



(12) 发明专利申请公开说明书

(11) CN 86 1 06947 A

(43) 公开日 1987 年 9 月 30 日

(21) 申请号 86 1 06947

(22) 申请日 86.9.12

(30) 优先权

(32) 85.9.13 (33) JP (31) 201790 / 85

(32) 85.9.13 (33) JP (31) 201791 / 85

(71) 申请人 泰尔茂株式会社

地址 日本东京

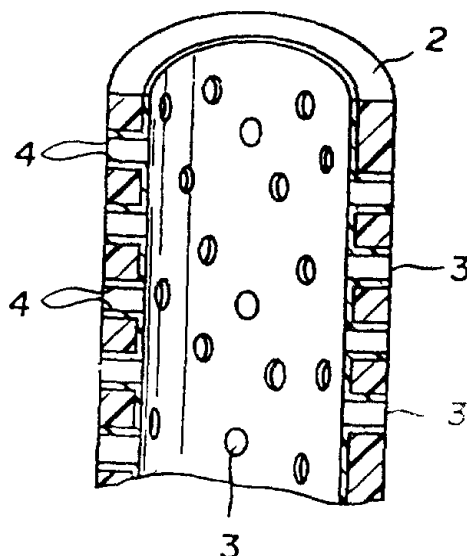
(72) 发明人 深泽弘道 荻原和彦

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部
代理人 任宗华

(54) 发明名称 膜式人工肺及其制造方法

(57) 摘要

一种膜式人工肺, 利用了一个气体交换膜。它至少在其要与血液接触的表面上或在其中的微孔上涂以具有全氟烷基侧链的乙烯基单体作为其组分之一的乙烯基共聚物或用它阻塞微孔。该人工肺的气体交换膜通过至少将气体交换膜要与血液接触的表面和一种该乙烯基型共聚物溶液接触, 接着蒸发溶液中的溶剂来制造。



1. 一种膜式人工肺, 其特征在于气体交换膜至少在其要与血液接触的表面涂了具有全氟烷基侧链的乙烯基型单体作为其组分之一的乙烯基型共聚物。

2. 一种按权利要求 1 所述的膜式人工肺, 其特征在于所说的乙烯基型共聚物是具有全氟烷基侧链的(甲)丙烯酸酯型单体为其组分之一的(甲)丙烯酸酯共聚物。

3. 一种按权利要求 1 所述的膜式人工肺, 其特征在于所说的乙烯基型共聚物是一嵌段共聚物。

4. 一种按权利要求 3 所述的膜式人工肺, 其特征在于所说嵌段共聚物中由具有全氟烷基侧链的乙烯基型单体形成的聚合物组分与共聚物中其它单体形成的聚合物组分的重量比为 0.25 至 1.5。

5. 一种按权利要求 1 所述的膜式人工肺, 其特征在于所说的全氟烷基侧链为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$ 。

6. 一种按权利要求 1 所述的膜式人工肺, 其特征在于所说的气体交换膜为一多孔膜。

7. 一种按权利要求 6 所述的膜式人工肺, 其特征在于所说的多孔膜是由烯炔型树脂制成。

8. 一种按权利要求 7 所述的膜式人工肺, 其特征在于所说的多孔膜是由聚丙烯制成。

9. 一种按权利要求 1 所述的膜式人工肺, 其特征在于所说的气体交换膜为一均匀膜。

10. 一种按权利要求 9 所述的膜式人工肺, 其特征在于所说的均匀膜是由硅橡胶制成。

1 1. 一种按权利要求 1 所述的膜式人工肺, 其特征在于所说的气体交换膜为一空心纤维膜。

1 2. 一种按权利要求 1 所述的膜式人工肺, 其特征在于所说的具有全氟烷基侧链的乙烯基型单体作为其组分之一的乙烯基型共聚物涂层壁厚为 0.001 至 10 微米。

1 3. 一种膜式人工肺, 其用作气体交换膜的多孔膜, 壁厚为 5 至 80 微米, 孔隙率为 20% 至 80%, 孔直径为 0.01 至 5 微米, 其特征在于所说多孔膜的微孔是用具有全氟烷基侧链的乙烯基型单体作为其组分之一的乙烯基型共聚物阻塞的。

1 4. 一种按权利要求 1 3 所述的膜式人工肺, 其特征在于所说的乙烯基型共聚物为具有全氟烷基侧链的 (甲) 丙烯酸酯单体作为其组分之一的 (甲) 丙烯酸酯型共聚物。

1 5. 一种按权利要求 1 3 所述的膜式人工肺, 其特征在于所说的乙烯基型共聚物为一嵌段共聚物。

1 6. 一种按权利要求 1 5 所述的膜式人工肺, 其特征在于所说乙烯基型共聚物中由具有全氟烷基侧链的乙烯基单体形成的聚合物组分与共聚物另一单体形成的聚合物组分之重量比为 0.25 至 1.5。

1 7. 一种按权利要求 1 3 所述的膜式人工肺, 其特征在于所说的全氟烷基侧链为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$ 。

1 8. 一种按权利要求 1 3 所述的膜式人工肺, 其特征在于所说的气体交换膜是由烯烃型树脂制成。

1 9. 一种按权利要求 1 8 所述的膜式人工肺, 其特征在于所说的气体交换膜是由聚丙烯制成。

2 0. 一种按权利要求 1 3 所述的膜式人工肺, 其特征在于所说

的气体交换膜是一空心纤维膜。

2 1. 一种按权利要求 2 0 所述的膜式人工肺，其特征在于所说空心纤维膜的内径为 1 0 0 至 1 0 0 0 微米。

2 2. 一种按权利要求 1 3 所述的膜式人工肺，其特征在于所说膜与血液接触的表面上涂有乙烯基型共聚物。

2 3. 一种膜式人工肺的制造方法，其特征在于至少将气体交换膜要与血液接触的表面和具有全氟烷基侧链的乙烯基单体为其组分之一的乙烯基型共聚物溶液接触、接着蒸发所说溶液中的溶剂，因而在要与血液接触的表面形成乙烯基型共聚物涂层。

2 4. 一个按权利要求 2 3 所述的方法，其特征在于所说的乙烯基型共聚物为具有全氟烷基侧链的（甲）丙烯酸酯作为其组分之一的（甲）丙烯酸酯共聚物。

2 5. 一个按权利要求 2 3 所述的方法，其特征在于所说的乙烯基型共聚物为嵌段共聚物。

2 6. 一个按权利要求 2 5 所述的方法，其特征在于所说的嵌段共聚物中由具有全氟烷基侧链的乙烯基单体形成的聚合物组分与共聚物另一单体形成的聚合物组分之重量比为 0. 2 5 至 1. 5。

2 7. 一个按权利要求 2 3 所述的膜式人工肺，其特征在于在所说的溶液中，所说乙烯基型单体的浓度为重量百分比 1 % 至 2 0 %。

2 8. 一种用多孔膜作为气体交换膜的膜式人工肺的制造方法，该膜壁厚为 5 至 8 0 微米，孔隙率为 2 0 % 至 8 0 %，孔直径为 0. 0 1 至 5 微米，其特征在于将所说的多孔膜与具有全氟烷基侧链的乙烯基单体为其成份之一的乙烯基型共聚物溶液接触，因而由所说共聚物阻塞住膜的微孔。

29. 一个按权利要求28所述的方法，其特征在于，再进一步将所说的要与血液接触的表面与一清洗液接触，然后蒸发所说的清洗液。

30. 一个按权利要求28所述的方法，其特征在于所说的乙烯基型共聚物为具有全氟烷基侧链的(甲)丙烯酸酯型单体作为其组分之一的(甲)丙烯酸酯型共聚物。

31. 一个按权利要求28所述的方法，其特征在于所说的乙烯基型共聚物为一嵌段共聚物。

32. 一个按权利要求31所述的方法，其特征在于所说嵌段共聚物中由具有全氟烷基侧链的乙烯基单体形成的组分与共聚物另一单体形成的聚合物组分之重量比为0.25至1.5。

33. 一个按权利要求28所述的方法，其特征在于在所说溶液中所说乙烯基型单体的重量百分比浓度为1%至20%。

膜式人工肺及其制造方法

本发明是关于膜式人工肺和它的制造方法。更具体地说，本发明是关于在体外血液循环过程中除去血液中的二氧化碳和将氧气加到血液中的膜式人工肺，这种人工肺有很大的生物相容性，仅仅使血小板遭受极小的损失，其气体交换特性好，并对它的制造方法作了说明。

以前，人工肺在心脏切开手术中被作为一种辅助装置使用，用它来实现气体交换，这种气体的交换是通过对于气体有满意渗透能力的气体交换膜介质、将通过它的循环血液与含氧气体接触而完成的。上面所描述的膜式人工肺中所应用的气体交换膜有两类：均质膜和多孔膜。

硅氧烷膜、作为一种均质膜是现在被广泛应用的。可是，由于应用硅氧烷膜，生产厚度小于100微米的均质膜不具有足够的强度，因此，它们限制了对气体的渗透能力，并且对 CO_2 气体显示出特别差的渗透能力。当把数万个空心纤维膜包扎起来以达到所要求的气体交换能力时，设计成用这种膜脉管束来工作的装置不免要占很大的体积，需要大量的原动力，所以证明是非常昂贵的。

迄今为止在这个技术中所知道的多孔膜是由各种材料制成的，例如像聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚砒、聚丙烯腈、聚氨基甲酸酯和聚酰胺等。要求这些气体交换膜对于 O_2 和 CO_2 应具有大的渗透系数，在持久的血液循环过程中，要抑制引起血浆的泄漏，并避免使血液由于物理接触而引起像血凝结、形成微血栓、血小板损失、血浆蛋白质变性和溶血作用这样的损害。到目前为止，还没有发展出满足

所有这些要求的气体交换膜，特别是对血液的损害或生物相容性。即使被看成是优于所有其它膜的硅氧烷膜也不能令人满意。因此，在利用人工肺的体外血液循环中，通过例如加入肝素同时进行化学治疗以抑制凝血作用已是惯例。可是，发现肝素在抑制凝血作用时是有效的，而对血小板聚集和凝集实际上是无效的。

多孔膜实际上有许多沿壁厚方向穿过的微孔。由于这些膜是疏水的，它们允许从供给的气体加氧气到血液中，并从血液中排除二氧化碳进入气体中，而不使血浆通过微孔，即不使血浆从膜的血液通道一侧泄漏到它的气体通道一侧。由于它们对气流的高渗透性，因此，这种多孔膜不仅有由于形成露而引起性能下降的缺点，而且还在血液循环持久工作过程中，最终会引起血浆的泄漏。这种不利现象即使对在人工肺制造过程中成功地通过水泄漏试验的多孔膜的情况下也是存在的。

为了消除普通多孔膜有的上述各种缺点，我们已经提出了一种人工肺，这种人工肺利用了有许多用硅酮油阻塞住的微孔的多孔膜（日本专利申请，昭和58（1983）—92325），以及使用以硅橡胶阻塞微孔的多孔膜来进一步改进的人工肺（日本专利申请昭和59（1984）—105384）。使用以硅橡胶阻塞微孔的多孔膜人工肺，不再引起在用普通多孔膜人工肺中观察到的血浆泄漏问题，不过它没有充分除去二氧化碳的能力。因此这种人工肺要以在例如像ECCO₂R（体外二氧化碳排除）这样的体外循环中那样低的血液流动体积来去除生命体产生的二氧化碳量已发现是有困难的。

因此，本发明的一个目的是要给出一种新颖的膜式人工肺及其制造方法。

本发明的另一个目的是要给出一种适于在体外血液循环过程中从血液中除去二氧化碳气体，并向血液加进氧气的膜式人工肺，这种人工肺具有很好的去除二氧化碳气体的能力，而且，在持久应用的过程中，不会导致血浆泄漏。还要给出它的制造方法。

本发明另一个目的是要给出一个适合于体外二氧化碳排除的膜式人工肺，并给出其制造方法。

前面叙述的这些目的是通过这样一个膜式人工肺来完成的，该人工肺的特征在于装在其中的气体交换膜至少在它要与血液接触的表面涂有乙烯基型共聚物，这种共聚物必须具有带全氟烷基侧链的乙烯基单体作为其组成部分之一。

本发明公开了一种膜式人工肺，其中的乙烯基型共聚物是一个具有全氟烷基侧链的（甲基）丙烯酸酯单体的（甲基）丙烯酸酯型共聚物。本发明还公开了一个乙烯基型共聚物是嵌段共聚物的膜式人工肺。本发明还进一步公开了这样一个膜式人工肺，其嵌段共聚物内由具有全氟烷基侧链的乙烯基型单体组成的聚合物组分与由该共聚物的其它单体组成的聚合物组份的重量比是在0.25—1.5范围里。本发明公开了一个全氟烷基侧链是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$ 的膜式人工肺，本发明还公开了一个气体交换膜是多孔膜的膜式人工肺，并进一步公开了一个多孔膜是烯烃型树脂制成的膜式人工肺。本发明公开了一个多孔膜是聚丙烯制造的膜式人工肺。本发明还公开了一个气体交换膜是均质膜的膜式人工肺，本发明进一步公开了一个气体交换膜是空心纤维膜的膜式人工肺，本发明还公开了一个膜式人工肺，其中具有一个带全氟烷基侧链的乙烯基单体作为它的组分之一的乙烯基型共聚物涂层的厚度在0.001—10微米范围内。

上述这些目的是用一个利用壁厚为 5—80 微米、孔隙率为 20—80 %、孔径在 0.01—5 微米的多孔膜作为气体交换膜的膜式人工肺来实现的。这个人工肺的特征在于其微孔是用乙烯基型共聚物阻塞的，该共聚物必须具有一个带全氟烷基侧链的乙烯基单体作为其成份之一。

本发明公开了一个膜式人工肺，其中的乙烯基型共聚物是有一个带全氟烷基侧链的（甲基）丙烯酸酯单体为其组份之一的（甲基）丙烯酸酯型聚合物。本发明还公开了一个乙烯基型共聚物是嵌段共聚物的膜式人工肺。本发明进一步公开了一个膜式人工肺，在其中，该乙烯基嵌段共聚物中由具有带全氟烷基侧链的乙烯基型单体形成的聚合物组份与该共聚物中其它单体形成的聚合物组份的重量比是 0.25—1.5。本发明公开了一个全氟烷基侧链是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$ 的膜式人工肺。本发明公开了一个气体交换膜是烯烃型树脂做的膜式人工肺。本发明公开了一个气体交换膜是聚丙烯做的膜式人工肺。本发明还公开了一个气体交换膜是空心纤维膜的膜式人工肺。本发明还进一步公开了一个空心纤维膜的内径在 100—1000 微米范围内的膜式人工肺。

上述这些目的是用制造膜式人工肺的方法来实现的，这个方法包括至少将气体交换膜要与血液接触的表面与具有带全氟烷基侧链的乙烯基单体为其成分之一的乙烯基型共聚物的溶液接触，随后蒸发溶液的溶剂，这样，在与血液接触的表面上形成了一层乙烯基共聚物涂层。

上述这些目的是通过制造利用壁厚为 5—80 微米、孔隙率为 20—80 %、孔径为 0.01—5 微米的多孔膜作为气体交换膜的膜式人工肺来实现的。这个方法包括使该多孔疏水膜与具有带全氟烷基

基侧链的乙烯基单体为其组分之一的乙烯基型共聚物接触，从而用该共聚物阻塞了该膜的微孔。

本发明还公开了制造一种膜式人工肺的方法，该方法还包括将其与血液接触的表面与共聚物的清洗液接触，随后蒸发该清洗液。

图 1 是一种用在本发明 膜式人工肺中的气体交换膜实施例的模型图。

图 2 是气体交换膜的另一种实施例的模型图。

图 3 是气体交换膜的又一种实施例的模型图。

图 4 是气体交换膜再一种实施例的模型图。

图 5 是气体交换膜另外一种实施例的模型图。

图 6 是空心纤维膜式人工肺的部分剖面图，它作为本发明膜式人工肺的一种解决方案。

现在，将参照附图详细地描述本发明如下：

图 1 和图 2 是显示具体体现本发明的典型膜式人工肺中显微结构的放大剖面图。

在本发明的膜式人工肺（1）中的气体交换膜（2）是一个多孔膜，如图 1 所示。另一个是如图 2 所示的均质膜。当气体交换膜

（2）是一个多孔膜时，用于这种膜的材料是一个大分子物质，大分子物质包括像聚丙烯、聚乙烯、聚四氟乙烯、聚砜、聚丙烯腈和醋酸纤维素这样的疏水性大分子物质以及亲水性大分子物质，但是疏水性物质是更可取的。在上面列举的不同材料中，烯炔型树脂是合乎要求的，而聚丙烯尤其符合要求。更具体地说，通过延伸方法或固-液层分离方法在其中形成微孔的聚丙烯膜是最令人希望的。这种多孔膜的壁厚在 5—80 微米范围内，最好是 10—60 微米，孔隙率在

20—80%范围内，最好是30—60%，而孔径范围在0.01—5.0微米、最好在0.01—1.0微米。该实施方案的气体交换膜(2)是一个空心纤维膜，它的内径在100—1000微米之间，最好在100—300微米。当这种气体交换膜是均质膜时，用于这种膜的材料是硅橡胶，最好是不含二氧化硅的硅橡胶。这种均质膜的壁厚在50—300微米范围内，最好在80—150微米。这个实施方案的气体交换膜(2)是一种空心纤维膜，它的内径在100—1000微米，最好在100—300微米。

而且，气体交换膜(2)至少在它与血液接触的表面上被具有带全氟烷基侧链的乙烯基单体作为其成分之一的乙烯基型共聚物涂层复盖。

这种具有带全氟烷基侧链的乙烯基单体作为其成分之一的乙烯基型共聚物是所希望的乙烯基型聚合物与具有全氟烷基侧链的乙烯基单体的共聚物。最好这个共聚物是所谓的A—B型嵌段共聚物。此共聚物有一个具有全氟烷基侧链的乙烯基单体的均聚物嵌段，它被连接到一个所希望的乙烯基型聚合物(它可以是一个均聚物，一个嵌段共聚物或者一个无规共聚物)的母嵌段上。这种具有一个全氟烷基侧链的乙烯基单体的典型例子包括全氟丙烯酸酯和全氟甲基丙烯酸酯，它们具有像 $-\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{H}$ ， $-\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{H}$ ， $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ，和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$ 、最好是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$ 这样的全氟烷基基团作为其侧链。形成母体嵌段的乙烯基单体的典型例子包括像甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸2—乙基己基酯这样的甲基丙烯酸烷酯以及像丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯和丙烯酸丁酯这样的丙烯酸烷酯。在具有带全氟烷基侧链的乙

烯基单体作为其组分之一的乙烯基型嵌段共聚物中，由具有全氟烷基侧链的乙烯基型单体形成的聚合物组分与该共聚物的其它乙烯基单体的重量比是在 0.25—1.5 的范围内，最好是 0.25—1.2。若这个重量比不大于 0.25 时，有可能不显示出抑制血小板凝聚所必需的显微结构的相分离。若该重量比超过 1.5，有可能用一个溶剂溶解该共聚物将变得困难，而且这个共聚物形成的能力将降低。通过先制备一个在其主链中有一个过氧键、打算构成母体嵌段的乙烯基聚合物，再用该乙烯基聚合物作为聚合反应的引发剂，通过分散聚合作用聚合一个全氟丙烯酸酯，得到这种嵌段共聚物。

这种具有带全氟烷基侧链的乙烯基单体作为其成份之一的乙烯基型嵌段共聚物在酮类、醇类、酯类和醚类有机溶剂中是可溶的。酮类包括像丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮和环己酮；醇类包括像甲醇、乙醇、正丁醇和仲丁醇；酯类包括像乙酸乙酯和乙酸丁酯；醚类包括像二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二乙醚、乙二醇一甲醚和乙基乙二醇乙醚及氯仿。

至少在气体交换膜 (2) 的与血液接触的表面 上形成一个具有带全氟烷基侧链的乙烯基单体作为其组分之一的乙烯基型共聚物涂层

(4) 可如下容易地进行，即通过将气体交换膜与血液接触的表面 如通过浸入使之与溶解有乙烯基型共聚物的溶液接触、接着蒸发溶液的溶剂来实现。溶液的浓度范围是 1% 到 10% (按重量计)，最好是 3% 到 5% (按重量计)，作为在这个溶液中的溶剂，虽然上面列举的任何一种溶剂均可被采用，但是最好采用前面提到过的酮类的一个或两个或更多的混合物，或者一种酮与一种醇的混合物。为了形成一个涂层，必须控制溶剂的蒸发。用诸如 4/6 (体积比) 的甲基乙

基酮/甲基异丁基酮的混合物或(4/6)10(体积比)的(甲基乙基酮/甲基异丁基酮)/乙醇混合物这样的混合溶剂是可取的。虽然具有乙烯基型共聚物的气体交换膜(2)的涂层可以在膜式人工肺组装前进行,但最好在组件组装后进行涂层,因为这样,膜式人工肺不是气体交换膜的与血液接触的表面可比与气体交换膜的表面一起同时被涂以涂层。乙烯基型共聚物的涂层(4)的厚度在0.01到10微米范围内,最好在0.1到5微米,若这个厚度超过10微米,就可能使气体交换膜交换气体的能力降低,而且,当气体交换膜是空心纤维膜时,空心纤维膜中通过的血液会使血液通路收缩。

当像上面描述的气体交换膜被涂有一个具有带全氟烷基侧链作为其成份之一的乙烯基型共聚物涂层时,在其它场合下由于血与膜的接触对像血液的血小板组分可能发生的损害将被很大程度地抑制。而且,由于乙烯基型共聚物对气体具有非常令人满意的渗透性,涂层不可能显著降低膜式人工肺加氧到血液和从血液中除去二氧化碳的能力。

图3是表示用在具体体现本发明的一个典型的膜式人工肺中的气体交换膜的显微结构的放大剖面图。

如图3所示,该膜式人工肺的气体交换膜(2)是一个疏水性多孔膜,它的壁厚范围在5到80微米,最好是在10到60微米;孔隙率的范围在20%到80%,最好在30%到60%;而孔径大约在0.01到5微米范围内,最好在0.01到1.0微米。在现在的实施方案中,气体交换膜是空心纤维膜,它的内径范围在100到1000微米,最好是100到300微米。在气体交换膜(2)中的微孔(3)被具有带全氟烷基侧链的乙烯基单体作为其组分之一一的乙烯基型嵌段共聚物阻塞。为了阻塞起见,如果微孔不全闭住,也被

封闭较大部分，最好所有微孔都被阻塞。在本实施方案的情况下，微孔（3）以使其内部填满乙烯基型共聚物（5）的方式被阻塞；作为另一种办法，这些微孔可以通过让该共聚物（5）如图4所示沉积在气体交换膜（2）的内表面侧（或外表面侧）上的孔表面的方式被阻塞，或如图5所示，让共聚物（5）以在气体交换膜（2）的整个内表面（或外表面）上沉积成一个连续薄膜的形式被阻塞。特别是由于下面要叙述的共聚物不仅气体渗透性好，而且还具有极高的生物相容性，所以希望用该共聚物涂层复盖与血液接触的内表面。

用于作气体交换膜的材料是一个大分子物质。这种材料的例子包括诸如聚丙烯、聚乙烯、聚四氟乙烯、聚砒、聚丙烯腈和醋酸纤维素这样的疏水性大分子物质以及亲水性大分子物质，但是疏水性的要更好。在上面引述的不同材料中，烯炔型树脂是合乎要求的，而聚丙烯更加适合。用延伸技术或固-液层分离技术在其中形成微孔的聚丙烯膜是令人满意的。

“具有全氟烷基侧链的乙烯基单体为其组分之一的乙烯基型嵌段共聚物”所表示的内容具有如上面规定同样的含义，这种嵌段共聚物如前所述，以在一个有机溶剂中的溶液形式被使用。

用具有带全氟烷基侧链的乙烯基单体作为其成份之一的乙烯基型共聚物（5）去阻塞气体交换膜（2）上的微孔（3）可以如下地容易完成。具体地讲，它是这样完成的：将空心纤维形式的气体交换膜（2）通过像流入或浸入使之与含有乙烯基型共聚物的浓度范围在1%到20%（重量）、最好在3%到10%（重量）的溶液充分接触，根据需要可进行或不进行用诸如己烷、庚烷、辛烷、石油醚等不能溶解乙烯基型共聚物的清洗液（坏溶剂）除去粘附在微孔以外的溶

液部分，随后蒸发该溶液。这种清洗液最好与共聚物溶液中的溶剂能密切地混溶。对于乙烯基型共聚物溶液，前面提到的溶剂的任何一种均可使用。较好的是用从酮类中选出一个或两个或更多个的混合物，或者一种酮与一种醇的混合物，但要控制溶剂的蒸发。因此，例如用 4 / 6 (体积比) 的甲基乙基酮 / 甲基异丁基酮的混合溶剂或用 (4 / 6) / 10 (体积比) 的 (甲基乙基酮 / 甲基异丁基酮) / 乙醇的混合溶剂是适当的。虽然用乙烯基型共聚物阻塞气体交换膜 (2) 的微孔 (3) 可以在膜式人工肺组装前进行，但在组件组装后进行更加令人满意。

图 6 表示了作为本发明的一个实施方案的空心纤维膜式人工肺被装配好的状态。这种空心纤维膜式人工肺有一个外壳 (15)。这个外壳 (15) 包括一个园筒形壳体 (16) 和环形的外面有螺纹的配合盖 (17)，(18)，每个安置在园筒形壳体 (16) 的两端。在外壳 (15) 的内部，有许多、具体地讲是 10000—60000 根多孔的或均质空心纤维的气体交换膜 (2)，气体交换膜 (2) 是平行地沿着外壳 (15) 的长度方向上安放，互相分离、分布在外壳 (15) 的整个横截面上。多孔或均质空心纤维气体交换膜 (2) 至少在其与血液接触的表面上用如上所述具有带全氟烷基侧链的乙烯基单体作为其组分之一的乙烯基型共聚物进行涂层，或者空心纤维气体交换膜 (2) 的微孔用如上所述的具有带全氟烷基侧链的乙烯基单体作为其组分之一的乙烯基型共聚物来阻塞。气体交换膜 (2) 的两端分别用在配合盖 (17)，(18) 内的隔板 (19)、(20) 被水密地支撑到位的，用这样的方式，使它们的开口保持不受损坏。隔板 (19)、(20) 形成一个氧气室 (21)，一个用于传递第一

种物质的室，并与气体交换膜（2）的外表面以及外壳（15）的内表面一起封闭住该氧气室（21），使血液通过的空间，一个在气体交换膜（2）里形成的第二种物质流动的空间（未画出），与氧气室（21）分开。

固定盖（17）具有一个供氧的进口（22），氧气是作为传递这第一种物质的流体。另一个固定盖（18）具有一个用于放出氧气的出口（23）。

在外壳（15）的园筒形壳体（16）的内表面上，最好在轴方向的中间部分成环状地隆起一个用于挤压气体交换膜束的收缩部分（24），具体地讲，收缩部分（24）在园筒形壳体的内表面上是与园筒形壳体整体地形成的，以便挤压由插入园筒形壳体（16）内部的许多气体交换膜（2）组成的空心纤维束（25）的外周面。因此，空心纤维束（25）沿半径方向被挤压，如图6所示，在轴方向的中间部分形成一个压缩部分（26）。气体交换膜（2）的填充率随轴向的不同部分而变化，在中间部分最高。根据后面将要叙述的理由，在不同部分所要求的填充率将在下面给出。中间挤压部分（26）的填充率大约在60%到80%的范围，在园筒形壳体（16）内部的填充率大约在30%到60%的范围，而在空心纤维束（25）的两端，即在隔板（19），（20）的外侧，填充率大约在20%到40%范围内。

现在，关于隔板（19），（20）的形成问题将在下面描述。像上面指出的那样，隔板（19），（20）起着将气体交换膜（2）内外部分离的重要作用，通常隔板（19），（20）是通过将例如像聚氨基甲酸乙酯、硅氧烷或环氧树脂这样的高极性的大分子封装材

料、用离心浇注法注入到由外壳(15)的两端内壁限定的腔中並固化该浇注材料制成,更具体地讲,先制备比外壳(15)长度还长的许多空心纤维膜(2),其两端的开口临时用高粘度树脂塞好,並且平行地放进外壳(15)的园筒形壳体(16)内,然后将直径大于固定盖(17),(18)的铸模盖放好,全部盖住气体交换膜(2)的两端,在外壳(15)绕其轴旋转的情况下,将大分子封装材料从两端向内注入。注射完成后,等树脂凝固,然后取样铸模盖,用一锋利的刀子切去凝固树脂的两个外端表,以使气体交换膜(2)两个开口端敞开。用此方法,完成了隔板(19)和(20)。

在隔板(19),(20)外表面分别用具有环状凸起部分的流动通道成形元件(27),(28)盖住。流动通道成形元件(27),(28)分别具有液体分配元件(29),(30)和螺纹圈(31),(32)。靠近液体分配元件(29),(30)的周缘上形成的园环状凸台的隆起条(33),(34)的端面分别紧靠隔板(19)和(20),並通过让螺纹圈(31),(32)螺旋固定到盖(17),(18)上将它们固定到位,因而形成了流入室(35)和流出室(36),用于处理作为传递第二种物质的流体的血液。在流动通道成形元件(27),(28)中,形成作为传递该第二种物质的流体的血液的进口(37)和出口(38)。

沿隔板(19),(20)一周由隔板(19),(20)的园周边缘和流动通道之件(27),(28)形成的间隙用至少从两个与该间隙相通的孔(41),(42)注入的密封剂(43),(44)填充,使之与隔板(19),(20)紧密密封。另外也可用O形密封圈密封间隙(图上未画出)。

如上所述，在空心纤维膜式人工肺中，传递该第一种物质的流体是像空气这样的含氧气体或血液，而传递第二种物质的流体是血液或含氧气体，当传递第一种物质的流体为气体时，那么传递第二种物质的流体为血液。当传递第一种物质的流体为血液时，则传递第二种物质的流体为气体。

本发明已描述了有关空心纤维膜式人工肺。

在使用多个重叠的膜，使用一个盘旋状的膜，或一个以锯齿方式折叠起来的膜这样一种扁平的膜式人工肺场合下，当采用的膜至少在其要与血液接触的表面涂以具有带全氟烷基侧链的乙烯基单体作为其组分之一的乙烯基型共聚物涂层时，或者其气体交换膜的微孔用该共聚物阻塞时就得到一种具有很好的生物适应性、仅出现极少血小板损失，优异的气体交换能力、特别是优越的排除 CO_2 的能力以及在长期使用时能避免引起血浆泄漏的膜式人工肺。

现在，本发明将参照实施例更具体地描述如下：

例 1 和对照例 1

一种空心纤维膜式人工肺，膜的面积为 1.6 平方米，结构如图 6 所示，是用内径为 200 微米，壁厚为 100 微米的硅橡胶空心纤维膜制成的。

将(甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸丁酯)－丙烯酸全氟丙基酯嵌段共聚物〔重量比为 (25 : 25) : 50〕溶解于 4/6 混合的甲基乙基酮/甲基丁基酮溶剂中得到一个 3% 重量百分比的溶液。这种 (甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸丁酯)－丙烯酸全氟丙基酯共聚物溶液与前面提到的空心纤维膜式人工肺的血流表面接触 1 分钟，然后使人工肺失去该溶液，用空气吹，除去溶液，形成涂层。为了对具有涂

层的膜式人工肺（例 1）和未经涂层处理的膜式人工肺（对照例 1）试验其气体交换能力，用新鲜的加肝素牛血制备氧分压为 3.5 mmHg，二氧化碳分压为 4.5 mmHg 的静脉血，并使该静脉血通过人工肺的血液通道。用于该试验的牛血含血红蛋白 12 g/dl（克/分升），温度为 37℃

血流量与加入氧气的的能力以及与除去二氧化碳气体能力之间的关系如表 1 所示，其中氧气流量与血流量之比为 1。从表 1 中注意到在例 1 的膜式人工肺和对照例 1 的人工肺之间，它们的气体交换能力被认为基本上是没有差别的。

若这些膜式人工肺，每个用于一只狗上进行 6 小时的静脉—动脉体外循环，发现用例 1 膜式人工肺的血小板损失为 5%，而用对照例 1 的膜式人工肺的血小板损失为 15%。

例 2 和对照例 2

一种空心纤维膜式人工肺，膜的面积为 1.6 米²，其结构如图 6 所示，是由内径为 200 微米，壁厚为 25 微米，孔隙率 45%、平均孔直径为 700 Å 的聚丙烯多孔空心纤维膜制成。

将（甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸丁酯）—丙烯酸全氟烷基酯嵌段共聚物〔重量比为（25：25）：50〕溶解于按 4/6 混合的甲基乙基酮/甲基异丁基酮溶液中制备重量百分比为 30% 的溶液，然后用乙醇稀释到 3%（重量百分比）。用这种稀释液按例 1 的步骤在空心纤维膜式人工肺的血流表面上形成涂层，遵循例 1 和对照例 1 的步骤，试验该具有涂层的膜式人工肺（例 2）和未经涂层处理的膜式人工肺（对照例 2）的气体交换能力。试验结果如表 1 所示。从表 1 注意到在膜式人工肺例 2 和对照例 2 之间，可看出其气体交换能力

基本上没有不同。

当这些膜式人工肺，每一种用于一只杂种狗上进行30小时的静脉—动脉体外循环时，发现用例2膜式人工肺时血小板损失10%，用对照例2的膜式人工肺时血小板损失为25%。

表1 被传递的气体容量（毫升/分）

血液流量（升/分）

	<u>0</u>	<u>0.5</u>	<u>1.0</u>	<u>1.5</u>	<u>2.0</u>
例 1					
CO ₂	0	28	45	62	75
O ₂	0	30	53	70	77
对照例 1					
CO ₂	0	29	47	61	73
O ₂	0	30	54	71	76
例 2					
CO ₂	0	32	61	85	107
O ₂	0	33	56	75	82
对照例 2					
CO ₂	0	33	64	89	114
O ₂	0	32	58	76	84

例3 和对照例3

一种空心纤维膜式人工肺，膜的面积为1.6米²，其结构如图6所示，是用内径为200微米、壁厚为25微米、孔隙率为45%、平均孔直径为700Å的聚丙烯空心纤维膜制成。

将（甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸丁酯）—丙烯酸全氟丙基酯嵌

段共聚物〔重量比为(25:25):50〕溶解于按4/6混合的甲基乙基酮/甲基异丁基酮溶剂中制备容量比为30%的溶液,然后用乙醇稀释至6%(重量百分比)。用这种(甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸丁酯)一丙烯酸全氟丙基酯共聚物溶液浸注空心纤维膜式人工肺的空心纤维膜3分钟,然后将溶液排空,除去剩余溶剂,再使其干燥,产生一涂层,起阻塞该膜中微孔的作用为了测试具有涂层的膜式人工肺(例3)和未经用(甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸丁酯)一丙烯酸全氟丙基酯共聚物处理过的膜式人工肺(对照例3)的气体交换能力,用新鲜的加肝素牛血制备氧分压为35 mmHg的静脉血,並使其通过人工肺的血液通道。用于该试验的牛血含血红蛋白12 g/dl,温度为37℃。

在氧流量与血流量之比为1时血流量与加入氧气的的能力以及与去除二氧化碳气体能力之间的关系如表2所示。从表2注意到膜式人工肺例3和对照例3之间的气体交换能力可认为基本上没有不同。

当这两个膜式人工肺,每一种用于一只杂种狗上进行30小时静脉—动脉体外循环时,例3的膜式人工肺中绝对无血浆泄漏发生,而对照例3的膜式人工肺循环8小时后开始血浆泄漏。

例4和对照例4

一种空心纤维膜式人工肺,膜面积为3.3米²,其结构如图6所示,是用例3所用同样的聚丙烯空心纤维膜制成。

空心纤维膜式人工肺的空心纤维膜用如例3同样的(甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸丁酯)一丙烯酸全氟丙基酯嵌段共聚物的(甲基乙基酮/甲基异丁基酮)/乙醇溶液浸注3分钟,然后将溶液排空,让正己烷通过膜,再使其干燥。结果空心纤维膜的微孔被(甲基丙烯酸

甲酯/甲基丙烯酸丁酯) — 丙烯酸全氟丙基酯共聚物阻塞 (例 4)。

然后将这种空心纤维膜式人工肺的空心纤维膜用重量百分比为 60% 的三氟氯乙烷的硅酮溶液浸注 1 分钟，再将溶液排空，然后用甲苯/二缩丙二醇溶液冲，洗去附着在带有硅橡胶的空心纤维膜内部的残余硅橡胶溶液 (对照例 4)。当通过以血液流速为 1500 毫升/分循环血液、以 15 升/分流量供给氧气来试验这两个人工肺交换二氧化碳气体的能力时，例 4 的交换能力为 250 毫升/分，对照例 4 为 160 毫升/分，说明用 (甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸丁酯) — 丙烯酸全氟丙基酯共聚物填充的例 4 人工肺适用于 LFPPV — ECCO₂R，而用硅橡胶填充的对照例 4 人工肺交换二氧化碳气体的能力太差以至不能用于 LFPPV — ECCO₂R。

表 2 被传递的气体容量 毫升/分

		血液流量 (升/分)				
		<u>0</u>	<u>0.5</u>	<u>1.0</u>	<u>1.5</u>	<u>2.0</u>
例	3					
	CO ₂	0	32	58	82	101
	O ₂	0	32	54	76	80
对照例	3					
	CO ₂	0	33	64	89	114
	O ₂	0	32	58	76	84

因为本发明涉及这样一种人工肺，其特征在于气体交换膜至少在其要与血液接触的表面上涂有具有带全氟烷基侧链的乙烯基单体作为其组分之一的乙烯基型共聚物，这种膜式人工肺在血液通过它循环时，对于形成血液凝聚、血栓形成、血小板损失、血浆蛋白变性、溶血等

的损害是很微不足道的，所以具有很好的生物适应性。此外，由于具有全氟烷基侧链的乙烯基单体的涂层有特别好的气体渗透性，并且一点也不削弱气体交换膜固有的气体交换能力，所以该膜或人工肺具有足够的气体交换能力。

因此，本发明提供一个极好的膜式人工肺。

如上所述，本发明涉及一种利用壁厚为 5 至 80 微米、孔隙率为 20% 到 80%、孔直径为 0.01 至 5 微米的气体交换膜的膜式人工肺，该膜式人工肺的特点在于膜中的微孔是用带有全氟烷基侧链的乙烯基单体作为其组分之一的乙烯基型共聚物阻塞的。尽管其有特别高的气体交换能力、特别是除去二氧化碳气体的能力，然而这种膜式人工肺却在长期使用中不会引起血浆泄漏。因此，用一个像 ECCO₂R 这样小的体外循环量就能去除生命体内产生的二氧化碳气体量。

本发明的膜式人工肺，当该乙烯基型共聚物是带有全氟烷基侧链的（甲基）丙烯酸酯单体为其组分之一的（甲基）丙烯酸酯型共聚物，当该乙烯基型共聚物为嵌段共聚物、当该乙烯基嵌段共聚物中由带有全氟烷基侧链的乙烯基单体形成的聚合物组分与共聚物中另一单体形成的聚合物组分的重量比为 0.25 至 1.5 时以及当全氟烷基侧链为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$ 时显示出最好的气体交换能力。当前面提到的乙烯基嵌段共聚物涂在人工肺要接触血液的表面时，该膜式人工肺具有特别好的生物适应性。若气体交换膜由烯烃型树脂、最好是聚丙烯制成时，该气体交换膜具有足够的机械强度足以保证该人工肺的致密性。当膜式人工肺的气体交换膜为空心纤维膜时，使其显示出卓越的性能。

图 1

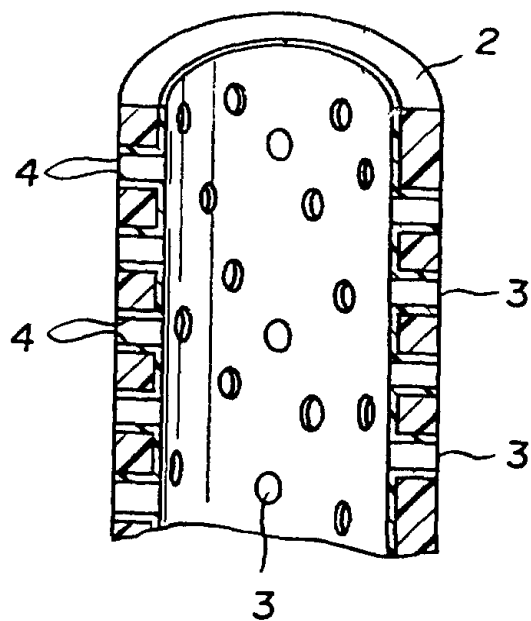


图 2

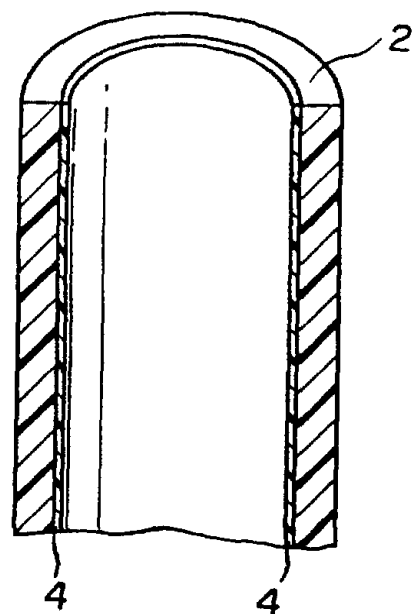


图 3

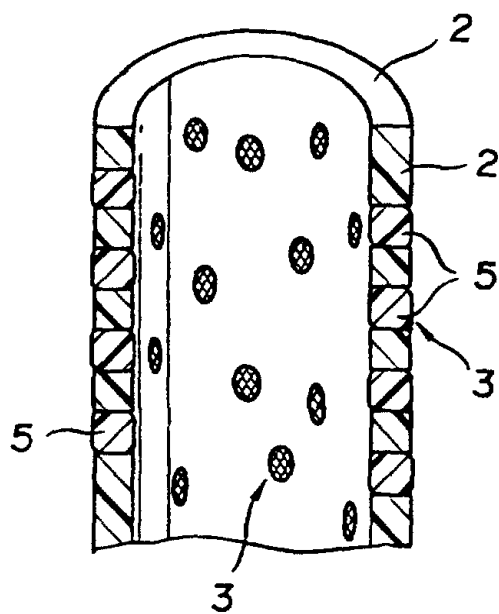


图 4

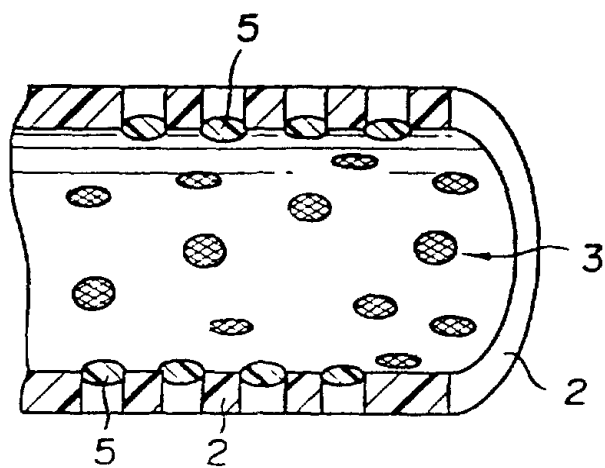


图 5

