

M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Biotermékek izolálása

## DIALÍZIS

Készítette

Facskó Réka

Kiss Csaba

Pinczés Zsuzsanna

Rózsahegyi Alexandra

2018.11.16.

## DIALÍZIS REAKTORRENDSZEREK

A dialízis technikák a fermentációs táptalajból kis molekulatömegű komponensek eltávolítására használhatóak így nagyon hatékony és megbízható módja a nagyobb sejtsűrűség elérésének. A különböző mikroorganizmusok (Staphylococcus, Escherichia coli, Lactobacillusok) dializált sejtenyészeteiben a sejt sűrűség akár harmincszor magasabb, mint a többi fermentációs módszer esetében. Nincs szükség időigényes tápközeg optimalizálásra sem.

Több mikrobiális vagy emlős sejt kultúra tenyésztési folyamata jelentősen növelhető, ha a sejtnövekedést gátló metabolitokat eltávolítjuk a tápközegből. Emlős sejtkultúrákban a laktát és az ammónia a fő gátló metabolitok vagy más példa a Lactococcus lactis diacetyl termelése. Azonban a porózus membránon keresztül folyó hidraulikus áramlás a membránok eltömődését okozza különösen nagy sejtsűrűség esetén, vagy ha a táptalaj szérumot tartalmaz. A dialízis, azaz az oldott molekulák szétválasztása egyenlőtlen átvitel révén egy féligáteresztő membránon, koncentrációs gradiens alapján lehetővé teszi a kis molekulatömegű metabolitok folyamatos eltávolítását a sejtek közvetlen környezetéből, míg a sejtek és a nagy molekulatömegű termékek megmaradnak. Ez a technika nagyon megbízható, mivel a dialízis membránok hosszú folyamatidő után sem változtatják meg a permeabilitási tulajdonságukat.

A szuszpendált és immobilizált sejtek két különböző típusú dialízis reaktoránál két folyadék-tartály van csatlakoztatva egy külső dialízis modulon keresztül. A tenyésztőközeget és a dialízisközeget a dialízis modulon keresztül külső hurkokba pumpálják. A szuszpendált sejtek esetében fermentorként standard kevert bioreaktort alkalmazhatunk. Más reaktorok úgy vannak kialakítva, hogy azok kifejezetten immobilizált emlőssejtek tenyésztésére alkalmasak legyenek. A tenyésztő egység sugárirányú rögzített ágyas elemekből áll, és egy levegőztető egységhez, egy dialízis modulhoz és egy közepes tartályhoz kapcsolódik. A dialízis modul segítségével a tápanyagellátás és a termék visszanyerése szétválhat, és növelhető a termék koncentrációja. A kétedényes elrendezésnek vannak hátrányai. A komplex rendszer sterilizése problémás lehet. Mivel a fermentációs táptalajt a külső modulon keresztül kell szivattyúzni, a sejtek mechanikai stressznek lehetnek kitéve a szivattyúzási folyamat során és az oxigén is limitálódhat.

Alternatívaként inkább az egyszatornás dializált reaktorok javasoltak mind laboratóriumi, mind ipari alkalmazásra. Ez a membrán dialízis reaktor két kamrából (külső kamra 5 l, 1,2 liter belső kamra) áll, amelyet dialízis membrán választ el. A toxikus

metabolitok dialízis-membránon keresztül történő eltávolításánál a sejteket vagy mikroorganizmusokat a tenyésztő kamrában kis molekulatömegű szubsztrátumokkal látják el a dialízis membránon keresztül. A tenyésztő kamrát szakaszos üzemmódban vagy folyamatosan futtathatjuk, a dialízis kamrát ebben az esetben folyamatosan ömlesztjük el komplex tápközeggel. Ez a stratégia lehetővé teszi a magas sejtsűrűség elérését a tenyésztő kamrában, de a tápközeg, mint dializáló folyadék, nagy tápanyagvesztést eredményez. Mivel a membránon keresztüli szállítás arányos a koncentrációval, magas szubsztrátkoncentrációkat kell fenntartani a dialízis kamrában annak érdekében, hogy megfelelő tápanyagellátást biztosítsunk. Bizonyos eljárási feltételek különböző típusú membránt igényelnek. A legtöbb esetben a nem porózus Cuprophan membránt használják. A nem porózus és a porózus membránok közötti fő különbség a hidraulikus permeabilitás, vagyis a víz áteresztőképessége a transzmembrán nyomásváltozás miatt.

A dialízis-tenyésztetek első alkalmazása a membrán dialízis reaktorban egy extracelluláris lipáz *Staphylococcus carnosus* általi termelése volt. Az eljárás úgy lett kivitelezve, hogy a koncentrált szubsztrátumot a membránon keresztül táplálták; ez azért volt szükséges, hogy elkerüljék a lipáz megkötését a peptont és az élesztőkivonatot tartalmazó tápoldat komponenseivel való érintkezésen keresztül. Számos ipari alkalmazás létezik. Ezeket a reaktorokat használják vakcina előállításához illetve monoklonális antitestek gyártására 100 l-ig terjedő dialízis reaktorokat használnak. Előnye, hogy a nagyon nagy sejtsűrűségnek köszönhetően a szükséges reaktor térfogata lényegesen kisebb lehet, mint a batch vagy fed-batch rendszerek esetében. [1]

## DIALÍZIS MEMBRÁN FEJLESZTÉSE

Kezdetben a hemodialízis célja a kis molekulájú, vízoldható toxinok (pl. karbamid) szervezetből való eltávolítása volt. Azonban hiába javult a karbamid eltávolítása, a hemodialízissel járó eredmények gyengék voltak. Sőt összemérhetőek voltak a peritoneális dialízis eredményeivel, ahol membránként a hashártya szolgál és a vér karbamid koncentrációja magasabb. A megfigyelések alapján arra következtettek, hogy az eredménytelenség oka, hogy egyéb közepes molekulású toxinok is jelen vannak a vérben, és a membrán ezeket nem szűri ki. A következtetés alapja, hogy a hashártya oldott anyag permeabilitása nagyobb, mint az ekkor használt dialízis membránoké. Ezen hipotézist támasztotta alá a 11,8 kDa molekulású  $\beta$ 2-mikroglobulin fehérje azonosítása, ami hosszú

távú hemodialízis során a szervezetben felhalmozódik, és súlyos ízületi betegségeket okoz. Ez már kellő bizonyíték magasabb molekula tömegű urémiás toxinokra.

### Membránok teljesítmény jellemzése

Hagyományosan a jelenlegi dialízis membránokat két fő csoportra osztják, az alacsony fluxusú és nagy fluxusú membránokra;  $\beta_2$  mikroglobulin clearance<sup>1</sup> és szűrési együttható alapján. Az újabb membránokat már különböző fogalmakkal jellemzik, mint közepes és magas vágás, fehérje szivárgás, szuperfluxus és szuper-nagy fluxus.

Cél, hogy hemodialízishez olyan membránok előállítása amelyek permeabilitása és molekulaméret profilja a natív veséhez közelítő. Ehhez a jelenlegi membránok permeabilitás növelése szükséges úgy, hogy közben a jótékony fehérjéket (különös tekintettel az albuminra) ne veszítsük el a szervezetből. Az így létrehozott membránokat, mivel a közép molekula méretű (500-5000 Da) urémiás toxinok fokozott eltávolítása volt a cél, eszerint is soroljuk be:

- Standard nagy fluxusú membránok
- Kiterjesztett tartományú membránok  
Képesek a nagyobb molekulatömegű közép molekulák eltávolítására, klinikailag elhanyagolható mennyiségű albumin elvesztése mellett.
- Fehérjét szivárogtató membránok  
Képesek eltávolítani a nagyobb molekulatömegű közép molekulák kiterjesztett tartományát, de jelentős albumin veszteség mellett.

A fejlesztések során, az elkészíteni kívánt membrán tulajdonságainak meghatározásához a glomeruláris szűrőfelület (GFB) szolgált alapul. Ez a szervezetben lévő glomerulus membrán sajátosságaira alapul, ami a vese elsődleges szűrő rétege. Szűrési profiljának reprodukálása a cél, tehát a toxinok hatékony eltávolítása, de az esszenciális nagy fehérjék megtartása. A GFB-t egyenletes méretű pórusok jellemzik, de az oldott anyagokkal elektrosztatikus kölcsönhatásai is vannak. A tervezési célok azonban, csak a szabályos alakú és egységes pórusméretű membránokra terjedtek ki.

A korábbi eljárások eredményeképp véletlenszerű pórusszerkezetű és nagy pórusméret eloszlású membránok gyártása volt lehetséges. Ekkor a nagy molekula tömegű, szervezet számára fontos oldott anyagok visszatartása nem volt megfelelő. Ezért az eltávolítani kívánt

---

<sup>1</sup> Clearance: az a plazmamennyiség melyet a vese időegység alatt egy adott anyagtól teljesen megtisztít (ez egy anyagra jellemző virtuális plazmamennyiség)

célmolekula méreténél kisebb pórusméretű membránokat hoztak létre, így legalább az esszenciális fehérjéket sikerült megtartani, de a toxinok eltávolítása nem volt megfelelő.

A membrányártási technológiák feldőlésével sikerült a pórusméretek egységességét növelni a membránban, így olyan abszolút pórusméretet tudtak létrehozni ahol a fehérjék szivárgása nem jelentős. Az elérni kívánt szűrési profilon túl, törekedtek az üreges szálak átmérőjének és falvastagságának csökkentésére, hogy csökkentsék a diffúziós útvonalat és maximalizálják a diffúzió oldott anyag transzportját. Mivel a nagy molekuláknak alacsony diffúziós koefficiensük van, ezért a membrán falon keresztüli konvektív transzportra van szükség a hatékony eltávolításukhoz.

A membránfejlesztése alapvető célja változatlan maradt: az urémiás toxinok hatékonyabb eltávolítása a dialízis során. A nanotechnológia fejlődése elősegítheti a szelektívebb membránok előállítását. [2]

## PORÓZUS DIFFÚZIÓS MEMBRÁN KIALAKÍTÁSA SAVVISSZANYERÉS CÉLJÁBÓL, AVAGY EGY MEMBRÁN MÓDOSÍTÁSI TECHNIKA LEÍRÁSA

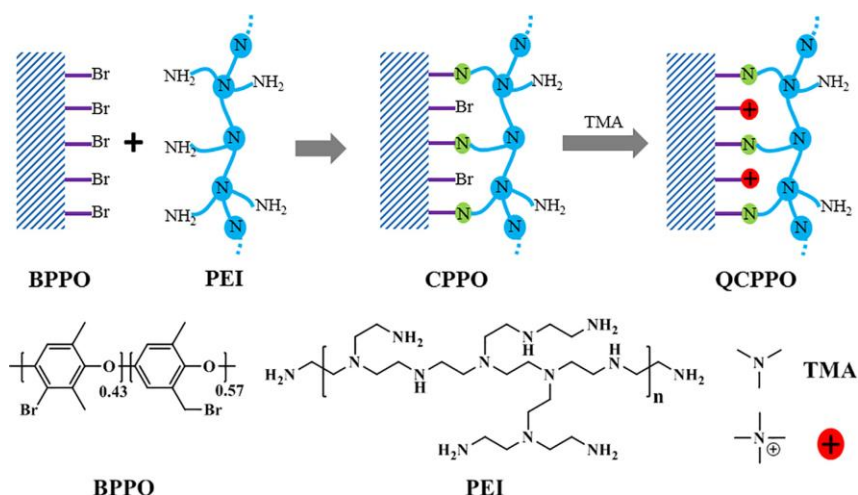
### Bevezetés:

Nagy mennyiségű savas tulajdonságú maradék oldat keletkezik ipari termelés során, amik környezetbe kerülve károsíthatják azt, illetve gazdasági veszteséget is eredményez. Diffúziós dialízis alkalmazása egy kedvező megoldás lehet visszanyerni ezekből az szerves, vagy szervetlen savakat. Dialízis egyedi előnyei a környezetbarát megoldás, és az alacsony energiaigény. Ehhez anion cserélő membránokat (AEM) alkalmaznak, ahol a hajtóerő a koncentrációkülönbség, és a nagyobb koncentrációjú hely felől haladnak a kisebb felé a molekulák. Ezek miatt elég a folyamat üzemeltetéséhez az oldatot áramoltatni, lecseréltetni. Fontos tényező, hogy a membrán hőstabil és saválló legyen, és a rendszernek magas sav dialízis koefficiense legyen, hogy a folyamatot megfelelően lépték növelni lehessen. Manapság AEM-ként DM-ket (dense membrane) (pórusokat nem tartalmazó) alkalmaznak sav visszanyerésre. Ezek kompakt mikrostrukturával rendelkeznek, és vékonyak, amik meg tudják akadályozni az iontranszportot a membránon keresztül. Sok módszert, és módosítást kipróbáltak, hogy növelni tudják a proton permeabilitást, de ez még mindig egy nehéz feladat. A kutatás során egy porózus szerkezettel rendelkező aszimmetrikus membránnal próbáltak meg magasabb proton permeabilitást elérni, ami még tovább lehet növelni a membrán vastagságának csökkentésével. Az ultraszűrő membránok asszimmetrikusak, nagyon vékonyak,

és nanopórusokkal rendelkeznek. Figyelembe véve a porozitását és a vékonyságát, nagy potenciál van arra, hogy ezeket módosítva például keresztkötésekkel, létre lehet hozni egy nagyon jól működő dialízis membránt. Ultraszűrő membránban keresztkötéseket hoztak létre vízdékony polietiléniminnel (PEI). Különösen jó eredményt értek el bromozott poli(fenilén-oxid) (BPPO) használatával, amivel még keresztkötéseket hoztak létre PEI-vel. A membrán tulajdonságai, illetve a protonáteresztőképessége is javult. A membránt vizsgálták többféle módszerrel.

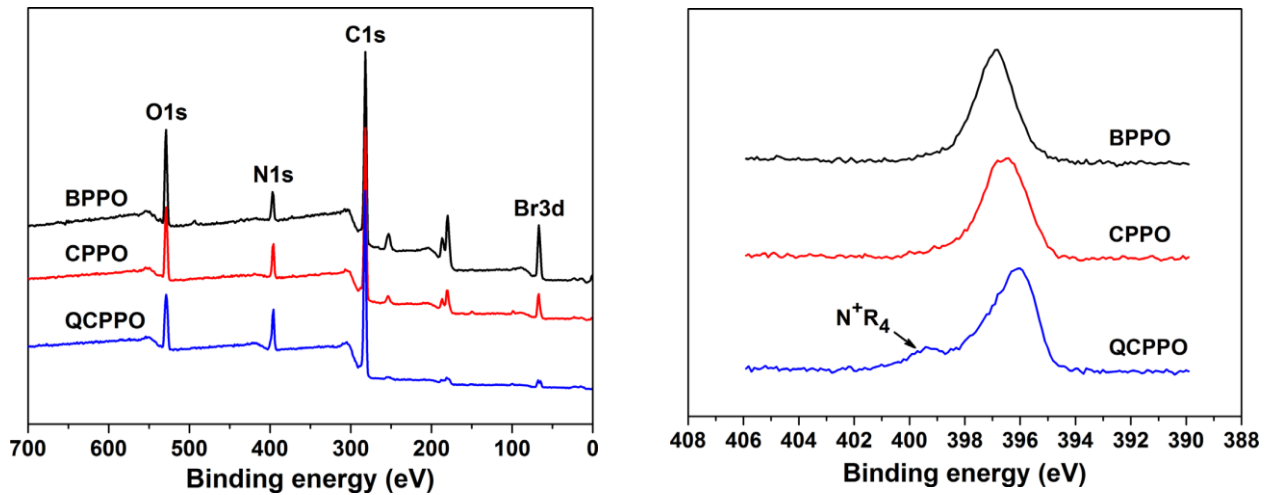
### Vizsgálatok, és eredmények

A porózus BPPO ultrafiltrációs membránt először keresztkötéses reakcióba vitték PEI-vel, és kvarternálták TMA-nal (kvarterner ammónium ionot (QA) rögzítettek a felületén), így megkapjuk AEM-t, azáltal, hogy nukleofil szubsztitúciós reakcióba léptek az aminoszoportok és a  $-CH_2Br$  csoportok BPPO-n. A keresztkötéses és a kvarternálási kezelés mind nagyon fontos a megfelelő mechanikai tulajdonság és diffúziós dialízis tulajdonság eléréséhez.

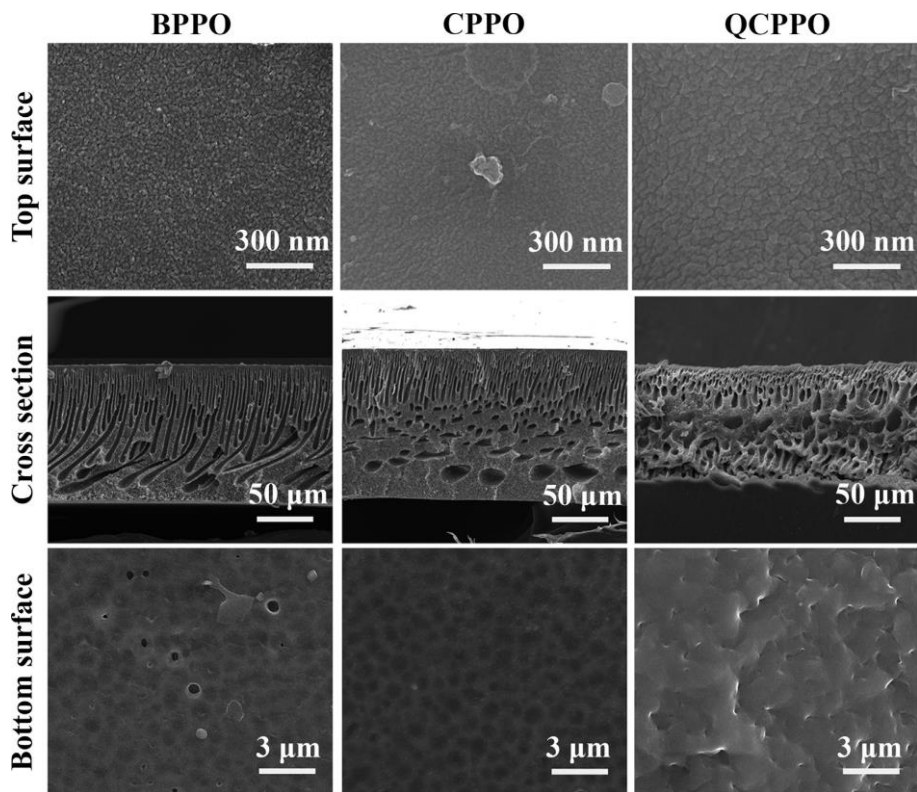


A felületi spektrum a várható elemek jelenlétéről adott jelet: C, O, N, és Br.

Lehet látni, hogy az intenzitása a N elemnek nőtt, míg a Br-é csökkent. Figyelembe véve a fogyását a  $-CH_2Br$ -nak a mátrixban, és a létrejöttét az aminoszoportoknak PEI, és TMA-ból. Még az derült ki, hogy alig maradt Br elem a QCPPO membrán felületén a TMA oldatban történő 2h-ig tartó állás után. A kvarterner ammónium jelenléte is látható a QCPPO-2h spektrumán, ezzel ellentétben a CPPO, és BPPO membránok jeleinél nincs ott. Ez egy oka, hogy CPPO nem mutat proton permeabilitást.



SEM képek itt láthatóak.

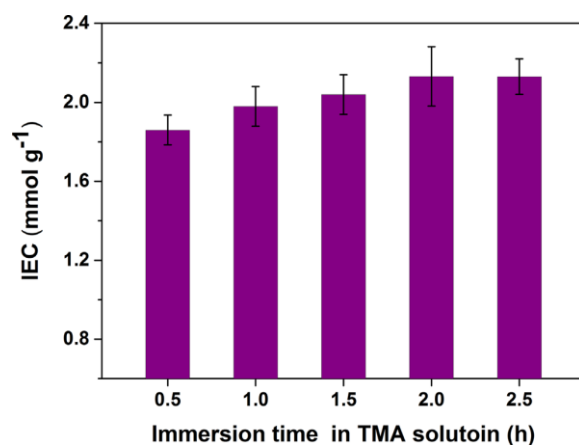


Egy tipikus aszimmetrikus membrán stuktúrát lehet megfigyelni a képeken. Egy vékony nanopórusos réteget a tetején (ez 4-12nm között, az átlagos a 7,6 nm-es), makroüreges réteget alatta, és alul pedig egy makropórusos réteget. PEI kezelés után a pórusok lecsökkentek a felső rétegen, olyan mértékben, hogy már nem is észrevehetőek a CPPO membránnál. Kijelenthető, hogy BPPO membrán oldása PEI-ben nem változtatta meg az aktív réteg vastagságát a membránon. Így ugyanakkora maradt CPPO-nál. A kvarternálás után a membrán felső és alsó része redős lett, ami a QA csoportok jelenlétére utal. A QCPPO membrán a BPPO-hoz, és CPPO-hoz képest azt találták, hogy ujjszerű üregeket tartalmaz, és vékonyabb lett a membrán a felső réteg is (1,1 nm).

### *Ion kicserélődési kapacitás (IEC)*

QA csoportok ion kicserélő csoportok, képesek iontranszportra, és a felületen a sűrűsége befolyásolja a diffúziós dialízis képességet. Vizsgálták, hogy BPPO NMP oldatban történő különböző ideig tartó kezelés során hogyan változik az IEC érték. A legkedvezőbb tulajdonságú a 30V/V% polimer koncentráció volt. 250 $\mu$ m-es kiindulási vastagságú BPPO-t használtak a vizsgálat során.

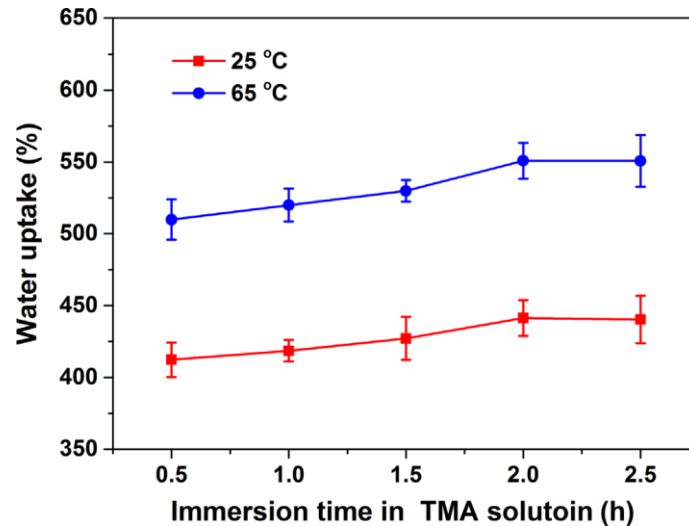
Az ábra mutatja a QCPPO IEC képét úgy, hogy más ideig tartották a TMA oldatban. Oldási időt 0,5ről 2h-ra növelve az IEC értékek megnövekedtek, összevetve a megnövekedett QA csoportok mennyiségével a TMA és  $-\text{CH}_2\text{Br}$  csoportok reakciója által. IEC értékek maximumot mutatnak 2h-nál, ami a teljes konverzióra utal a  $-\text{CH}_2\text{Br}$  csoportok QA-ra alakulására. Ezután állandó maradt az érték.



### *Vízfelvétel (WU)*

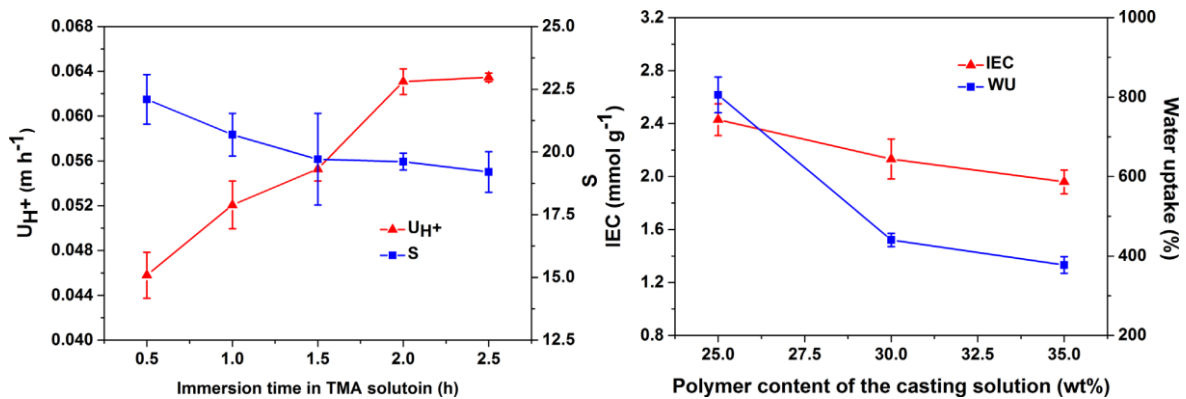
A vízfelvétel a kiindulási QCPPO membránál vizsgálták 25-65 fok között. Hasonló eredményt mutat, mint az IEC-nél. A vízmegkötés nagymértékben a felületen található hidofil csoportoktól függ, itt a QA csoportoktól. Azt tapasztaltuk, hogy WU érték 25-65 fokra fokozatosan nő, ami amiatt is van, hogy több víz képes a membránba bejutni magasabb hőmérsékleten, mert a membrán szerkezete úgy változik meg.





### Diffúziós dialízis képesség

A proton dialízis koefficiens ( $U_{H^+}$ ), és a szeparációs faktort (S) vizsgálták, hogy kiderítsék a QCPPO használati potenciálját a szervesen savak kinyerésére. HCl és  $FeCl_2$  vizes oldatát használták a szervesen savoldat modellezésére.



Az ábra mutatja az  $U_{H^+}$  és S értékeit 25 °C-on a QCPPO membránnak különböző ideig tartva TMA-ban. Növelve az időt az S értéke kicsit csökkeni kezdett 21,9-ről 19,5, aztán viszont tovább növelve változatlan maradt az érték, ha nem ment 2h fölé a kezelés ideje. Ez azt jelenti, hogy a szeparációs tulajdonság még az elején, a keresztkötések kialakításánál (PEI-vel) dől el.

$U_{H^+}$  viszont növekedni kezdett, akkor amikor 0,5-ről 2h-re növelték a kezelés idejét, aztán viszont állandó maradt még tovább növelve. Ez összhangban az IEC-vel és WU-val, ahol az lett, hogy a proton permeabilitás a második lépéssel, a kvaternálással van meghatározva, ami összefüggésben áll a membránmátrix töltéssűrűségével.

Megállapították, hogy a forgalomban lévő DF-120 membrán (320 $\mu$ m vastagság)  $U_{H^+}=0,0085$  m/h és  $S=18,5$  ugyanaz körülmények között, mint ahogy QCPPO-t vizsgáltuk.

Az optimális QCPPO ( $U_{H^+}=0,063$  m/h,  $S=20$ ) 6,4-szer nagyobb  $U_{H^+}$ -val rendelkezik, mint a DF120 membrán a teszt körülmények között. A számított sav visszanyerő kapacitás növelni lehet 11,3-ról 83,7-ra L/(m\*d) a DF120 membrán QCPPO-ra cserélésével. Köztudott, hogy kis molekulák, pl.: ionok transzportjára DM-on (dense membran), vagy nanopórusos membránon keresztül diffúziós mechanizmussal történik. A hagyományos DM-knél az iondiffúzió kismértékű. Ultraszűrés membránnál először a fedőrétegen halad át, majd a nanopórusokon keresztül, az iondiffúzió jobban megvalósul, mint hasonló vastagságú DM-hez képest. A másik oldalán lévő ujszerű makropórusok miatt ott megnövekedik a diffúziós sebesség.

Az összetétele és töménysége a kiinduló oldatnak nagymértékben meghatározza a membrán mikrostruktúráját. Főleg a pórusméretét a felső rétegnek, illetve a vastagságát neki.

Magasabb polimer koncentráció, vastagabb aktív réteg vastagságot, és kisebb membrán porozitást eredményez és vice-versa. A diffúziós membránnál vizsgálták a polimer mennyiség szerepét és azt találták, hogy úgy, hogy először 10V/V% PEI oldatba 24 h-ig 40 °C-ra rakták, aztán áttették 1 M-os TMA oldatba 2h-ra 30 °C-ra. Azt tapasztalták, hogy alacsony polimer koncentráció (25wt%), alacsony szeparációs faktort, és magas  $U_{H^+}$ -t eredményez, és ez nem alkalmazható dialízishez. Ha viszont 30wt%-ra, akkor a szeparációs faktor megnő, ugyanakkor a  $U_{H^+}$  lecsökken. Még tovább növelve, az  $U_{H^+}$  tovább csökken, de szeparációs faktor nem változik. Ha növeljük wt% értékét, akkor a polimernek vastagabb, tömörebb szerkezete lesz, ami által lecsökken QA csoportok mennyisége, alacsonyabb IEC és WU értéket eredményez. Vékonyabb membrán, alacsonyabb szeparációs faktort okoz, amit nem lehet használni diffúziós módszerre. Növelve vastagságát (250 $\mu$ m-re) a szeparációs faktor nő, és magas proton permeabilitás érhető el. Az optimális a 30 wt%-os polimer mennyiség, és a 250 $\mu$ m-es vastagság

### *Eredmény*

Nagy potenciál van arra, hogy ezt a kutatást folytatva, olyan eredményt kapnak, amit majd ipari körülmények között is alkalmazni tudnak.

### *Végszó*

Ez a cikk jó példát mutat arra, hogy milyen módosításokkal lehet egy membrán tulajdonságát megváltoztatni, hogy adott funkciót be tudjon tölteni. [3]

## A DIALÍZIS MEMBRÁN BIOKOMPATIBILITÁSA: AZ ADSZORPCIÓS TULAJDONSÁGOK ÉS A HEPARIN KÖTÉS RELEVANCIÁJA

A dialízis membrán biokompatibilitását nehéz definiálni jól bevált klinikai korrelációk hiányában. Lényegében membrán összeférhetőségét értjük alatta, vagyis, hogy milyen hatást gyakorol az idegen anyag a biológiai rendszerre. Egy membrán kevésbé biokompatibilis, ha a hemodialízis során lejátszódó kedvezőtlen humorális és sejtes reakciók összege magasabb, mint egy referenciamembrán esetén. Azonban, ha pontosabbak szeretnénk lenni, a biokompatibilitásnak figyelembe kéne vennie a beteg klinikai állapotát, és az adott dializáló készülék felépítését is. A membrán biokompatibilitása emellett összefüggésben van a felületén lévő hidrofil/hidrofób domének és az elektromos töltések eloszlásával is.

Alapvetően két féle szerkezetű dializáló membránt különböztetünk meg: cellulóz alapú és szintetikus membránokat. A szintetikus membránok készülhetnek poliszulfonból, poliamidból, poliakrilnitrilből illetve ezek kopolimereiből. A gyakorlatra vonatkozó európai uniós iránymutatások a szintetikus, erősen áteresztő membránokat javasolják, amelyek megkötik az endotoxinokat, citokineket és növekedési faktorokat, ezáltal nagytisztaságú dializátumhoz vezetnek.

A hemokompatibilitás a biokompatibilitás egy aspektusa. A vérárammal kapcsolatba kerülő membránnak összeférhetőnek kell lennie a beteg vérével. A dialízis során fontos a véralvadásgátló szerek adagolása, mert a membrán alapvetően kontaktfázis aktivációt és véralvadási folyamatokat indukál. Ennek eredményeképp egy biológiai membrán jön létre („protein cake”), amely a membrán permeabilitását csökkenti. A folyamat egy kompetitív adszorpcióval kezdődik a nagy molekulásúlyú fehérjék között (felületi adszorpció). Ezt követi a kis és közepes molekulásúlyú fehérjék adszorpciója a membrántestbe. Az adszorpciót befolyásolja, hogy milyen plazma fehérjék vannak jelen, milyen típusú és vastagságú a membránpolimer, milyen a fehérjék töltése, milyen a lokális pH, az adagolt antikoaguláns típusa és az áramlási viszonyok. Az adszorpció csökkentésére antikoagulánsok (heparin), enzimek (urikáz) és antioxidánsok (E-vitamin) adagolásával próbálkoztak.

Egy a természetben is előforduló antikoaguláns az antitrombin III., amely önmagában sajnos nem elég hatékony a véralvadás megakadályozásához. A heparin a leggyakrabban alkalmazott antikoaguláns komplex poliszacharid, amely a benne található szulfát csoportok miatt negatív töltéssel rendelkezik. A heparin az antitrombin III-al kapcsolódva felgyorsítja a szerin-proteáz inhibitor enzim neutralizáló hatását, ezáltal megakadályozza a trombin

képződést. A reakció pillanatszerű. Gyakorlati alkalmazásban a heparint felviszik a dializáló membránra polietilén-glikol hídképző segítségével. A hordozóra felvitt heparin megtartja antikoaguláns tulajdonságát, és ezáltal a betegnek adagolt heparin adag csökkenthető. Így csökkenhet a heparin-függő csonttritkulás és a hipertrigliceridémia kialakulásának esélye. [4]

## Irodalomjegyzék

[1] Pörtner R1, Märkl H.; Dialysis cultures, *Applied Microbiology and Biotechnology*, Springer Verlag, November 1998, 50(4):403-14 ·

[2] Markus Storr, Richard A Ward; Membrane innovation: closer to native kidneys *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 33, Issue suppl\_3, 1 October 2018, Pages iii22–iii27, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy228>

[3] Porous diffusion dialysis membranes for rapid acid recovery  
Xiaocheng Lin, Ezzatollah Shamsaei, Biao Kong, Jefferson Zhe Liu, Yaoxin Hu, Tongwen Xu, Huanting Wang

[4] Jacques Chanard, Sylvie Lavaud, Christine Randoux, Philippe Rieu; New insights in dialysis membrane biocompatibility: relevance of adsorption properties and heparin binding, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 18, Issue 2, 1 February 2003, Pages 252–257, <https://doi.org/10.1093/ndt/18.2.252>