

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C08F 220/10 (2006.01)

A61M 1/02 (2006.01)



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03814116.7

[45] 授权公告日 2007 年 11 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 100349934C

[22] 申请日 2003.6.17 [21] 申请号 03814116.7

[30] 优先权

[32] 2002. 6. 17 [33] JP [31] 176332/2002

[32] 2002. 6. 17 [33] JP [31] 176333/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2003/007687 2003. 6. 17

[87] 国际公布 WO2003/106518 日 2003. 12. 24

[85] 进入国家阶段日期 2004. 12. 17

[73] 专利权人 旭化成医疗株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 久野晋 小野寺博和 樱井正美

[56] 参考文献

CN1305390A 2001. 7. 25

JP2001316422A 2001. 11. 13

CN1268893A 2000. 10. 4

审查员 冯 奕

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

代理人 陈 昕

权利要求书 4 页 说明书 32 页 附图 2 页

[54] 发明名称

生物相容性聚合物和使用它的白细胞选择除去过滤材料

[57] 摘要

本发明的课题是提供洗出性极低、生物相容性优异的适用于白细胞选择除去过滤材料的聚合物。另外，本发明的另一个课题提供了具有该聚合物的白细胞选择除去过滤材料、白细胞选择除去过滤装置和白细胞选择除去系统。在本发明中，通过含有 8 摩尔%以上 45 摩尔%以下来自具有聚烷撑氧链的聚合性单体的单元、30 摩尔%以上 90 摩尔%以下来自具有疏水性基团的聚合性单体的单元和 2 摩尔%以上 50 摩尔%以下来自具有羟基的聚合性单体的单元而构成该聚合物，从而解决上述课题。

1. 白细胞选择除去过滤材料, 其通过使过滤支撑体至少表面存在由以下 1) ~ 3) 单元构成的生物相容性聚合物来形成, 1) 8 摩尔%以上 45 摩尔%以下的聚合性单体的单元, 该聚合性单体为从来自具有重复单元数 2~10 的聚烷撑氧链的丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯、甲氧基二乙二醇乙烯醚、乙氧基二乙二醇乙烯醚、甲氧基三乙二醇乙烯醚、乙氧基三乙二醇乙烯醚中选出的 1 种, 2) 30 摩尔%以上 90 摩尔%以下从来自具有疏水性基团且不含聚烷撑氧链以及羟基的丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯、苯乙烯、甲基苯乙烯、醋酸乙烯酯中选出的 1 种聚合性单体的单元, 3) 2 摩尔%以上 50 摩尔%以下来自具有羟基且不含聚烷撑氧链的丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯的聚合性单体的单元。

2. 权利要求 1 记载的白细胞选择除去过滤材料, 聚合物的重均分子量为 10 万以上 300 万以下。

3. 权利要求 1 或 2 记载的白细胞选择除去过滤材料, 来自具有羟基的聚合性单体的单元相对于来自具有疏水性基团的聚合性单体的单元的含量比为 0.05 以上 1.0 以下。

4. 权利要求 1 或 2 记载的白细胞选择除去过滤材料, 聚合物是非离子性的。

5. 权利要求 1 或 2 记载的白细胞选择除去过滤材料, 具有羟基的聚合性单体在温度 20℃ 的水中的溶解度为 3 重量%以上不足 50 重量%。

6. 权利要求 5 记载的白细胞选择除去过滤材料, 具有羟基的聚合性单体是 (甲基) 丙烯酸 2-羟异丁酯。

7. 权利要求 1-2、6 任何一项中记载的白细胞选择除去过滤材料, 其特征在于聚合物的溶解度因子  $\delta$  值为 10.0 以上 11.5 以下, 而且过滤支撑体的  $\delta$  值为 7.0 以上 15.0 以下。

8. 权利要求 1-2、6 任何一项中记载的过滤材料, 每个过滤支撑体的聚合物保持量为 0.001 重量%以上 10 重量%以下。

9. 权利要求 8 记载的过滤材料, 在过滤支撑体表面上存在的聚合

物的覆盖率为40%以上90%以下。

10. 权利要求1-2、6任何一项中记载的过滤材料，其特征在于过滤材料的形状是纺布或者无纺布。

11. 权利要求10记载的过滤材料，纺布或者无纺布的平均纤维直径为 $0.5\mu\text{m}$ 以上 $50\mu\text{m}$ 以下，填充密度为 $0.05\text{g}/\text{cm}^3$ 以上 $0.5\text{g}/\text{cm}^3$ 以下。

12. 权利要求1-2、6、11任何一项中记载的白细胞选择除去过滤材料，用于从采自细胞免疫异常疾病患者的血液选择除去白细胞。

13. 权利要求12记载的白细胞选择除去过滤材料，疾病是慢性恶性类风湿性关节炎、全身性红斑、贝切特氏病、特发性血小板减少性紫癜、自身免疫性肝炎、溃疡性大肠炎、节段性回肠炎、特应性皮炎、急性进行性肾小球肾炎、全身性炎症反应综合症的任一种。

14. 白细胞选择除去过滤装置，其通过向至少具有血液入口和血液出口的容器填充权利要求1-2、6、11任何一项中记载的过滤材料来形成。

15. 权利要求14记载的白细胞选择除去过滤装置，其特征在于通过将过滤材料卷绕为圆筒形状而形成的中空圆筒状过滤器在其两端被密封的状态下填充入容器中，将血液入口或者血液出口的任何一个与圆筒状过滤材料的外周表面或者内周表面连通。

16. 权利要求15记载的白细胞选择除去过滤装置，其特征在于中空圆筒状过滤器具有将片状过滤材料和可以流通血液的片状隔板层叠的卷绕为卷轴状的结构，隔板层的开始卷取和/或卷取结束的末端露出中空圆筒状过滤器的外周部分和/或内周部分，以确保血液的流路。

17. 权利要求16记载的白细胞选择除去过滤装置，中空圆筒状过滤器的血液第1接触层的过滤面积为 $50\text{cm}^2$ 以上 $1000\text{cm}^2$ 以下。

18. 权利要求17记载的白细胞选择除去过滤装置，血液第1接触层的体积标准比表面积为 $0.08\text{m}^2/\text{mL}$ 以上不足 $1.0\text{m}^2/\text{mL}$ 。

19. 权利要求18记载的白细胞选择除去过滤装置，中空圆筒状过滤器具有体积标准比表面积为 $1.0\text{m}^2/\text{mL}$ 以上不足 $20\text{m}^2/\text{mL}$ 的血液第2接

触层。

20. 权利要求 19 记载的白细胞选择除去过滤装置，血液第 2 接触层对血液第 1 接触层的层叠厚度比为 0.2 以上 10.0 以下。

21. 权利要求 15 - 20 任何一项中记载的白细胞选择除去过滤装置，中空圆筒状过滤器的厚度为 0.6mm 以上 12.0mm 以下。

22. 权利要求 15 - 20 任何一项中记载的白细胞选择除去过滤装置，用水或者对生物损害少的水溶性物质的水溶液保持为饱和含水率以上的润湿状态，而且进行灭菌。

23. 权利要求 22 记载的白细胞选择除去过滤装置，水溶液中水溶性物质的浓度为 5 重量% 以下。

24. 权利要求 23 记载的白细胞选择除去过滤装置，水溶性物质是氯化钠。

25. 权利要求 14 记载的白细胞选择除去过滤装置，用于从采自细胞免疫异常疾病患者的血液选择除去白细胞。

26. 权利要求 25 记载的白细胞选择除去过滤装置，疾病是慢性和恶性类风湿性关节炎、全身性红斑、贝切特氏病、特发性血小板减少性紫癜、自身免疫性肝炎、溃疡性大肠炎、节段性回肠炎、特应性皮炎、急性进行性肾小球肾炎、全身性炎症反应综合症的任一种。

27. 白细胞选择除去系统，其特征在于在由血液输送装置、抗凝血剂溶液注入装置、白细胞选择除去装置组成的用于由血液选择除去白细胞的系统中，白细胞选择除去装置包括权利要求 14 记载的白细胞选择除去过滤装置。

28. 权利要求 27 记载的白细胞选择除去系统，血液输送装置按照 10mL/min 以上 200mL/min 以下的流量输送 1L 以上 10L 以下的血液。

29. 权利要求 27 记载的白细胞选择除去系统，其中相对于血液流量，按照 1% 以上 20% 以下的流量注入抗凝血剂溶液。

30. 权利要求 28 或 29 记载的白细胞选择除去系统，由抗凝血剂溶液注入装置注入的抗凝血剂溶液包括肝素或者低分子肝素。

31. 权利要求 28 或 29 记载的白细胞选择除去系统，由抗凝血剂溶

液注入装置注入的抗凝血剂溶液包括蛋白酶抑制剂。

32. 权利要求 28 或 29 记载的白细胞选择除去系统，由抗凝血剂溶液注入装置注入的抗凝血剂溶液包括 ACD-A 液或者 ACD-B 液。

33. 权利要求 30 记载的白细胞选择除去系统，每 1L 血液中的抗凝血剂注入量为 100 单位以上 2000 单位以下。

34. 权利要求 31 记载的白细胞选择除去系统，每 1L 血液中的抗凝血剂注入量为 2mg 以上 40mg 以下。

35. 权利要求 32 记载的白细胞选择除去系统，每 1L 血液中的抗凝血剂注入量为 20mL 以上 160mL 以下。

36. 权利要求 27 - 29、33 - 35 任何一项中记载的白细胞选择除去系统，用于从采自细胞免疫异常疾病患者的血液选择除去白细胞。

37. 权利要求 36 记载的白细胞选择除去系统，疾病是慢性和恶性类风湿性关节炎、全身性红斑、贝切特氏病、特发性血小板减少性紫癜、自身免疫性肝炎、溃疡性大肠炎、节段性回肠炎、特应性皮炎、急性进行性肾小球肾炎、全身性炎症反应综合症的任一种。

## 生物相容性聚合物和使用它的 白细胞选择除去过滤材料

### 【技术领域】

本发明涉及生物相容性极好的聚合物。详细地讲，本发明涉及能够用于血小板粘合性低且从血液选择除去白细胞的白细胞选择除去过滤材料。另外，本发明还涉及在输血或体外循环时，用于选择除去血液中的白细胞的白细胞选择除去过滤材料、白细胞选择除去过滤装置、白细胞选择除去系统和利用它的疾病处置方法。

### 【背景技术】

近年来，随着免疫学、输血学的发展，现在已经由以往的全血输血变成了只输各种疾病的治疗中所需成分的成分输血。成分输血减轻了因输血给患者造成的负担，而且是提高治疗效果的极好的输血疗法，并且用于成分输血的各血液制剂、即浓缩的红细胞、浓缩的血小板、含量少的血小板血浆等可通过将由献血得到的全血离心分离进行调制。但是，可以显而易见的是，在离心分离的血液制剂中含有许多的白细胞，该混入的白细胞是诱发输血后副作用的要因。作为输血后副作用，已知有头痛、恶心、畏寒、非溶血性发热反应等比较轻微的副作用，以及对具有免疫障碍患者，诱发输血的白细胞给受血者的皮肤、内部器官带来致死影响的移植片材对宿主反应（GHV）和由细胞肥大病毒感染等存在于白细胞中的病毒产生的感染、同种抗原增敏等严重的副作用。要想防止这样的输血后副作用，有效的是除去混入血液制剂的白细胞。

另一方面，为了全身性红斑、慢性或者恶性类风湿性关节炎、贝切特氏病、特发性血小板减少性紫癜、自身免疫性肝炎、溃疡性大肠炎、节段性回肠炎、特应性皮炎、急性进行性肾小球肾炎、全身性炎症反应综合症等治疗、或者移植前的免疫抑制，对由患者末梢血液选择除去白细胞技术的要求越来越高。另外，即使在心脏外科领域，也进行了在冠

状动脉旁通手术后从灌注的血液除去白细胞，从而减轻由活性化白细胞产生的阻碍作用的尝试。

作为由血液除去白细胞的方法，大致分为利用血液比重差的离心分离方法和把无纺布等纤维状介质或具有三维网络状连续孔的海绵状结构物作为过滤材料的过滤法两种，但是从白细胞除去效率高，操作简便，成本低等优点来看，广泛使用过滤法。

但是，构成这些白细胞除去过滤材料的高分子材料通常往往是疏水性高的，在除去白细胞的同时还粘着其它的血液成分，特别是有用的血小板，从而难以平衡白细胞除去效率和血小板回收效率。特别是对特发性血小板减少性紫癜、自身免疫性肝炎等不优选血小板减少的患者，迫切优选选择除去白细胞，并使血小板通过的材料。

当与含有血小板的血液等水系液体接触时，材料表面的亲水性越高，血小板越难以活化，另外通过水和材料的氢键等可以很容易在材料的表面形成水层，从而就会具有抑制血小板、疏水性蛋白质的吸附的优点。因此，为了改进材料表面而公开了各种各样的亲水性聚合物，已知作为公知的技术是通过接枝聚合或涂布向材料表面引入聚合物的技术。在特开 2000-245833 号公报中，公开了使红细胞、血小板通过，而不使白细胞通过的白细胞选择除去过滤材料。在该过滤材料中，通过在构成过滤器原料上涂布亲水性聚合物来解决上述问题，但是作为在进行涂布时担心的问题，有亲水性聚合物的洗出。该聚合物对水溶液的洗出性极低，但是要想用于体外循环等大量血液处理，对于过滤材料在血液等水溶液中长时间接触时的稳定性来说，还优选洗出性更低的聚合物。

另外，在特开平 7-25776 号公报中，公开了通过涂布引入具有疏水性部分和亲水性的聚环氧乙烷链两者的聚合物的过滤材料。这是向聚合物中引入疏水性部分并降低聚合物对水溶液的溶解度，抑制洗出物的过滤材料。但是，由于在聚合物分子内具有这种疏水性和亲水性的相反性质的部分，所以与构成过滤材料的过滤支撑体粘着的疏水性部分的作用减弱，只用该技术难以获得血液性能和洗出性的平衡。这次，实际上，本发明人等对由甲基丙烯酸甲酯和具有聚环氧乙烷链的甲氧基聚甲基

丙烯酸乙二醇酯构成的聚合物进行了试验，结果发现水溶液因聚合物洗出而产生混浊。

另外，本申请人发现特定的除去材料表面能够吸附病毒、除去白细胞、回收血小板并进行了专利申请（PCT/JP02/10766、W003/033035）。在该在先申请说明书中，作为用于形成特定表面聚合物的一个例子，记载了与本发明聚合物组成相同的聚合物，但是，该在先发明在用于除去白细胞的同时还除去病毒的过滤材料的发明点与本发明不同。另外，作为记载于在先说明书中的一个例子的聚合物与本发明聚合物的聚合、精制条件不同，而本申请人进一步地通过在特定的支撑体上涂布该聚合物来评价洗出性，结果虽然引起洗出，但是试验液几乎没有混浊，而只是轻微的。但是，如果考虑到医疗用途，则不用说优选能够更加抑制洗出性的过滤材料。

如上所述，作为用于白细胞选择除去过滤材料的聚合物，目前的状况是还未获得同时具有更高的安全性和优异的血液性能的高性能的聚合物。

### 【发明内容】

本发明的课题是提供洗出性极低、生物相容性优异的新的聚合物，并提供用于尽可能抑制各种血液、特别是全血中的血小板吸附，而且选择除去白细胞的适用于白细胞选择除去过滤材料的聚合物。即，提供可以有效地用于血小板输血和体外循环白细胞除去的、生物相容性优异、特别是血小板的粘合性低，而且洗出性低的新的聚合物。

另外，本发明的其它课题是提供具有该聚合物的白细胞选择除去过滤材料、白细胞选择除去过滤装置和白细胞选择除去系统。

本发明者们为解决上述课题进行了深入研究，结果发现一种聚合物，其把来自具有聚烷撑氧链（polyalkylene oxide chain）的聚合性单体的单元、来自具有疏水性基团的聚合性单体的单元和来自具有羟基的聚合性单体的单元作为结构成分，通过将该聚合物中各单体单元的组成比设定为特定范围，令人吃惊的是洗出性显著下降，生物相容性优异，

特别是血小板的粘合性低，可以选择除去白细胞，至此完成了本发明。

即，本发明是来自具有聚烷撑氧链的聚合性单体的单元为 8 摩尔 % 以上 45 摩尔 % 以下、来自具有疏水性基团的聚合性单体的单元为 30 摩尔 % 以上 90 摩尔 % 以下和来自具有羟基的聚合性单体的单元为 2 摩尔 % 以上 50 摩尔 % 以下，而且上述三种聚合性单体单元的总和为 100 摩尔 % 的生物相容性聚合物。

另外，在本发明中，发现如果将该聚合物的重均分子量规定为特定范围、即 10 万以上 300 万以下，则洗出性更加优异，至此完成了本发明。

### 【附图说明】

图 1 是表示本发明白细胞除去过滤装置的剖面结构的纵剖面图。

图 2 是表示本发明白细胞选择除去系统的一个例子的示意图。

### 【具体实施方式】

本发明中所谓的聚烷撑氧是指烷基和氧原子交替结合的重复结构。烷基的碳原子数优选 2 - 4，可列举例如聚环氧乙烷链、聚环氧丙烷链、聚环氧丁烷链等。聚合物中的聚烷撑氧链由于聚烷撑氧链具有优异的血液适合性，表现出高的血小板粘合抑制效果。

对于用于本发明的环氧烷链的重复单元数，优选是 2 - 10 的范围。这是由于重复单元数如果不足 2，则难以获得足够的血小板粘合抑制效果，而重复单元数如果超过 10，则与过滤支撑体的粘合性变低，存在易于洗出的趋势。优选重复单元数为 2 - 6，更优选重复单元数为 2 - 4。

作为上述具有聚烷撑氧链的聚合性单体，可列举例如甲氧基二乙二醇（甲基）丙烯酸酯、乙氧基二乙二醇（甲基）丙烯酸酯、甲氧基二丙二醇（甲基）丙烯酸酯、乙氧基二丙二醇（甲基）丙烯酸酯、甲氧基三乙二醇（甲基）丙烯酸酯、甲氧基三丙二醇（甲基）丙烯酸酯、乙氧基三乙二醇（甲基）丙烯酸酯、乙氧基三丙二醇（甲基）丙烯酸酯、甲氧基四乙二醇（甲基）丙烯酸酯、甲氧基四丙二醇（甲基）丙烯酸酯、乙

氧基四乙二醇（甲基）丙烯酸酯、乙氧基四丙二醇（甲基）丙烯酸酯、甲氧基二乙二醇乙烯醚、乙氧基二乙二醇乙烯醚、甲氧基三乙二醇乙烯醚、乙氧基三乙二醇乙烯醚等，但是并不限于这些。其中，由于甲氧基二乙二醇（甲基）丙烯酸酯、乙氧基二乙二醇（甲基）丙烯酸酯、甲氧基三乙二醇（甲基）丙烯酸酯、乙氧基三乙二醇（甲基）丙烯酸酯、甲氧基四乙二醇（甲基）丙烯酸酯、乙氧基四乙二醇（甲基）丙烯酸酯等具有聚乙二醇链的（甲基）丙烯酸酯具有高的血小板粘合抑制效果，所以优选使用。另外，由容易获得，易于操作和易于聚合等理由来看，最优选甲氧基二乙二醇（甲基）丙烯酸酯。而且，在本发明中提到（甲基）丙烯酸酯时，指丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯。

在本发明的聚合物中，来自具有聚烷撑氧链的聚合性单体的单元需要占 8 摩尔%以上 45 摩尔%以下。如果不足 8 摩尔%，则有时聚烷撑氧链的血小板粘合抑制效果不足，血小板回收性能下降，所以不优选。如果超过 45 摩尔%，则由于聚合物的疏水性下降，所以与血液等水溶液接触时变得易于洗出。优选 20 摩尔%以上 40 摩尔%以下，更优选 25 摩尔%以上 35 摩尔%以下。

在本发明中所谓的单元意味着来自聚合物分子中各自的聚合性单体的重复最小单元。如果对单元进行举例，对于仅仅打开双键进行加成聚合的情况来说，作为  $\text{CH}_2=\text{CXY}$ （X: H 或者 H 以外的取代基，Y: X 以外的取代基）乙烯基化合物的聚合性单体的单元，重复最小单元是  $-(\text{CH}_2-\text{CXY})-$ 。另外如果对通过缩聚合成聚合物的情况进行举例，则可以把 AB 脱离聚合物的前体  $\text{A}-(\text{R})-\text{B}$ （R: 聚合时不脱离的部分，A、B: 聚合时进行反应并脱离的部分）进行聚合时成为重复最小单元的  $-(\text{R})-$  列举为单元。

在本发明中所谓的具有疏水性基团的聚合性单体是在温度 20℃ 的水中溶解度为 0 重量%以上，不足 50 重量%，而且在分子内不含有聚烷撑氧链和羟基的聚合性聚合物。来自聚合物中具有疏水性基团的聚合性单体的单元具有降低聚合物对水溶液的溶解性，抑制洗出的效果，同时具有可发挥高的白细胞除去性能的效果。

而且，溶解度的测量在单体是固体的情况下，可以用露点法、热分析法、测量溶液的电动势和电导率的电方法、气相色谱分析法、示踪法等公知的方法测量，在单体的液体的情况下，即使用与固体相同的方法也可以测量，但是还可以用容量法、光散射法、蒸气压法等公知的方法测量。另外，作为更简单的方法，当单体沸点足够高于水时，也可以通过使单体的饱和溶液蒸发水，测量残余物重量的方法求出。

作为上述具有疏水性基团的聚合性单体，可列举例如苯乙烯、甲基苯乙烯、(甲基)丙烯酸丁酯、(甲基)丙烯酸异丁酯、(甲基)丙烯酸丙酯、(甲基)丙烯酸异丙酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸苯酯、(甲基)丙烯酸乙基己酯、醋酸乙烯酯等。其中，由于(甲基)丙烯酸丁酯、(甲基)丙烯酸异丁酯、(甲基)丙烯酸丙酯、(甲基)丙烯酸异丙酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸甲酯等(甲基)丙烯酸烷基酯具有合适的疏水性和易于聚合，所以优选使用。另外，从对生物的安全性高的观点来看，最优选(甲基)丙烯酸甲酯。

在本发明的聚合物中，来自具有疏水性基团的聚合性单体的单元需要占30摩尔%以上90摩尔%以下。如果不足30摩尔%，则由于聚合物的疏水性变低，所以与血液等水溶液接触时变得易于洗出。如果超过90摩尔%，则由于聚合物的疏水性变高，存在血小板对过滤材料表面的吸附增加，所以不优选。优选35摩尔%以上80摩尔%以下，更优选40摩尔%以上70摩尔%以下。

本发明中所说的含有羟基的聚合性单体是在分子内具有羟基，而不含有聚烷撑氧链的聚合性单体。例如，优选使用(甲基)丙烯酸2-羟乙酯、(甲基)丙烯酸2-羟丙酯、(甲基)丙烯酸3-羟丙酯、(甲基)丙烯酸2-羟异丁酯、(甲基)丙烯酸3-羟异丁酯、(甲基)丙烯酸2-羟丁酯、(甲基)丙烯酸3-羟丁酯、(甲基)丙烯酸4-羟丁酯等具有烷基羟基的聚合性单体。

在本发明的聚合物中，来自具有羟基的聚合性单体的单元需要占2摩尔%以上50摩尔%以下。如果不足2摩尔%，则由于聚合物的亲水

性变低，存在血小板对过滤材料表面的吸附增加，所以不优选。如果超过 50 摩尔%，则由于聚合物的疏水性变高，所以与血液等水溶液接触时变得易于洗出。优选 5 摩尔%以上 40 摩尔%以下，更优选 10 摩尔%以上 30 摩尔%以下。

在本发明的聚合物中，优选来自具有羟基的聚合性单体的单元相对于来自具有疏水性基团的聚合性单体的单元的含量比为 0.05 以上 1 以下。本发明中所谓的含量比是指用来自具有疏水性基团的聚合性单体单元的摩尔含量除来自具有羟基的聚合性单体单元的摩尔含量的值。如果含量比不足 0.05，则由于疏水性基团抵消了羟基的亲水性赋予效果，聚合物的亲水性下降，存在血小板对过滤材料表面的吸附增加，所以不优选。如果含量比超过 1，则由于羟基抵消了疏水性基团的洗出抑制效果，聚合物的疏水性下降，与血液等水溶液接触时变得易于洗出，所以不优选。优选 0.1 以上 0.9 以下，更优选 0.15 以上 0.8 以下。

在本发明的聚合物中，具有羟基的聚合性单体优选在温度 20℃ 的水中的溶解度为 3 重量%以上，不足 50 重量%。这时，聚合物中具有羟基的聚合性单体由于具有合适的亲水性和疏水性，所以可以与聚烷撑氧链一起发挥抑制血小板、疏水性蛋白质吸附的效果，同时可以与来自强疏水性聚合性单体的单元一起抑制聚合物的洗出。作为具有羟基的聚合性单体并具有上述溶解度的，从具有合适的亲水性和疏水性的观点来看，优选使用（甲基）丙烯酸 2-羟丙酯、（甲基）丙烯酸 2-羟异丁酯。另外从具有适度的亲水性的观点来看，最优选（甲基）丙烯酸 2-羟异丁酯。

另外，聚合物的化学组成可以通过将该聚合物溶解，使用基体材料不溶解的适当的溶剂进行提取，使用公知的核磁共振光谱、红外吸收光谱、元素分析等装置进行分析。另外，当聚合物不溶解时，除了上述记载的方法，还可以用 X 射线光电分析装置（ESCA）、电子探针 X 射线显微分析仪（EPMA）等公知的表面分析法进行分析。

作为本发明聚合物的重均分子量（Mw）的范围优选为 10 万以上 300 万以下。当 Mw 不足 10 万时，由于在进行灭菌处理、特别是放射线灭菌

处理时聚合物的分子量下降，洗出量增加，所以不优选。另外如果 Mw 超过 300 万，则由于存在涂布时对溶剂的溶解度下降，另外聚合时，不能稳定地制造等担心，所以不优选。更优选 15 万以上 200 万以下，最优选 20 万以上 150 万以下。而且，Mw 可用各种公知的方法求出，但是在本发明中采用通过把聚甲基丙烯酸甲酯作为标准的凝胶渗透色谱法（以下简称为 GPC）测量的值。

本发明的聚合物也可以是无规共聚物、嵌段共聚物的任何一个，但是由于嵌段共聚物在涂布时发现对溶剂的溶解度下降的趋势，或者发现在溶液中形成胶束等损害涂布均匀性的趋势，所以优选无规共聚物。另外，作为聚合物分子链的形状，与支链状相比更优选直链状，是因为支链状聚合物在涂布时发现对溶剂的溶解度下降的趋势，或者在溶液中形成胶束等损害涂布均匀性。

本发明的聚合物优选是非离子性的。所谓非离子性指在血液、体液等中性 pH 附近不进行阴离子化、阳离子化，并指在分子内不具有羧基、磺酸基、磷酸基、苯酚基等显示负电荷的官能团，或者一级胺基、二级氨基、三级氨基、季铵基、吡啶基、咪唑基等显示正电荷的官能团。

一般地，据说在具有负电荷的材料表面上可将血液凝固体系的第 XII 因子活性化，并引起凝固体系的链反应。另外，具有正电荷的材料表面通过与细胞表面负电荷的静电相互作用，具有变得易于吸附红细胞、血小板、白细胞等血液细胞的趋势。在特公平 6-51060 号公报中，公开了通过把表面设定为微正电荷来抑制血小板吸附，从而更加有效地除去白细胞的技术，但是当处理大量的血液时，需要更高的血小板回收性，并优选没有静电相互作用。当聚合物是非离子性时，即使用于体外循环等大量血液处理，凝固体系的活性化也少，能够实现稳定的血小板回收性。

作为本发明聚合物的合成方法可以使用普通的聚合法。既可以使用作为链反应的加成聚合（乙烯基聚合）等，也可以使用异构化聚合、作为连串反应的离解反应、加聚、缩聚、加成缩聚等。当使聚合物聚合时，可以使用自由基、离子等作为链锁载体（chain carrier）。

作为聚合的方式可以举例为溶液聚合、本体聚合、沉淀聚合、乳液聚合等，其中优选溶液聚合。下面列举聚合方法。使用乙醇作为聚合溶剂，在氮氛围下，一边在乙醇沸点以下的一定温度下进行搅拌，一边滴下将各单体和重氮系引发剂溶解的乙醇溶液而使其反应。另外即使适当加入稳定剂等也可以。反应的收率可用气相色谱法等公知的方法测量确定。

聚合反应的生成物可以用通常的化学精制方法进行精制，以便除去存在于聚合物中或者含有聚合物的反应液中的低分子量成分和未反应物等杂质。如果对精制方法进行举例，则可以举例为灌入溶解杂质而不溶解聚合物的沉淀溶剂中，使其沉淀并过滤，用倾析法等分离沉淀的方法，以及根据需要在比沉淀溶剂的溶解性稍高的溶剂（沉淀溶剂和溶剂的混合物）中洗涤沉淀，用减压干燥进行干燥直到沉淀变为恒量，从而获得固体形状聚合物的方法。

本发明的聚合物在医疗材料的表面上进行涂布时，由于可以提高生物相容性，所以可良好地用于医疗材料表面。例如，可以用于人工血管、人工肾脏、人工肝脏等人工器官、白细胞除去过滤材料等血细胞分离过滤材料、透析膜、抗血栓材料等。特别是由于该聚合物可以抑制血小板吸附，而且可从血液、即浓缩红细胞制剂、浓缩血小板制剂、含量少的血小板血浆制剂、末梢血、淋巴液、骨髓液等含有白细胞、血小板的血细胞浮动液体中选择除去白细胞，所以能够适合用作血浆制剂用白细胞选择除去过滤材料和体外循环用白细胞选择除去过滤材料。另外，由于即使在水溶液中长时间接触也很少洗出、稳定，可以最适合用于体外循环用白细胞选择除去装置，以便大量处理血液。

本发明还提供了白细胞选择除去过滤材料，其特征在于使本发明的生物相容性聚合物存在于过滤支撑材料的至少一个表面上。所谓“使聚合物存在于支撑材料的至少一个表面上”是指在支撑材料表面上存在聚合物，实际上是覆盖表面。使聚合物存在于过滤材料表面上的方法可以使用在过滤支撑体表面上进行涂布或沉淀不溶化、在成形时使聚合物和过滤支撑体相分离的方法等公知的方法。其中，由于通过涂布的方法在

工业上也容易进行，性能的稳定性也优异，所以最优选。

在本发明的白细胞选择除去过滤材料中的聚合物由于与血液等体液接触，所以优选是对水的溶解性极低的聚合物。另外为了抑制聚合物剥离过滤支撑体，而优选聚合物和过滤支撑体的粘合性高的聚合物。作为表示聚合物对水的溶解性和聚合物与过滤支撑体的粘合性的指标，可以利用记载于 J. H. Hildebrand, R. L. Scott “The Solubility of Nonelectrolytes, 3<sup>rd</sup> Ed.” (Dover Pub., New York) 的溶解参数 (Solubility Parameter) 的  $\delta$  值。一般两个物质的  $\delta$  值接近时，表示两者很强的粘合性，从而可较好地混合。因此，在本发明的白细胞选择除去过滤材料中的聚合物的  $\delta$  值优选与水的  $\delta$  值 (23.3) 的差大，而与过滤支撑体的  $\delta$  值的差小。优选的作为该聚合物的  $\delta$  值的范围如果是 10.0 以上 11.5 以下，作为该过滤支撑体的  $\delta$  值的范围如果是 7.0 以上 15.0 以下，则可以获得对水的溶解性极低，而且聚合物不剥离过滤支撑体的过滤材料。更优选该聚合物的  $\delta$  值为 10.0 以上 10.8 以下，该过滤支撑体的  $\delta$  值为 7.2 以上 14.5 以下，进一步优选该聚合物的  $\delta$  值为 10.0 以上 10.5 以下，该过滤支撑体的  $\delta$  值为 7.5 以上 14.0 以下。而且，对于  $\delta$  值，可以用上述文献中记载的 (1) 式算出。

$$\delta = (E/V)^{1/2} \quad \dots (1)$$

其中，E 是内聚能 ( $\text{cal mol}^{-1}$ )，V 是摩尔体积 ( $\text{cm}^3\text{mol}^{-1}$ )。由于在日本粘合协会“粘合手册第 2 版” (日刊工业新闻社，东京) 中记载了以往测量的溶剂、聚合物的  $\delta$  值，所以可以利用这些值。另外，在 (1) 式中 E 和 V 不是已知的时，可以用在 Kozo Shinoda 的“溶液和溶解度” (丸善) 中记载的 Fedors 法，由分子结构式算出  $\delta$  值。由于 Fedors 法是通过化合物的每个结构单元由 Fedors 算出的 e (内聚能 ( $\text{cal mol}^{-1}$ )) 和 v (摩尔体积 ( $\text{cm}^3\text{mol}^{-1}$ )) 进行积分，求出化合物的 E 和 V，从而算出  $\delta$ ，所以非常接近实测值。

构成本发明的白细胞选择除去过滤材料的过滤支撑体如果是在上述  $\delta$  值的范围内，难以破坏血细胞的，就没有特别地限制，可以使用各种支撑体。例如聚酯、聚烯烃、聚丙烯腈、聚酰胺、聚苯乙烯、聚 (甲

基)丙烯酸烷基酯、聚氯乙烯、聚氯丁烯、聚氨酯、聚乙烯醇、聚醋酸乙烯酯、聚砷、聚醚砷、聚丁二烯、丁二烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯共聚物、乙烯-乙醇共聚物、纤维素二醋酸酯、乙基纤维素等。优选聚酯、聚烯烃,特别优选聚酯。

对聚合物的过滤支撑体的涂布方法如果是不明显堵塞过滤支撑体的细孔,而且可以将过滤支撑体表面在一定程度的范围内均匀涂布的方法,就没有特别地限制,可以使用各种方法。可列举例如使溶解聚合物的溶液浸渍过滤支撑体的方法、在过滤支撑体上喷洒溶解聚合物的溶液的方法、使用轮转凹版印刷术等在过滤支撑体上涂布、转印溶解聚合物的溶液的方法等,但是本发明的涂布方法并不限于上述列举的。其中,使溶解聚合物的溶液浸渍过滤支撑体的方法、使用轮转凹版印刷术等在过滤支撑体上涂布、转印溶解聚合物的溶液的方法连续生产率优异,成本也低,是更优选的方法。

作为涂布时溶解聚合物的溶剂,如果是不使过滤支撑体明显溶解的,就没有特别地限制,可以使用各种溶剂。可列举例如水和含无机盐的水溶液、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等醇类;丙酮、甲乙酮等酮类;醋酸甲酯、醋酸乙酯等酯类;苯、环己烷等烃类;氯仿、二氯甲烷等卤代烃类;二甲基亚砷等含硫溶剂;二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等酰胺类;以及上述多种溶剂在可溶的范围内的混合物等,但是并不限于上述列举的。

涂布时聚合物的溶液浓度优选0.001重量%以上,不足10重量%,溶液浓度如果不足0.001重量%,则由于涂布在表面上的聚合物少,难以获得血小板非粘合性等充分的生物相容性,所以不优选。另一方面,当溶液浓度为10重量%以上时,不仅溶液粘度变高,操作性下降,而且存在较大地改变医疗材料表面性能的可能性,另外,由于不经济,所以不优选使用。由上述的观点来看,更优选的溶液浓度为0.005重量%以上,不足7重量%,最优选0.01重量%以上,不足5重量%。另外,每个过滤支撑体的聚合物保持量优选为0.001重量%以上,不足10重量%。当保持量不足0.001重量%时,由于涂布在表面上的聚合物少,

难以获得血小板非粘合性等充分的生物相容性,所以不优选。另一方面,当保持量为10重量%以上时,由于聚合物过量存在,与血液等水溶液接触时变得易于洗出,所以不优选。更优选0.005重量%以上,不足7重量%,最优选0.01重量%以上,不足5重量%。

另外,作为涂布后的干燥,可以使用在用机械压缩、重力、或者喷射空气和氮等气体等除去剩余的溶液后,在干燥空气中或者减压下在常温或者升温下进行处理等方法。另外,在聚合物的涂布后进行热处理或在照射 $\gamma$ 射线、电子射线等放射线后进行加工,也可以进一步地增强过滤支撑体和该聚合物的粘合性。而且,涂布既可以在制造支撑体时进行,也可以在制造过滤支撑体后进行。

本发明的白细胞除去过滤材料优选取决于聚合物的过滤支撑体表面的覆盖率为40%以上90%以下。本发明中所谓的覆盖率意味着相对于过滤支撑体的整个表面积,由聚合物覆盖的整个表面积的比例。如果覆盖率不足40%,则由于涂布在表面上的聚合物少,难以获得血小板非粘合性等充分的生物相容性,所以不优选。覆盖率如果超过90%,则由于聚合物过量存在,与血液等水溶液接触时变得易于洗出,所以不优选。更优选的覆盖率范围是45%以上85%以下,进一步优选为50%以上80%以下。

覆盖率可以使用通常分析极化表面时使用的XPS(X-ray Photoelectron Spectroscopy)、TOF-SIMS(Time of Flight-Secondary Ion Mass Spectrometry)等分析装置求出。在本发明中,当可以用多个分析法测量表面覆盖率时,把用可以由表面分析数 $10\text{\AA}$ (埃) $\sim 100\text{\AA}$ 信息的XPS等得到的值作为准确的值。但是,当表面特性方面如果不是SIMS等就不能测量覆盖率时,就把该值作为准确的值。

对覆盖率的测量方法使用具体例子进行说明。

在把聚对苯二甲酸乙二醇酯制无纺布作为过滤支撑体,涂布由甲氧基二乙二醇甲基丙烯酸酯/甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸2-羟异丁酯三种聚合性单体组成的聚合物的过滤材料的情况下,可以用以下方法算出覆盖率。

对于涂布聚合物的过滤材料、过滤支撑体、聚合物，分别用 XPS 测量装置测量 C1s 光谱。在 C1s 光谱上求出来自 -C-O- 成分的峰 (286eV) 和来自 -C-O-O- 成分的峰 (289eV) 的高度比。在这里所说的高度比是用来自 -C-O-O- 成分的峰高度除来自 -C-O- 成分的峰高度的值。如果是聚对苯二甲酸乙二醇酯，则由于在其分子结构上，没有除了来自 -C-O-O- 成分以外的 -C-O- 成分，所以来自 -C-O-O- 成分的峰高度和来自 -C-O- 成分的峰高度相等，因此高度比为 1，但是上述聚合物由于具有除了来自 -C-O-O- 成分以外的 -C-O- 成分，其高度比的值由于与聚合物的含量成比例而变大。因此，覆盖率可由下式求出。

$$\text{覆盖率} = (A-B) / (C-B)$$

A: 涂布了聚合物的过滤材料的“高度比”

B: 过滤支撑体的“高度比”

C: 聚合物的“高度比”

本发明的白细胞选择除去过滤材料的形状优选表面积大的，以便提高在液相中与血液的接触频率。如果举例子，则可列举无纺布、纤维状、棉状、纱状、束状、筛网状、纺布等纤维状结构体；海绵等高分子多孔质体；或者球状、凝胶状等结构。从白细胞的吸附性、作为分离材料的操作性来看，特别优选纺布、无纺布，其中，从可以与白细胞多点接触的观点来看，最优选无纺布。

当使用无纺布等纤维状结构体时，由于纤维直径有助于细胞吸附能力，所以重要的是使用有效的平均纤维直径的无纺布。当纤维直径过大时白细胞的吸附量和吸附速度下降，过小时血小板吸附量增加，从这些观点来看，本发明的过滤材料的平均纤维直径的范围优选 0.5 μm 以上 50 μm 以下，更优选 1 μm 以上 40 μm 以下，最优选 2 μm 以上 35 μm 以下。

而且，本发明的所谓平均纤维直径是指根据以下方法求出的值。即，由构成过滤材料的一个或者多个纤维体对认为实际上均匀的部分进行取样，使用扫描电子显微镜等，拍摄照片。取样时，用一边为 0.5cm 的正方形划分纤维体的有效过滤剖面面积部分，从其中随机抽取六个正方

形。随机抽取时，例如可以用对上述各部分指定号码，然后使用随机号码表等方法，选择需要正方形的分区。另外对于取样的各个分区，按照放大系数 2500 倍对三个正方形以上优选五个正方形以上拍摄照片。对于取样的各分区拍摄中央部分及其附近区域的照片，直到在该照片内拍摄的纤维的总数超过 100。在这里所谓直径指纤维相对于纤维轴在垂直方向的宽度。把用纤维数量除测量的所有纤维直径的和的值规定为平均纤维直径。但是，在多个纤维重叠，因在其它纤维的背面不能测量其宽度时；以及因多个纤维融化等，成为粗的纤维时；以及直径显著不同的纤维混合时等情况下，这些的数据除外。

本发明还提供了在至少具有入口和出口的容器中填充本发明的白细胞选择除去过滤材料的血球选择除去过滤装置。作为容器形状，如果是具有入口和出口的容器，则没有特别的限制，但是如果举例子，则能够按照层叠状填充白细胞选择除去过滤材料的容器或圆柱状、三角柱状、四角柱状、六角柱状、八角柱状等柱状容器，以及将白细胞选择除去过滤材料卷绕为圆筒状并能够填充它的容器，或者以血流从圆筒的外周向内侧流入，集中于最内侧并由血液流出口流出为特征的容器等是良好的形状。另外，还优选使用剖面面积按照从入口向出口，具有变小形状 of 容器等。

本发明的白细胞选择除去过滤材对容器的填充密度是指向容器中填充该白细胞选择除去过滤材时每一定体积的重量，但是该白细胞选择除去过滤材对该容器的填充密度优选  $0.05\text{g}/\text{cm}^3$  以上  $0.5\text{g}/\text{cm}^3$  以下。另外从提高白细胞选择除去效率，抑制阻塞，防止压力损失上升，使流动变得平稳的观点来看，更优选填充密度为  $0.075\text{g}/\text{cm}^3$  以上  $0.4\text{g}/\text{cm}^3$  以下，最优选  $0.1\text{g}/\text{cm}^3$  以上  $0.35\text{g}/\text{cm}^3$  以下。

下面，使用附图对本发明的白细胞选择除去过滤装置进行具体地说明。图 1 是表示本发明的白细胞选择除去过滤装置的一个例子的纵剖面图。

作为本发明白细胞选择除去过滤装置 (1) 的优选方式，将白细胞选择除去过滤材料卷绕为圆筒状而构成中空圆筒状过滤器 (4)，该中

空圆筒状过滤器在两端部分(5, 5)用液密密封的状态下被填充入圆筒状容器(2)中, 以使血液不能通过。密封时使用与血液接触时的相容性极好, 而且适于密封的不漏泄的材料。具体地可以使用氨基甲酸乙酯等公知的合成树脂。血液入口(3)如果是可以向两端密封的中空圆筒状过滤器的外周表面或者内周表面供给被处理血液的位置, 则可以设置在容器的任意位置上。在向中空圆筒状过滤器的外周表面供给被处理血液的情况下, 这样设置血液出口(6), 以便与内周表面连通; 在向中空圆筒状过滤器的内周表面供给被处理血液的情况下, 这样设置血液出口(6), 以便与外周表面连通。

本发明的白细胞选择除去过滤装置中的中空圆筒状过滤器优选血液第1接触层(4a)的过滤面积为 $50\text{ cm}^2$ 以上 $1000\text{ cm}^2$ 以下。本发明中所述的所谓血液第1接触层是指由血液入口供给的被处理血液开始与中空圆筒状过滤器接触的部分, 也可以是中空圆筒状过滤器的外周表面或者内周表面的任何一部分。通常据说血小板如果在高的剪切应力下起作用, 则可与通过GPIIb/IIIa接受体的von Willebrand因子大量地进行结合, 从而血小板进行活性化聚集。因此, 要提高血小板回收率, 优选使血液以低流量与血液第1接触层温和地接触。当血液第1接触层的过滤面积小于 $50\text{ cm}^2$ 时, 由于每单位过滤面积的血液流量变大, 血小板回收率下降, 所以不优选。血液第1接触层的过滤面积如果超过 $1000\text{ cm}^2$ , 则由于过滤装置的容器尺寸变得过大, 所以不优选。更优选为 $80\text{ cm}^2$ 以上 $500\text{ cm}^2$ 以下, 进一步优选为 $100\text{ cm}^2$ 以上 $400\text{ cm}^2$ 以下。

从控制给与血小板的剪切应力的观点来看, 优选的方式是将血液第1接触层的体积标准比表面积规定在适当的范围内。本发明中所述的体积标准比表面积是指过滤材料每单位体积的过滤材料比表面积, 可以使用BET法、Langmuir法等公知的方法测量。当过滤材料是纤维时, 也可以使用平均纤维直径和纤维比重值等, 通过计算求出。本发明的白细胞除去过滤装置中的中空圆筒状过滤器优选血液第1接触层的体积标准比表面积为 $0.08\text{ m}^2/\text{mL}$ 以上 $1.0\text{ m}^2/\text{mL}$ 以下。更优选为 $0.1\text{ m}^2/\text{mL}$ 以上 $0.8\text{ m}^2/\text{mL}$ 以下, 进一步优选为 $0.2\text{ m}^2/\text{mL}$ 以上 $0.5\text{ m}^2/\text{mL}$ 以下。

本发明的白细胞选择除去过滤装置中的中空圆筒状过滤器也可以是通过将片状过滤材料和片状隔板层叠卷绕为卷轴状(scroll)的形式。本发明中所说的隔板层是血液比白细胞选择除去过滤材料还易于流动的层,还可使用平均纤维直径比孔粗的网状金属或合成树脂、无机纤维、合成纤维、或者用于中空圆筒状过滤器的无纺布还大的无纺布等。隔板层是为了确保血液在中空圆筒状过滤器间易于流动的部分而通过层叠在白细胞选择除去过滤材料上一起卷绕为卷轴状的层。此时,卷绕为卷轴状的隔板层的开始卷取和/或卷取结束的末端优选露出中空圆筒状过滤器的外周表面和/或内周表面,以便确保血液的流路。

本发明的白细胞选择除去过滤装置中的中空圆筒状过滤器的厚度优选为0.6mm以上12.0mm以下。当厚度不足0.6mm时,由于过滤器的过滤长度变短,血细胞成分和过滤材料的接触次数变少,从而白细胞除去效率变差,所以不优选。当厚度大于12.0mm时,由于过滤器的过滤长度变长,血细胞成分和过滤材料的接触次数增大,从而血小板回收率下降,所以不优选。更优选的中空圆筒状过滤器的厚度为1.0mm以上10.0mm以下,进一步优选为1.5mm以上8.0mm以下。

本发明的白细胞除去过滤装置中的中空圆筒状过滤器也可以在血液第1接触层的下游侧配置血液第2接触层。血液第2接触层由于具有除去不能由血液第1接触层除去的白细胞的功能,所以使用体积标准比表面积比血液第1接触层还大的。血液第2接触层优选的体积标准比表面积的范围为 $1.0\text{m}^2/\text{mL}$ 以上 $20\text{m}^2/\text{mL}$ 以下,更优选 $2.0\text{m}^2/\text{mL}$ 以上 $15\text{m}^2/\text{mL}$ 以下。

另外,血液第2接触层对血液第1接触层的层叠厚度比优选为0.2以上10.0以下。本发明中所说的层叠厚度比是用血液第2接触层的厚度除血液第1接触层的厚度的值,层叠厚度比如果小于0.2,则由于血液第1接触层的过滤长度相对变短,血液第1接触层不能充分地缓和血小板在血液第2接触层受到的剪切应力,血小板回收率下降,所以不优选。相反,当层叠厚度比为10.0以上时,由于血液第1接触层变得非常多,容器尺寸增大化,所以不优选。从以上的观点来看,层叠厚度比

的优选范围为 0.3 以上 8.0 以下，最优选的范围为 0.5 以上 6.0 以下。

本发明的白细胞选择除去过滤装置可以用照射灭菌、湿热灭菌、化学药品灭菌、气体灭菌、干热灭菌等公知的方法灭菌，但是从注水操作可以简单地实施的观点来看，优选填充液使过滤材料保持为饱和含水率以上的湿润状态进行灭菌。更优选通过照射  $\gamma$  射线、电子射线等放射线的照射灭菌或者高压蒸气灭菌等湿热灭菌进行灭菌。填充液如果是不引起聚合物变质的液体，就可较好地使用任何液体，但优选是对水或者生物来说损害少的水溶性物质的水溶液。

所谓对生物来说损害少的水溶性物质是如氯化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钠、磷酸氢钠、焦亚硫酸钠等盐类；甘油、柠檬酸钠、明胶、酪蛋白等水溶性有机化合物的溶于水的物质，而且是对生物来说损害少的物质，还包括即使是在大量的情况下对生物有害的物质，也可以通过注水操作的简单的洗涤操作，将该物质清洗到血细胞分离过滤材料外，如果少量残存，对生物来说损害少的物质。另外，特别优选使用通过使其溶解于水易于形成等渗溶液的物质。这些物质既可以单独使用，也可以混合使用。作为优选的水溶性物质的例子是氯化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钠、磷酸氢钠、焦亚硫酸钠，最优选氯化钠。

所谓饱和含水率以上的润湿状态既可以是过滤材料完全浸渍于对水或者生物来说损害少的水溶性物质的水溶液的状态，也可以是事先将过滤材料充分加湿，只有材料本身变为饱和含水量以上的润湿状态。简而言之，过滤材料至少是与过滤材料的饱和含水量相等或者可以比其还有多余水分的，不限其程度。

作为优选的水溶性物质的浓度是 5.0 重量%以下。浓度如果大于 5.0 重量%，则由于难以通过注水操作除去水溶性物质，所以不优选。另外当浓度为 0.01 重量%以上时，由于可以更加抑制聚合物的溶出，所以更优选为 0.01 重量%以上 4.0 重量%以下，进一步优选 0.1 重量%以上 3.0 重量%以下。

本发明还提供了由血液输送装置、抗凝血剂溶液输送装置、含有本发明的白细胞选择除去过滤装置的白细胞选择除去装置构成的白细胞

选择除去系统。本发明的白细胞选择除去系统即使处理 1~10L 的大量血液,也可以保持稳定的白细胞除去能力,而且可以抑制血小板的粘合。

本发明所说的血液输送装置可以使用例如泵等所有公知的装置。泵作为结构可以有效地使用内胎滚子泵、阀门泵等,但是特别优选在本发明中流量范围为 5mL/min-500 mL/min 且精度好可以输送的泵。在本发明的白细胞选择除去系统中,由血液输送装置产生的血液流量优选为 10mL/min 以上 200 mL/min 以下。当血液流量不足 10mL/min 时,由于易于在白细胞选择除去过滤装置内引起血液滞留,所以不太优选。另一方面,当大于 200 mL/min 时,由于高的剪切应力起作用,血小板回收率下降,所以不优选。从以上的观点来看,血液流量更优选的范围是 15mL/min 以上 150 mL/min 以下,最优选 20mL/min 以上 100 mL/min 以下。

本发明中使用的抗凝血剂溶液输送装置优选是将抗凝血剂溶液以 1% 以上 20% 以下的流量注入血液回路中。抗凝血剂可以直接或者稀释注入。这时,对于血液流量如果不足 1%,则由于难以与血液混合,不能充分地发挥抗凝固作用,所以不优选。另一方面,当大于 20% 时,由于血液过于稀释,所以在应用上不优选。从以上的观点来看,优选抗凝血剂溶液与血液流量的注入比率为 3% 以上 18% 以下,最优选为 5% 以上 18% 以下。

作为用于本发明的包含在抗凝血剂溶液中的抗凝血剂的种类,适合使用肝素钠、肝素钙、缓试剂等肝素,或者甲磺酸萘莫司他、苦毒等蛋白酶抑制剂,以及 ACD-A、ACD-B、CPD 等柠檬酸系抗凝血剂等。另外上述抗凝血剂当用生理盐水、葡萄糖溶液等不改变抗凝固作用和血液成分的缓冲溶液稀释而使用时,可以更加有效地使用。

作为抗凝血剂相对于 1L 血液的注入量在例如肝素或低分子量肝素的情况下为 100 单位以上 2000 单位以下,更优选 300 单位以上 1500 单位以下。另外,在甲磺酸萘莫司他的情况下是 2mg 以上 40mg 以下,更优选 6mg 以上 30mg 以下。另外在 ACD-A、ACD-B 溶液的情况下,可以有效地使用范围是 20mL 以上 160 mL 以下,更优选 30mL 以上 125 mL 以下。

作为抗凝血剂溶液注入装置，可以使用以通常使用的定量泵为代表的滚子内胎泵、阀门泵、输液泵、注射泵等所有装置的泵。具体是可以有效地使用高精度且可以微量注入的滚子内胎泵、阀门泵等。

本发明的白细胞选择除去系统可以通过使用向白细胞选择除去装置导入血液的血液回路和从白细胞选择除去装置导出血液的血液回路连续液密地连接上述血液输送装置、抗凝血剂溶液注入装置、白细胞选择除去装置，从而形成体外循环回路而构成。作为回路结构，例如，在具有取血装置的血液导入侧回路的途中安装血液输送装置和抗凝血剂溶液注入装置，并将其与白细胞选择除去装置的血液入口侧连接。另一方面，在白细胞选择除去装置的血液出口侧，如果安装具有向患者返血的装置的血液导出侧回路，则可以优选用于体外循环。

图2是本发明的白细胞选择除去系统的一个例子的示意图。在图1的白细胞选择除去系统中，按该顺序用管道液密连接由患者采血的装置(7)、向采取的血液输送抗凝血剂溶液(8a)的抗凝血剂溶液输送装置(8)、安装10-200ml/min的流量输送与抗凝血剂混合的血液的血液输送装置(9)、具有动脉压监护仪(12a)的微小凝聚块捕捉装置(12)、包括白细胞选择除去过滤装置且具有血液入口和血液出口的白细胞选择除去装置(10)、具有静脉压监护仪(13a)的排水室(13)和向患者返血的装置(11)。

本发明还提供了用于细胞性免疫异常疾病的处置的使用方法，该方法特征在于使细胞性免疫异常疾病患者血液与本发明的白细胞选择除去过滤材料接触。在本使用方法中，也可以通过将处置结束的血液返回给患者，完成对患者的治疗，此时，如果适当使用在本发明的白细胞选择除去系统中说明的各种装置和使用条件，则可以更好地实施。本发明中所说的细胞性免疫异常疾病指体内的免疫活性细胞、细胞障碍性T细胞、炎性细胞等呈现异常，通过由这些制作出的细胞因子等引起炎症的物质，攻击身体组织的疾病，例如包括慢性和恶性类风湿性关节炎、全身性红斑、贝切特氏病、特发性血小板减少性紫癜、自身免疫性肝炎等自身免疫疾病、溃疡性大肠炎、节段性回肠炎等发炎症肠疾病、特异性

皮炎等过敏性疾病、急性进行性肾小球肾炎、全身性炎症反应综合症等。

对于根据本发明的白细胞选择除去系统的白细胞除去能力，优选白细胞除去率为50%以上。本发明中所说的白细胞除去率可由引入白细胞选择除去装置的入口侧血液的白细胞浓度和从白细胞选择除去装置导出的出口侧血液的白细胞浓度通过下式求出。

白细胞除去率(%) = (1 - 出口侧血液的白细胞浓度/入口侧血液的白细胞浓度) × 100

当白细胞除去率不足50%时，由于用一次血液处理除去的白细胞量不足，上述的细胞性免疫异常的改善效果存在下降的可能性，所以不优选。更优选白细胞除去率为60%以上，进一步优选白细胞除去率为70%以上。

另一方面，对于血小板回收能力，优选血小板回收率为50%以上。本发明中所说的血小板回收率可由引入白细胞选择除去装置的入口侧血液的血小板浓度和从白细胞选择除去装置导出的出口侧血液的血小板浓度通过下式求出。

血小板回收率(%) = (出口侧血液的血小板浓度/入口侧血液的血小板浓度) × 100

当血小板回收率不足50%时，由于处理血小板数少的血液（例如10万个/ $\mu\text{L}$ 以下）时，存在不能回收足够量的血小板的可能性，所以不优选。优选血小板回收率为60%以上，更优选血小板回收率为70%以上。

### 【实施例】

下面记载了本发明的实施例，但是本发明并不限于此。

#### 【实施例1】

（聚合物的合成）

表示由涂布制造白细胞选择除去过滤材料时使用的聚合物的合成方法的一个例子。将277ml乙醇加入设置了回流装置的反应容器中，在73℃下用氮鼓泡1小时、溶液进行搅拌后保持氮氛围，使用120分钟向

体系中滴入聚合性单体，同时使用 300 分钟向体系中滴入引发剂溶液，引发剂溶液滴下结束后再进行 2 小时聚合。

聚合性单体是包括 4.8g (30.0mmol) 相当于具有环氧烷链的聚合性单体的甲氧基二乙二醇甲基丙烯酸酯 (以下简称为 MDG)、4.3g (50.0mmol) 相当于具有疏水性基团的聚合性单体的甲基丙烯酸甲酯 (以下简称为 MMA) 和 2.7g (20.0mmol) 相当于具有羟基的聚合性单体的甲基丙烯酸 2-羟异丁酯 (以下简称为 HBMA) 的液体。即各聚合性单体的加入量是 MDG 为 30mol%、MMA 为 50mol%、HBMA 为 20mol%。引发剂溶液是含有 0.034g 偶氮双二甲基戊腈 (以下简称为 V-65) 的乙醇溶液。将聚合溶液滴入纯水中，使聚合物析出并回收，将析出的聚合物切为块并再次投入纯水中搅拌 1 小时，进行聚合物的洗涤。接着使完成洗涤的聚合物在 60℃ 下进行真空干燥获得目标聚合物。

从 NMR 测量的积分值算出得到的聚合物组成分析，结果确认大致如加入比那样，从而用 Fedors 法算出得到的聚合物的  $\delta$  值，结果是 10.29。另外，用 GPC 测量的重均分子量是  $6.8 \times 10^5$ 。

#### (过滤材料的制作方法)

下面表示白细胞选择除去过滤材料的制作方法。使得到的 1g 聚合物溶解于乙醇和纯水的 100ml 混合溶剂 (乙醇: 水 = 70: 30) 中，使聚对苯二甲酸乙二醇酯制无纺布浸渍于该溶液中，在除去过量的溶液后在室温下使其干燥 16 小时获得目标过滤材料。过滤支撑体的  $\delta$  值是 10.30，过滤材料的平均纤维直径为  $2.7 \mu\text{m}$ ，基重是  $90\text{g}/\text{m}^2$ ，厚度为 0.42mm。

#### (洗出物试验)

下面对洗出物试验方法进行叙述。在向容量 200ml 的容器中填充 15g 制作的过滤材料、作为填充液的生理盐水溶液的状态下进行  $\gamma$  射线灭菌 (照射线量 25kGy)。然后为了在实际保管医疗用具时考虑的温度范围内确认洗出物，在 25℃ 下保管 24 小时后在 4℃ 下保管 24 小时。观察保存后填充液的外观，结果是无色透明的，与灭菌前比较并没有看到变化。使用紫外分光光度计 (日本分光株式会社 V-560) 测量在波长

220nm - 350nm 下的填充液的最大吸光度，结果是 0.04。

#### (血液性能试验)

接着对评价白细胞除去率和血小板回收率的试验方法进行叙述。将制作的过滤材料切割为直径 6.8mm 的圆形，并在具有入口和出口的容量 1mL 的圆柱内层叠 7 片。在填充生理盐水溶液作为填充液的状态下进行  $\gamma$  射线灭菌 (照射剂量 25kGy)，制作性能评价用圆柱。使用注射泵按照 0.5mL/分钟的恒定流速由圆柱入口流入加有 3 mL ACD-A 作为抗凝血剂的新鲜人血 (白细胞数: 4500 - 8400/ $\mu$ L, 血小板数: 150000 - 440000/ $\mu$ L, 血液: ACD-A = 8: 1)，回收处理后的血液。用自动血细胞数测量装置 (东亚医用电子株式会社 Sysmex SF-3000) 测量圆柱通过前后血液中的白细胞浓度和血小板浓度，从而算出白细胞的除去率和血小板的回收率。

结果，白细胞除去率是 97.5%，血小板回收率是 85.0%，可以选择性地除去白细胞。

#### 【实施例 2】

除了将各单体的加入量规定为 MDG40.0mol%、MMA50.0mol%、HBMA10mol% 以外，用与实施例 1 相同的方法合成聚合物。从 NMR 测量的积分值算出得到的聚合物组成分析，结果确认大致如加入比那样。用 Fedors 法算出得到的聚合物的  $\delta$  值，结果是 10.04。另外，用 GPC 测量的重均分子量是  $8.7 \times 10^5$ 。

使用得到的聚合物用与实施例 1 相同的方法制作过滤材料。过滤支撑体的  $\delta$  值是 10.30，过滤材料的平均纤维直径为 2.7  $\mu$ m，基重是 90g/m<sup>2</sup>，厚度为 0.42mm。

使用制作的过滤材料用与实施例 1 相同的方法进行洗出物试验和血液性能试验。灭菌、保存后填充液的外观是无色透明的，与灭菌前比较并没有看到变化。使用紫外分光光度计测量在波长 220nm - 350nm 下的填充液的最大吸光度，结果是 0.05。另外，白细胞除去率是 97.0%，血小板回收率是 85.0%，可以选择性地除去白细胞。

#### 【实施例 3】

除了将各单体的加入量规定为 MDG20.0mol%、MMA60.0mol%、HBMA20mol%以外，用与实施例1相同的方法合成聚合物。从NMR测量的积分值算出得到的聚合物组成分析，结果确认大致如加入比那样。用Fedors法算出得到的聚合物的 $\delta$ 值，结果是10.31。另外，用GPC测量的重均分子量是 $9.2 \times 10^5$ 。

使得到的1g聚合物溶解于乙醇和纯水的100ml混合溶剂（乙醇：水=70：30）中，使聚丙烯制无纺布浸渍于该溶液中，在除去过量的溶液后在室温下使其干燥16小时制作过滤材料。过滤支撑体的 $\delta$ 值是7.90，过滤材料的平均纤维直径为 $2.6 \mu\text{m}$ ，基重是 $80\text{g}/\text{m}^2$ ，厚度为0.51mm。

使用制作的过滤材料用与实施例1相同的方法进行洗出物试验和血液性能试验。灭菌、保存后填充液的外观是无色透明的，与灭菌前比较并没有看到变化。使用紫外分光光度计测量在波长220nm-350nm下的填充液的最大吸光度，结果是0.08。另外，白细胞除去率是98.5%，血小板回收率是89.4%，可以选择性地除去白细胞。

#### 【实施例4】

除了使用甲基丙烯酸正丁酯（以下简称为BMA）作为具有疏水性基团的聚合性单体，使用甲基丙烯酸2-羟异丙酯（以下简称为HPMA）作为具有羟基的聚合性单体，将各单体的加入量规定为MDG20mol%、BMA50mol%、HPMA30mol%以外，用与实施例1相同的方法合成聚合物。从NMR测量的积分值算出得到的聚合物组成分析，结果确认大致如加入比那样。用Fedors法算出得到的聚合物的 $\delta$ 值，结果是10.46。另外，用GPC测量的重均分子量是 $1.1 \times 10^5$ 。

使用得到的聚合物用与实施例1相同的方法制作过滤材料。过滤支撑体的 $\delta$ 值是10.30，过滤材料的平均纤维直径为 $2.7 \mu\text{m}$ ，基重是 $90\text{g}/\text{m}^2$ ，厚度为0.42mm。

使用制作的过滤材料用与实施例1相同的方法进行洗出物试验和血液性能试验。灭菌、保存后填充液的外观是无色透明的，与灭菌前比较并没有看到变化。使用紫外分光光度计测量在波长220nm-350nm下的

填充液的最大吸光度，结果是 0.08。另外，白细胞除去率是 93.8%，血小板回收率是 83.7%，可以选择性地除去白细胞。

#### 【实施例 5】

除了将各单体的加入量规定为 MDG15mol%、MMA40mol%、HBMA45mol% 以外，用与实施例 1 相同的方法合成聚合物。从 NMR 测量的积分值算出得到的聚合物组成分析，结果确认大致如加入比那样。用 Fedors 法算出得到的聚合物的  $\delta$  值，结果是 10.86。另外，用 GPC 测量的重均分子量是  $2.1 \times 10^5$ 。

使用得到的聚合物用与实施例 1 相同的方法制作过滤材料。过滤支撑体的  $\delta$  值是 10.30，过滤材料的平均纤维直径为  $2.7 \mu\text{m}$ ，基重是  $90\text{g}/\text{m}^2$ ，厚度为 0.42mm。

使用制作的过滤材料用与实施例 1 相同的方法进行洗出物试验和血液性能试验。灭菌、保存后填充液的外观是无色透明的，与灭菌前比较并没有看到变化。使用紫外分光光度计测量在波长 220nm - 350nm 下的填充液的最大吸光度，结果是 0.15。另外，白细胞除去率是 82.2%，血小板回收率是 80.2%，可以选择性地除去白细胞。

#### 【比较例 1】

除了将各单体的加入量规定为 MDG5.0mol%、MMA5.0mol%、HPMA90.0mol% 以外，用与实施例 1 相同的方法合成聚合物。从 NMR 测量的积分值算出得到的聚合物组成分析，结果确认大致如加入比那样。用 Fedors 法算出得到的聚合物的  $\delta$  值，结果是 12.39。另外，用 GPC 测量的重均分子量是  $3.2 \times 10^5$ 。

使用得到的聚合物用与实施例 1 相同的方法制作过滤材料。过滤支撑体的  $\delta$  值是 10.30，过滤材料的平均纤维直径为  $2.7 \mu\text{m}$ ，基重是  $90\text{g}/\text{m}^2$ ，厚度为 0.42mm。

使用制作的过滤材料用与实施例 1 相同的方法进行洗出物试验和血液性能试验。灭菌保存后填充液的外观混浊，确认聚合物因灭菌、保存而洗出。使用紫外分光光度计测量在波长 220nm - 350nm 下的填充液的最大吸光度，结果是 2.4。另外，白细胞除去率是 93.3%，血小板回收

率是 3.1%，血小板回收率显示低值。

### 【比较例 2】

除了使用甲氧基壬二醇甲基丙烯酸酯（以下简称为 MNG）作为具有聚烷撑氧链的聚合性单体，将各单体的加入量规定为 MNG65.0mol%、MMA35.0mol% 以外，用与实施例 1 相同的方法合成聚合物。从 NMR 测量的积分值算出得到的聚合物组成分析，结果确认大致如加入比那样。用 Fedors 法算出得到的聚合物的  $\delta$  值，结果是 9.64。另外，用 GPC 测量的重均分子量是  $2.2 \times 10^5$ 。

使用得到的聚合物用与实施例 1 相同的方法制作过滤材料。过滤支撑体的  $\delta$  值是 10.30，过滤材料的平均纤维直径为  $2.7 \mu\text{m}$ ，基重是  $90\text{g}/\text{m}^2$ ，厚度为 0.42mm。

使用制作的过滤材料用与实施例 1 相同的方法进行洗出物试验和血液性能试验。灭菌保存后填充液的外观混浊，确认聚合物因灭菌、保存而洗出。使用紫外分光光度计测量在波长 220nm - 350nm 下的填充液的最大吸光度，结果是 5.0 以上。另外，白细胞除去率是 99.5%，血小板回收率是 52.0%。

### 【比较例 3】

除了将各单体的加入量规定为 MDG5.0mol%、MMA50.0mol%、HBMA45.0mol% 以外，用与实施例 1 相同的方法合成聚合物。从 NMR 测量的积分值算出得到的聚合物组成分析，结果确认大致如加入比那样。用 Fedors 法算出得到的聚合物的  $\delta$  值，结果是 10.89。另外，用 GPC 测量的重均分子量是  $1.2 \times 10^5$ 。

使得到的 1g 聚合物溶解于乙醇和纯水的 100ml 混合溶剂（乙醇：水 = 70：30）中，使纤维素制无纺布浸渍于该溶液中，在除去过量的溶液后在室温下使其干燥 16 小时制作过滤材料。过滤支撑体的  $\delta$  值是 15.65，过滤材料的平均纤维直径为  $4.1 \mu\text{m}$ ，基重是  $18\text{g}/\text{m}^2$ ，厚度为 0.1mm。

使用制作的过滤材料用与实施例 1 相同的方法进行洗出物试验。灭菌保存后填充液的外观混浊，确认聚合物因灭菌、保存而洗出。使用紫

外分光光度计测量在波长 220nm - 350nm 下的填充液的最大吸光度，结果是 5.0 以上。

除了将制作的过滤材料切割为直径 6.8mm 的圆形，并在具有入口和出口的容量 1mL 的圆柱内层叠 28 片以外，用与实施例 1 相同的方法进行血液性能试验。白细胞除去率是 85.1%，血小板回收率是 45.4%，血小板通过率显示稍微低的值。

#### 【比较例 4】

除了将各单体的加入量规定为 MDG90.0mol%、MMA10.0mol% 以外，用与实施例 1 相同的方法合成聚合物。从 NMR 测量的积分值算出得到的聚合物组成分析，结果确认大致如加入比那样。用 Fedors 法算出得到的聚合物的  $\delta$  值，结果是 9.70。另外，用 GPC 测量的重均分子量是  $3.5 \times 10^5$ 。

使用得到的聚合物用与实施例 1 相同的方法制作过滤材料。过滤支撑体的  $\delta$  值是 10.30，过滤材料的平均纤维直径为  $2.7 \mu\text{m}$ ，基重是  $90\text{g}/\text{m}^2$ ，厚度为 0.42mm。

使用制作的过滤材料用与实施例 1 相同的方法进行洗出物试验和血液性能试验。灭菌保存后填充液的外观混浊，确认聚合物因灭菌、保存而洗出。使用紫外分光光度计测量在波长 220nm - 350nm 下的填充液的最大吸光度，结果是 5.0 以上。血液性能是白细胞除去率为 97.0%，血小板回收率为 78.0%。

#### 【比较例 5】

除了将各单体的加入量规定为 MDG40.0mol%、MMA25.0mol%、HBMA35.0mol% 以外，用与实施例 1 相同的方法合成聚合物。从 NMR 测量的积分值算出得到的聚合物组成分析，结果确认大致如加入比那样。用 Fedors 法算出得到的聚合物的  $\delta$  值，结果是 10.58。另外，用 GPC 测量的重均分子量是  $4.2 \times 10^5$ 。

使用得到的聚合物用与实施例 1 相同的方法制作过滤材料。过滤支撑体的  $\delta$  值是 10.30，过滤材料的平均纤维直径为  $2.7 \mu\text{m}$ ，基重是  $90\text{g}/\text{m}^2$ ，厚度为 0.42mm。

使用制作的过滤材料用与实施例1相同的方法进行洗出物试验和血液性能试验。灭菌保存后填充液的外观混浊，确认聚合物因灭菌、保存而洗出。使用紫外分光光度计测量在波长 220nm - 350nm 下的填充液的最大吸光度，结果是 2.3。血液性能是白细胞除去率为 85.8%，血小板回收率为 72.7%。

### 【实施例 6】

相对于 300ml 乙醇，将 2.3g (12mmol) MDG、2.0g (20mmol) MMA 和 1.3g (8mmol) HBMA (摩尔比/ MDG: MMA: HBMA=30: 50: 20) 在 0.1g 的 V-65 存在下在 70℃ 下进行 6 小时聚合。一边将得到的聚合溶液在 10L 水中进行搅拌，一边使聚合物析出并回收水不溶成分。从 NMR 测量的积分值算出得到的聚合物组成分析，结果确认大致如加入比那样。用 Fedors 法算出得到的聚合物的  $\delta$  值，结果是 10.29。另外，用 GPC 测量的重均分子量是  $4.0 \times 10^4$ 。

将得到的 1g 聚合物溶解于 99g 的 70% 乙醇水溶液中，获得 1% 涂布液。将聚对苯二甲酸乙二醇酯制无纺布浸渍于 10ml 的 1% 涂布液中，然后在 25℃ 下干燥 12 小时，获得过滤材料。过滤支撑体的  $\delta$  值是 10.30，过滤材料的平均纤维直径为 2.9  $\mu\text{m}$ ，基重是 90g/m<sup>2</sup>，厚度为 0.40mm。

使用制作的过滤材料用与实施例1相同的方法进行洗出物试验和血液性能试验。灭菌、保存后填充液的外观是无色透明的，而且使用紫外分光光度计测量在波长 220nm - 350nm 下的填充液的最大吸光度，结果是 0.41，看到聚合物稍微有点洗出。血液性能是白细胞除去率为 95.1%，血小板回收率为 74.3%。

将以上的结果归纳于表 1 中。

表 1

项目	实施例 1	实施例 2	实施例	实施例 4	实施例 5	比较例 1	比较例 2	比较例 3	比较例 4	比较例 5	实施例 6
具有聚烷撑氧链的聚合性单体的含量 (摩尔%)	30	40	20	20	15	5	65	5	90	40	30
具有疏水性基团的聚合性单体的含量 (摩尔%)	50	50	60	50	40	5	35	50	10	25	50
具有羟基的聚合性单体的含量 (摩尔%)	20	10	20	30	45	90	0	45	0	35	20
聚合物的重均分子量	$6.8 \times 10^5$	$8.7 \times 10^5$	$9.2 \times 10^5$	$1.1 \times 10^5$	$7.2 \times 10^5$	$3.2 \times 10^5$	$2.2 \times 10^5$	$1.2 \times 10^5$	$3.5 \times 10^5$	$4.2 \times 10^5$	$4.0 \times 10^4$
聚合物的 $\delta$ 值	10.29	10.04	10.31	10.46	10.86	12.39	9.64	10.89	9.70	10.58	10.29
过滤支撑体的 $\delta$ 值	10.30	10.30	7.90	10.30	10.30	10.30	10.30	15.65	10.30	10.30	10.30
洗出物试验的填充液外观	无色透明	无色透明	无色透明	无色透明	无色透明	混浊	混浊	混浊	混浊	混浊	无色透明
UV <sub>max</sub> (210-350nm)	0.04	0.05	0.08	0.08	0.15	2.4	>5.0	>5.0	>5.0	>2.3	0.41
血液性能试验的											
白细胞除去率 (%)	97.5	97.0	98.5	93.8	82.2	93.3	99.5	85.1	97.0	85.8	95.1
血小板回收率 (%)	85.0	85.0	89.4	83.7	80.2	3.1	52.0	45.4	78.0	72.7	74.3

如由表 1 中显而易见的是,使用把来自具有聚烷撑氧链的聚合性单体的单元、来自具有疏水性基团的聚合性单体的单元和来自具有羟基的聚合性单体的单元作为构成成分,并把各单体单元的组成比设定为特定范围的聚合物的过滤材料洗出物少,可以选择性地除去白细胞,与此相反,使用不满足该条件的聚合物的过滤材料,结果洗出物试验、血液性能试验哪个都不能满足要求。另外,可知当使用该聚合物的重均分子量为 10 万以上的聚合物时,在洗出物试验中,可获得更加优异的结果。

### 【实施例 7】

除了使 10g 聚合物溶解于乙醇和纯水的 100 混合溶剂(乙醇:纯水 = 70: 30) 中以外,用与实施例 1 相同的方法制作过滤材料。测量得到的过滤材料的聚合物保持量,结果实施例 1 的过滤材料是 2 重量%,与此相对,本实施例是 20 重量%。而且,对于聚合物保持量,可通过测量涂布前后过滤材料重量变化进行计算。

使用制作的过滤材料用与实施例 1 相同的方法进行洗出物试验和血液性能试验。灭菌、保存后填充液的外观是无色透明的。使用紫外分光光度计测量在波长 220nm - 350nm 下的填充液的最大吸光度,结果是 0.21。血液性能是白细胞除去率为 92.3%,血小板回收率为 82.1%,可以选择性地除去白细胞。

### 【实施例 8】

(白细胞选择除去过滤装置的制作方法)

表示用于白细胞选择除去装置的白细胞选择除去过滤装置制作方法的一个例子。使 4.0g 实施例 1 的聚合物溶解于乙醇和纯水的 500ml 混合溶剂(乙醇:水 = 70: 30) 中,使平均纤维直径  $2.7\ \mu\text{m}$ 、基重  $90\text{g}/\text{m}^2$ 、厚度 0.42mm 的聚对苯二甲酸乙二醇酯制无纺布浸渍于该溶液中,在除去过量的溶液后在室温下使其干燥 16 小时获得过滤材料(A)。然后使 0.5g 实施例 1 的聚合物溶解于乙醇和纯水的 500ml 混合溶剂(乙醇:水 = 70: 30) 中,使平均纤维直径  $12\ \mu\text{m}$ 、基重  $30\text{g}/\text{m}^2$ 、厚度 0.20mm 的聚对苯二甲酸乙二醇酯制无纺布浸渍于该溶液中,在除去过量的溶液后在室温下使其干燥 16 小时获得过滤材料(B)。

将过滤材料(A)切割为宽150mm、长250mm,并卷绕在直径28mm的聚乙烯制圆筒状筛孔的周围。通过在其外侧卷绕宽150mm、长1660mm的过滤材料(B)进行层叠。再在外侧卷绕宽150mm、长130mm的聚乙烯制筛孔,获得中空圆筒状过滤器。用聚氨酯密封该圆筒的两端,并放置于在顶部和底部分别具有血液入口和出口的内径41mm的圆筒状聚碳酸酯容器中,以便圆筒的外周表面与容器的血液入口相通,内周表面与血液出口相通。在容器内填充生理盐水溶液的状态下进行 $\gamma$ 射线灭菌(照射剂量25kGy)从而成为白细胞选择除去过滤装置。在该白细胞选择除去过滤装置中过滤材料的填充密度为 $0.157\text{g}/\text{cm}^3$ ,血液第1接触层的过滤面积为 $174\text{cm}^2$ ,血液第1接触层的体积标准比表面积为 $0.33\text{m}^2/\text{mL}$ ,血液第2接触层的体积标准比表面积为 $1.5\text{m}^2/\text{mL}$ ,血液第1接触层对血液第2接触层的层叠厚度比为4.0,中空圆筒状过滤器的厚度为4.5mm。

(通过白细胞选择除去系统的体外循环方法)

制作用于溃疡性大肠炎患者血液的血液处理的如图2中所示的白细胞选择除去系统。使用用了上述白细胞选择除去过滤装置的白细胞选择除去系统,对每一个患者,按照流速 $50\text{ml}/\text{min}$ 以每周一次的频率进行5次1小时的体外循环。将作为抗凝血剂溶液的肝素3000单位与500mL生理盐水混合,按照流速 $8\text{mL}/\text{min}$ 连续注入。

体外循环30分钟时在白细胞选择除去装置前后用自动血细胞数测量装置测量抽样的血液中白细胞浓度和血小板浓度,从而算出白细胞除去率和血小板回收率。结果白细胞除去率是82%,血小板回收率是65%,获得了高的血小板回收率。5次治疗后患者的腹泄次数由11次/天减为4次/天,从而确认症状改善了。

#### 【实施例9】

制作用于慢性类风湿性关节炎患者血液的血液处理的如图2中所示的白细胞选择除去系统。使用用了实施例8的白细胞选择除去过滤装置的白细胞选择除去系统,对每一个患者,按照流速 $50\text{ml}/\text{min}$ 以每周一次的频率进行7次1小时的体外循环。将作为抗凝血剂溶液的ACD-A液

250mL 与 250mL 生理盐水混合，按照流速 8mL/min 连续注入。

体外循环 30 分钟时在白细胞选择除去装置前后用自动血细胞数测量装置测量抽样的血液中白细胞浓度和血小板浓度，从而算出白细胞除去率和血小板回收率。结果白细胞除去率是 75%，血小板回收率是 82%，获得了高的血小板回收率。7 次治疗后患者的里奇指数(参考 Ritchie Index, 评价类风湿性关节炎患者症状的指标, Ritchie 等, Quarterly Journal of Medicine, New Series XXXVII, No.147, 393-406 页, 1968 年 7 月)由 15 点减为 8 点，从而确认症状改善了。

### 【实施例 10】

将实施例 8 的过滤材料 B 切割为宽 150mm、长 1500mm，并卷绕在直径 31mm 的聚乙烯制圆筒状筛孔的周围。再在外侧卷绕宽 150mm、长 130mm 的聚乙烯制筛孔，获得中空圆筒状过滤器。以后用与实施例 8 相同的方法，制作白细胞选择除去过滤装置。在该白细胞选择除去过滤装置中过滤材料的填充密度为  $0.145\text{g}/\text{cm}^3$ ，血液第 1 接触层的过滤面积为  $174\text{cm}^2$ ，血液第 1 接触层的体积标准比表面积为  $0.33\text{m}^2/\text{mL}$ ，中空圆筒状过滤器的厚度为 3.0mm。

制作用于全身性炎症反应综合症患者血液的血液处理的如图 2 中所示的白细胞选择除去系统。使用用了上述白细胞选择除去过滤装置的白细胞选择除去系统，按照流速 50ml/min 进行 1 小时的体外循环。将作为抗凝血剂溶液的肝素 3000 单位与 500mL 生理盐水混合，按照流速 8mL/min 连续注入。

体外循环 30 分钟时在白细胞选择除去装置前后用自动血细胞数测量装置测量抽样的血液中白细胞浓度和血小板浓度，从而算出白细胞除去率和血小板回收率。结果白细胞除去率是 58%，血小板回收率是 92%，获得了高的血小板回收率。另外，测量来自治疗前后患者末梢血中单核细胞培养上清液的 TNF- $\alpha$  产生能力。作为方法，由血液用 Conray-Ficoll 溶液分离单核细胞层，对  $1 \times 10^6$  个的单核细胞，用最终浓度 7mg/mL 的 Concanavarin A (Con A) 进行刺激并培养 24 小时，测量上清液中 TNF- $\alpha$  浓度。结果相对于治疗前浓度 9100pg/mL，治疗后抑制

为 4800 pg/mL。可认为由于 TNF- $\alpha$  具有使白细胞（中性白细胞）活化，引起组织障碍的作用，所以改善了炎症症状。

**【产业上的可利用性】**

如由上述显而易见的是，根据本发明，可以提供生物相容性优异，特别是血小板的粘合性低，而且洗出性低的聚合物。另外，使用上述生物相容性聚合物的白细胞选择除去过滤材料、白细胞选择除去过滤装置和白细胞选择除去系统由于可以尽可能抑制各种血液、特别是全血中的血小板吸附，而且可以选择除去白细胞，所以可有效地用作血小板输血和体外循环白细胞除去用。

图1

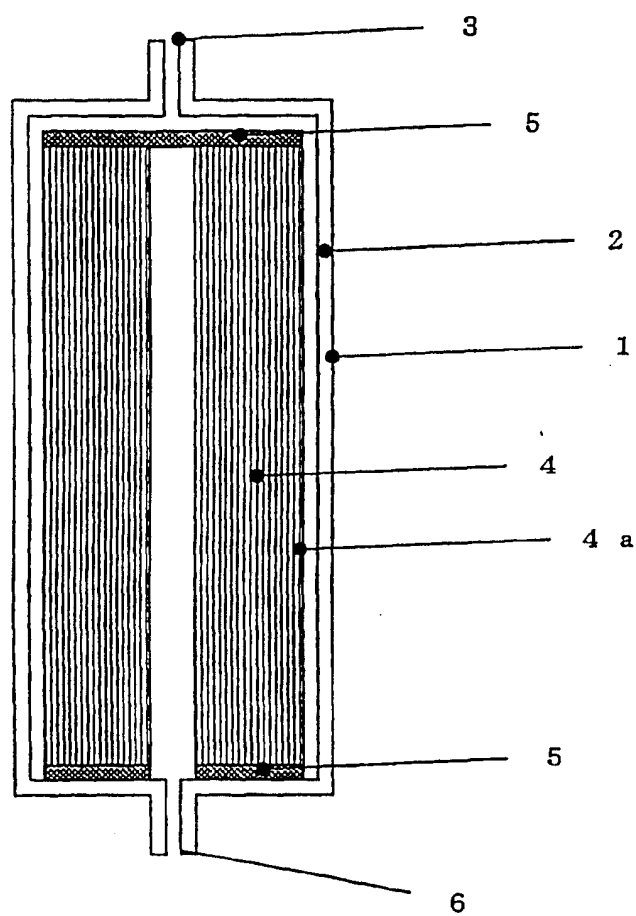


图2

