionalmente, ser pasado a través de un baño de enjuagado que contiene agua. El baño de enjuagado remueve los residuos en la membrana del proceso de lavado. El baño de enjuagado es preferiblemente mantenido a temperatura ambiente. Para una fibra hueca, el tiempo de residencia de la fibra dentro del baño de enjuagado es preferiblemente menos de 1200 segundos, mas preferiblemente menos de 300 segundos.

Después del lavado, la membrana puede ser luego sometida a un proceso de replastificación. Para las membranas de fibras huecas a ser usadas para diálisis, un baño de replastificación es usado que contiene menos del 45 por ciento en peso de glicerol, con el resto siendo agua. La temperatura mínima del baño de replastificación es tal que la replastificación de la membrana ocurre a una tasa razonable en relación a las demandas de producción. Por ejemplo, la temperatura mínima del baño de replastificación conteniendo glicerol es preferiblemente al menos 20 °C, mas preferiblemente al menos 35 °C. La máxima temperatura del baño de replastificación es por debajo de aquella temperatura a la cual la integridad de la membrana pueda verse adversamente afectada. De acuerdo, la máxima temperatura del baño de replastificación es preferiblemente menos de 100 °C, mas preferiblemente menos de 50 °C.

Luego de la remoción de la membrana del baño de replastificación, el exceso de liquido que se adhiere a la membrana puede ser opcionalmente removido, preferiblemente mediante el uso de un cuchillo de aire convencional operando a una presión de 10 psig a cerca de 60 psig. Con las fibras huecas, buenos resultados se han alcanzado con el cuchillo de aire es mantenido a una presión de cerca de 30 psig.

La membrana de polisulfona resultante puede, opcionalmente, ser secada en un horno (preferiblemente un horno de convección). El horno es mantenido a un temperatura desde 20 °C a cerca de 100 °C. Con fibras huecas, buenos resultados han sido alcanzados cuando la temperatura del horno es cerca de 70 °C. En un horno de

convección la membrana es secada por un periodo de cerca de 5 segundos a cerca de 1200 segundos. Con fibras huecas, buenos resultados han sido obtenidos cuando la fibra fue secada al menos 140 segundos.

Las membranas de polisulfona semipermeables formadas por los métodos descritos pueden ser usados en procesos de separación de líquidos tales como, pero no limitados a, microfiltración, ultrafiltración, diálisis, y osmosis reversa. El método de fabricación específico que es empleado, dentro del alcance de los métodos de acuerdo a la presente invención, es seleccionado para ajustar la membrana resultante a su uso anticipado. Tal adaptación es fácilmente alcanzable por alguien experimentado en el arte basado en la enseñanzas de aquí.

A manera de ejemplo y no de limitantes, ejemplos de la invención serán dados ahora.

EJEMPLO 1

Una composición fue preparada que contiene cerca e 36 por ciento en peso Udel P1835NT11, una variedad de bisfenol A polisulfona (disponible de Amoco Polymers, Inc de Alpharetta Georgia) cerca de 44.3 por ciento en peso de sulfolano anhídrido (disponible de Phillips Chemical Company of Borges, Texas) y cerca de 17.7 por ciento en peso de poli(etileno glicol) que tiene un peso molecular promedio de cerca de 1000 daltons (disponible de Dow Chemical Company of Midland, Michigan). La razón de solvente a no-solvente fue de cerca de 2.5:1. La composición fue compuesta en un extrusor de doble tornillo co-rotatorio a cerca de 132 °C. La composición extruida fue enfriada, convertida en pelotitas utilizando un equipo RCP 2.0 (disponible de Randcastle Extrusion Systems, Inc. de Cedar Grove New Jersey), y luego vuelto a fundir y extruido a través de un hilador (spinneret) de fibras huecas de 30 huecos acerca de 149 °C usando un extractor de tornillo simple. La fibra hueca resultante extruída fue apagada en aire a cerca de 21 °C por cerca de 15 segundos, extraída desde un primer godet (rotando a un velocidad de superficie de 172 pies por minuto) a un segundo godet (rotando a una velocidad de superficie de 182 pies por minuto) para incrementar la longitud de la fibra en cerca del 5.75 por ciento, enrollado sobre un

núcleo, y remojada en un baño de agua a una temperatura de cerca de 25 °C por cerca de cuatro horas.

Después de ser remojada en agua, la fibra hueca fue procesada mediante el desenrollamiento de la fibra a una tasa de cerca de 30 pies/minuto y pasando al fibra a través de baño de agua por 40 segundos. La fibra fue luego inmersa en un baño de enjuague de agua a temperatura ambiente por 139 segundos. Luego del baño de enjuague, la fibra fue replastificada por inmersión por 140 segundos en un baño de replastificación en una solución acuosa de glicerol al 40 por ciento a cerca de 37 °C. Después de remover la fibra del baño de solución acuosa de glicerol, el exceso de liquido fue removido de la fibra usando un cuchillo de aire operando a cerca de 30 psig. La fibra hueca procesada fue luego secada en un horno de convección a cerca de 70 °C por 155 segundos.

La fibra hueca resultante tenia un diámetro de lumen promedio de 160 µm, y un espesor de pared de 18 µm. La fibra hueca fue incorporada dentro de una unidad de diálisis que contiene 150 fibras. El flujo de agua in-vitro del dispositivo fue de 102.5 mL/(hr*mmHg*m²) y el valor promedio K_{ov} para cloruro de sodio fue de 1.92×10^{-2} centímetros por minuto a una rata de flujo de solución a través del lumina de la fibra de cerca de 0.02 mililitros por minuto por fibra. K_{ov} es definida en la siguiente ecuación:

$$1/K_{ov} = 1/K_b + 1/P_m$$

Donde K_b es la resistencia a la transferencia de masa dentro del fluido presente en el lumen de la fibra hueca, y P_m es la permeabilidad de la membrana. No fue posible determinar la permeabilidad de la membrana, P_m , sola utilizando el aparato de ensayo porque el flujo de solución a través de una fibra individual no pudo hacerse lo suficientemente grande para hacer K_b despreciable.

Esta membrana de fibra hueca podría ser incorporada dentro del dispositivo adecuado para uso como una celda de ultrafiltración para la remoción de contaminantes del agua de una solución acuosa.

EJEMPLO 2

Un compuesto fue preparado incluyendo cerca de 36 por ciento en peso Udel P183NT11 polisulfona (Amoco Polymers) cerca de 45.7 por ciento en peso de sulfolano anhídrido (Phillips Chemical) y cerca de 18.3 por ciento en peso de poli(etileno glicol) que tiene un peso molecular promedio de cerca de 1000 daltons (Dow Chemical), resultando en una razón solvente a no-solvente de cerca de 2.5:1. La composición fue compuesta en un extrusor de tornillos gemelos co-rotantes a cerca de 173 °C. El compuesto extruído fue luego convertido en pelotitas, vuelto a fundir, y extruído a través de un hilador de fibra hueca de 30 huecos a una temperatura de 178 °C usando un extrusor de tornillo simple. El extruído de fibra hueca resultante fue apagado en aire a cerca de 22 °C por 7 –8 segundos. La membrana de fibra hueca resultante fue enrollada sobre un núcleo a cerca de 110 pies por minutos, y mantenida seca por cerca de una hora. La fibra hueca fue luego colocada en un baño de agua conservado a una temperatura de cerca de 25 °C por un periodo de cerca de 12 – 15 horas.

La fibra hueca fue luego procesada mediante el desenrollado de la fibra a cerca de 30 pies/minuto y pasando la fibra por un baño de lavado en agua a 36 °C por cerca de 40 segundos. La fibra fue replastificada por 140 segundos en un baño a 37 °C de una solución acuosa de glicerol al 40 por ciento. Después de remover la fibra del baño de solución acuosa de glicerol, el exceso de líquido fue removido de la fibra usando un cuchillo de aire operando a una presión de cerca de 30 psig. La fibra procesada fue luego secada en un horno de convección a cerca de 70 °C por 155 segundos.

La fibra hueca resultante tenía un diámetro promedio de lumen de cerca de 142 μm y un espesor promedio de pared de cerca de 31 μm . Unidades de ensayos de diálisis cada una conteniendo 150 de las fibras huecas fueron fabricadas. El flux de agua promedio in- vitro de estos dispositivos fue 69 $\text{mL}/(\text{hr} \cdot \text{mmHg} \cdot \text{m}^2)$ y el promedio de K_w para cloruro de sodio fue de 2.28×10^{-2} centímetros por minuto a una rata de flujo de la solución a través de la lumina de la fibra de cerca de 0.02 mililitros por minuto por fibra. Esta membrana de fibras huecas es útil para ultrafiltración, tal como para usar en una

celda de ultrafiltración para la remoción de contaminantes de agua o de soluciones acuosas.

EJEMPLO 3

Un compuesto fue preparado incluyendo cerca de 38 por ciento en peso Udel P183NT11 polisulfona (Amoco Polymers, Inc) cerca de 44.3 por ciento en peso de sulfolano anhídrido (Phillips Chemical) y cerca de 17.7 por ciento en peso de poli(etileno glicol) que tiene un peso molecular promedio de cerca de 1000 daltons (Dow Chemical) , resultando en una razón solvente a no-solvente de cerca de 2.5:1. La composición fue compuesta en un extrusor de tornillos gemelos co-rotantes a cerca de 99 °C y extruído directamente a través de un hilador de fibra hueca de 30 hueco. El extruído fue apagado en aire acerca de 26 °C por 6 segundos. La membrana de fibra hueca resultante fue enrollada sobre un núcleo a cerca de 160 pies por minuto, y colocada inmediatamente en un baño de agua por un periodo de cerca de 12 –15 horas.

La fibra hueca fue luego desenrollada del núcleo a cerca de 30 pies/minuto y pasado a través de un baño de lavado de agua a 37 °C por 40 segundos. La fibra fue luego inmersa a temperatura ambiente en un baño de enjuague de agua a temperatura ambiente por 140 segundos. La fibra fue replastificada por 140 segundos en un baño de solución acuosa de glicerol al 40 por ciento, el baño estuvo conservado a cerca de 38 °C. Después de remover la fibra del baño de solución acuosa de glicerol, el líquido de exceso fue removido de la fibra mediante un cuchillo de aire operando a una presión de cerca de 30 psig. La fibra fue luego secada en un horno de convección a cerca de 70°C por 155 segundos.

La membrana de fibra hueca resultante tuvo un diámetro promedio de lumen de cerca de 237 μm , y un espesor promedio de pared de cerca de 35 μm . Unidades de prueba de diálisis cada una conteniendo 150 de las fibras huecas resultantes fueron fabricadas de esta fibra. El flux promedio in-vitro de agua de estos dispositivos fue 143.5

$\text{mL}/(\text{hr} \cdot \text{mmHg} \cdot \text{m}^2)$ y el K_{ov} promedio para cloruro de sodio fue de 0.88×10^{-2} centímetros por minuto a una tasa de flujo de solución a través del lumen de la fibra de 0.02 mililitros por minuto por fibra. Esta fibra hueca puede ser usada en una celda de ultrafiltración para la remoción de contaminantes del agua o de soluciones acuosas.

EJEMPLO 4

Un compuesto fue preparado incluyendo cerca de 38 por ciento en peso Udel P183NT11 polisulfona (Amoco Polymers, Inc) cerca de 45.7 por ciento en peso de sulfolano anhídrido (Phillips Chemical) y cerca de 18.3 por ciento en peso de poli(etileno glicol) que tiene un peso molecular promedio de cerca de 1000 daltons (Dow Chemical), resultando en una razón solvente a no-solvente de cerca de 2.6:1. La composición fue compuesta en un extrusor de tornillos gemelos co-rotantes a cerca de 143°C y extruída directamente a través de un hilador de fibra hueca de 30 huecos. El extruído fue apagado en aire a cerca de 25°C por 0.08 minutos, enrollada sobre un núcleo a cerca de 203 pies por minuto, y mantenida seca por treinta minutos antes de ser colocada en un baño de agua a 25°C por un periodo de cerca de tres horas.

La fibra hueca fue luego desenrollada del núcleo a cerca de 30 pies/minuto y pasada a través de un baño de lavado de agua a 38°C por cerca de 30 segundos. La fibra fue inmersa en un baño de enjuague de agua a temperatura ambiente por 148 segundos. La fibra fue replastificada por 149 segundos en un baño de solución acuosa de glicerol al 40 por ciento, estando el baño mantenido a cerca de 38°C . Después de remover la fibra del baño de solución acuosa de glicerol, el líquido de exceso fue removido de la fibra usando un cuchillo de aire operando a una presión de 30 psig. La fibra hueca procesada fue secada en un horno de convección a una temperatura de cerca de 70°C por 147 segundos.

La membrana de fibra hueca resultante tuvo un diámetro promedio de lumen de cerca de $192\ \mu\text{m}$, y un espesor promedio de pared de cerca de $29.5\ \mu\text{m}$. Unidades de prueba de diálisis cada una conteniendo 150 de las fibras huecas resultantes fueron fabricadas.

El flux promedio in-vitro de agua de estos dispositivos fue 141.2 MI/(hr*mmHg*m²) y el K_{ov} promedio para cloruro de sodio fue de 1.20 X 10⁻² centímetros por minuto a una tasa de flujo de solución a través del lumina de la fibra de 0.02 mililitros por minuto por fibra. Esta fibra hueca es útil en una celda de ultrafiltración para la remoción de contaminantes del agua o de soluciones acuosas.

EJEMPLO 5

Un compuesto fue preparado incluyendo cerca de 34 por ciento en peso Udel P183NT11 polisulfona (Amoco Polymers, Inc) cerca de 54 por ciento en peso de sulfolano anhídrido (Phillips Chemical) y cerca del 12 por ciento en peso de poli(etileno glicol) que tiene un peso molecular promedio de cerca de 1000 daltons (Dow Chemical) y cerca de 1 por ciento en peso de glicerol (Van Waters & Rogers, Inc, Seattle, Washington), resultando en una razón solvente a no-solvente de cerca de 4.5:1. La composición fue compuesta en un extrusor de tornillos gemelos co-rotantes a cerca de 144 °C. El extruido fue luego enfriado, convertido en pelotitas, vuelto a fundir y extruido a través de un hilador de fibra hueca de 30 huecos acerca de 134 °C usando un extrusor de tornillo simple. El extruido resultante fue apagado en aire a cerca de 20 °C por 0.08 minutos y enrollada sobre un núcleo a cerca de 200 pies por minuto. El núcleo enrollado en su integridad fue inmediatamente colocado en una baño de agua a 25 °C por un periodo de cerca de 15 – 20 horas.

La fibra hueca fue luego procesada mediante el desenrollado del fibra del núcleo a cerca de 30 pies/minuto y pasando la fibra a temperatura ambiente a través de un baño de lavado de agua por 97 segundos. La fibra fue replastificada por 145 segundos en un baño de solución acuosa de glicerol a cerca del 40 por ciento mantenida a cerca de 38 °C. Después de remover la fibra de la solución acuosa, el exceso de líquido fue removido de la fibra usando un cuchillo de aire operando a una presión de cerca de 30 psig. La fibra hueca procesada fue secada en un horno de convección a cerca de 62 °C por 151 segundos.

La membrana de fibra hueca resultante tuvo un diámetro promedio de lumen de cerca de 165 μm , y un espesor promedio de pared de cerca de 18 μm . Unidades de prueba cada una conteniendo 150 de las fibras huecas resultantes fueron fabricadas. El flux promedio in-vitro de agua de estos dispositivos fue 67.2 $\text{ML}/(\text{hr} \cdot \text{mmHg} \cdot \text{m}^2)$ y el K_{ov} promedio para cloruro de sodio fue de 2.9×10^{-2} centímetros por minuto a una tasa de flujo de solución a través del lumina de la fibra de 0.02 mililitros por minuto por fibra.

EJEMPLO 6

Un compuesto fue preparado incluyendo cerca de 34 por ciento en peso Udel P183NT11 polisulfona (Amoco Polymers, Inc) cerca de 54 por ciento en peso de sulfolano anhídrido (Phillips Chemical) y cerca del 6 por ciento en peso de poli(etileno glicol) que tiene un peso molecular promedio de cerca de 1000 daltons (Dow Chemical) y cerca de 6 por ciento en peso de tri(etileno glicol) (Aldrich Chemical Company, Inc, Milwaukee, Wisconsin), resultando en una razón solvente a no-solvente de cerca de 9:1. La composición fue compuesta en un extrusor de tornillos gemelos co-rotantes a cerca de 153 °C. El extruido fue luego enfriado, convertido en pelotitas, vuelto a fundir y extruido a través de un hilador (spinneret) de fibra hueca de 30 huecos a cerca de 137 °C usando un extrusor de tornillo simple. El extruido de fibra hueca resultante fue apagado en aire a cerca de 20 °C por 0.08 minutos y enrollada sobre un núcleo a cerca de 200 pies por minuto. La integridad del núcleo de fibra fue inmediatamente colocada en un baño de agua a 25 °C por 95 segundos por un periodo de 12 –15 horas.

La fibra hueca fue luego procesada mediante el desenrollado de la fibra del núcleo a cerca de 30 pies/minuto y pasando la fibra a temperatura ambiente por un baño de lavado de agua por 95 segundos. La fibra fue luego inmersa a temperatura ambiente en un baño de enjuague de agua por 134 segundos. La fibra hueca fue replastificada por 146 segundos en un baño de una solución acuosa de glicerol al 40 por ciento mantenida a cerca de 38 °C. Después de remover la fibra del baño de solución acuosa de glicerol, el líquido de exceso fue removido de la fibra usando un cuchillo de aire

operando a una presión de cerca de 30 psig. La fibra procesada fue secada en un horno de convección a cerca de 70 °C por 150 segundos.

La membrana de fibra hueca resultante tuvo un diámetro promedio de lumen de cerca de 180 μm , y un espesor promedio de pared de cerca de 20 μm . Unidades de prueba cada una conteniendo 150 de las fibras huecas resultantes fueron fabricadas. El flux promedio in-vitro de agua de estos dispositivos fue 60.0 $\text{ML}/(\text{hr} \cdot \text{mmHg} \cdot \text{m}^2)$ y el K_{ov} promedio para cloruro de sodio fue de 2.17×10^{-2} centímetros por minuto a una tasa de flujo de solución a través del lumina de la fibra de 0.02 mililitros por minuto por fibra

EJEMPLO 7

Un compuesto fue preparado incluyendo cerca de 32 por ciento en peso Udel P183NT11 polisulfona (Amoco Polymers, Inc) cerca de 53 por ciento en peso de sulfolano anhídrido (Phillips Chemical) y cerca del 15 por ciento en peso de poli(etileno glicol) que tiene un peso molecular promedio de cerca de 1000 daltons (Dow Chemical), resultando en una razón solvente a no-solvente de cerca de 3.5:1. La composición fue compuesta en un extrusor de tornillos gemelos co-rotantes a cerca de 131 °C y extruído directamente a través de un hilador (spinneret) de fibra hueca de 30 huecos. El extruído de fibra hueca resultante fue apagado en a agua a cerca de 7 °C por 6 segundos y enrollada sobre un núcleo a cerca de 244 pies por minuto. La integridad del núcleo de fibra fue inmediatamente colocada en un baño de agua a 25 °C por 95 segundos por un periodo de 15 –20 horas.

La fibras huecas fueron luego procesadas mediante el desenrollado de las fibras del núcleo a cerca de 30 pies/minuto y pasando las fibras a temperatura ambiente por un baño de lavado de agua por 97 segundos. Las fibras fueron luego inmersas a temperatura ambiente en un baño de enjuague de agua por 135 segundos. Las fibras huecas fueron replastificadas por 146 segundos en un baño de una solución acuosa de glicerol al 40 por ciento mantenida a cerca de 38 °C. Después de remover las fibras del baño de solución acuosa de glicerol, el líquido de exceso fue removido de la fibra

usando un cuchillo de aire operando a una presión de cerca de 20 psig. Las fibras procesadas fueron secadas en un horno de convección a cerca de 45 °C por 152 segundos.

Las membranas de fibra hueca resultantes tuvieron un diámetro promedio de lumen de cerca de 203 μm , y un espesor promedio de pared de cerca de 37 μm . Unidades de prueba cada una conteniendo 150 de las fibras huecas resultantes fueron fabricadas. El flux promedio in-vitro de agua de estos dispositivos fue 9.1 $\text{ML}/(\text{hr} \cdot \text{mmHg} \cdot \text{m}^2)$ y el K_{ov} promedio para cloruro de sodio fue de 1.76×10^{-2} centímetros por minuto a una tasa de flujo de solución a través del lumina de la fibra de 0.02 mililitros por minuto por fibra

EJEMPLO 8

El desempeño de las membranas fue determinado in-vitro basado en los lineamientos AMMI y EN123 aplicables a hemodializadores como sigue:

1. Limpieza de solutos pequeños

Las limpiezas de urea, creatinina, y fosfato son determinadas usando circuitos de argolla abiertos a las siguientes condiciones:

Tasa de flujo de entrada de la sangre, $Q_{BIn} = 300 \text{ ml/min}$

Tasa de flujo de entrada del diasilato, $Q_d = 500 \text{ ml/min}$

Tasa de flujo de la ultrafiltración, $Q_f = 10 \text{ ml/min}$

Las concentraciones de soluto en solución fueron las siguientes:

Urea = 1.0 g/l

Creatinina = 0.2 g/l

Fosfato = 0.12 g/l

La limpieza fue calculada por medio de la siguiente expresión

$$\text{Limpieza (ml/min)} = Q_{BIn} (C_{BIn} - C_{Bout}) / C_{BIn} + Q_f (C_{Bout} / C_{BIn})$$

Donde C_{BIn} y C_{Bout} son las concentraciones de soluto en la sangre a la entrada y a la salida.

2. Limpieza de solutos de molécula mediana

Limpieza de solutos medianos tales como vitamina B₁₂, y citocromo-C fueron determinados usando circuitos de argolla cerrados a las mismas tasas de flujo que en los casos de la limpieza de los pequeños solutos con la concentración de soluto en el rango de 300 a 500 ppm. La limpieza fue calculada como sigue:

$$\text{Limpieza (ml/min)} = Q_f (BT / \ln (1 - Q_f T/V) + 1)$$

Donde

B = pendiente del análisis de regresión entre el tiempo transcurrido y el logaritmo natural de la concentración de la solución de ensayo.

T = tiempo transcurrido

V = Volumen del almacenamiento en el tiempo cero.

Q_f = Rata de ultrafiltración.

3. Los coeficientes de cernido de albúmina y las ratas de ultrafiltración fueron calculadas como sigue

Suero de bovino fue usado en estos ensayos. El contenido total de proteína es 60 ± 5 g/l. El suero de bovino es recirculado a través del compartimiento de sangre a Q_b = 300 ml/minuto y Q_r = 60 ml/minuto, mientras que no hay fluido circulando a través del otro compartimiento. La rata de ultrafiltración, K_{uf} es determinada después de una hora de recirculación a Q_f = 60 ml/minuto. La pendiente de Q_r versus la presión trans de la membrana, (TMP – mmHg) es usada para el computo de K_{uf}.

$$K_{uf} = (Q_r \times 60) / \text{TMP}, \text{ ml/h/mmHg}$$

El coeficiente de cernido de albúmina, es obtenido por medio de la expresión:

$$S = 2 C_p / (C_{B_{in}} + C_{B_{out}})$$

Donde C_p es la concentración de soluto en el ultrafiltrado

4. La caída de plaquetas fue determinada como sigue

Sangre fresca de bovino es usada en la prueba. Los dializadores, incluyendo las membranas, para ser ensayados para caída de plaquetas son preparados con 1L de solución salina y luego fijados al dializador dentro del sistema de prueba como se muestra en la Figura 8. 500 ml de sangre conservada a 37 ± 1 °C fue utilizada en cada prueba. La sangre fue recirculada a 300 ml/minuto con los puertos de dialisato cerrados. Muestras de sangre, 1 ml cada una, fueron recogidas a 0, 1, 15, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos para conteo de plaquetas por medio de un Contador de Celda Diferencial Coulter. El valor promedio de dos lecturas fue usado para establecer las variaciones de plaquetas versus el tiempo de recirculación.

EJEMPLO 9

A manera de ejemplo, fibra A de polisulfona fue hilada de una formulación consistente de:

Polisulfona = 37.6 %

Poliétileno glicol (MW= 1,000 daltons) = 11.0 % en peso

Sulfolano = 49.2 % en peso

Glicerina = 1.2 % en peso

Polivinilpirrolidona (UHMW) = 1.0 % en peso.

Para este propósito, una composición fue preparada incorporando 37.6 por ciento en peso Udel polisulfona, cerca de 49.2 por ciento en peso de sulfolano anhídrido, cerca de 11.0 por ciento en peso de poliétileno glicol, cerca de 1.2 por ciento en peso de glicerina, y cerca de 1.0 % de UHMW polivinilpirrolidona. La composición fue compuesta en un extrusor de tornillos gemelos co-rotantes a cerca de 160 °C y luego extruído a través de un hilador de fibra hueca de 16 huecos acerca de 145 °C. El extruído fue apagado en aire a cerca de 18 °C por 30 segundos. La membrana de fibra hueca resultante fue enrollada sobre un núcleo a cerca de 200 pies por minuto,

después fue pasada a través de un baño de agua a 37 °C por un periodo de cerca de 10 segundos.

La fibra hueca fue luego desenrollada del núcleo a cerca de 60 pies/minuto y pasada a través de un baño de agua a 40 °C por 150 segundos. La fibra fue replastificada por 30 segundos en un baño de solución acuosa de glicerol a cerca del 40 por ciento, la temperatura del baño fue cerca de 38 °C. Después de remover la fibra del baño de solución acuosa de glicerina, el exceso de líquido fue removido de la fibra usando un cuchillo de aire operando a una presión de cerca de 12 psig. La fibra hueca fue luego secada en un horno de convección a cerca de 70 °C por 200 segundos y enrollada sobre un núcleo a cerca de 60 pies/minuto.

La fibra resultante muestra una estructura simétrica como se ilustra en las Figuras 6 y 7. Las dimensiones de la fibra y su desempeño funcional es dado en la Tabla I, abajo. Los resultados de las plaquetas in-vitro ensayadas con sangre de bovino son mostradas en la Figura 9. No hubo caída en las plaquetas después de 3 horas de recirculación.

EJEMPLO 10

A manera de ejemplo, fibra B de polisulfona fue hilada de una formulación consistente de

Polisulfona = 36.0 %

Poliétileno glicol (MW= 1,000 daltons) = 11.5 % en peso

Glicerina = 1.3 % en peso

Sulfolano = 51.2 % en peso

Sin Polivinilpirrolidona (UHMW) = 0 % en peso.

Para este propósito, una composición fue preparada incorporando 36.0 por ciento en peso Udel polisulfona, cerca de 51.2 por ciento en peso de sulfolano anhídrido, cerca de 11.5 por ciento en peso de poliétileno glicol, cerca de 1.3 por ciento en peso de glicerina. La composición fue compuesta en un extrusor de tornillos gemelos co-rotantes a cerca de 160 °C y luego extruida a través de un hilador de fibra hueca de 16

huecos acerca de 145 °C. El extruido fue apagado en aire a cerca de 18 °C por 30 segundos. La membrana de fibra hueca resultante fue enrollada sobre un núcleo a cerca de 200 pies por minuto, después fue pasada a través de un baño de agua a 37 °C por un periodo de cerca de 10 segundos.

La fibra hueca fue luego desenrollada del núcleo a cerca de 60 pies/minuto y pasada a través de un baño de agua a 40 °C por 150 segundos. La fibra fue replastificada por 30 segundos en un baño de solución acuosa de glicerol a cerca del 40 por ciento, la temperatura del baño fue cerca de 38 °C. Después de remover la fibra del baño de solución acuosa de glicerina, el exceso de líquido fue removido de la fibra usando un cuchillo de aire operando a una presión de cerca de 12 psig. La fibra hueca fue luego secada en un horno de convección a cerca de 70 °C por 200 segundos y enrollada sobre un núcleo a cerca de 60 pies/minuto.

La fibra obtenida muestra una estructura simétrica como se ilustra en las Figuras 6 y 7. Las dimensiones de la fibra y su desempeño funcional es dado en las Tablas I y II, abajo. Los resultados de las plaquetas in-vitro ensayadas con sangre de bovino son mostradas en la Figura 9. La reducción de las plaquetas fue aproximadamente 40 % después de 3 horas de recirculación.

EJEMPLO 11

A manera de ejemplo, fibra C de polisulfona fue hilada de una formulación consistente de

Polisulfona = 36.0 %

Metil-Polietileno glicol (MW = 2,000 daltons) = 11.0 % en peso

Sulfolano = 44.2 % en peso

Glicerina = 1.3 % en peso

Polivinilpirrolidona (UHMW) = 2.5 % en peso.

N-Metil-pirrolidona = 5.0 % en peso

Para este propósito, una composición fue preparada incluyendo 36.0 por ciento en peso Udel polisulfona, cerca de 44.2 por ciento en peso de sulfolano anhídrido, cerca de 11.0 por ciento en peso de polietileno glicol, cerca de 1.3 por ciento en peso de glicerina. 5.0 por ciento en peso de NMP, y cerca de 2.5 % UHMW polivinilpirrolidona. La composición fue compuesta en un extrusor de tornillos gemelos co-rotantes a cerca de 160 °C y luego extruída a través de un hilador de fibra hueca de 16 huecos acerca de 145 °C. El extruído fue apagado en aire a cerca de 18 °C por 30 segundos. La membrana de fibra hueca resultante fue enrollada sobre un núcleo a cerca de 200 pies por minuto, después fue pasada a través de un baño de agua a 37 °C por un periodo de cerca de 10 segundos.

La fibra hueca fue luego desenrollada del núcleo a cerca de 60 pies/minuto y pasada a través de un baño de agua a 40 °C por 150 segundos. La fibra fue replastificada por 30 segundos en un baño de solución acuosa de glicerol a cerca del 40 por ciento, la temperatura del baño fue cerca de 38 °C. Después de remover la fibra del baño de solución acuosa de glicerina, el exceso de líquido fue removido de la fibra usando un cuchillo de aire operando a una presión de cerca de 12 psig. La fibra hueca fue luego secada en un horno de convección a cerca de 70 °C por 200 segundos y enrollada sobre un núcleo a cerca de 60 pies/minuto.

La fibra obtenida muestra una estructura simétrica como se ilustra en las Figuras 6 y 7. Las dimensiones de la fibra y su desempeño funcional es dado en las Tablas I y II, abajo. Los resultados de las plaquetas in-vitro ensayadas con sangre de bovino son mostradas en la Figura 9. No hubo caída en las plaquetas después de 3 horas de recirculación.

EJEMPLO 12

A manera de ejemplo, fibra d de polisulfona fue hilada de una formulación consistente de

Polisulfona = 35.0 %

Metil-Polietileno glicol (MW= 2,000 daltons) = 11.0 % en peso

Sulfolano = 43.2 % en peso

Glicerina = 1.2 % en peso

Polivinilpirrolidona (UHMW) = 2.1 % en peso.

N-Metil-pirrolidona = 7.2 % en peso

Para este propósito, una composición fue preparada incluyendo 35.0 por ciento en peso Udel polisulfona, cerca de 43.2 por ciento en peso de sulfolano anhídrido, cerca de 11.0 por ciento en peso de polietileno glicol, cerca de 1.2 por ciento en peso de glicerina. 7.2 por ciento en peso de NMP, y cerca de 2.1 % UHMW polivinilpirrolidona. La composición fue compuesta en un extrusor de tornillos gemelos co-rotantes a cerca de 160 °C y luego extruída a través de un hilador de fibra hueca de 16 huecos acerca de 145 °C. El extruído fue apagado en aire a cerca de 18 °C por 30 segundos. La membrana de fibra hueca resultante fue enrollada sobre un núcleo a cerca de 200 pies por minuto, después pasada a través de un baño de agua a 37 °C por un periodo de cerca de 10 segundos.

La fibra hueca fue luego desenrollada del núcleo a cerca de 60 pies/minuto y pasada a través de un baño de agua a 40 °C por 150 segundos. La fibra fue replastificada por 30 segundos en un baño de solución acuosa de glicerol a cerca del 40 por ciento, la temperatura del baño fue cerca de 38 °C. Después de remover la fibra del baño de solución acuosa de glicerina, el exceso de líquido fue removido de la fibra usando un cuchillo de aire operando a una presión de cerca de 12 psig. La fibra hueca fue luego secada en un horno de convección a cerca de 70 °C por 200 segundos y enrollada sobre un núcleo a cerca de 60 pies/minuto.

La fibra obtenida muestra una estructura simétrica como se ilustra en las Figuras 6 y 7. Las dimensiones de la fibra y su desempeño funcional es dado en las Tablas I y II, abajo. Los resultados de las plaquetas in-vitro ensayadas con sangre de bovino son mostradas en la Figura 9. No hubo caída en las plaquetas después de 3 horas de recirculación.

Los datos en la Figura 9 y en la Tabla II sugieren que el usos de pequeñas cantidades de polímero hidrofílico UHMW, polivinilpirrolidona en la formulación resulto en una fibra de polisulfona no trombogenetica adecuada para la aplicación en diálisis.

Tabla I: Especificaciones y Desempeño Funcional del la Fibra de Polisulfona

Fibra de Polisulfona	Fibra ID micrones	Pared Fibra micrones	Permeabilidad agua ml/h/m2/mmHg	Resistencia a Rotura g/cm2
Fibra A	197	20	44	550,000
Fibra B	192	25	23	441,000
Fibra C	184	21	38	430,000
Fibra D	189	22	50	324,000
Fresenius F60B	199	42	35	85,000

Tabla II: Desempeño In –Vitro

Polisulfona	Superficie (m2)	Limpieza de Solute, ml/min						
		Urea	Creatinina	Fosfato	B12	Cyt-C	Kuf	Alb S.C
Fibra A	1.9	231	204	182	102	43	22	0.01
Fibra B	1.6	236	203	186	107	45	7.8	0.01
Fibra C	2.6	275	251	240	191	115	14.6	0.02

Debe entenderse que varios cambios y modificaciones a las incorporaciones preferidas descritas aquí serán evidentes para aquellos experimentados en el arte. Tales cambios y modificaciones pueden se realizadas sin apartarse del espíritu y alcance de la presente invención y sin disminuir las ventajas pretendidas. Es en consecuencia pretendido que tales cambios y modificaciones sean cubiertas por las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

La invención es reivindicada como sigue:

1. Una membrana de polisulfona semipermeable, la membrana de polisulfona semipermeable comprende un mezcla de: un polímero hidrofílico de peso molecular ultra alto, un compuesto de polisulfona y un solvente para el compuesto de polisulfona, y la membrana de polisulfona semipermeable tiene una estructura homogénea tal que la membrana semipermeable de polisulfona tiene sustancialmente una estructura uniforme.
2. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 1, donde el polímero hidrofílico de peso molecular ultra alto es polivinilpirrolidona.
3. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 1, donde el compuesto de polisulfona es seleccionado de un grupo consistente de bisfenol A polisulfona, polieter polisulfona, polifenil polisulfona y mezclas de ellos.
4. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 1, donde el polímero hidrofílico de peso molecular ultra alto tiene un peso molecular de aproximadamente 1,000,000 a cerca de 1,500,000 daltons.
5. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 1, incluyendo al menos 30 % en peso de compuesto de polisulfona.
6. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 1, incluyendo n-metil-pirrolidona.
7. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 1, incluyendo glicerina.
8. Una membrana de polisulfona semipermeable definida por una composición incluyendo una mezcla de un compuesto de polisulfona, un polímero hidrofílico de peso molecular ultra alto, un solvente para el compuesto de polisulfona, y un no-solvente para el compuesto de polisulfona, y la membrana de polisulfona semipermeable tiene una estructura homogénea de tal manera que la membrana de polisulfona semipermeable tiene una estructura sustancialmente uniforme.

9. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 8, donde el no-solvente es seleccionado de un grupo consistente de 1,1-dietilurea; 1,3-dietilurea; dinitrotolueno; 1,2-etano diamina; difenilamina; toluenodiamina; o-ácido toluico; m-ácido toluico; tolueno-3,4-diamina; dibutil ftalato; piperidina; decalina; ciclohexano; ciclohexeno; clorociclohexano; solvente "celosolve"; n,n-dimetilbenzilamina; parafina; aceite mineral; cera mineral; tallow amina, trietanol amina; lauril metacrilato; ácido esteárico, di(etileno glicol); tri(etileno glicol); etileno glicol; poli etileno glicol; tetra (etileno glicol); glicerina; dietil adipato; d-sorbitol; estannano clorotrifénil; resorcinol; 2-metil-8-quinolinol; quinaldina; 4-fenilpiridina; ácido fosforiotioico, o,o-dietil o-(p-nitrofenil) éster; N,N-dimetil-p-fenileno diamina; 2,6-dimetoxifenol; 4-allyl-2-metoxifenol; fenantridina; 2-naftilamina; 1-naftilamina; 1-naftol; 2-naftalenotiol; 1-bomonaftaleno, ácido levulinico; fenil pirrol-2-yl ketona; fenil 4-piridil ketona; ácido isotiocianico, m-nitrofenil éster; 2-metil-1H-indole; 4-metil imidazola; imidazola; 1,7-heptanediol; 9H-fluoren-9-uno; ferroceno; 2,2',2"-nitrilotrietanol; 2,2'-iminodietanol; dibenzofuran; ácido ciclohexanoacetico; cianamida; coumarina; 2, 2'-bipiridina; ácido benzoico; ácido bencenopropionico; o-dinitrobenceno; 9-metil-9-azabicyclo(3.3.1)nonan-3-uno; clorodifenilarsina; bromuro de antimonio; p-anisidina; o-anisaldehida; adiponitrilo; p-amino acetofenona; monoacetin; diacetin; triacetin; pentoxano; 4-benzoilbifenil; metil oleato; trietilfosfato; butirolactona; terfenil; tetradecanol; policlorinatado bifenil ("Aroclor 1242"); ácido mirístico; ácido metacrilico; éster dodecil; ácido isocianico; metilenodi-p-fenileno éster; 2-((2-hexiloxi)etoxi) etanol; 4-nitro bifenil; benzil eter; cloruro de bencenosulfonil; 2,4-diisocianato-1-1-metil benceno; ácido adipico; dietil éster; 2'-nitro-acetofenona; 1'-acetonaftona; tetradecanona; (diclorofenil)triclorsilano; diclorodifenil silano; ácido fosforotioico; o,o-dietil o-(p-nitrofenil) éster; ácido fosfórico, tri-o-tolil éster; ácido fosfórico, trifenil éster; ácido fosfórico, tributil éster; dicloruro de fenil fosforoso; p-nitrofenol; ácido isocianico, metil-m-fenileno éster; 2,2'-iminodietanol; N-(2-aminoetil)-N'-(2-((2-aminoetil)amino)etil) 1,2

etanodiamina; 2,6-di-tert-butil p-cresol; cloro bifenil; 4-bifenilamina; bencil éter; cloruro de benzenosulfonil; 1,2-(metilenodioxi)-4-propenil benceno; 2,4-diisocianato-1-metil benceno; clorodinitro benceno (isómeros mezclados); hexahidro 2H-azepina-2-uno; 4,4'-metilenodianilina; 1'-acetonaftona; ácido acético mercapto , acetanilida, glicerol y mezclas de ellos.

10. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 8, donde el polímero hidrofílico de peso molecular ultra alto es polivinilpirrolidona.
11. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 8, donde el compuesto de polisulfona es seleccionado de un grupo consistente de bisfenol A polisulfona, poliéter polisulfona, polifenil polisulfona y mezclas de ellos.
12. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 8, donde el polímero hidrofílico de peso molecular ultra alto tiene un peso molecular de aproximadamente 1,000,000 a cerca de 1,500,000 daltons
13. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 8, incluyendo al menos 30 % en peso de compuesto de polisulfona.
14. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 8, incluyendo menos del 3 por ciento en peso del polímero hidrofílico de peso molecular ultra alto.
15. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 8, donde el solvente es seleccionado de un grupo consistente de sulfona de tetrametileno, sulfolano de 3-metil, benzofenona, n,n-dimetilacetamida; 2-pirrolidona, 3-metilsulfolano; piridina, tiofeno; o-diclorobenceno; 1-cloronaftaleno; salicilato de metil; anisola; o-nitroanisola; difenil éter, metano de difenoxi, acetofenona; p-metoxifenil-2-etanol; 2-piperidina; antipirina; δ-valerolactamo, dietil ftalato, difenil sulfona, difenil sulfoxido, ácido ftálico, éster de dioctil; ácido ftálico, dimetil éster; ácido phtálico, dietil éster; ácido phtálico, dibutil éster; ácido ftálico, bis(2-etilhexil) éster; ácido ftálico; bencil butil éster; y fenil sulfida. Solventes especialmente preferidos útiles en la invención incluyen, pero no se limitan, a sulfona de

tetrametileno ("sulfolano"), antipirina, δ -valerolactamo, dieta ftalato y mezclas de ellos.

16. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 8, donde el polímero hidrofílico es polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular de aproximadamente 1,000,000 a cerca de 1,500,000 daltons
17. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 8, que contiene n-metil-pirrolidona.
18. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 8, que contiene glicerina.
19. Una membrana semipermeable de polisulfona que tiene sustancialmente una estructura uniforme a través del espesor de la membrana, la membrana semipermeable de polisulfona es construida de una mezcla de un compuesto de polisulfona, polivinilpirrolidona de peso molecular ultra alto, un solvente para el compuesto de polisulfona, y un no solvente para el compuesto de polisulfona.
20. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 19, incluyendo n-metil-pirrolidona.
21. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 19, donde el no-solvente es seleccionado de un grupo consistente de 1,1-dietilurea; 1,3-dietilurea; dinitrotolueno; 1,2-etano diamina; difenilamina; toluenodiamina; o-ácido toluico; m-ácido toluico; tolueno-3,4-diamina; dibutil ftalato; piperidina; decalina; ciclohexano; ciclohexeno; clorociclohexano; solvente "celosolve"; n,n-dimetilbenzilamina; parafina; aceite mineral; cera mineral; tallow amina, trietanol amina; lauril metacrilato; ácido esteárico, di(etileno glicol); tri(etileno glicol); etileno glicol; poli etileno glicol; tetra (etileno glicol); glicerina; dietil adipato; d-sorbitol; estannano clorotrifetil; resorcinol; 2-metil-8-quinolinol; quinaldina; 4-fenilpiridina; ácido fosforiotioico, o,o-dietil o-(p-nitrofenil) éster; N,N-dimetil-p-fenileno diamina; 2,6-dimetoxifenol; 4-allyl-2-metoxifenol; fenantridina; 2-naftilamina; 1-naftilamina; 1-naftol; 2-naftalenotiol; 1-bomonaftaleno, ácido levulinico; fenil pirrol-2-yl ketona; fenil 4-piridil ketona; ácido isotiocianico, m-

nitrofenil éster; 2-metil-1H-indole; 4-metil imidazola; imidazola; 1,7-heptanediol; 9H-fluoren-9-uno; ferroceno; 2,2',2"-nitrilotrietanol; 2,2'-iminodietanol; dibenzofuran; ácido ciclohexanoacético; cianamida; coumarina; 2, 2'-bipiridina; ácido benzoico; ácido bencenopropionico; o-dinitrobenceno; 9-metil-9-azabicyclo(3.3.1)nonan-3-uno; clorodifenilarsina; bromuro de antimonio; p-anisidina; o-anisaldehida; adiponitrilo; p-amino acetofenona; monoacetin; diacétin; triacetin; pentoxano; 4-benzoilbifenil; metil oleato; trietilfosfato; butirolactona; terfenil; tetradecanol; policlorinatado bifenil ("Aroclor 1242"); ácido mirístico; ácido metacrílico; éster dodecil; ácido isocianico; metilenodi-p-fenileno éster; 2-((2-hexiloxi)etoxi) etanol; 4-nitro bifenil; benzil eter; cloruro de benzenosulfonil; 2,4-diisocianato-1-1-metil benceno; ácido adipico; dietil éster; 2'-nitro-acetofenona; 1'-acetonaftona; tetradecanona; (diclorofenil)triclorosilano; diclorodifenil silano; ácido fosforotioico; o,o-dietil o-(p-nitrofenil) éster; ácido fosfórico, tri-o-tolil éster; ácido fosfórico, trifenil éster; ácido fosfórico, tributil éster; dicloruro de fenil fosforoso; p-nitrofenol; ácido isocianico, metil-m-fenileno éster; 2,2'-iminodietanol; N-(2-aminoetil)-N'-(2-((2-aminoetil)amino)etil) 1,2 etanodiamina; 2,6-di-tert-butil p-cresol; cloro bifenil; 4-bifenilamina; bencil eter; cloruro de benzenosulfonil; 1,2-(metilenodioxi)-4-propenil benceno; 2,4-diisocianato-1-metil benceno: clorodinitro benceno (isomeros mezclados); hexahidro 2H-azepina-2-uno; 4,4'-metilenodianilina; 1'-acetonaftona; ácido acético mercapto , acetanilida.glicerol y mezclas de ellos.

22. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 19, incluyendo n-metil-pirrolidona.
23. La membrana de polisulfona semipermeable de la reivindicación 19, incluyendo glicerina.
24. Un proceso de hilado fundido para hacer las membranas semipermeables de polisulfona, el proceso comprende los pasos de:
 - (a) preparar un compuesto incluyendo un compuesto de polisulfona, un solvente para el compuesto de polisulfona, un polímero hidrofílico de peso molecular

- ultra alto y un no-solvente para el compuesto de polisulfona, el solvente y el no-solvente están presentes en la composición en una relación suficiente para formar una membrana semipermeable útil para los procesos de separación de líquidos;
- (b) calentar el compuesto a la temperatura en la cual el compuesto es un líquido homeogeneo
- (c) extruir el liquido homogéneo para formar un extruido; y
- (d) apagado térmico del extruido para causar una separación de fase y en consecuencia formar la membrana semipermeable.
25. El proceso de la reivindicación 24, donde el solvente es seleccionado de un grupo consistente de sulfona de tetrametileno, sulfolano de 3-metil, benzofenona, n,n-dimetilacetamida; 2-pirrolidona, 3-metilsulfolano; piridina, tiofeno; o-diclorobenceno; 1-cloronaftaleno; salicilato de metil; anisola; o-nitroanisola; difenil éter; metano de difenoxi, acetofenona; p-metoxifenil-2-etanol; 2-piperidina; antipirina; δ-valerolactamo, dietil ftalato, difenil sulfona, difenil sulfoxido, ácido ftalico, éster de dioctil; ácido ftalico, dimetil éster; ácido ftalico, dietil éster; ácido phtalico, dibutil éster; ácido ftalico, bis(2-etilhexil) éster; ácido ftalico; bencil butil éster; fenil sulfita y mezclas de ellos.
26. El proceso de la reivindicación 24, donde el paso de apagado del extruido comprende el pasar el extruido a través de la zona de apagado, la zona de apagado comprende un fluido seleccionado de un grupo consistente de aire, agua, glicerol, sulfona de tetrametileno y mezclas de ellos.
27. El proceso de la reivindicación 24 comprendiendo además el paso de extraer la membrana impermeable.
28. El proceso de la reivindicación 24 comprendiendo además el paso de almacenar la membrana semipermeable en un líquido por un periodo de 4 horas a cerca de 15 días.
29. El proceso de la reivindicación 24 comprendiendo además el paso de pasar la membrana semipermeable a través de un baño de lavado.

30. El proceso de la reivindicación 29, donde el baño de lavado incluye un no-solvente para el compuesto de polisulfona.
31. El proceso de la reivindicación 29, donde el baño de lavado incluye agua.
32. El proceso de la reivindicación 24 comprendiendo además el paso de pasar la membrana semipermeable a través de un baño de enjuague.
33. El proceso de la reivindicación 32, donde el baño enjuague incluye agua.
34. El proceso de la reivindicación 32 comprendiendo además el paso de pasar la membrana semipermeable a través de un baño de replastificación.
35. El proceso de la reivindicación 34, donde el baño de replastificación incluye una solución acuosa de glicerol.
36. El proceso de la reivindicación 35, la solución acuosa de glicerol comprende menos del 50 por ciento de glicerol en peso.
37. El proceso de la reivindicación 34 comprendiendo además el paso de secar la membrana semipermeable.
38. El proceso de la reivindicación 37 donde la membrana semipermeable es secada en un horno.
39. Un proceso de hilado fundido para hacer una membrana de polisulfona semipermeable util para procesos de separación de líquidos por membrana, el proceso comprende los pasos de:
 - (a) preparar un compuesto incluyendo un compuesto de polisulfona, un solvente para el compuesto de polisulfona, polivinilpirrolidona de peso molecular ultra alto y un no-solvente para el compuesto de polisulfona, donde el solvente y el no-solvente están presentes en la composición en una relación suficiente para formar una membrana semipermeable útil para los procesos de separación de líquidos;
 - (b) calentar el compuesto a la temperatura en la cual el compuesto es un líquido homogéneo
 - (c) forzar el líquido homogéneo a través de un troquel de hilado para producir una hebra sólido;

12
13

- (d) apagado térmico del líquido homogéneo para producir las hebras;
- (e) convertir las hebras en pelotitas de un tamaño fácilmente alimentable en un extrusor,
- (f) volver a fundir las partículas para formar un líquido; y
- (g) extruir el líquido para formar un extruido y apagar térmicamente el extraído para causar una separación de fase y formar la membrana semipermeable.
40. El proceso de la reivindicación 39 donde el solvente es seleccionado de un grupo consistente de sulfona de tetrametileno, sulfolano de 3-metil, benzofenona, n,n-dimetilacetamida; 2-pirrolidona, 3-metilsulfolano; piridina, tiofeno; o-diclorobenceno; 1-cloronaftaleno; salicilato de metil; anisola; o-nitroanisola; difenil éter; metano de difenoxi, acetofenona; p-metoxifenil-2-etanol; 2-piperidina; antipirina; δ-valerolactamo, dietil ftalato, difenil sulfona, difenil sulfoxido, ácido ftalico, éster de dioctil; ácido ftalico, dimetil éster; ácido phtalico, dietil éster; ácido phtalico, dibutil éster; ácido ftalico, bis(2-etilhexil) éster; ácido ftalico; bencil butil éster; fenil sulfita y mezclas de ellos.
41. El proceso de la reivindicación 39 donde el no-solvente es seleccionado de un grupo consistente de 1,1-dietilurea; 1,3-dietilurea; dinitrotolueno; 1,2-etano diamina; difenilamina; toluenodiamina; o-ácido toluico; m-ácido toluico; tolueno-3,4-diamina; dibutil ftalato; piperidina; decalina; ciclohexano; ciclohexeno; clorociclohexano; solvente "celosolve"; n,n-dimetilbenzilamina; parafina; aceite mineral; cera mineral; tallow amina, trietanol amina; lauril metacrilato; ácido esteárico, di(etileno glicol); tri(etileno glicol); etileno glicol; poli etileno glicol; tetra (etileno glicol); glicerina; dietil adipato; d-sorbitol; estannano clorotrifetil; resorcinol; 2-metil-8-quinolinol; quinaldina; 4-fenilpiridina; ácido fosforiotioico, o,o-dietil o-(p-nitrofenil) éster; N,N-dimetil-p-fenileno diamina; 2,6-dimetoxifenol; 4-allyl-2-metoxifenol; fenantridina; 2-naftilamina; 1-naftilamina; 1-naftol; 2-naftalenotiol; 1-bomonaftaleno, ácido levulinico; fenil pirrol-2-yl ketona; fenil 4-piridil ketona; ácido isotiocianico, m-nitrofenil éster; 2-metil-1H-indole; 4-metilimidazola; imidazola; 1,7-heptanediol; 9H-fluoren-9-uno; ferroceno; 2,2',2''-

nitritotrietanol; 2,2'-iminodietanol; dibenzofuran; ácido ciclohexanoacético; cianamida; coumarina; 2, 2'-bipiridina; ácido benzoico; ácido bencenopropionico; o-dinitrobenceno; 9-metil-9-azabicyclo(3.3.1)nonan-3-uno; clorodifenilarsina; bromuro de antimonio; p-anisidina; o-anisaldehida; adiponitrilo; p-amino acetofenona; monoacetin; diacetin; triacetin; pentoxano; 4-benzoilbifenil; metil oleato; trietilfosfato; butirolactona; terfenil; tetradecanol; policlorinatado bifenil ("Aroclor 1242"); ácido mirístico; ácido metacrílico; éster dodecil; ácido isocianico; metilenodi-p-fenileno éster; 2-((2-hexiloxi)etoxi) etanol; 4-nitro bifenil; benzil eter; cloruro de benzenosulfonil; 2,4-diisocianato-1-metil benceno; ácido adipico; dietil éster; 2'-nitro-acetofenona; 1'-acetonaftona; tetradecanona; (diclorofenil)triclorsilano; diclorodifenil silano; ácido fosforotioico; o,o-dietil o-(p-nitrofenil) éster; ácido fosfórico, tri-o-tolil éster; ácido fosfórico, trifenil éster; ácido fosfórico, tributil éster; dicloruro de fenil fosforoso; p-nitrofenol; ácido isocianico, metil-m-fenileno éster; 2,2'-iminodietanol; N-(2-aminoetil)-N'-((2-aminoetil)amino)etil) 1,2 etanodiamina; 2,6-di-tert-butil p-cresol; cloro bifenil; 4-bifenilamina; bencil eter; cloruro de benzenosulfonil; 1,2-(metilenodioxi)-4-propenil benceno; 2,4-diisocianato-1-metil benceno: clorodinitro benceno (isómeros mezclados); hexahidro 2H-azepina-2-uno; 4,4'-metilenodianilina; 1'-acetonaftona; ácido acético mercapto, acetanilida, glicerol y mezclas de ellos.

42. La membrana semipermeable de polisulfona de la reivindicación 39, incluyendo al menos 30 por ciento en peso de compuesto de polisulfona.
43. La membrana semipermeable de polisulfona de la reivindicación 39, incluyendo n-metil-pirrolidona.
44. La membrana semipermeable de polisulfona de la reivindicación 39, incluyendo glicerina.
45. La membrana semipermeable de polisulfona de la reivindicación 39, incluyendo menos del 3 por ciento en peso de un polímero hidrofílico de peso molecular ultra alto.

FIG. 1

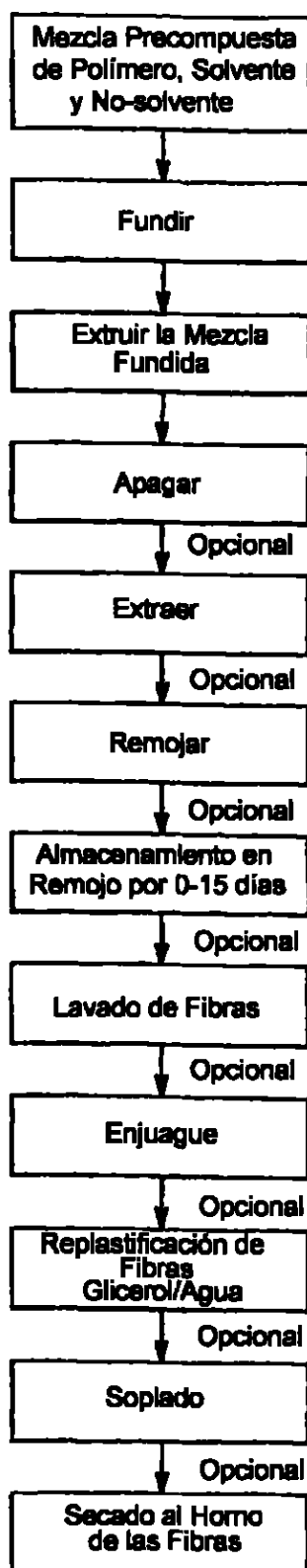
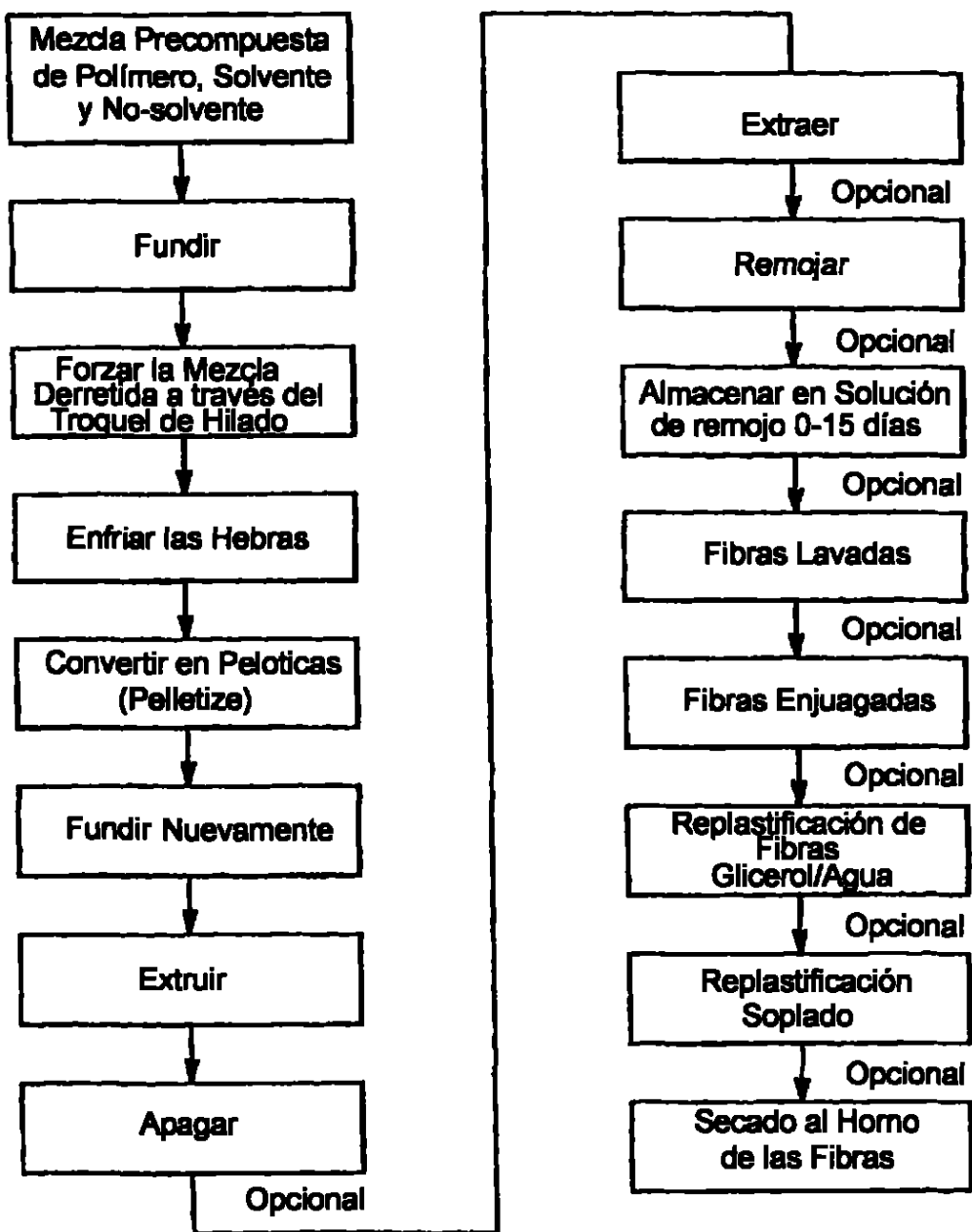
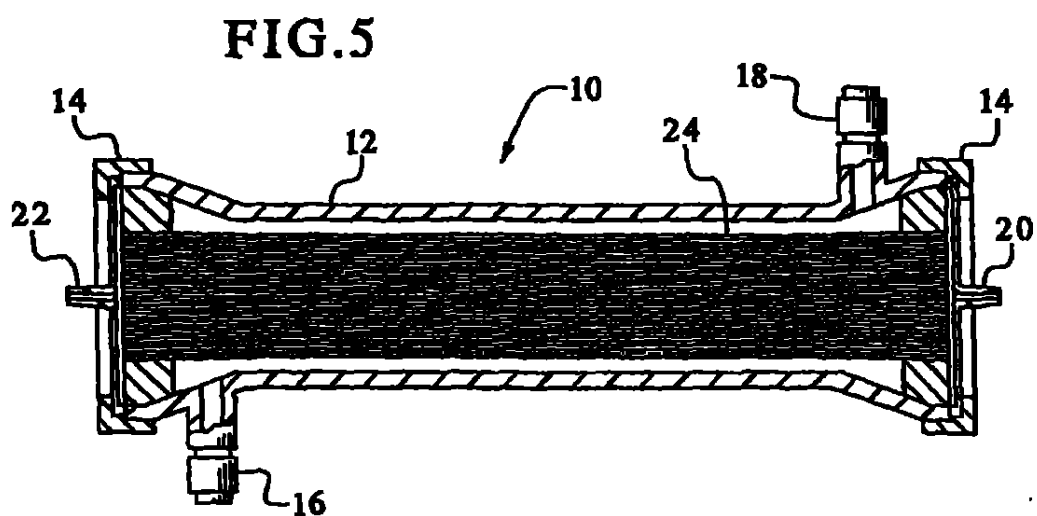
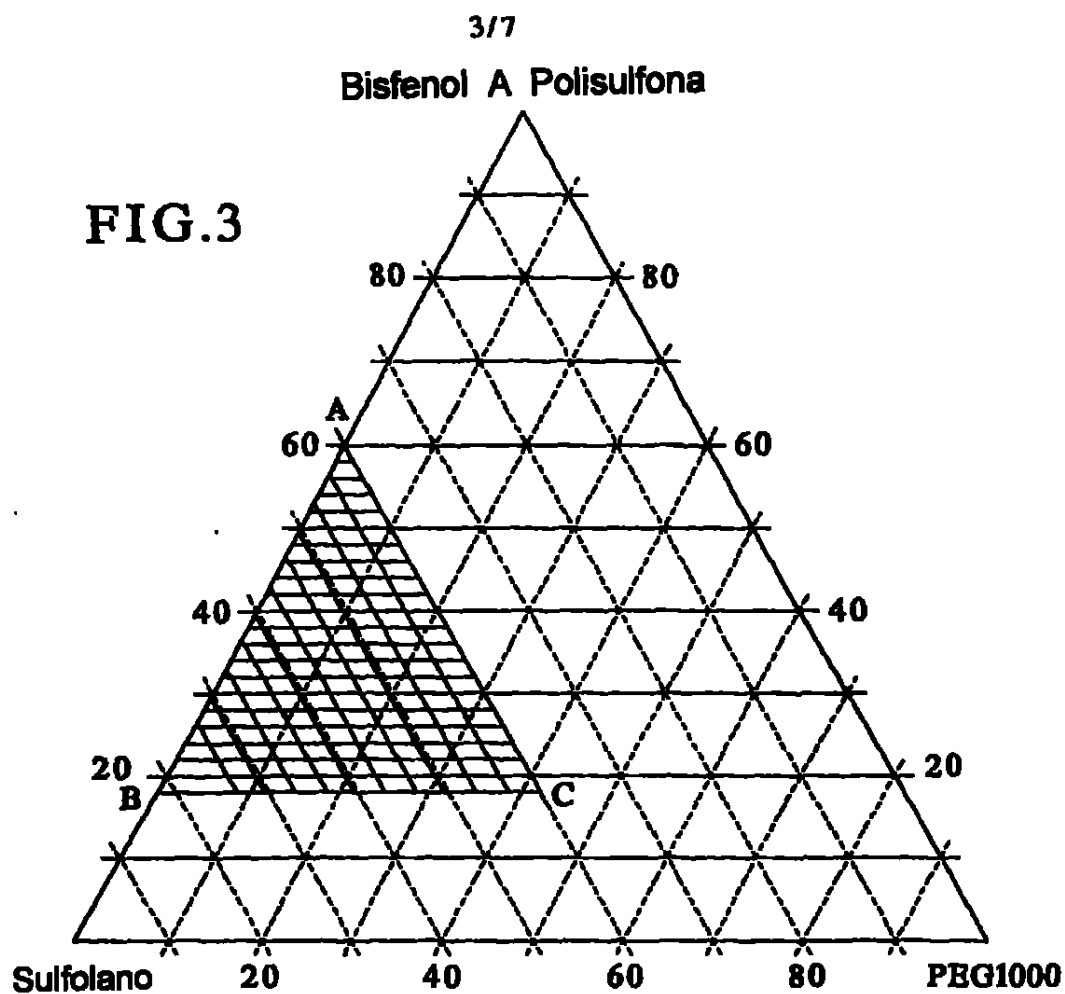


FIG. 2



46
117



HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

47
118

4/7

FIG.4



HOJA DE SUSTITUCION (REGLA 26)

FIG.6

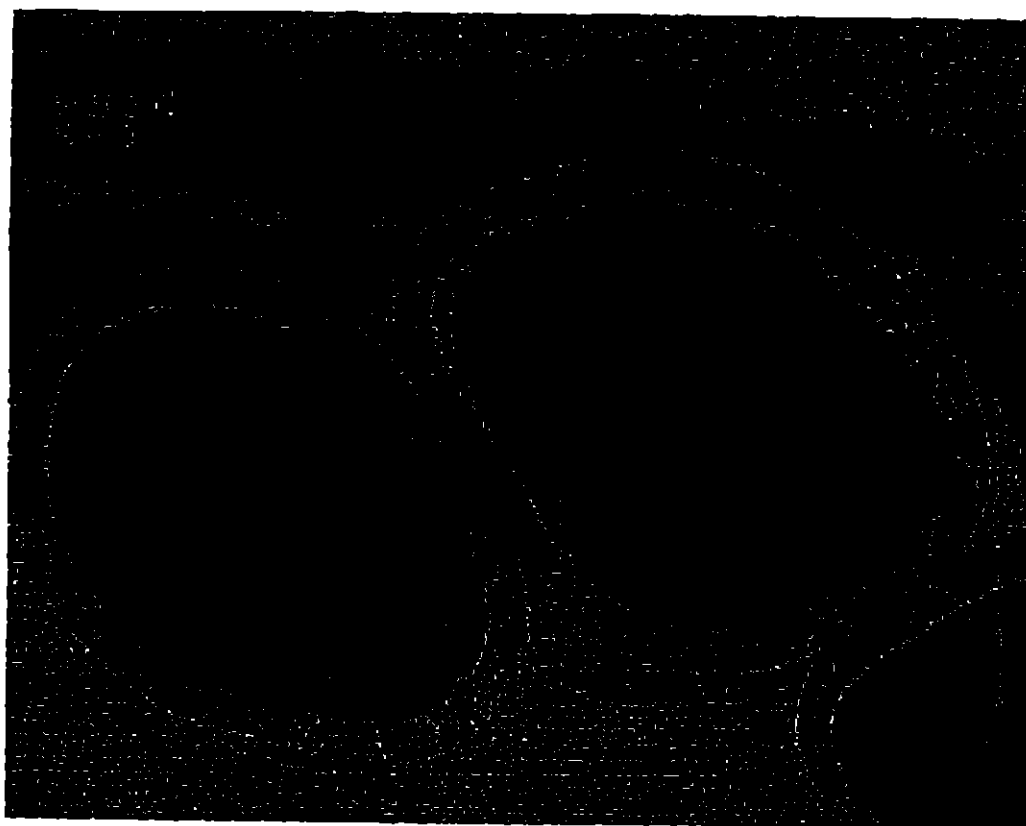


FIG.7

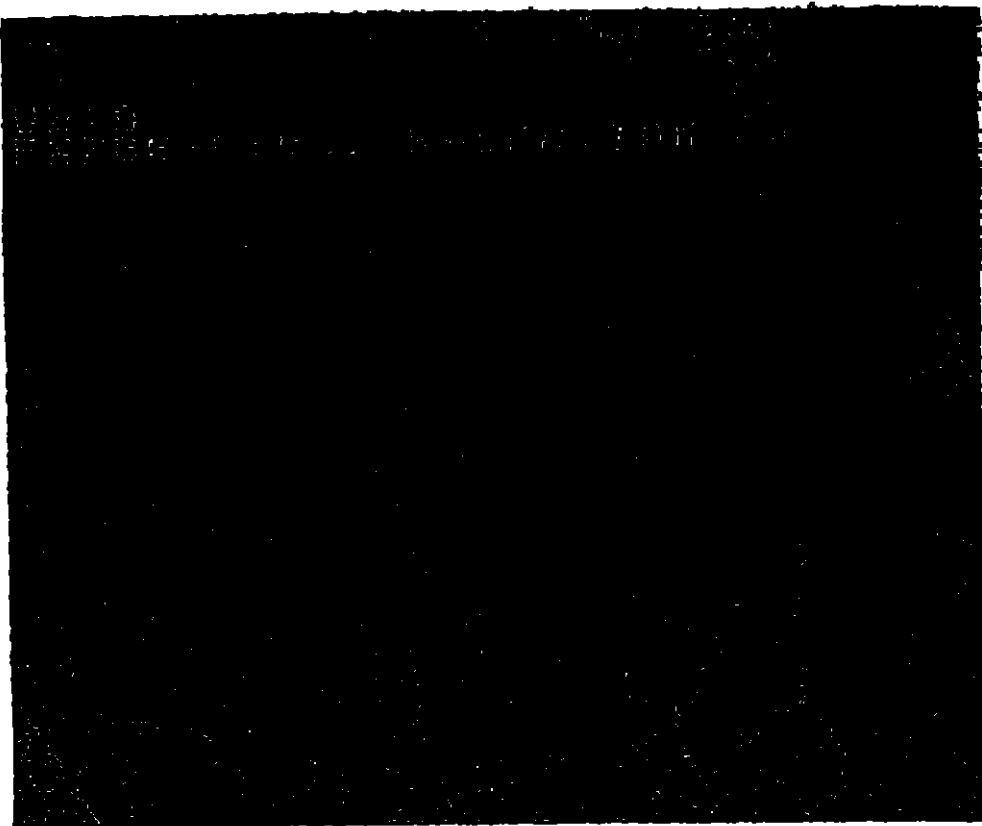


FIG. 8

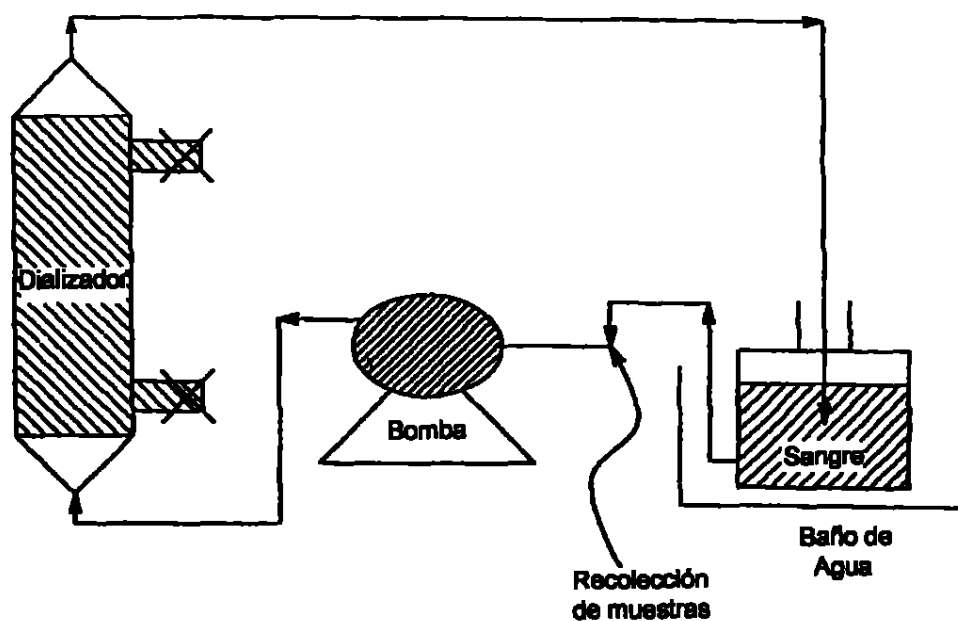
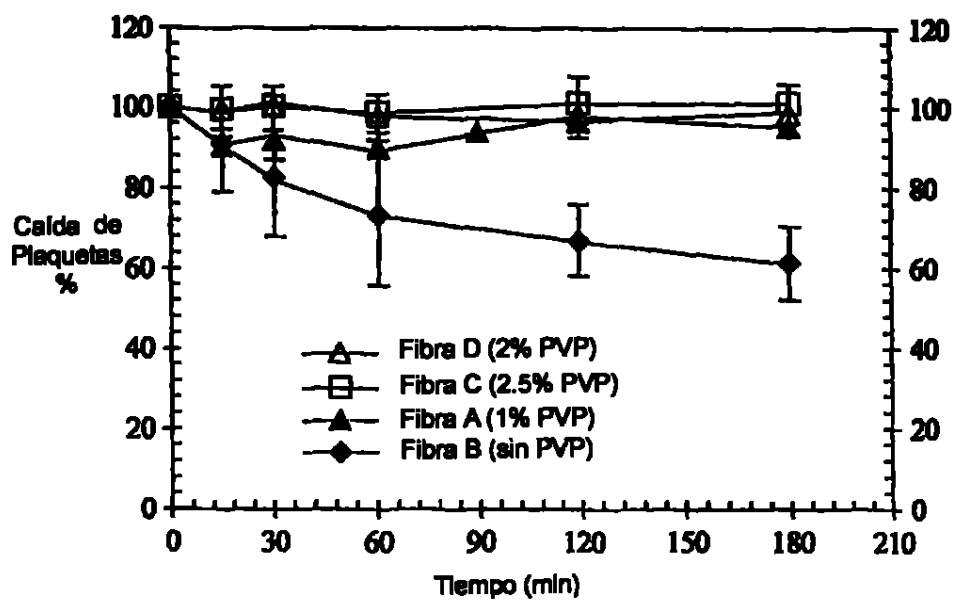


FIG. 9





FORMATO DE DIGITALIZACION

RELACION DE ANEXOS



**Royal
Technologies S.A.**

122

Expediente No		No de Folios
Item	05059509 No de unidades	✓
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:

Observaciones:	Arte final
----------------	------------

123

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 05059504 00000000 Folios: 123
Fecha (RAD): 2005-06-17 17:27:50
Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAL
CORRESPONDIA: AL-D DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 42.864
FECHA : JUNIO 14 DE 2005

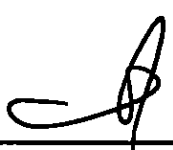
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PSD	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	40117913	14/06/2005	23,864,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REN°ISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Ob 13936-841-004-5

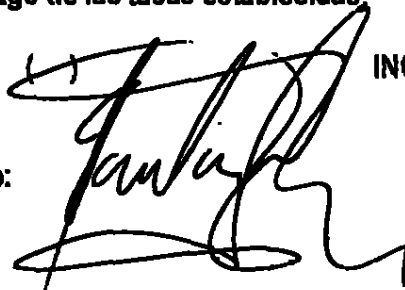
REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o folográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05077504 00000000 Folios: 123
Fecha (HH): 2005-06-17 17:27:30
Tramite : 011 PET-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTE
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá DC

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado
BAXTER INTERNATIONAL INC., & BAXTER HEALTHCARE S.A.

REFERENCIA:	Radicación No.	05-59504
	Solicitud Internacional	PCT/US2003/040499
	Fecha inicio fase nacional	18-12-2003
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	708
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

16 SET. 2005



ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202030