



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 ⁴ B01D 13/00, 13/04, A61M 1/34	A1	(11) 国際公開番号 WO 86/ 02575 (43) 国際公開日 1986年5月9日 (09. 05. 86)
(21) 国際出願番号 PCT/JP85/00602 (22) 国際出願日 1985年10月30日 (30. 10. 85) (31) 優先権主張番号 特願昭59-226874 特願昭60-134378 (32) 優先日 1984年10月30日 (30. 10. 84) 1985年6月21日 (21. 06. 85) (33) 優先権主張国 JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝人株式会社 (TEIJIN LIMITED) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市東区南本町1丁目11番地 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/ 出願人 (米国についてののみ) 村上瑛一 (MURAKAMI, Eiichi) [JP/JP] 〒740 山口県岩国市山手町2丁目9番2号 Yamaguchi, (JP) 松沢公彦 (MATSUZAWA, Kimihiko) [JP/JP] 〒740 山口県岩国市尾津町1丁目28番4号の307 Yamaguchi, (JP) 益永栄二 (MASUNAGA, Eiji) [JP/JP] 〒740 山口県岩国市昭和町1丁目20番15号 Yamaguchi, (JP)		(74) 代理人 弁理士 前田純博, 外 (MAYEDA, Sumihiro et al.) 〒100 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社 特許部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書 補正書
(54) Title: PERMSELECTIVE HOLLOW YARN MEMBRANE, METHOD OF PRODUCING THE SAME, METHOD OF SEPARATING PLASMA COMPONENTS, AND PLASMA COMPONENT SEPARATOR		
(54) 発明の名称 選択透過性中空糸膜、その製造方法、血漿成分分離法、及び血漿成分分離器		
(57) Abstract		
<p>A permselective hollow yarn membrane which is composed of an organic high-molecular polymer that can be wet-spun, which has a dense layer with a gel structure on at least one surface side thereof, which has a porous layer in other portions, the thickness of said dense layer being smaller than 1µm, and which features a stable gel structure on the surface of said hollow yarn membrane as a result of adhesion of a polyhydric alcohol thereto over a range of 150 to 450% by weight relative to the weight of the organic high-molecular polymer which constitutes said hollow yarn membrane, and a method of producing the same, a method of separating plasma components using said membrane, and a plasma component separator.</p>		
(57) 要約		
<p>湿式紡糸可能な有機高分子重合体からなる中空糸膜であつて、その少なくとも一方の表面側にゲル構造を保持せしめた緻密層を有し、それ以外の部分が多孔質層であり、該緻密層の厚さが1µ以下であり、かつ多価アルコールを該中空糸膜を構成する該有機高分子重合体の重量当り、150～450重量%の範囲で付着させることにより該中空糸膜面のゲル状態の構造を安定化させた選択透過性中空糸膜、その製造方法、該中空糸膜を用いた血漿成分分離法及び血漿成分分離器。</p>		

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	ML	マリ
AU	オーストラリア	GA	ガボン	MR	モーリタニア
BB	バルバドス	GB	イギリス	MW	マラウイ
BE	ベルギー	HU	ハンガリー	NL	オランダ
BR	ブラジル	IT	イタリア	NO	ノルウェー
BG	ブルガリア	JP	日本	RO	ルーマニア
CF	中央アフリカ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SD	スーダン
CG	コンゴ	KR	大韓民国	SE	スウェーデン
CH	スイス	LI	リヒテンシュタイン	SN	セネガル
CM	カメルーン	LK	スリランカ	SU	ソビエト連邦
DE	西ドイツ	LU	ルクセンブルグ	TD	チャード
DK	デンマーク	MC	モナコ	TG	トーゴ
FI	フィンランド	MG	マダガスカル	US	米国

明 細 書

発明の名称

選択透過性中空系膜，その製造方法，血漿成分分離法，及び血漿成分分離器

5 技術分野

本発明は、湿式紡糸可能な有機高分子重合体からなる優れた選択透過性を有した新規な中空系膜及びその製造方法を提供するものである。かかる中空系膜は表面にゲル構造を保持せしめた緻密層を有しており新鮮ヒト血漿成分の分離において優れた分離特性を有するものである。10 さらに本発明は、その優れた分離特性を有した中空系膜を用いた血漿成分分離法，及び該中空系膜を血漿成分分離機能部材として用いた血漿成分分離器を提供するものである。

15 背景技術

近年、高ガンマグロブリン血症，グッドパスチャー症候群，慢性リウマチ，全身性エリテマトーデス，高脂血症などの自己免疫疾患の治療に血漿交換療法が行なわれている。

20 血漿交換療法の目的は、免疫複合体又は抗体などの血漿中の高分子蛋白質を除去することである。たとえば、全身性エリテマトーデスにおける抗DNA抗体，グッドパスチャー症候群における抗基底膜抗体，免疫複合体腎

炎における複合体，重症筋無力症における抗アセチルコリンレセプター抗体などを除去することである。しかし、分離血漿を捨てると同時に交換液として大量のヒト血液製剤を使用する難点がある。効率をよくするには、なる
5 だけ大量の血漿を交換することが要求され、通常1回に2.5～5.0ℓの交換が必要と言われている。この様に大量のアルブミン又は新鮮ヒト血漿が必要である。

この対策として、第1の濾過膜により血液から分離された血漿をさらに第2の濾過膜に導き、有用なアルブミン
10 (分子量約68,000)を回収し、免疫複合体，又は抗体イムノグロブリンM(分子量約900,000、以下IgMと記すこともある)，イムノグロブリンG(分子量約
160,000、以下IgGと記すこともある)などの高分子蛋白質を除去する試みがなされている。

15 例えばTrans. Amer. Soc. Artif. Intern. Org., Vol. 26, P.406～409(1980)，又は医科器械学誌Vol. 49, Suppl. P.259～261(1979)には、ポリビニルアルコール膜による血液の分離とエチレンピ
ニルアルコール膜による血漿成分の分離を組み合わせること
20 による二重濾過法が開示されている。また特開昭58-7258号公報には、分子量100万以上の高分子物質をカットする限外濾過膜を用いて血漿の限外濾過浄化を行なうことが開示されている。さらに特開昭58-175565号公報には中空糸膜の分画分子量の小なる膜面側から分画分子

量の大なる方向に透過分離せしめるようにして血漿中から高分子量蛋白質を除去する血漿濾過装置が開示されている。その中空系膜の具体例として、倍率1万倍の電子顕微鏡で観察して、内表面の平均孔径が系軸方向で

5 0.68 μ 、軸直角方向で 0.25 μ の楕円孔で、外表面の平均孔径が系軸方向で 0.4 μ 、軸直角方向で 0.12 μ の楕円孔である中空系が記載されている。また特開昭 58-155865号公報には、少なくとも一方の面に平均孔径が 50

10 \AA の多孔層を有した血漿処理用中空系膜が開示されている。さらに人工臓器 13巻 2号 931~ 934頁 (1984) にも関連した開示がなされている。

しかしこれらのものは、アルブミンの回収率が高く、Ig MやIg Gの除去率が高く且つ目塞りによる分離効率の低下が少ないと言った血漿成分分離に要求される特性を全て満たしたものではなく、実用上必ずしも満足なものが得られていない。

15

発明の開示

本発明は、ヒト血漿成分の分離においてアルブミンの回収率が高くIg MやIg Gの除去率が高く且つ目塞りによる分離効率の低下の少ない優れた特性を有した新規な選択透過性中空系を提供することを目的とするものである。

20

本発明のもう1つの目的は、優れた選択透過性中空系

が生産性よく且つ確実に得られる新規な製造方法を提供するものである。

さらに本発明の他の目的は、かかる優れた特性を有した新規な選択透過性中空糸膜を用いた血漿成分分離方法、
5 及び血漿成分分離器を提供するものである。

かかる目的を達成するために、中空糸膜の製造方法、特に紡糸条件、凝固条件および後処理条件と膜構造及び膜特性を中心に鋭意研究した結果、中空糸の紡糸、水洗直後に、特定量の多価アルコール付着処理を施すことにより、
10 該中空糸膜面のゲル状態の構造安定化をはかることが非常に有効であることを見出し、本発明に到達した。

即ち本発明は、
湿式紡糸可能な有機高分子重合体からなる中空糸膜であ
15 って、その少なくとも一方の表面側にゲル構造を保持せしめた緻密層を有し、それ以外の部分が多孔質層であり、該緻密層の厚さが1 μ 以下である選択透過性中空糸膜；
湿式紡糸可能な有機高分子重合体からなる中空糸膜の製造法において、該重合体を含有した紡糸原液を中空部凝固液と共に中空糸用紡糸口金から吐出せしめ、凝固液の
20 浴中に浸漬し、水洗した後、次いで多価アルコール含有水溶液中に浸漬し、さらに乾燥を行なうことにより、該中空糸膜を構成する該有機高分子重合体の重量当り 150
～ 450重量%の範囲で該多価アルコールを付着せしめる

ことを特徴とする選択透過性中空系膜の製造方法；
湿式紡糸可能な有機高分子重合体からなる中空系膜であ
って、その少なくとも一方の表面側にゲル構造を保持せ
しめた緻密層を有し、それ以外の部分が多孔質層であり、
5 該緻密層の厚さが 1μ 以下である選択透過性中空系膜を
用いて血漿成分含有液から特定の血漿成分を分離せしめ
る血漿成分分離法；

及び中空系膜状分離機能部，それを収納した容器，血漿
成分含有液の導入部，透過液の導出部，濾過残液の導出
10 部を有した中空系型血漿成分分離器において、湿式紡糸
可能な有機高分子重合体からなる中空系膜であって、そ
の少なくとも一方の表面側にゲル構造を保持せしめた緻
密層を有し、それ以外の部分が多孔質層であり、該緻密
層の厚さが 1μ 以下である選択透過性中空系膜を分離機
15 能部として用いたことを特徴とする血漿成分分離器，
を提唱するものである。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明の中空系であってポリエチレングリ
コールを約200重量%含浸せしめて乾燥した状態にある
20 ゲル構造の層を有した表面の倍率1万倍の電子顕微鏡写
真である。第2図は、該表面の倍率2万倍の電子顕微鏡
写真であり、第3図は該表面において、ゲル構造を保持
せしめた緻密層を部分的に剥離せしめた部分の倍率2万
倍の電子顕微鏡写真である。

第4図は、本発明の血漿成分分離器を用いて血漿成分分離を行う回路の1例を示したものである。この図において、1は恒温槽、2は供給血漿、3は血漿供給ポンプ、4はドリップチャンバー、5は血漿成分分離器への流入側圧力計、6は血漿成分分離器、7は血漿成分分離器からの流出側圧力計、8は再循環ポンプ、9は血漿廃棄ポンプ、10は廃棄血漿、11は透過液の流出側圧力計、12は透過液、13は恒温槽である。

発明を実施するための最良の形態

10 以下、本発明について更に詳細に説明する。

先ず、一般的にはヒト血漿の保存状態によって、膜による分離効率が異なる。即ちヒト血漿を長期保存している場合には、高分子蛋白質の凝集のためと思われるが、分離効率はよく、例えば従来のセルロースアセテート中空系膜によっても比較的よく分離され得る。

しかし、患者から分離された血漿は直ちに体温近辺の温度で処理する場合には、従来の膜では分離効率が意外に悪いことを発見した。この様に従来の中空系膜では、IgMを70%以上除去することは困難であった。

20 そこで更に、微細孔をさらに小さくして該細孔が例えば倍率が1万倍の電子顕微鏡で観察出来ない程度まで小さくすると、勿論、水銀圧入法による多孔性の測定が不可能になる上に、血漿を濾過する場合の濾過圧力が急上昇し、分離が不可能になることを発見した。

そこでさらに研究の結果、例えばセルロース系中空系を紡糸した直後のゲル状態に構造を保持する方法として多価アルコールの含浸量を多くすることを見出し、更にその得られた中空系膜が非常に優れた分離特性を有することを見出し本発明に到達した。

一般的にセルロース透析用中空系膜、その他の濾過膜に於いては10～50重量%の範囲でグリセリンを付着することが行なわれており、多い場合でも該中空系素材重量に対し100重量%以下であるのが普通である。

本発明では、紡糸、水洗直後の中空系膜に多量のグリセリン等の多価アルコールを含浸付着させることによって、驚くべきことにはその中空系膜の血漿成分分離効率を非常に高くし得ることを発見し、また該多価アルコールの付着する量が150～450重量%、好ましくは200～400重量%の範囲内に於いて、分離効率が特に優れていることを見出した。

更に該多価アルコール付着量を多くすることにより得られる優れた分離性能は、中空系膜が断面方向で孔径が異なる異方性構造である場合により顕著である。該異方性構造は、分離機能を有するゲル状構造を保持せしめた緻密層を外側と内側のいずれかの膜表面に有するものが好ましく、特に外側にのみゲル状構造を保持せしめた層を有するものが分離性能上好ましい。またかかるゲル状構造の層の厚みとして1 μ 以下が好ましく、特に0.5 μ

以下が好ましく、また 0.1μ 以上が好ましい。

該多価アルコール付着量が 150重量%より少ない場合には血漿濾過圧が上昇し、アルブミンの透過率が低下してしまう。またそれが 450重量%以上では Ig M の阻止率
5 率が低下してしまい、更にはモジュール化が困難となる。これはグリセリン等の多価アルコールによってセルロースアセテートの紡糸直後のゲル構造が保持され、乾燥による分子凝集が抑制される結果、アルブミンの様な低分子のみ選択的に透過する膜構造となり、高分子蛋白質は
10 ゲル構造に入り込まないために血漿成分の分離効率が向上するものと考えられる。

本発明の中空系膜における選択透過性を発現し得るゲル構造を保持せしめた層の表面は、ポリエチレングリコール（分子量 400）又はグリセリンを 150～200重量%
15 含浸せしめて乾燥した状態で倍率 1 万倍の電子顕微鏡観察をした場合平滑であって有孔性の認められないものである（第 1 図参照）。またこの状態の中空系膜のゲル構造を有した表面の倍率 2 万倍での電子顕微鏡観察により、
20 該ゲル構造が約 $0.05 \sim 0.2\mu$ なる直径の微粒子が集合することにより緻密層を形成したものであることがうかがわれる（例えば第 2 図参照）。また該中空系は、ゲル構造を保持せしめた緻密層と多孔質層の境界面で構造が不連続に変化する特徴も有する（第 3 図参照）。尚、該多孔質層は、実質上均一な多孔質構造を有するものの方

が、機械的強度や分離特性が優れており好ましい。

また本発明の中空系膜の内径は 100～400 μ が好ましく特に 200～300 μ がよく、膜厚は 20～150 μ が好ましく特に 30～100 μ がよい。また該中空系膜におけるゲル構造の層以外の多孔質層の厚みは、約 20～150 μ が好ましく特に約 30～100 μ がよく、その電子顕微鏡観察による平均細孔径は 0.05～1 μ が好ましく特に 0.1～0.5 μ が望ましい。また水透過法による中空系膜全体の平均細孔径 D は、0.01～0.04 μ が好ましい。

尚、ここで言う水透過法による平均細孔径 D は、該中空系膜の細孔に一定量の水を透過せしめた時のその流速と圧力損失を測定し、その結果から次式を用いて算出されるものである。

$$D = \sqrt{(32\eta \cdot t \cdot J) / (Pr \cdot \Delta P)}$$

(但し式中、D は該平均細孔径、t は膜厚、J は水の透過速度、 η は水の粘度、Pr は膜の空孔率、 ΔP は圧力損失を表わす。)

さらに該中空系膜を構成する湿式紡糸可能な有機高分子重合体の膜壁全体の体積占有率は 10～40% の範囲にあることが好ましい。

本発明の中空系膜は、これにヒト血漿成分を透過せしめることによりアルブミン透過率が 80% 以上、好ましくは 85% 以上、IgM の阻止率が 70% 以上、好ましくは 80% 以上を可能にせしめたものである。また更に好ましく

は I g G の阻止率が 20% 以上、特に好ましくは 30% 以上なる特性を有したものである。

また本発明の中空系膜は、ヒト血漿成分の選択透過を連続的に安定に行なうことができ、有効膜面積 1 m^2 当りの透過液が 3 l 以上であっても目詰りが少なく、したがって膜間圧力差が 100 mm Hg 以下という低い圧力差で行なえる特徴を有している。かかる有効面積 1 m^2 当りの連続透過量の更に好ましい範囲としては 4 l 以上であり、また該連続透過量の上限としては 6 l があげられる。尚
5
10
ここで言うヒト血漿成分の透過とは、ヒト血液中から膜分離により血球を除去して得られた血漿を高圧力側に供給せしめて部分循環しながら行なわれるものである。

本発明の中空系膜は、デキストランの透過率によって規定できる。すなわち、光散乱法によって測定された重量平均分子量が 50 万のデキストラン（たとえば、ファルマシア・ファイン・ケミカルズで市販しているデキストラン T - 500）の透過率が 20~70%、好ましくは 30~50% であれば、ヒト血漿成分分離に好適な選択透過性中空系膜となる。該デキストランの透過率が 20% 以下では、
15
20
アルブミンの透過率が 80% 以下となり、また該デキストランの透過率が 70% 以上では I g M の阻止率が 70% 以下となって、いずれも血漿成分分離性能が低下する。

本発明の中空系膜に用いられる素材は湿式紡糸可能な有機高分子重合体であって、その好ましいものとしては

セルロースエステル，ポリメチルメタアクリレート，ポリビニルアルコール，エチレン-ビニルアルコール共重合体，ポリアクリロニトリル，ポリスルホン等の重合体等が挙げられる。尚ここで言うポリスルホンには、通常
5 のポリスルホンに加えてポリエーテルスルホンも含む。かかる素材として特に好ましいものは、セルロースアセテート，セルロースジアセテート，セルローストリアセテート等のセルロースアセテート，セルロースプロピオネート，ニトロセルロース等のセルロースエステルである。
10

本発明における選択透過性中空系膜の製造方法は、湿式紡糸，凝固，水洗後に多価アルコール水溶液に浸漬し乾燥することによって 150～450重量%の多価アルコールを中空系膜に付着せしめることを最大の特徴としている。尚ここで言う多価アルコールの付着量は、該中空系
15 膜に多価アルコールを付着しないで乾燥して得られる該中空系膜の乾燥重量に対する重量%で表わしたものである。

該多価アルコールは、1分子中にヒドロキシ基を2個
20 以上有したものであって、その分子量としては46～2000が好ましく、特に75～800が好ましい。その使用に際しては、多価アルコールが1種のみであってもよく、あるいは2種以上を組み合わせてもよい。また場合によっては、該多価アルコールの機能を損なわない範囲で他の物質を

少量混合した状態で用いてもよい。かかる多価アルコールの具体例としては、グリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン、ポリグリセリン等のグリセリン類、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール等のグリコール類、エリスリトール類、アラビトール、アドニトール等のペンチトール類、ソルビトール、マンニトール、イデイトール、タリトール等のヘキシトール類等があげられるが、中でもグリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ソルビトールなどが好ましく、グリセリンがとくに優れている。

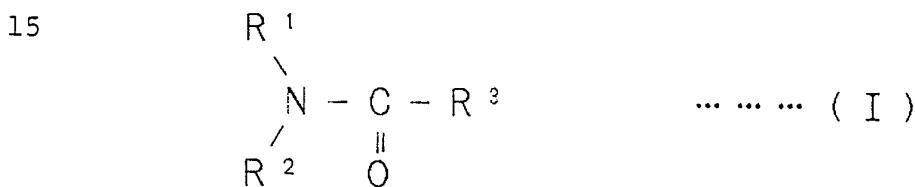
本発明における多価アルコールが 150～450重量%付着された湿式紡糸による選択透過性中空系膜の水透過性能 UFR は $50 \sim 350 \text{ ml} / \text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mm Hg}$ の範囲にある。尚、該多価アルコールの付着量を 150～350重量%とした場合には、UFR が $50 \sim 350 \text{ ml} / \text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mm Hg}$ の範囲の中空系膜が得やすく、多価アルコールの付着量を 200～450重量%とした場合には、UFR が $150 \sim 350 \text{ ml} / \text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mm Hg}$ の中空系膜が得やすい。

同じ中空系膜にグリセリン付着量 150重量%以下にした場合には UFR は $50 \text{ ml} / \text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mm Hg}$ 以下に低下し、グリセリン付着量 450重量%以上付着することを試みたが、接着力低下のために測定可能なモジュールに成型す

ることが出来なかった。即ちグリセリン 450重量%以上
 付着させることは実質上不可能であった。

本発明の製造方法において用いられる湿式可能な有機
 高分子化合物の具体例としては、セルロースエステル、
 5 ポリメチルメタアクリレート、ポリビニルアルコール、
 エチレン-ビニルアルコール共重合体、ポリアクリロニ
 トリル、ポリスルホン等の重合体が挙げられる。かかる
 素材として好ましいものは、セルロースアセテート、ニ
 トロセルロース等のセルロースアセテート、ニトロセル
 10 ロース等のセルロースエステル及びエチレン・ビニルア
 ルコール共重合体等であり、特に好ましいものはセルロ
 ースエステルである。

また本発明の製造方法において用いられる紡糸原液と
 しては、下記一般式 (I)



20

但し式 (I) において、R¹ 及び R² は同一又は異なり
 水素原子又は炭素数が 1~3 であるアルキル基を表
 わし、R³ は水素原子、

$$\begin{array}{c}
 R^4 \\
 \diagup \\
 N \\
 \diagdown \\
 R^5
 \end{array}$$
 (ここで R⁴ 及び R⁵ は、
 同一又は異なり水素原子又は炭素数が 1~3 であるア
 ルキル基を示す。) で表わされるアミノ基又は炭素数

が 1 ~ 3 であるアルキル基を表わし、 R^1 と R^3 が共にアルキル基である場合には互いに共同して環を形成してもよい。

5 5 で示される含窒素化合物の少なくとも 1 種と、該有機高分子化合物、低級ケトン、低級アルコール、さらに必要に応じて 2 価の金属塩を含有した混合液が好ましい。

一般式 (I) で示される含窒素化合物としては、例えばホルムアミド、ジメチルホルムアミド、N-ジメチルアセトアミド、プロピオンアミド等の鎖状アミド類、N-メチルピロリドン、 ϵ -カプロラクタム、 γ -バレロラクタム、 α -ピペリドン等の環状アミド、及び尿素、ジメチル尿素、テトラメチル尿素、ジエチル尿素等の尿素類等が挙げられる。かかる式 (I) で示される含窒素化合物の中でも、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、 ϵ -カプロラクタム及び尿素が好ましい。

20 また本発明における低級ケトンとしては炭素数が 3 ~ 7 のケトンであって、好ましいものとしては炭素数が 3 ~ 5 のもので具体例としてアセトン、メチルエチルケトン等が挙げられる。さらに本発明の低級アルコールとは、炭素数が 2 ~ 7 の 1 価のアルコールであって、好ましくは、メタノール、エタノール、プロパノール、ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、シクロヘプタノール、シクロヘキサノール等である。また 2 価の金属塩と

しては、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等が好ましい。かかる有機高分子重合体、低級ケトン、低級アルコール及び塩類は、各々1種のみで用いてもよく、あるいは各々2種以上用いてもよい。

- 5 かかる本発明の紡糸原液には、紡糸粘度等の紡糸安定性及び中空系膜性能の点から前記セルロースアセテート等の有機高分子重合体が15~25重量%の範囲で含有されることが好ましい。

10 また該紡糸原液に含有せしめる前記式(I)の含窒素化合物の濃度は、中空系膜の多孔質層の細孔径に大きくすることから、10~40重量%の範囲が好ましく、特に20~40重量%が望ましい。

15 さらに該紡糸原液中の低級ケトンと低級アルコールの混合重量比としては、有機高分子重合体の溶解性、紡糸安定性等の点で低級ケトン/低級アルコールが2.5/1~5/1のは範囲であることが好ましい。

20 また場合によっては2価の金属塩を加えてもよく、その場合の該紡糸原液中に含有せしめる2価の金属塩、例えば塩化カルシウムの濃度は、得られる中空系膜の細孔径を調節するために0.1~5.0重量%の範囲が好ましく、さらに0.1~3.0重量%の範囲が望ましい。かかる塩化カルシウム濃度を少なくすることにより、細孔径の小さい中空系膜が得やすい。尚、該紡糸原液には、紡糸性、中空系膜性能に悪影響を及ぼさない範囲で水その他の成

分を含有せしめてもよい。

かかる紡糸原液の調製法としては、在来公知のいかなる方法によってもよいが、例えば有機高分子重合体に含窒素化合物を添加しよく攪拌した後、塩化カルシウム2
5 水塩のメタノール溶液を添加混合し、次いでアセトンを加えて攪拌しながら5時間以上溶解を行なわしめ、さらに必要に応じて濾過などの後処理を行なう方法が用いられる。

本発明は、この様にして得られた紡糸原液を用いて環
10 状ノズルにより湿式紡糸を行なうものである。環状ノズルとしては、所定の中空糸膜が得られるものであればいかなるものであってもよい。

該湿式紡糸を行なう際に使用する中空糸外部の凝固液及び中空糸内部の凝固液としては、水-低級アルコール、
15 水-低級ケトン、水-低級アルコール-低級ケトン等の混合液系を用いるのが好ましく、前記式(I)で示される含窒素化合物、塩化カルシウム等の塩類その他の化合物が含まれていてもよい。

かかる本発明の中空糸膜の製造法において、中空糸外部
20 部の凝固液と中空糸内部の凝固液の各々の組成を調整することにより、平均細孔を制御することも可能であり、その製法の仕方によって中空糸膜の内側と外側で緻密さが異なる所謂異方性の中空糸膜を得ることもできる。即ち凝固速度のより大きい凝固液を用いて他の側より緻密

な構造として異方性を形成せしめることができる。特に中空系膜の外側表面に緻密な構造を持った異方性を形成せしめる方が、安定な製膜が容易であり、また外表面の方が内表面よりも分離の有効面積として大きくなることから好ましい。尚かかる緻密層はゲル構造を保持せしめたものであり、本発明特有の多量の多価アルコール付着処理によりその構造が安定に保持されるものと考えられる。

具体的に、この様な中空系膜の製法についてセルロースアセテート中空系膜を例に挙げてさらに詳細に説明する。セルロースジアセテートは、一般の市販品を用いる。酢化度40~55%、重合度150~200のものが使用可能である。セルロースジアセテートをアセトン-メタノール混合溶媒に溶かし、更に膨潤剤として、ホルムアミド、尿素、ジメチルホルムアミド、N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ε-カプロラクタムなどの含窒素化合物を添加する。さらに、凝固調節剤として微量の塩化カルシウムを添加してもよい。これらの原液組成はセルロースジアセテートは特に16~20%、含窒素化合物は20~40%、塩化カルシウム0~1.0%、他はアセトン-メタノール混合溶媒とし、アセトン/メタノール比は2.5~5.0の範囲を用いるのが實際上紡糸が容易である。膨潤剤は単独使用よりも、混合して用いるのが凝固が不均一になりやすく異方性中空系膜を得るのに有利

である。尚異方性中空系膜の場合、分離機能を有するゲル状構造を保持せしめた層の厚みとして 1μ 以下が好ましく、特に 0.5μ 以下が好ましく、また 0.1μ 以上が好ましい。

5 この様な原液を水-メタノール(1:1)の凝固液に環状ノズルを経て導き、中空内部凝固液も同じ組成のものを一定量注入する。これを水洗して縷状に巻取り、更によく水洗して含有有機物成分が実質上除去された後に、
10 多価アルコール溶液中に浸漬する。多価アルコール濃度は20~80%、好ましくは40~60%の範囲を用いる。多価アルコールを
15 含浸した中空系膜は例えば50℃の熱風で乾燥される。

 この様にして得られた中空系膜の多価アルコール付着量は150~450%であり、再度水に浸漬した場合、
20 体積変化は極めて小さい特性を有する。

 また本発明の血漿成分分離法は、前記した如きゲル構造を保持せしめた緻密層を少なくとも一方の表面側に有した新規な中空系膜を分離機能部材として用いて、血漿成分含有液から特定の血漿成分を分離せしめるものである。特に該ゲル構造のある表面側から他の表面側の方向に血漿成分を透過せしめることによって良好な分離特性が発現される。更に好ましくは、該ゲル構造を外表面側にのみ有した中空系膜を用いることによって殊に有利に血漿成分の分離が可能である。

かかる血漿成分分離法において用いられる血漿成分含有液としては、特に限定されるものではなく、例えば血液から血球を除いた通常の水漿、それを部分的に濃縮された水漿あるいは他のもので希釈された水漿等のいかなるものであってもよく、場合によっては新鮮な血液そのものであってもよい。

また該水漿成分分離法は、その中空系膜の機械的強度、分離等の特性が失なわれない範囲内であれば、その分離条件はいかなるものでもよく特に限定されるものではない。その分離温度としては例えば45℃以下であって、中でも人の体温に近い30～40℃の範囲が好ましく、また場合によっては室温に近い温度であってもよい。また中空系膜の外側と内側の差圧としては、約500mmHg以下、好ましくは約300mmHg以下、特に好ましくは100mmHgの範囲が望ましい。

さらに該分離法は、例えば水漿からアルブミン及びそれ以下の分子量の成分を主として透過分離せしめる際に、濾過残液の一部を又は全部を原料水漿に混合せしめる部分循環法、あるいは該中空系を分離機能部材として収納した分離器から透過液のみを流出せしめる単純濾過法、濾過残液の一部を流出廃棄する一部廃棄方法等あるいはこれらを組み合わせる方法のいずれであってもよい。中でも部分循環法又はそれに一部廃棄法を組合せた方法の方が、目詰りがしにくく効率のよい分離操作が可能である

ことから有利である場合が多い。

さらに本発明の血漿成分分離器は、中空系膜状分離機能部、それを収納した容器、中空系膜支持隔壁、血漿成分含有液の導入部、透過液の導出部、濾過残液の導出部を有した中空系型血漿成分分離器であって、その分離機能部に前記した如き少なくとも一方の表面側にゲル構造を保持せしめた緻密層を有した中空系膜を用いたことを特徴とするものである。かかる分離器においては、該緻密層を外表面側のみ有した中空系膜を用い、その外表面側に導通した状態に原料である血漿成分含有液の導入部を具備せしめたものが好ましい。

該分離器において、中空系膜以外の構成部材の材料及び構造は、中空系型分離器として使用されるいかなるものであってもよく、特に限定されるものではない。また該中空系膜の配列、本数等についても特に限定されるものではないが、分離する血漿の濃度分極やチャンネルリングの起こりにくい中空系膜の配列及び分離器の構造とすることが望ましい。

かかる分離器の具体例として、本発明による中空系膜を、有効膜面積が外表面表示で 1.0 m^2 になるようにポリカーボネート製円筒状容器に収納し、両端をウレタン樹脂で接着して中空系型血漿成分分離用モジュール即ち血漿成分分離器とした。容量は、中空系内、外共に約 50 ml である。該血漿成分分離器を第4図に示した回路に組み

込んで、血漿分離器で濾過した新鮮ヒト血漿を用いて以下の条件によって血漿成分分離を行った。すなわち37℃に保温した新鮮ヒト血漿を20ml/minの流速で連続的に血漿成分分離器内中空系の外側に供給しつつ、中空系の外側の濾過される血漿を100ml/minで再循環し、該濾過される血漿を2ml/minで廃棄しながら中空系膜の外側より内側に流し、膜間圧力差が100mmHgになるまで血漿成分分離を行った。その結果は、本発明の中空系膜を用いた血漿成分分離器は、グリセリン付着量が150重量%以下の中空系膜に比較して、アルブミンの透過率が80%以上と高くしたがってその回収が極めて良好であり、IgGおよびIgMの阻止率はそれぞれ30%以上、80%以上である。また目詰りによる膜間圧力差の上昇も小さく、3ℓ以上の血漿の透過が認められた。

尚、本発明の中空系膜の特性を表わす水の透過性(UFR)、ヒト血漿成分の連続透過におけるアルブミンの透過率、IgGの阻止率、IgMの阻止率、デキストランの透過率及び膜間圧力差は次のようなものである。即ち水透過性能UFRは、血漿成分分離器を水でよく洗浄した後、中空系の外側から内側に水を400ml/minで透過させた時の中空系の外と内との圧力差 ΔP (mmHg)を測定し次式で算出したものである。

$$UFR \text{ (ml / m}^2 \cdot \text{mmHg} \cdot \text{hr)} = \\ (400 \times 60) / (\Delta P \times S)$$

S : 中空系の外表面表示の有効膜面積 (m^2)

アルブミンの透過率, Ig Gの阻止率及びIg Mの阻止率は血漿分離器で濾過した総蛋白質濃度約5%の新鮮ヒト血漿を例えば第1図に示す回路を用いて供給血漿量
 5 20 ml / min , 再循環量 100 ml / min , 濾過残液廃棄量 2 ml / min で血漿成分分離を行い、その際の供給血漿中の各成分濃度 (C_i) と透過血漿中の各成分濃度 (C_f) を測定し次式から算出したものである。なお、ここでのアルブミンの濃度はブロム・クレゾールグリーン法、また
 10 Ig GおよびIg Mの濃度は一次元単純免疫拡散法によって定量できる。

$$\text{透過率 (\%)} = C_f / C_i \times 100$$

$$\text{阻止率 (\%)} = (C_i - C_f) / C_i \times 100$$

デキストランの透過率は、37℃のデキストランT-
 15 500の50 mg / dlの水溶液を中空系の外側に 200 ml / min の流速で供給しつつ、中空系の内側から 100 ml / min の流速で15分間透過液を流出させ、その際の透過液中のデキストラン濃度 (C_f^D mg / dl) を測定し、次式で算出したものである。なお、デキストランの濃度は、全有機炭素計を用いて定量できる。
 20

$$\text{デキストラン透過率 (\%)} = C_f^D / 50 \times 100$$

膜間圧力差は、第4図に示す回路を用いた血漿成分分離において、濾過される血漿の血漿成分分離器への流入側圧力 (P_i) 及び流出側圧力 (P_o) と透過液の血漿

成分分離器からの流出側圧力（ P_f ）を測定し、次式で算出したものである。

$$\text{膜間圧力差 (mmHg)} = (P_i + P_o) / 2 - P_f$$

また中空系膜の少なくとも一方の表面に存在するゲルを保持せしめた緻密層の厚さは第3図に示す如き電子顕微鏡観察により求めることができる。

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 1

醋化度52%のセルロースジアセテート18.5%，ホルムアミド20%，尿素10%， $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.5%アセトン／メタノール（3／1）51%の組成のドープを作成し、濾過後、環状ノズルを用いて湿式紡糸を行った。

凝固液組成は水－メタノール（1：1）であり、中空系の内部凝固液は水－メタノール－ホルムアミド（5：4：1）である。

水洗後、30℃のグリセリン55%水溶液に浸漬して、乾燥した。得られた中空系は内径200 μ ，膜厚60 μ ，グリセリン付着量は中空系重量に対し280%であった。この中空系膜は外表面側に厚さ約0.1 μ のゲル構造を保持せしめた緻密層を有していた。得られた中空系を外表面積が1 cm^2 となる様に5000本集束して収納し血漿成分分離器（以下モジュールと言う）を成型した。

該モジュールを水洗後、ヒト新鮮血漿に1 L 当たり5000

単位のヘパリンを添加して血漿分離器（TP-50）で濾過して得られた血漿を37℃に保温し、第4図に示す回路を用い血漿供給ポンプを20ml/min、再循環ポンプを100ml/min、血漿廃棄ポンプを2ml/minでそれぞれ
5 運転して連続濾過実験を行った。

その結果、濾過開始1時間後の膜間圧力差は36mmHgでアルブミンの透過率は93%、IgG及びIgMの阻止率はそれぞれ25%、85%であった。更に濾過を膜間圧力差は徐々に増加し、98mmHgでのアルブミンの透過率、
10 IgGおよびIgMの阻止率は、それぞれ88%、32%、89%であり、全透過量は4.8lであった。

該モジュールと同様にして作製したモジュールを用いて測定した水透過性UFRは210ml/m²・hr・mmHgであり、デキストランT-500の透過率は45%であった。

この中空系の製造に際し、グリセリン付着量を130%とした場合には、膜間圧力差の上昇が速く、濾過開始1時間後の膜間圧力差は310mmHgを示し、アルブミンの透過率は30%以下であった。また水透過性能UFRは
15 125ml/m²・mmHg・hrであり、デキストランT-500
20 の透過率は15%であった。

実施例 2

醋化度52%のセルロースジアセテート18.5%、ホルムアミド30%、尿素5%、アセトン/メタノール（3：1）

66.5%の組成のドープを作成し濾過後、環状ノズルを用いて湿式紡糸を行った。凝固浴その他の条件は実施例1と同じである。

5 グリセリンの50%水溶液に水浸した中空糸を浸漬した後乾燥した。グリセリン付着量は220%、中空糸膜内径200 μ 、膜厚60 μ であった。またこの中空糸膜は外表面側に厚さ約0.15 μ のゲル構造の層を有していた。

10 実施例1と同様に連続濾過実験を行った。濾過開始1時間後の膜間圧力差は30 mm Hgで、アルブミンの透過率91%、IgGの阻止率は26%、IgMの阻止率は83%であった。膜間圧力差が約100 mm Hgになるまで透過した血漿量は4.9 l であった。100 mm Hgを示した時のアルブミンの透過率は86%、IgG及びIgMの阻止率はそれぞれ30%、87%であった。

15 該モジュールと同様にして作製したモジュールで測定した水透過性能UFRは210 $ml / m^2 \cdot mm$ Hg \cdot hrで、またデキストランT-500の透過率は42%であった。

実施例3, 4及び比較例3, 4

20 実施例2で紡糸した中空糸膜を水洗後、該中空糸膜の束を4分割し、各束を30 $^{\circ}$ Cのグリセリン15%、45%、55%及び85%水溶液の各々に浸漬して乾燥した。得られた中空糸膜束を外表面積が1 m^2 となる様に5000本に再集束して成型した。この時、グリセリン85%水溶液に浸漬し

た中空糸膜束は成型が不可能であった。

該モジュールを水洗後、実施例 1 と同様の条件で連続
濾過実験を行った。グリセリン付着量及び濾過実験で得
た結果を表 1 に示す。なお、ここでのアルブミン透過率、
5 Ig G および Ig M の阻止率は、TMP が 100 mm Hg に
なるまで 30 分間隔で測定した値の平均値である。

表 1

	グリセリン 水溶液濃度	グリセリン 付着量	アルブミン 透過率	Ig G 阻止率	Ig M 阻止率	TMP 100mmHg に なるまでの透過血漿量
実施例3	45%	215%	87%	27%	78%	4.3g
" 4	55	345	91	31	82	4.5
比較例3	15	105	15	95	99	1.0
" 4	85	485	(成型出来ず、測定不可能)			

実施例 5

実施例 2 で紡糸した中空系膜を水洗後、グリセリンの代りに夫々ジエチレングリコール、ジグリセリン及びソ

5 ルビトールの 50% 水溶液に浸漬した後、50℃で乾燥した。これらの多価アルコールの付着量は約 250% であった。この中空系膜は、外表面側に約 0.15 μ の厚さのゲル構造層を有していた。この中空系膜を用いて実施例 1 と同様に血漿成分分離実験を新鮮ヒト血漿を用いて実施した。

10 グリセリンの場合と同様に良好な結果が得られた。すなわち、分離性能（アルブミン透過率 / IgM 阻止率）は夫々、91 / 82, 89 / 85 及び 85 / 90 であった。又夫々の全透過液量は 5.0 l , 4.5 l , 4.0 l であった。

実施例 6

15 中空系膜を紡糸直後のゲル構造を保持させることは、セルロースアセテートの場合に有効であることが確認されたが、原理的に他の高分子についても応用可能と考えられる。

20 エチレン含有量 30 モル % のエチレン-ビニルアルコール共重合体をジメチルスルホオキシドに溶解し、環状ノズルを用いて水-メタノール-ジメチルスルホオキシド (5 : 4 : 1) の凝固浴に導き、内部凝固浴として水-メタノール (1 : 1) を用いて中空系膜を紡糸した。紡糸後水洗し、グリセリンの 40% 及び 60% 水溶液に浸漬

した後乾燥した。得られた中空系のグリセリン付着量は夫々 200%、300%であり、水透過性能は夫々 150, 300 ml / m² · hr · mm Hg であった。

新鮮ヒト血漿を用いて、血漿成分分離能を試験した結果、アルブミンの透過率90%、IgMの阻止率80%以上で、濾過圧の上昇も極めて小さく、従来報告されている結果（特開昭 58-155865又は人工臓器13巻2号 931～934頁（1984））より良好であった。

産業上の利用可能性

10 本発明による中空系膜は、表面にゲル構造をなす層を有することから特に血漿成分分離において優れた分離特性を有するものであるが、又はタンパク質等の限外濾過やその他の流体分離の用途にも使用できる。

請 求 の 範 囲

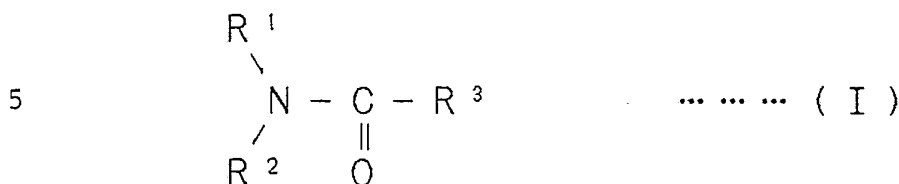
1. 湿式紡糸可能な有機高分子重合体からなる中空系膜であって、その少なくとも一方の表面側にゲル構造を保持せしめた緻密層を有し、それ以外の部分が
5 多孔質層であり、該緻密層の厚さが 1μ 以下である選択透過性中空系膜。
2. 該緻密層が外表面側に存在する請求の範囲第1項記載の選択透過性中空系膜。
3. 該中空系膜の水透過性が $50\sim 350\text{ ml} / \text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot$
10 mm Hg であり、ヒト血漿成分の連続透過におけるアルブミン透過率が80%以上であり、イムノグロブリンMの阻止率が70%以上であり、且つ該中空系膜の有効面積 1 m^2 当りの全透過液量が 3 l 以上である請求の範囲第1項記載の選択透過性中空系膜。
- 15 4. ヒト血漿成分の連続透過におけるイムノグロブリンGの阻止率が20%以上である請求の範囲第3項記載の選択透過性中空系膜。
5. 水の透過性が $150\sim 350\text{ ml} / \text{m}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{mm Hg}$ である請求の範囲第3項記載の選択透過性中空系膜。
- 20 6. ヒト血漿成分の連続透過の膜間圧力差が 100 mm Hg 以下である請求の範囲第3項記載の選択透過性中空系膜。
7. 重量平均分子量が50万であるデキストランを $50\text{ mg} / \text{dl}$ 含有した水溶液の透過における該デキストラン

の透過率が20～70%である請求の範囲第3項記載の選択透過性中空系膜。

8. 該有機高分子重合体が、セルロースエステル、ポリメチルメタアクリレート、ポリビニルアルコール、エチレン-ビニルアルコール共重合体、ポリアクリニトリル、ポリスルホンから選ばれる少なくとも一種である請求の範囲第1項記載の選択透過性中空系膜。
9. 湿式紡糸可能な有機高分子重合体からなる中空系膜の製造法において、該重合体を含有した紡糸原液を中空部凝固液と共に中空系用紡糸口金から吐出せしめ、凝固液の浴中に浸漬し、水洗した後、次いで多価アルコール含有水溶液中に浸漬し、さらに乾燥を行なうことにより、該中空系膜を構成する該有機高分子重合体の重量当り150～450重量%の範囲で該多価アルコールを付着せしめることを特徴とする選択透過性中空系膜の製造方法。
10. 該有機高分子重合体が、セルロースエステル、ポリメチルメタアクリレート、ポリビニルアルコール、エチレン-ビニルアルコール共重合体、ポリメタアクリレート、ポリスルホンから選ばれる少なくとも一種である請求の範囲第9項記載の選択透過性中空系膜の製造方法。
11. 該有機高分子重合体が主としてセルロースエステ

ルからなるものである請求の範囲第10項記載の選択透過性中空系膜の製造方法。

12. 該紡糸原液が、下記一般式 (I)



但し式 (I) において、 R^1 及び R^2 は同一又は異なり水素原子又は炭素数が 1 ~ 3 であるアルキ

10

ル基を表わし、 R^3 は水素原子、 N (ここで



R^4 及び R^5 は、同一又は異なり水素原子又は炭素数が 1 ~ 3 であるアルキル基を示す。) で表わされるアミノ基又は炭素数が 1 ~ 3 であるアルキル基を表わし、 R^1 と R^3 が共にアルキル基である場合には互いに共同して環を形成してもよい。

15

で示される含窒素化合物の少なくとも 1 種と、該有機高分子重合体、低級ケトン、低級アルコール、さらに必要に応じて 2 価の金属塩を含有したものである請求の範囲第 9 項記載の選択透過性中空系膜の製造方法。

20

13. 該凝固液が水に低級アルコール、低級ケトン及び該含窒素化合物の少なくとも 1 種を添加したものである請求の範囲第 9 項記載の選択透過性中空系膜の

製造方法。

14. 該多価アルコールの分子量が46~2000である請求の範囲第9項記載の選択透過性中空系膜の製造方法。
15. 該多価アルコールが、グリセリン類、グリコール類、エリスリトール類、ペンチトール類、ヘキシトール類の群から選ばれる少なくとも1種である請求の範囲第14項記載の選択透過性中空系膜の製造方法。
16. 湿式紡糸可能な有機高分子重合体からなる中空系膜であって、その少なくとも一方の表面側にゲル構造を保持せしめた緻密層を有し、それ以外の部分が多孔質層であり、該緻密層の厚さが1 μ 以下である選択透過性中空系膜を用いて血漿成分含有液から特定の血漿成分を分離せしめる血漿成分分離法。
17. 該緻密層を有した表面側から他の表面側の方向に該特定の血漿成分を透過せしめる請求の範囲第16項記載の血漿成分分離法。
18. 中空系膜状分離機能部、それを収納した容器、血漿成分含有液の導入部、透過液の導出部、濾過残液の導出部を有した中空系型血漿成分分離器において、湿式紡糸可能な有機高分子重合体からなる中空系膜であって、その少なくとも一方の表面側にゲル構造を保持せしめた緻密層を有し、それ以外の部分が多孔質であり、該緻密層の厚さが1 μ 以下である選択透過性中空系膜を分離機能部として用いたことを特徴とする血漿成分分離器。

補正された請求の範囲

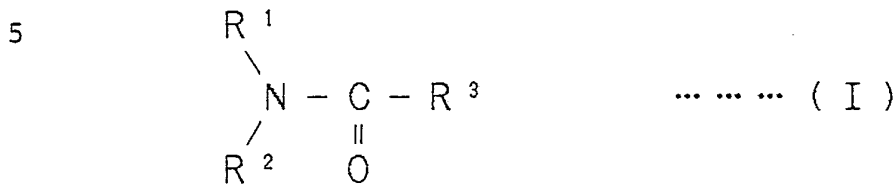
[1986年3月10日 (10. 03. 86) 国際事務局受理；出願当初の請求の範囲1, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 16及び18は補正された；請求の範囲3は削除された；他の請求の範囲は変更なし (5頁)]

1. (補正後) 湿式紡糸可能な有機高分子重合体からなる中空糸膜であって、その少なくとも一方の表面側にゲル構造を保持せしめた緻密層を有し、それ以外
5 外の部分が多孔質層であり、該緻密層の厚さが1 μ 以下であり、該中空糸膜の水透過性が50～350 $ml / m^2 \cdot hr \cdot mm Hg$ であり、ヒト血漿成分の連続透過におけるアルブミン透過率が80%以上であり、イムノグロブリンMの阻止率が70%以上であり、且つ該中
10 空糸膜の有効面積1 m^2 当りの全透過液量が3 l 以上である選択透過性中空糸膜。
2. 該緻密層が外表面側に存在する請求の範囲第1項記載の選択透過性中空糸膜。
3. (削除)
- 15 4. (補正後) ヒト血漿成分の連続透過におけるイムノグロブリンGの阻止率が20%以上である請求の範囲第1項記載の選択透過性中空糸膜。
5. (補正後) 水の透過性が150～350 $ml / m^2 \cdot hr \cdot mm Hg$ である請求の範囲第1項記載の選択透過性中
20 空糸膜。
6. (補正後) ヒト血漿成分の連続透過の膜間圧力差が100 $mm Hg$ 以下である請求の範囲第1項記載の選択透過性中空糸膜。
7. (補正後) 重量平均分子量が50万であるデキスト

ランを 50 mg / dl 含有した水溶液の透過における該デキストランの透過率が 20 ~ 70 % である請求の範囲第 1 項記載の選択透過性中空系膜。

- 5 8. (補正後) 該有機高分子重合体が、セルロースエステル、ポリメチルメタアクリレート、ポリビニルアルコール、エチレン-ビニルアルコール共重合体、ポリアクリロニトリル、ポリスルホンから選ばれる少なくとも一種である請求の範囲第 1 項記載の選択透過性中空系膜。
- 10 9. 湿式紡糸可能な有機高分子重合体からなる中空系膜の製造法において、該重合体を含有した紡糸原液を中空部凝固液と共に中空系用紡糸口金から吐出せしめ、凝固液の浴中に浸漬し、水洗した後、次いで多価アルコール含有水溶液中に浸漬し、さらに乾燥を行なうことにより、該中空系膜を構成する該有機高分子重合体の重量当り 150 ~ 450 重量 % の範囲で該多価アルコールを付着せしめることを特徴とする選択透過性中空系膜の製造方法。
- 15 20 10. (補正後) 該有機高分子重合体が、セルロースエステル、ポリメチルメタアクリレート、ポリビニルアルコール、エチレン-ビニルアルコール共重合体、ポリアクリロニトリル、ポリスルホンから選ばれる少なくとも一種である請求の範囲第 9 項記載の選択透過性中空系膜の製造方法。

11. 該有機高分子重合体が主としてセルロースエステルからなるものである請求の範囲第10項記載の選択透過性中空系膜の製造方法。
12. 該紡糸原液が、下記一般式 (I)



10

但し式 (I) において、 R^1 及び R^2 は同一又は異なり水素原子又は炭素数が 1 ~ 3 であるアルキル基を表わし、 R^3 は水素原子、

$$\begin{array}{c}
 R^4 \\
 / \\
 N \\
 \backslash \\
 R^5
 \end{array}
 \quad (\text{ここで}$$

15

R^4 及び R^5 は、同一又は異なり水素原子又は炭素数が 1 ~ 3 であるアルキル基を示す。) で表わされるアミノ基又は炭素数が 1 ~ 3 であるアルキル基を表わし、 R^1 と R^3 が共にアルキル基である場合には互いに共同して環を形成してもよい。

20

で示される含窒素化合物の少なくとも 1 種と、該有機高分子重合体、低級ケトン、低級アルコール、さらに必要に応じて 2 価の金属塩を含有したものである請求の範囲第 9 項記載の選択透過性中空系膜の製造方法。

13. 該凝固液が水に低級アルコール、低級ケトン及び該含窒素化合物の少なくとも 1 種を添加したもので

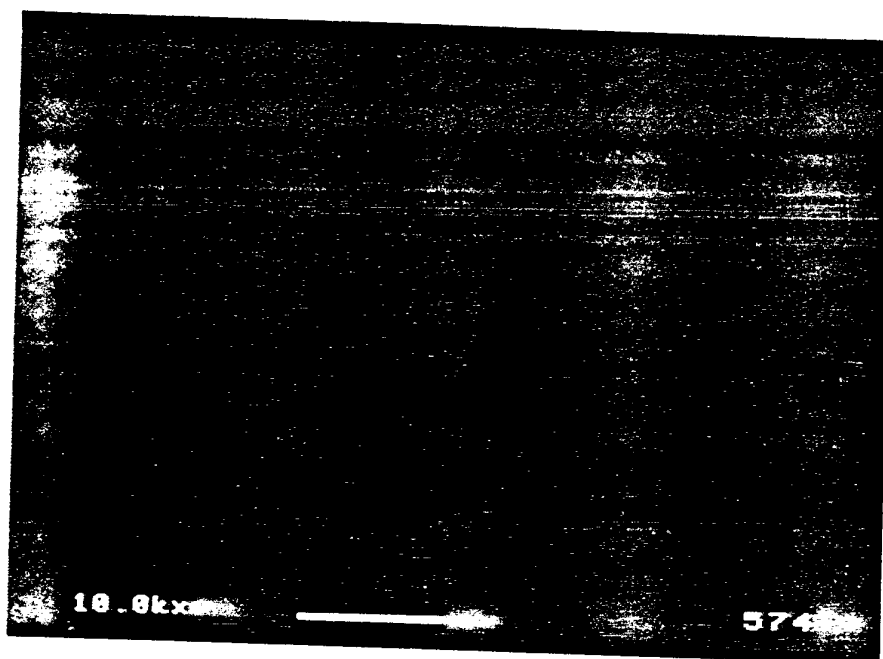
ある請求の範囲第9項記載の選択透過性中空系膜の製造方法。

14. 該多価アルコールの分子量が46~2000である請求の範囲第9項記載の選択透過性中空系膜の製造方法。
- 5 15. 該多価アルコールが、グリセリン類、グリコール類、エリスリトール類、ペンチトール類、ヘキシトール類の群から選ばれる少なくとも1種である請求の範囲第14項記載の選択透過性中空系膜の製造方法。
- 10 16. (補正後) 湿式紡糸可能な有機高分子重合体からなる中空系膜であって、その少なくとも一方の表面側にゲル構造を保持せしめた緻密層を有し、それ以外の部分が多孔質層であり、該緻密層の厚さが1 μ 以下であり、該中空系膜の水透過性が50~350 ml / m² · hr · mm Hg であり、ヒト血漿成分の連続透過におけるアルブミン透過率が80%以上であり、イムノグロブリンMの阻止率が70%以上であり、且つ該中空系膜の有効面積1 m²当りの全透過液量が3 l以上である選択透過性中空系膜を用いて血漿成分含有液から特定の血漿成分を分離せしめる血漿成分分離法。
- 15
- 20 17. 該緻密層を有した表面側から他の表面側の方向に該特定の血漿成分を透過せしめる請求の範囲第16項記載の血漿成分分離法。
18. (補正後) 中空系膜状分離機能部、それを収納した容器、血漿成分含有液の導入部、透過液の導出部、

5 濾過残液の導出部を有した中空糸型血漿成分分離器
において、湿式紡糸可能な有機高分子重合体からなる
中空糸膜であって、その少なくとも一方の表面側に
ゲル構造を保持せしめた緻密層を有し、それ以外
10 の部分が多孔質であり、該緻密層の厚さが 1μ 以下
であり、該中空糸膜の水透過性が $50\sim 350\text{ml}/\text{m}^2\cdot$
 $\text{hr}\cdot\text{mmHg}$ であり、ヒト血漿成分の連続透過におけ
るアルブミン透過率が80%以上であり、イムノグロ
15 プリンMの阻止率が70%以上であり、且つ該中空糸
膜の有効面積 1m^2 当りの全透過液量が 3l 以上であ
る選択透過性中空糸膜を分離機能部として用いたこ
とを特徴とする血漿成分分離器。

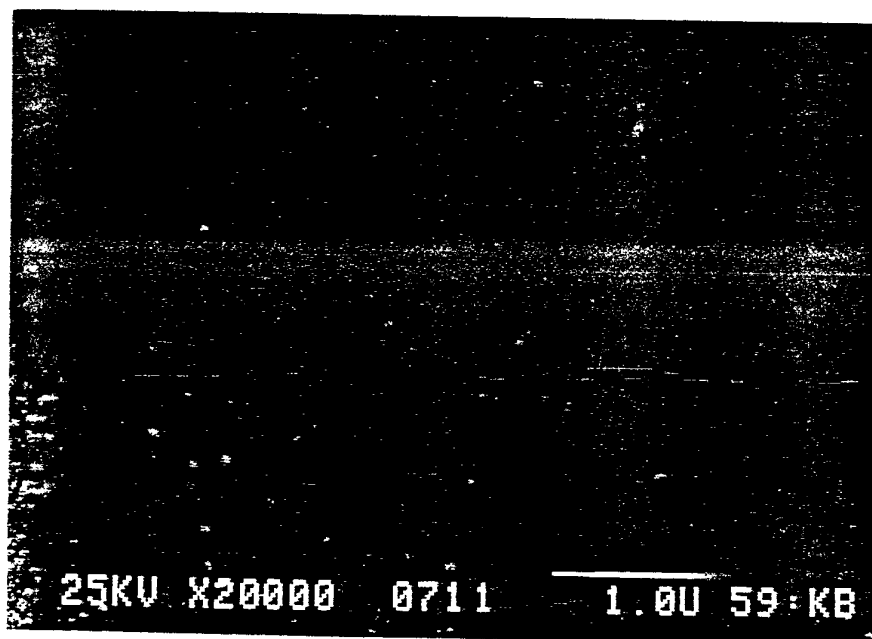
1/3

第 1 图



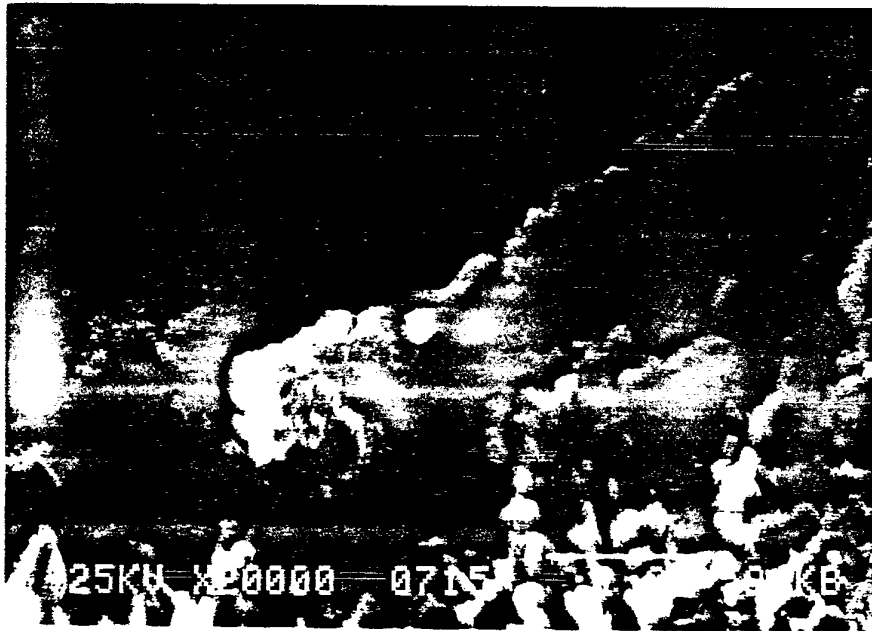
← 2.0μ →

第 2 图

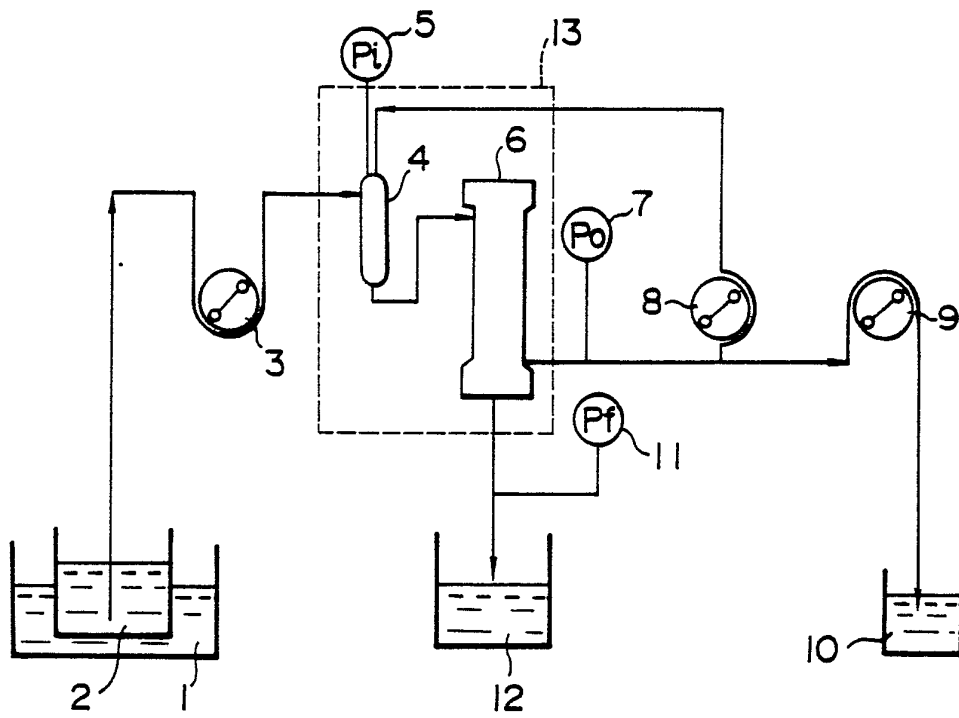


2/3

第 3 図



第 4 图



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/JP85/00602

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ³		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. ⁴ B01D13/00, B01D 13/04, A61M 1/34		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁴		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	B01D 13/00-13/04, A61M 1/34	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵		
Jitsuyo Shinan Koho		1970 - 1985
Kokai Jitsuyo Shinan Koho		1971 - 1985
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴		
Category [*]	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
X	JP, A, 56-43417 (Nippon Zeon Co., Ltd.) 22 April 1981 (22. 04. 81), Page 1, lower left column and page 3, upper right column (Family: none)	1, 2, 8
Y	JP, A, 56-43417 (Nippon Zeon Co., Ltd.) 22 April 1981 (22. 04. 81), Page 1, lower left column and page 3, upper right column (Family: none)	16, 17, 18
Y	JP, A, 55-27053 (Toray Industries, Inc.) 26 February 1980 (26. 02. 80), Claim 2 and page 9, Tables 1, 2 (Family: none)	9, 10, 11, 14, 15
Y	JP, A, 55-51818 (Kuraray Co., Ltd.) 15 April 1980 (15. 04. 80), Claim (Family: none)	9, 10, 14, 15
Y	JP, B2, 55-33826 (Kogyo Gijutsuin-cho) 3 September 1980 (03. 09. 80), Column 3, lines 8 to 11 & US, A, 4135942	9, 14, 15
<p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁵</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later 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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search ²	Date of Mailing of this International Search Report ²	
January 9, 1986 (09. 01. 86)	January 20, 1986 (20. 01. 86)	
International Searching Authority ¹	Signature of Authorized Officer ¹⁹	
Japanese Patent Office		

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET		
P	JP, A, 60-806 (Teijin Ltd.) 5 January 1985 (05. 01. 85), Claim (Family: none)	11, 12, 13
V. <input type="checkbox"/> OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹⁰		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:		
1. <input type="checkbox"/> Claim numbers....., because they relate to subject matter ¹² not required to be searched by this Authority, namely:		
2. <input type="checkbox"/> Claim numbers....., because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out ¹³ , specifically:		
VI. <input type="checkbox"/> OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ¹¹		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:		
1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.		
2. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:		
3. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:		
4. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.		
Remark on Protest		
<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by applicant's protest.		
<input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.		

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁴ B 01 D 13/00, B 01 D 13/04, A 61 M 1/34		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	B 01 D 13/00-13/04, A 61 M 1/34	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
日本国実用新案公報 1970-1985年 日本国公開実用新案公報 1971-1985年		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, A, 56-43417 (日本ゼオン株式会社) 22. 4月. 1981 (22. 04. 81), 第1頁左下欄及び第3頁右上欄 (ファミリーなし)	1, 2, 8
Y	JP, A, 56-43417 (日本ゼオン株式会社) 22. 4月. 1981 (22. 04. 81), 第1頁左下欄及び第3頁右上欄 (ファミリーなし)	16, 17, 18
Y	JP, A, 55-27053 (東レ株式会社) 26. 2月. 1980 (26. 02. 80), 特許請求の範囲第2項及び第9頁表1, 表2 (ファミリーなし)	9, 10, 11, 14, 15
Y	JP, A, 55-51818 (株式会社クラレ) 15. 4月. 1980 (15. 04. 80), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	9, 10, 14, 15
*引用文献のカテゴリー		
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの		
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日 の後に公表された文献		
「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願 と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のた めに引用するもの		
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの		
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの		
「&」同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日 09. 01. 86	国際調査報告の発送日 20. 01. 86	
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 三 浦 均	4 D 8 3 1 4

第2ページから続く情報		
	(欄の続き)	
Y	JP, B2, 55-33826 (工業技術院長) 3. 9月. 1980 (03. 09. 80), 第3欄第8-11行 * US, A, 4135942	9, 14, 15
P	JP, A, 60-806 (帝人株式会社) 5. 1月. 1985 (05. 01. 85), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	11, 12, 13
V. <input type="checkbox"/> 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見		
<p>次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。</p> <p>1. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつPCT規則6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。</p>		
VI. <input type="checkbox"/> 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見		
<p>次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。</p> <p>1. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。 請求の範囲 _____</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。 請求の範囲 _____</p> <p>4. <input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたため、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。</p> <p>追加手数料異議の申立てに関する注意</p> <p><input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。</p> <p><input type="checkbox"/> 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。</p>		