

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-196613

(P2017-196613A)

(43) 公開日 平成29年11月2日(2017.11.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
B 0 1 D 71/08 (2006.01)	B 0 1 D 71/08	4 C 0 7 7
A 6 1 M 1/18 (2006.01)	A 6 1 M 1/18 5 0 0	4 D 0 0 6
B 0 1 D 71/60 (2006.01)	A 6 1 M 1/18 5 2 3	4 L 0 3 5
B 0 1 D 71/68 (2006.01)	B 0 1 D 71/60	
B 0 1 D 71/56 (2006.01)	B 0 1 D 71/68	

審査請求 未請求 請求項の数 15 O L 外国語出願 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-24087 (P2017-24087)
 (22) 出願日 平成29年2月13日 (2017.2.13)
 (31) 優先権主張番号 10 2016 102 782.0
 (32) 優先日 平成28年2月17日 (2016.2.17)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 515143739
 ビー. ブラウン アビタム アーゲー
 B. BRAUN AVITUM AG
 ドイツ連邦共和国 34212 メルズン
 ゲン シュヴァルツェンベルガー ヴェー
 グ 73-79
 Schwarzenberger Weg
 73-79, 34212 Melsu
 ngen, Germany

(74) 代理人 100099508

弁理士 加藤 久

(74) 代理人 100182567

弁理士 遠坂 啓太

(74) 代理人 100195327

弁理士 森 博

最終頁に続く

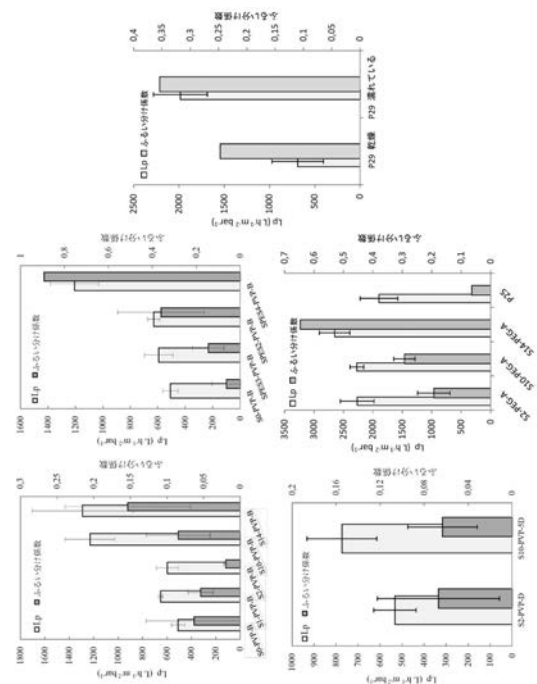
(54) 【発明の名称】 透析膜およびその製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】改良された特性と、高いレベルの生体適合性を有する透析膜の提供。

【解決手段】少なくとも1つの親水性孔形成剤を含む少なくとも1つのポリスルホンまたはポリフェニルスルホンに由来する少なくとも1つのベース膜と、ベース膜の上に配置された少なくとも1つの機能性層とから組み立てられたコンポジットから作られ、機能性層が、少なくとも1つのポリマー性ポリカチオン性結合剤および少なくとも1つのポリマー性ポリアニオンから作られる、血液の精製または透析膜のための中空糸膜または平膜の膜に関し、ここで、ベース膜が、ポリアミド、ポリアクリロニトリル、ポリスルホン、スルホン化ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、スルホン化ポリエーテルスルホン、ポリフェニルスルホン [P P S U]、スルホン化ポリフェニルスルホン等及びこれらの混合物から選択される材料から作られる。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 つの親水性孔形成剤を含む少なくとも 1 つのポリスルホンに由来する少なくとも 1 つのベース膜と、

前記ベース膜の上に配置された少なくとも 1 つの機能性層とから組み立てられたコンポジットから構成され、

前記機能性層が、ポリマー性ポリカチオン性結合剤の少なくとも 1 つの層およびポリマー性ポリアニオンの少なくとも他の 1 つの層から構成される、中空系膜または平膜の透析膜であって、

前記ベース膜が、ポリアミド [P A]、ポリアクリロニトリル [P A N]、ポリメタクリル酸メチル [P M M A]、ポリアクリル酸 [P A A]、ポリカーボネート [P C]、ポリウレタン [P U R]、ポリスルホン [P S U]、スルホン化ポリスルホン [S P S U]、ポリエーテルスルホン [P E S]、スルホン化ポリエーテルスルホン [S P E S]、ポリフェニルスルホン [P P S U]、スルホン化ポリフェニルスルホン [S P P S U] およびこれらの混合物から選択される材料から構成され、

前記ポリカチオン性結合剤が、ポリエチレンイミン [P E I]、キトサン、ポリリジン、ポリアルギニン、ポリオルニチンまたはこれらの混合物からなる群から選択され、

前記ポリアニオンが、分子質量 (M_w) が 1 5 k D a ~ 1 M D a の硫酸デキストラン、分子質量 (M_w) が 3 0 k D a ~ 7 5 0 k D a の硫酸化キトサン、分子質量 (M_w) が 2 0 k D a ~ 1 M D a、好ましくは、約 1 0 0 k D a の硫酸セルロース、またはこれらの混合物から選択されるカルボキシル化多糖または硫酸化多糖であり、

前記親水性孔形成剤が、ポリビニルピロリドン [P V P]、2 ~ 1 0 個の炭素原子を含む短鎖グリコール、トリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール [P E G] / ポリエチレンオキシド [P E O]、およびこれらの混合物から選択されることを特徴とする、中空系膜または平らな膜の幾何形状の透析膜。

【請求項 2】

前記 S P S U が、前記スルホン化されていない P S U の重量に対し、0 . 1 ~ 2 0 重量 % のスルホン化度であり、および / または、

前記 S P E S が、前記スルホン化されていない P E S の重量に対し、0 . 1 ~ 2 0 重量 % のスルホン化度であり、および / または、

前記 S P P S U が、前記スルホン化されていない P P S U の重量に対し、0 . 1 ~ 2 0 重量 % のスルホン化度であることを特徴とする、請求項 1 に記載の透析膜。

【請求項 3】

前記 S P S U が、前記スルホン化されていない P S U の重量に対し、9 . 3 または 1 3 . 4 重量 % のスルホン化度であることを特徴とする、請求項 2 に記載の透析膜。

【請求項 4】

前記 S P E S が、前記スルホン化されていない P E S の重量に対し、1 . 1、3 . 6 または 1 4 . 1 重量 % のスルホン化度であることを特徴とする、請求項 2 に記載の透析膜。

【請求項 5】

前記 S P P S U が、前記スルホン化されていない P P S U の重量に対し、1 . 0、2 . 0、1 0 . 1 または 1 4 . 7 重量 % のスルホン化度であることを特徴とする、請求項 2 に記載の透析膜。

【請求項 6】

透水性が 1 0 ~ 2 , 0 0 0 L / b a r * h * m²、B S A のふるい分け係数 (2 2 ± 2 °) が 0 . 0 0 0 1 ~ 0 . 5 の範囲、分子質量カットオフ値が 2 0 ~ 5 0 k D a を示すことを特徴とする、請求項 1 ~ 5 に記載のコンポジットから構成される透析膜。

【請求項 7】

壁厚が 2 0 ~ 2 0 0 μ m であることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の平膜または中空系膜の透析膜。

【請求項 8】

10

20

30

40

50

内径が100～400 μm であることを特徴とする、請求項1～7のいずれか一項に記載の中空系膜の透析膜。

【請求項9】

請求項1～8の少なくとも一項に記載の中空系膜または平膜の透析膜を製造するための方法であって、

(a) 透析膜のためのベース膜を製造するために、N，N - ジメチルアセトアミド、N - メチル - 2 - ピロリドンから選択される少なくとも1つの有機溶媒中の、ポリスルホン[PSU]、スルホン化ポリスルホン[SPSU]、ポリエーテルスルホン[PES]、スルホン化ポリエーテルスルホン[SPES]、ポリフェニルスルホン[PPSU]、スルホン化ポリフェニルスルホン[SPPSU]およびこれらの混合物から選択される少なくとも1つのポリスルホンと、少なくとも1つの親水性孔形成剤とからキャスト溶液または紡糸溶液を作製し、

10

(b) 製造されたポリマー混合物溶液を、ベース膜を形成するために、沈殿剤と接触させて、平らなまたは中空系状のポリマー混合物が沈殿した後に、有機溶媒を洗い流し、

(c) 透析膜を保護するために、ベース膜の表面にレイヤーバイレイヤー堆積(layer-by-layer deposition)を少なくとも1回行うことによって、機能性表面を形成するために、工程(b)で製造されたベース膜を表面改質し、

ここで、少なくとも1つのポリマー性ポリカチオン性結合剤を、ベース膜表面に第1の層として塗布し、少なくとも1つのポリマー性ポリアニオンを、第2の層としてポリカチオン性層の上に塗布し、ここで、

20

(d) ポリカチオン性結合剤が、ポリエチレンイミン[PEI]、キトサン、ポリリジン、ポリアルギニンおよびポリオルニチン、およびこれらの混合物からなる群から選択され、

カルボキシル化多糖または硫酸化多糖が、ポリアニオンとして使用され、

カルボキシル化多糖または硫酸化多糖が、分子質量(M_w)が15 kDa～1 MDaの硫酸デキストラン、分子質量(M_w)が30 kDa～750 kDaの硫酸化キトサン、分子質量(M_w)が20 kDa～1 MDa、好ましくは約100 kDaの硫酸セルロース、またはこれらの混合物からなる群から選択され、

ここで、親水性孔形成剤が、ポリビニルピロリドン[PVP]、2～10個の炭素原子を含む短鎖グリコール、トリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール[PEG] / ポリエチレンオキシド[PEO]およびこれらの混合物から選択される、方法。

30

【請求項10】

前記ベース膜表面の正味の電荷を、スルホン化ポリマーの量、特に、そのスルホン化度と、塗布される高分子電解質(ポリマー性ポリカチオン性結合剤およびポリマー性ポリアニオン)、特に、その高分子電解質の量の両方によって調整することができることを特徴とする、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

前記ポリエチレングリコール / ポリエチレンオキシドが、600 Da～500 kDa (M_w)、特に、約10 kDa (M_w) または8 kDa (M_n) の分子質量であり、

40

および / または前記PVPが、1 kDa～2.2 MDa、特に、約1.1 MDaの分子質量(M_w)であることを特徴とする、請求項9または10に記載の方法。

【請求項12】

前記結合剤が、分子質量(M_w)が1 kDa～2 MDa、特に、約2 kDa、好ましくは約25 kDa、好ましくは約750 kDaのPEIである、

またはC2～C8 - ジアルカナル架橋した、特に、1,5 - ペンタンジアル架橋した、高分子量PEIであり、好ましくは、分子質量が約2.0 kDa (M_n) のPEIから、1,5 - ペンタンジアルで架橋することによって作られたものであることを特徴とする、請求項9～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

50

前記多糖が、分子質量 (M_w) が約 500 kDa の硫酸デキストランおよび / または分子質量 (M_w) が 30 kDa ~ 750 kDa のスルホン化キトサンであることを特徴とする、請求項 9 ~ 12 のいずれか一項に記載の透析膜。

【請求項 14】

請求項 9 ~ 13 の少なくとも一項に記載の方法によって得ることができる透析膜。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 8 の少なくとも一項に記載の透析膜を充填剤として含むことを特徴とする、透析膜モジュール。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、請求項 1 のブリアンブルに記載する透析膜および請求項 14 に記載する透析膜、請求項 9 に記載の透析膜を製造するための方法、および請求項 15 に記載の透析膜モジュールに関する。

【背景技術】

【0002】

本発明の観点で、以下のポリマーの省略語を使用する。

省略語	ポリマー
DEXS	硫酸デキストラン
PA	ポリアミド
AAA	ポリアクリル酸
PAN	ポリアクリロニトリル
PC	ポリカーボネート
PEG *	ポリエチレングリコール
PEI	ポリエチレンジイミン
PEO *	ポリエチレンオキシド
PES	ポリフェニルスルホン
PMMA	ポリメタクリル酸メチル
PPSU	ポリフェニルスルホン
PUR	ポリウレタン
PSU	ポリスルホン
PVP	ポリビニルピロリドン
SPES	スルホン化ポリエーテルスルホン
SPSU	スルホン化ポリスルホン
SPPSU	スルホン化ポリフェニルスルホン

20

30

* PEG および PEO は、本質的に同じ分子である。本発明の目的のために、PEG は、分子質量が 100 kDa 未満のポリマーとみなされる。分子質量が 100 kDa 以上のポリマーは、PEO と呼ばれる。

【0003】

40

腎不全発症後の患者を治療するための透析は、1940 年代に最初に成功した。それ以来、透析膜は、すみやかに進化してきた。特に、回転ドラム型の腎臓から平板型の透析機まで、また、今日の近代的な中空系透析器まで、小型化を達成することができた。

【0004】

近年、中空系透析器のための膜は、工業スケールで大量に、再現性の高い品質で製造され、一般的に、透析膜モジュールの形態で使い捨て可能なシステムとして与えられる。特に、ナノ制御された紡糸技術によって、かなりの改良がみられた。現在、プラスチックから作られる透析膜が、低コスト治療の標準となっている。透析膜のさらなる改良は、さらに、手術または外傷の結果として腎臓を失ったことを補うために、腎臓の機能不全または完全な腎不全の事象において最適な治療を確保するように、ヒト腎臓の糸球体膜の天然の

50

機能に近づくことを目的とする。

【0005】

透析に適した膜の進化において、治療に望ましい分離効果を達成しつつ、同時に、高いレベルの生体適合性と、高い透水性または設定可能な透水性に焦点が当てられている。第1には、人類の高齢化の結果として、第2には、腎臓の機能不全治療の経済的な可能性および利用可能性に起因して、世界中で治療される患者数が常に増加し続けているため、臨床的な観点から、透析治療は重要性が高まりつつあり、同様に、発展途上国でも将来的に増加していくだろう。

【0006】

これに加え、透析器の小型化を達成することを目的としており、このことは、透析膜から、エネルギー消費が非常に少ない腎臓インプラントへの完全な小型化を達成するという長期間にわたる目標を意味している [Stefan Heinrich, H. Oliver Pfirrmann, Nanotechnologie fuer die Gesundheit, Gesundheitsvorsorge im Wandel, 2, 12 (2010) を参照]。

10

【0007】

この技術は、広範囲の膜を記載しており、一部は限外濾過のためのものであり、一部は血液透析のためのものである。

【0008】

例えば、US 2013/0 277 878 A1号は、転相を伴う紡糸技術によって中空系透析膜を製造するための方法を記載する。

20

【0009】

このような膜は、少なくとも1つの親水性ポリマーと、少なくとも1つの疎水性ポリマーとから構築される。US 2013/0 277 878 A1号は、適切な親水性ポリマーとして、ポリビニルピロリドン (PVP)、ポリエチレングリコール、ポリグリコールモノエステル、水溶性セルロース誘導体、ポリソルベートおよびポリエチレンオキシド/ポリプロピレンオキシドコポリマーを開示する。

【0010】

疎水性ポリマーは、US 2013/0 277 878 A1号によれば、ポリアミド (PA)、ポリアクリル酸 (PAA)、ポリアリールエーテルスルホン (PAES)、ポリエーテルスルホン (PES)、ポリスルホン (PSU)、ポリアリールスルホン (PASU)、ポリカーボネート (PC)、ポリウレタン (PUR) であってもよい。

30

【0011】

DE 10 2004 008 220 B4号文書は、血液透析のための親水性中空系膜を開示する。この命名された材料は、第1の合成ポリマーであり、PSUおよび/またはPESを含め、疎水性ポリマーであってもよい。DE 10 2004 008 220 B4号のコンポジット膜は、第2の親水性ポリマーを含有し、第2の親水性ポリマーは、PVP、PEG、ポリビニルアルコール、ポリグリコールモノエステル、ポリソルベート、カルボキシメチルセルロース、またはこれらのポリマーの混合物またはコポリマーの群から選択されてもよい。

40

【0012】

さらに、DE 10 2004 008 220 B4号のいわゆる高流量透析膜について、アルブミンのふるい分け係数が最大で0.005であることと合わせて、25~60 ml / (h × m² × mmHg) のアルブミン溶液の限外濾過速度、少なくとも0.8のチトクロムcのふるい係数が開示されており、これにより、DE 10 2004 008 220 B4号の中空系膜は、膜壁の孔を安定化させるグリセリンおよび他の添加剤を含まない。

【0013】

さらに、US 6 042 783 A号は、PSU樹脂から作られる中空系膜を開示しており、透過率は、さらに詳細には記載されていないものの、全タンパク質について1

50

%以下である。

【0014】

さらに、EP 1 634 611 B1号文書は、ポリスルホン型のポリマーとPVPから作られる中空系膜を備える血液精製機を開示し、中でも、1グラムの中空系膜から最大で10ppmのPVPが水溶出可能であることを特徴とする。記載されているポリスルホン型のポリマーは、ポリスルホンおよびポリエーテルスルホンである。

【0015】

さらに、CN 201 669 064 U号は、医療用途のための「ポリオース」膜を備える、ポリスルホンから作られるベース膜を開示し、さらなる特徴は記載されていない。

10

【0016】

さらに、WO 2013/156 598 A1号は、例えば、ポリマーとして部分的にスルホン化されたポリエーテルスルホンに由来する少なくとも1つの基材層を有する限外濾過膜を開示する。この技術に使用されるポリスルホンは、ポリエーテルスルホン単独であり、部分的にスルホン化されていてもよい。

【0017】

さらに、WO 2013/156 597 A1号は、基材層と、少なくとも部分的にスルホン化されたポリエーテルスルホンと、カチオン性ポリマーから作られる少なくともフィルム層のコンポジットから作られるナノ濾過膜を開示し、ここで、トリメチルアンモニウム塩を側鎖基として含むカチオン性ポリマーが開示される。

20

【0018】

上に列挙した特許文献に加え、膜、特に、血液透析に適した膜を取り扱う広範囲の科学文献が存在する。

【0019】

例えば、Blancoら(2002): J Appl Polymer Sci 84、2461は、限外濾過およびナノ濾過のための非対称の膜を製造するためのポリスルホンの広範囲にわたる使用を記載する。具体的な観点で、非対称の膜のための、媒体としてのポリスルホンの使用と、機能性層としてのポリアミドの使用が記載される。Blancoらは、スルホン化によって、それ自体が疎水性であるPSUポリマーの親水性を高めることができることも示している。

30

【0020】

さらに、Liら(2008): J Membrane Sci 309、45は、BSA/Hbの例を用いるタンパク質分離のための二重層中空系膜を記載する。多孔性内部支持層のためにポリエーテルスルホンが用いられ、外側層は、スルホンから作られ、ここで、ポリエーテルスルホン層は、スルホン化ポリエーテルスルホン層を支えるのに十分なほど安定であり、その結果、この膜をタンパク質分離に首尾良く使用することができた。

【0021】

Mahlićlićら(2013): J Mater Sci: Med 24、533は、ポリエチレンイミン/アルギネート-ヘパリン層の交互積層法(layer-by-layer(LbL)self-assembly)を用いた、ポリスルホンに由来する透析膜の表面改質を開示する。Mahlićlićらによれば、ポリスルホンを最初にスルホン化し、次いで、ポリスルホンとスルホン化ポリスルホンのブレンドをガラスプレートに注ぎ、平らな支持膜を作製し、ここで、溶媒は、N-メチル-2-ピロリドンであると明記されている。

40

【0022】

LbLアセンブリは、Mahlićlićらに従って、PSU/SPSU膜の上で行われ、導入されたSO₃基によって負に帯電する。この目的のために、この膜をポリエチレンイミン[PEI]溶液に浸し、10分間インキュベートした。PEIのプロトン化した形態を作成するのに十分なレベルにpH値を設定した後、過剰なPEIを洗い流し、膜をアルギネート溶液に浸し、10分間インキュベートする。洗い流すことによって過剰なアル

50

ギネートを除去する。多層アセンブリを製造するために、交互にPEI/アルギネートに浸漬するのを数回繰り返す。最後の層として、純粋なヘパリン層またはアルギネートとヘパリンの混合層を最後の層として得るために、このようにしてPEI-アルギネート複合体でコーティングされた支持膜を、次いで、純粋なヘパリン溶液に浸すか、またはアルギネート/ヘパリン溶液に浸す。Mahlićlićらによれば、この著者によって、尿素、ビタミンB₁₂およびリゾチームのために製造される膜の浸透特性は、工業的なAN69透析膜の浸透特性に匹敵する。この膜の血漿タンパク質吸着は、顕著に低かった。同様に、抗凝血性コーティングの結果としての血小板の活性化は、かなり低かった。

【0023】

これに加え、Malaisamyら(2005): Langmuir 21、10587は、支持材としてポリエーテルスルホン(ES)を有し、ポリスチレンスルホネート[PSS]およびプロトン化ポリ(アリルアミン)[PAH]および/またはポリ(ジアリルジメチルアンモニウムクロリド)[PDADMAC]を用いたLBLコーティングを有するナノ濾過膜を記載する。

【0024】

Kopečekら(2011): J Membrane Sci 369、59は、ポリイミドから作られる支持膜と、スルホン化ポリ(エーテルケトン)[SPEEK]から作られるコーティングと、SPEEKコーティングを有するPSUから作られるコーティングの例とを採用した、LBL技術によって膜表面の電荷を設計するプロセスを記載する。この膜は、限外濾過のための中空系膜として構成される。

【0025】

最後に、Kochanら(2010): Desalination 250、1008は、ポリエーテルスルホンから作られる中空系膜を記載し、その表面は、高分子電解質、特に、ポリエチレンイミンおよびポリスチレンスルホネートを用いたLBL法によって改質されている。使用されるPEIは、分子質量が57 kDaの商業的なPEIである。この技術の膜を排水処理に使用することができる。Kochanらによれば、分子量カットオフ値を、デキストランを用いて試験すると、このコーティングされた膜では、透過性が低くなると同時に、デキストランの保持がかなり増加することがわかった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0026】

【特許文献1】米国特許出願第2013/0277878 A1号公報

【特許文献2】独国特許第DE 10 2004 008 220 B4号公報

【特許文献3】米国特許出願第US 6 042 783 A号公報

【特許文献4】欧州特許第EP 1 634 611 B1号公報

【特許文献5】中国実用新案第CN 201 669 064 U号公報

【特許文献6】国際出願公開第WO 2013/156 598 A1号パンフレット

【特許文献7】国際出願公開第WO 2013/156 597 A1号パンフレット

【非特許文献】

【0027】

【非特許文献1】Stefan Heinrich、H. Oliver Pfirrmann、Nanotechnologie fuer die Gesundheit、Gesundheitsvorsorge im Wandel、2、12(2010)。

【非特許文献2】Blancoら(2002): J Appl Polymer Sci 84、2461。

【非特許文献3】Liら(2008): J Membrane Sci 309、45。

【非特許文献4】Mahlićlićら(2013): J Mater Sci: Med 24、533。

【非特許文献5】Malaisamyら(2005): Langmuir 21、10587。

10

20

30

40

50

【非特許文献6】Kopecká (2011) : J Membrane Sci 369、59。

【非特許文献7】Kochan (2010) : Desalination 250、1008。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0028】

Mahličli (2013) の先の技術に基づき、本発明の目的は、改良された特性和、高いレベルの生体適合性を有する透析膜を入手可能にすることである。

【課題を解決するための手段】

【0029】

この目的は、請求項1および14に記載の透析膜によって達成される。使用されるプロセスの観点で、上の目的は、請求項9に記載の特徴によって達成される。

【0030】

請求項15に記載の透析モジュールも、同様にこの目的を達成する。

【0031】

特に、本発明は、例えば、少なくとも1つの親水性孔形成剤を含む少なくとも1つのポリスルホンに由来する少なくとも1つのベース膜と、前記ベース膜の上に配置された少なくとも1つの機能性層とから組み立てられたコンポジットから構成された、中空系膜または平膜の透析膜に関する。前記機能性層は、少なくとも1つのポリマー性ポリカチオン性結合剤および少なくとも1つのポリマー性ポリアニオンから構成される。前記ベース膜は、ポリスルホン [PSU]、スルホン化ポリスルホン [SPSU]、ポリエーテルスルホン [PES]、スルホン化ポリエーテルスルホン [SPES]、ポリフェニルスルホン [PPSU]、スルホン化ポリフェニルスルホン [SPPSU] およびこれらの混合物から選択される材料から構成される。前記ポリカチオン性結合剤は、ポリエチレンジアミン [PEI]、例えば、分子質量が1 kDa ~ 2 MDa (M_w) であり、特に、約2.0 kDa、約25 kDaまたは約750 kDa (M_w) のポリエチレンジアミン [PEI]、キトサン、例えば、分子質量が30 kDa ~ 750 kDa (M_w) のキトサン、ポリリジン、例えば、分子質量が15 kDa ~ 300 kDa (M_w) のポリリジン (例えば、ポリ-L-リジン シグマ社製)、ポリアルギニン、例えば、分子質量が1.9 kDa ~ 38.5 kDa (M_w) (例えば、n-ブチル-ポリ-L-アルギニン塩酸塩) であるポリアルギニン、またはポリオルニチン、例えば、分子質量が1.5 kDa ~ 30.1 kDa (M_w) のポリオルニチンである。前記ポリアニオンは、硫酸デキストラン [DEXS]、例えば、分子質量が15 kDa ~ 1 MDa (M_w)、特に、約500 kDa (M_w) の硫酸デキストラン [DEXS]、硫酸化キトサン、例えば、分子質量が30 kDa ~ 750 kDa (M_w) の硫酸化キトサン、硫酸セルロース、例えば、分子質量が20 kDa ~ 1 MDa (M_w)、好ましくは、約100 kDa (M_w) の硫酸セルロース、またはこれらの混合物から選択される硫酸化多糖である。前記親水性孔形成剤は、ポリビニルピロリドン [PVP]、例えば、分子質量が1 kDa ~ 2.2 MDa (M_w)、特に、約1.1 MDa (M_w) のポリビニルピロリドン [PVP]、2 ~ 10個の炭素原子を含む短鎖グリコール、トリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール [PEG] / ポリエチレンオキシド [PEO]、例えば、分子質量が600 Da ~ 500 kDa (M_w)、特に、約8 kDa (M_w) または約10 kDa (M_n) のもの、およびこれらの混合物から選択される。

【0032】

典型的には、本発明に使用されるポリスルホンは、以下の数平均分子質量 (M_n) および重量平均分子質量 (M_w) の範囲を示す。

ポリスルホン [PSU] : M_n 16 - 22 kDa、 M_w 40 - 85 kDa、

スルホン化ポリスルホン [SPSU] : M_n 27 - 32 kDa、 M_w 50 - 55

kDa、

ポリエーテルスルホン [P E S] : M_n 16 - 22 kDa、 M_w 30 - 75

kDa、

スルホン化ポリエーテルスルホン [S P E S] : M_n 18 - 22 kDa、 M_w 30 - 35 kDa、

ポリフェニルスルホン [P P S U] : M_n 22 kDa、 M_w 52 - 55 kDa

、および

スルホン化ポリフェニルスルホン [S P P S U] : M_n 17 - 21 kDa、 M_w 47 - 53 kDa。

【 0033 】

10

本発明の好ましい実施形態は、前記 S P S U が、スルホン化されていない P S U の重量に対し、0.1 ~ 20 重量%のスルホン化度であり；および / または前記 S P E S が、スルホン化されていない P E S の重量に対し、0.1 ~ 20 重量%のスルホン化度であり；および / または前記 S P P S U が、スルホン化されていない P P S U の重量に対し、0.1 ~ 20 重量%のスルホン化度である透析膜である。

【 0034 】

スルホン化 S P E S および S P S U についての重量%は、NMR 分析から計算される。この目的のためのサンプルを重水素化ジメチルスルホキシドまたは重水素化クロロホルムに溶解し、300 MHz または 500 MHz の NMR デバイス (B r u k e r) を用いて NMR スペクトルを測定した。結果に基づき、非スルホン化繰り返し単位とスルホン化繰り返し単位のモル比 ($M_{PES} = 232 \text{ g/mol}$; $M_{SPES} = 312 \text{ g/mol}$)、S P E S 3、S P E S 2 および S P E S 4 のスルホン化度が、それぞれ、1.1、3.6 および 14.1 重量%と計算された (仕様は、0.1 ~ 20 重量%の範囲)。

20

【 0035 】

S P S U A、S P S U B は、9.3 重量%および 13.4 重量% (単位: $M_{PSU} = 442 \text{ g/mol}$; $M_{SPSU} = 522 \text{ g/mol}$) であり、仕様は、0.1 ~ 20 重量%の範囲である。

【 0036 】

さらに、s P P S U の仕様は、スルホン化モノマー 4,4'-ジクロロジフェニルスルホン [s D C D P S] の質量含有量に関連する。

30

【 0037 】

本発明は、有利な透析膜を製造する能力を含み、ここで、前記 S P S U は、スルホン化されていない P S U の重量に対し、9.3 重量%または 13.4 重量%のスルホン化度である。

【 0038 】

前記 S P E S は、スルホン化されていない P E S の重量に対し、1.1、3.6 または 14.1 重量%のスルホン化度である、このような透析膜は、同様に好ましい。

【 0039 】

S P P S U を含有する透析膜に関し、前記スルホン化されていない P P S U の重量に対し、1.0、2.0、10.1 または 14.7 重量%のスルホン化度であるものが好ましい。

40

【 0040 】

好ましい添加剤は、分子質量が 600 Da ~ 500 kDa (M_w)、特に、約 8 kDa (M_w) または 10 kDa (M_n) のポリエチレングリコールおよび / または分子質量が 1 kDa ~ 2 MDa (M_w)、特に、約 1.1 MDa (M_w) の P V P であることが示されている。

【 0041 】

本発明において使用する好ましい結合剤は、分子質量が 1 kDa ~ 2 MDa (M_w)、特に、約 2 kDa、好ましくは約 25 kDa、好ましくは約 750 kDa (M_w) の P E I、または C2 ~ C8 - ジアルカナル架橋した、特に、1,5 - ペンタンジアル架橋

50

した、高分子量 P E I である。特に、モル質量が 7 5 0 k D a の P E I が市販されており、一方、特殊な合成により架橋した P E I ポリマーは、その性質（特に、その分子の大きさ）の観点で、例えば、重合度および架橋剤の選択によって、調製されていてもよい。

【 0 0 4 2 】

L b L コーティングの目的のために、本発明において使用する好ましい多糖は、分子質量 (M_w) が 1 5 k D a ~ 1 M D a、特に、約 5 0 0 k D a の硫酸デキストランおよび / または分子質量が 3 0 k D a ~ 7 5 0 k D a の硫酸化キトサン、またはこれらの混合物である。

【 0 0 4 3 】

本発明の好ましい実施形態において、前記孔形成剤が、分子質量が約 1 . 1 M D a の P V P、グリセリン、分子質量が 6 0 0 D a ~ 5 0 0 k D a (M_w)、特に、約 1 0 k D a (M_n) または 8 k D a (M_w) の P E G / ポリエチレンオキシド [P E O]、またはこれらの三成分混合物から選択される、透析膜が使用される。

【 0 0 4 4 】

好ましい透析膜は、透水性が 1 0 ~ 2 , 0 0 0 L / b a r * h * m²、ウシ血清アルブミン [B S A] のふるい分け係数 (@ 2 2 ± 2) が 0 . 5 ~ 0 . 0 0 0 1、分子質量カットオフ値が 2 0 ~ 5 0 k D a を示す。

【 0 0 4 5 】

本発明の透析膜のさらに好ましい実施形態は、ポリエチレングリコール / ポリエチレンオキシドが、6 0 0 D a ~ 5 0 0 k D a (M_w)、特に、約 8 k D a (M_w) または約 1 0 k D a (M_n) の分子質量を示し、および / または P V P は、1 k D a ~ 2 . 2 M D a (M_w)、特に、約 1 . 1 M D a (M_w) の分子質量を示すことを特徴とする。

【 0 0 4 6 】

本発明の透析膜の別の好ましい実施形態は、結合剤が、
分子質量 (M_w) が 1 k D a ~ 2 M D a のポリエチレンイミン [P E I]、
分子質量 (M_w) が 4 0 ~ 2 2 0 k D a のキトサン、
分子質量 (M_w) が 1 5 ~ 3 0 0 k D a のポリリジン、
分子質量 (M_w) が 1 . 9 ~ 3 8 . 5 k D a のポリアルギニン、
分子質量 (M_w) が 1 . 5 k D a ~ 3 0 . 1 k D a のポリオルニチン、またはこれらの混合物であることを特徴とする。

【 0 0 4 7 】

上述の透析膜は、さらに好ましくは、結合剤 P E I が、約 2 k D a、特に、約 2 5 k D a、好ましくは約 7 5 0 k D a の分子質量 (M_w) を有するか、または C 2 ~ C 8 - ジアルカナル架橋した、特に、1 . 5 - ペンタンジアル架橋した、高分子量 P E I であることを特徴とする。

【 0 0 4 8 】

本発明の透析膜の別の好ましい実施形態は、多糖が、分子質量 (M_w) が約 5 0 0 k D a の硫酸デキストランおよび / または分子質量 (M_w) が 3 0 k D a ~ 7 5 0 k D a の硫酸化キトサンであることを特徴とする。

【 0 0 4 9 】

本発明の透析膜の別の好ましい実施形態は、前記孔形成剤が、分子質量 (M_w) が 1 k D a ~ 2 . 2 M D a、特に、約 1 . 1 M D a の P V P、グリセリン、プロピレングリコール、トリエチレングリコール、分子質量 (M_w) が 6 0 0 D a ~ 5 0 0 k D a、特に、8 ~ 1 0 k D a の P E G / P E O、またはこれらの多成分混合物から選択されることを特徴とする。

【 0 0 5 0 】

本発明の透析膜の別の好ましい実施形態は、接触角が 2 0 ~ 7 0 ° の値を示すことを特徴とし、これによって、膜の非常に良好な濡れ性（親水性）が確保される。

【 0 0 5 1 】

本発明は、同様に、中空系または平膜の透析膜を製造するための方法を開示し、ここで

、

(a) 透析膜を製造するために、N, N - ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、N - メチル - 2 - ピロリドンまたはN - エチル - 2 - ピロリドンから選択される少なくとも1つの有機溶媒中の、ポリスルホン[PSU]、スルホン化ポリスルホン[SPSU]、ポリエーテルスルホン[PES]、スルホン化ポリエーテルスルホン[SPES]、ポリフェニルスルホン[PPSU]、スルホン化ポリフェニルスルホン[SPPSU]およびこれらの混合物から選択される少なくとも1つのポリスルホンと、少なくとも1つの親水性孔形成剤とからキャスト溶液または紡糸溶液を作製し、

(b) 製造されたポリマー混合物溶液を、ベース膜を形成するために、沈殿剤と接触させて平らなまたは中空糸状のポリマー混合物が沈殿した後に、有機溶媒を洗い流し、

(c) 透析膜を保護するために、ベース膜の表面にレイヤーバイレイヤー堆積(layer-by-layer [LBL] deposition)を少なくとも1回行うことによって、て機能性表面を形成するために、工程(b)で製造されたベース膜を表面改質し、ここで、少なくとも1つのポリマー性ポリカチオン性結合剤を、ベース膜表面に第1の層として塗布し、少なくとも1つのポリマー性ポリアニオンを、第2の層としてポリカチオン性層の上に塗布し、ここで、

(d) ポリカチオン性結合剤が、ポリエチレンイミン[PEI]、キトサン、ポリリジン、ポリアルギニンおよびポリオルニチン、およびこれらの混合物からなる群から選択され、

カルボキシル化多糖または硫酸化多糖が、ポリアニオンとして使用され、分子質量(M_w)が15 kDa ~ 300 MDaの硫酸デキストラン、分子質量(M_w)が30 kDa ~ 750 kDaの硫酸化キトサン；分子質量(M_w)が20 kDa ~ 1 MDa、好ましくは約100 kDaの硫酸セルロース；またはこれらの混合物からなる群から選択され、

ここで、孔形成剤は、ポリビニルピロリドン[PVP]、2 ~ 10個の炭素原子を含む短鎖グリコール、トリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール[PEG] / ポリエチレンオキシド[PEO]およびこれらの混合物から選択される。

【0052】

本発明の目的のために、「ベース膜の表面」という用語は、外側表面および内径表面の両方を含むと理解される。

【0053】

上の方法の工程(b)に適した沈殿剤は、溶媒含有量が5 ~ 85重量%の有機溶媒と水の混合物である。

【0054】

本発明の方法を用いた製造のために、ポリエチレングリコール / ポリエチレンオキシドは、600 Da ~ 500 kDa、特に、約8 ~ 10 kDaの分子質量(M_w)を示してもよく、および / または分子質量(M_w)が1 kDa ~ 2.2 MDaのPVPであってもよい。

【0055】

一般的には、本発明の方法は、結合剤としてPEIを使用し、ここで、分子質量が1 kDa ~ 2 MDa、特に、約750 kDaのPEI、またはC2 ~ C8 - ジアルカナル架橋した、特に、1, 5 - ペンタンジアル架橋した、高分子量PEIが好ましく、好ましくは、分子質量が約1.8 kDaのPEIから、1, 5 - ペンタンジアルとの架橋によって作られたものであってもよい。

【0056】

本発明の方法で使用される多糖は、好ましくは、分子質量(M_w)が15 kDa ~ 1 MDa、特に、約500 kDaの硫酸デキストランおよび / または分子質量(M_w)が30 kDa ~ 750 kDaの硫酸化キトサン、またはこれらの混合物である。

【0057】

上述の方法において、前記孔形成剤は、分子質量が約1.1 MDaのPVP、グリセリ

10

20

30

40

50

ン、分子質量が600Da~500kDa、特に、8~10kDaのPEG/PEO、またはこれらの三成分混合物から選択される。

【0058】

ベース膜の表面に沈殿剤を噴霧または添加することによって、ポリマー性ポリカチオン性結合剤、特に、PEIが、最終的なベース膜に塗布されることがさらに好ましい。

【0059】

ポリカチオン性結合剤およびポリアニオン性機能性層が両方とも、特に好ましくは、フラッシングステーションでキャピラリー膜の内径に流すことによって塗布されてもよい。

【0060】

本発明の方法のさらに好ましい実施形態は、キャスト溶液または紡糸溶液の成分が、20~70で2~18時間かけて完全に溶解し、均一なキャスト溶液または紡糸溶液は、気泡を除くために100~800mbarで5~45分かけて脱気されることを特徴とする。

【0061】

本発明の方法の別の好ましい実施形態は、キャスト溶液または紡糸溶液が、0.2~5.0Pa*s(@20)の粘度を示すことを特徴とする。

【0062】

本発明の方法の別の好ましい実施形態は、前記孔形成剤が、分子質量(M_w)が1.1kDa~2.2MDaのPVP、グリセリン、分子質量が600Da~500kDa(M_w)、特に、約8kDa(M_w)のPEG/PEO、またはこれらの三成分混合物から選択されることを特徴とする。

【0063】

本発明の方法の別の好ましい実施形態は、ポリマー性ポリカチオン性結合剤、特に、PEIが、最終的なベース膜に噴霧することによって、またはベース膜の表面に沈殿剤を添加することによって、またはフラッシングステーションでベース膜の表面に流すことによって塗布されることを特徴とする。

【0064】

本発明の方法の別の好ましい実施形態は、ポリマー性ポリカチオン性結合剤、特に、PEIが、膜表面の1~4000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の比率に従って塗布されることを特徴とする。

【0065】

本発明の方法の別の好ましい実施形態は、ポリマー性ポリアニオン性多糖、特に、DEXが、膜表面の1~1500 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の比率に従って塗布されることを特徴とする。

【0066】

本発明の方法の別の好ましい実施形態は、ポリマー性ポリアニオン性多糖、特に、DEXが、0.01~1MのNaCl溶液で塗布されることを特徴とする。

【0067】

本発明の方法の別の好ましい実施形態は、ポリマー性ポリアニオン性多糖、特に、DEXが、フラッシングステーションでキャピラリー膜の内径に流すことによって塗布され、それによって、得られるコンポジット膜の分離特性を選択的に調製することを特徴とする。

【0068】

本発明の方法の別の好ましい実施形態は、ポリマー性ポリカチオン性結合剤、特に、PEIと、ポリマー性ポリアニオン性多糖、特に、DEXが、それぞれ、10~250mbarの膜間圧(TMP)および2~900sのコーティング時間で塗布されることを特徴とする。

【0069】

他の利点および特徴は、実施形態の記載から誘導され、図面に基づく。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

【 0 0 7 0 】

【図 1】 L b L 改質の前の 5 種類の異なるベース膜のセットの透水性およびふるい分け係数

【図 2】 5 種類の異なるベース膜のセットのポリマーについて、L b L 堆積が、 2.2 ± 2 での透水性および B S A のふるい分け係数に与える影響

【図 3】 濡れ性の指標として、セット 1 の改質されていない膜の接触角

【図 4】 L b L コーティングの前および後のセット 1 の膜のゼータ電位

【図 5】 L b L 改質の前および後のセット 3 (実施例 P 2 5) の分子の大きさのカットオフ値 対 市販の高流量 x e v o n t a B . B r a u n 膜

【図 6】 G P C によって計算されたポリマー-性結合剤である $2 \text{ kDa} \sim 750 \text{ kDa}$ (M_w) の P E I および $15 \text{ kDa} \sim 500 \text{ kDa}$ の多糖 D E X S のモル質量分布

【発明を実施するための形態】

【 0 0 7 1 】

(I . 異なるポリマーを用いたベース膜の製造の一般的な記載)

ベース膜ポリマー / 添加剤 / 溶媒から作られるキャスト溶液または紡糸溶液を以下のよう

に製造した。
第 1 に、選択した添加剤と望ましいポリマー / ポリマーブレンドを N , N - ジメチルアセトアミド [D M A c] と、適切な量の水にゆっくりと溶解する (溶液 1) 。

【 0 0 7 2 】

以下の化合物を膜ポリマーとして使用した。ポリスルホン [P S U] (M_n 16 - 22 kDa 、 M_w 40 - 85 kDa)、スルホン化ポリスルホン [S P S U] (M_w 50 - 55 kDa 、 M_n 27 - 32 kDa)、ポリエーテルスルホン [P E S] (M_w 30 - 75 kDa 、 M_n 16 - 22 kDa)、スルホン化ポリエーテルスルホン [S P E S] (M_w 30 - 35 kDa 、 M_n 18 - 22 kDa)、ポリフェニルスルホン [P P S U] (M_w 52 - 55 kDa 、 M_n 22 kDa)、スルホン化ポリフェニルスルホン [S P P S U] (M_w 47 - 53 kDa 、 M_n 17 - 21 kDa)、およびこれらの混合物 (ブレンド)。

【 0 0 7 3 】

ポリマー P S U および P E S の改質は、後スルホン化によって実現された。不活性気体雰囲気下、このポリマーをジクロロメタンに溶解した (濃度は 3 ~ 10 重量%)。クロロスルホン酸を試薬として用いた。3 ~ 10 g のポリマー (P S U または P E S) を用いた。クロロスルホン酸の量 (0 . 1 ~ 20 ml) と、反応時間 (5 ~ 45 分以内の添加、次いで、1 ~ 5 時間の反応時間) を変更して、スルホン化度を調整した。この反応は室温で行った。その後、ポリマー溶液を、沈殿浴としての氷冷した水に移し、pH 値が 6 ~ 7 に達するまで、固体ポリマーを洗浄した。最後に、改質されたポリマーを、減圧乾燥チャンバ中、40 で乾燥させた。

【 0 0 7 4 】

文献に従って、例えば、W a n g ら、M a c r o m o l . S y m p . 175、387 - 395 (2001) および / または J e f f r e y B . M e c h a m、F a c u l t y o f C h e m i s t r y a t t h e V i r g i n i a P o l y t e c h n i c I n s t i t u t e a n d S t a t e U n i v e r s i t y、B l a c k s b u r g、V i r g i n i a、U S A、23 A p r i l 2001 による文献によって、共重合によってスルホン化ポリフェニルスルホン [S P P S U] は製造することができる。

【 0 0 7 5 】

ここで、使用したモノマーは、市販の 4 , 4 ' - ジヒドロキシビフェニル (B P)、4 , 4 ' - ジクロロジフェニルスルホン (D C D P S) および二ナトリウム - 3 , 3 ' - ジスルホネート - 4 , 4 ' - ジクロロジフェニルスルホン (s D C D P S) であった。全ての反応は N - メチルピロリドン (N M P) 中で行った。使用した塩基は、炭酸カリウムであった。

【0076】

以下の記載は、一例として s P P S U を製造するための 1 つの態様を記載する。

【0077】

スターラー、Dean-Stark 装置、窒素注入口および温度制御を備える 2 L の H W S フラスコ中、1000 ml の NMP 中、以下のものを窒素雰囲気下で懸濁させた。

258.37 g の 4,4'-ジクロロジフェニルスルホン (DCDPS)、186.21 g の 4,4'-ジヒドロキシビフェニル (BP)、49.12 g の 3,3'-ニナトリウムジサルフェート-4,4'-ジクロロジフェニルスルホンおよび 146.5 g の炭酸カリウム (平均粒径 50 μ m)。

この混合物を攪拌し、190 °C まで加熱した。この混合物に 20 L/h の窒素を供給し、190 °C に 6 時間維持した。その後、混合物を冷却するために、500 ml の NMP を加えた。混合物を窒素下で 60 °C 未満まで冷却した。濾過後、混合物を、50 ml の 2 M

HCl を含有する水中で沈殿させた。沈殿した生成物は、熱水を用いて 85 °C で 20 時間かけて抽出し、減圧下、120 °C で 24 時間乾燥させた。

【0078】

分子量分布は、溶媒として DMAc / LiBr を用い、この系を校正するための標準として近い分子量分布を有する PMMA サンプルを用い、GPC によって決定した。

【0079】

次いで、上述のように、所望のポリマー / ポリマーブレンドを N, N - ジメチルアセトアミド [DMAc] と、適切な量の水にゆっくりと溶解した (溶液 1)。M_n が 10,000 Da のポリエチレングリコールを添加したとき、この溶液 1 を 40 °C で連続して攪拌した。PVP を使用した場合、攪拌は 70 °C で行い、重量平均モル質量 M_w が約 1.1 M Da のポリ (ビニルピロリドン) を使用した。ポリマー成分の完全な溶解を達成するために、混合物を少なくとも 3 ~ 12 時間攪拌した。この時間までに完全な溶解が達成されなかったら、攪拌をさらに数時間続けた。

【0080】

気泡を除去するために、得られた均一なキャスト溶液または紡糸溶液を 100 mbar で 15 分間脱気した。

【0081】

特に明記しない限り、全てのパーセントは、重量 % で示され、「モル質量」という用語は、特に明記しない限り、重量平均モル質量 M_w または数平均モル質量 M_n を指し、両方とも関連する分子質量標準を用いたゲル浸透クロマトグラフィーによって測定することができる。この理由は、重量平均モル質量は、実際にプラスチックの性質の相関関係にとって、数および粘度の平均よりもかなり重要であるためである (Saechtling、Kunststoffaschenbuch、第 31 版、Carl Hanser Verlag、Munich 2013 を参考)。

【0082】

表 1 : GPC によるモル質量の特性評価のためのパラメータ

10

20

30

	PEI	DEXS	PSU、PES、PPSU、SPSU、SPES、SPPSU	
カラム	NOVEMA 10000A、10 μm (PSS)	SUPREMA 10000A、10 μm (PSS)	GRAMプレカラム+2 xGRAM、10 μm (PSS)	
溶出液	0.1 M NaCl 0.25 % HCOOH 0.01 % NaN ₃	0.4 M NaCl 0.1 M NaNO ₃ 0.01 % NaN ₃	DMAc 0.01 M LiBr	
体積流速 [ml/min]	1			10
ポリマー濃度 [g/L]	2.5	1.0	4.0	
検出器	RI	RI	ETA 2010 RI/VIS	
標準	PVP 900Da -1MDa	Pullulan 180Da-780 kDa	PMMA 0.1-10 00kg/mol	20

【0083】

平膜を製造するために、非溶媒誘起型相分離法 [NIPS] に従って製造する。ポリマー溶液を Coatmaster 509 MC (Erichsen GmbH & Co. KG, Hemer) でガラスプレートの上に、ギャップ高さが 200 μm のステンレス鋼スキージを用いて一定のスキージ速度 25 mm/s で押出成形し、相対空気湿度 < 30 %、室温の制御された雰囲気中でプロト膜を作製した。膜製造 (キャスト溶液、ガラスプレート、ステンレス鋼スキージ、沈殿浴) の温度は、室温から 60 °C までさまざまであった。

30

【0084】

これによって得られたキャストフィルムを、その後、50 体積 % の DMAc / 50 体積 % の H₂O の混合物 500 ml を沈殿剤として含む沈殿浴に 5 分間浸した。

【0085】

沈殿後、膜を水に移し、それぞれの場合に、20 分後に水を 3 回替えた。いわゆる濡れた改変物 (表 2 を参照) について、膜を最終的な大きさになるように切断し、特性評価または LbL 改質のために、サンプルを 10 mM のナトリウムアジド水溶液中、室温に維持した。乾燥した改変物の場合には、膜を洗浄した後に、さらなる段階の前に 100 °C で 6 分間乾燥させた。

40

【0086】

中空系膜を製造するために、上述の得られたポリマー紡糸溶液を、約 60 °C の温度に維持された中空フィラメントノズルの環状ギャップに入れる。同時に、内径を生成し、沈殿プロセスを誘発するために、50 体積 % の DMAc / 50 体積 % の H₂O の混合物を中空フィラメントノズルの吐出ニードルによって供給する。完全に生成した中空系膜は、温度 50 °C、相対空気湿度 90 % のチャンネルを通して誘導され、温度約 70 °C の暖かい沈殿剤 (50 体積 % の DMAc / 50 体積 % の H₂O) の中で沈殿し、固定され、その後、洗浄され、平膜の場合と同様にして、保存した。

【0087】

乾燥後、内径が 200 μm 、壁厚が 30 μm の中空系膜が生成した。

【0088】

50

(I . 1 . ベース膜の改質：レイヤーバイレイヤー堆積 (l a y e r - b y - l a y e r d e p o s i t i o n))

上の記載に従って作られた平膜の表面改質は、A m i c o n (登録商標) 限外濾過測定セルを用いることによって、または類似の形態および寸法に複製されたセルで行われた。第1に膜表面にポリマー性カチオン性結合剤の最初の層を塗布するために、市販のポリエチレンイミン (7 5 0 k D a) 溶液を、この膜を通し、膜表面に対して 3.7 mg/cm^2 の比率で、 50 mbar で5分間かけて濾過した。次いで、膜表面を水で洗浄し、その後、この膜を通し、水を 50 mbar で5分間かけて濾過した。この後、この膜を通し、 1 M NaCl 溶液を 50 mbar で2分間かけて濾過した。次いで、硫酸デキストラン溶液 (D E X S 溶液、 1 M NaCl 中、 500 kDa) を用い、 1.5 mg/cm^2 の比率で、 50 mbar で5分間かけて濾過することによって、この膜をコーティングし、ポリマー性ポリアニオンを含有する第2の層を作製した。次いで、過剰な硫酸デキストランを除去するために、膜を上述のように洗浄した。

【0089】

必要な場合、最終的に所望な特性を有する機能性層を得るために、上述の L b L コーティングを数回繰り返してもよい。

【0090】

本発明の一部として作られた中空系膜の L b L コーティングのために、まず、中空系を透析モジュールに入れ、次いで、ゆるく充填し、その後、平膜にて記載したように、L b L コーティングを行った。

【0091】

(I . 2 . 透過性および保持時間の試験)

(I . 2 . 1 ベース膜の特性評価)

A m i c o n (登録商標) 限外濾過測定セルまたは攪拌デバイスを備える自己構築されたセルを用い、いわゆるデッドエンド構造モデルで濾過実験を行った。全ての実験において、セルの床が膜を機械的に変えてしまうのを防ぐために、P P フリースを試験する膜の下に置いた。

【0092】

まず、膜を圧縮化した。これは、膜の構造を変える効果を有する交互に加えられる圧力であり、透水性が失われる。まず、準一定の流れが得られるまで、 0.5 bar での超純水の濾過によって、膜を少なくとも30分間圧縮した。次いで、圧力を10分間で緩和し、 $0.1 \sim 0.5 \text{ bar}$ の圧力差について、透水性を測定した。存在する透水性 L_p は、 $L \cdot h^{-1} \cdot m^{-2} \cdot \text{bar}^{-1}$ で表され、これは温度 20°C で標準化された。

【0093】

圧縮の結果としての透過性の消失は、これらの実験から、以下の式1に基づいて決定された。

【0094】

【数1】

$$L_{p_{\text{圧縮による消失}}}(\%) = \left(1 - \frac{0.5\text{barで圧縮後の}L_p}{0.5\text{barで圧縮前の}L_p} \right) \times 100 \quad (1)$$

【0095】

製造した膜を、限外濾過によって、ウシ血清アルブミン (B S A 、 P r o b u m i n 、 M i l l i p o r e) を用いて試験した。第1に、試験のための膜を、 50 mbar でのリン酸バッファー溶液 (8 g/L NaCl 、 $1.182 \text{ g/L Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $0.9 \text{ g/L KH}_2\text{PO}_4$) の濾過によって、2分間かけてコンディショニングした。この後、この膜を通し、リン酸バッファー中の濃度 30 g/L BSA の供給物として、膜に対して比率 2.4 ml/cm^2 、 30 mbar で既知の体積の B S A 溶液を濾過し、浸透物および保持物のサンプルを1:5の比率で集めた。供給溶液、保持物、浸透物中の濃度を $278.5 \sim 279.5 \text{ nm}$ で測定した (関連する較正の後に)。B S A のふる

い分け係数 S を式 2 に従って計算した。

【 0 0 9 6 】

【 数 2 】

$$S = \frac{2 \times C_{\text{浸透物}}}{C_{\text{供給物}} + C_{\text{保持物}}} \quad (2)$$

$C_{\text{浸透物}}$ 、 $C_{\text{供給物}}$ および $C_{\text{保持物}}$ は、浸透物、供給物および保持物中の関連する B S A 濃度である。

【 0 0 9 7 】

10

この後、弱く結合した汚染防止層を除去するために、膜を注意深く洗浄し、A m i c o n (登録商標)セル中、超純水と共に 1 5 分間攪拌した。次いで、透過性をもう一度測定し、汚染耐性 R_f を以下の様に計算した。

【 0 0 9 8 】

【 数 3 】

$$R_f = \frac{L_p^*}{L_p} \quad (3)$$

20

ここで、 L_p および L_p^* は、B S A 濾過の前および後の透過性である。

【 0 0 9 9 】

本出願の目的のために、「分子量カットオフ」(M W C O)という用語は、膜によって 9 0 % が保持される分子質量であるとされる。単位は、D a である。

【 0 1 0 0 】

分子量カットオフの決定は、0 . 0 1 % のナトリウムアジドを含む水中、濃度が 1 . 1 g / l (質量分布 / リットル : 0 . 2 0 g 1 k D a 、 0 . 2 5 g 4 k D a 、 0 . 1 5 g 8 k D a 、 0 . 0 7 g 1 5 k D a 、 0 . 1 0 g 3 5 k D a 、 0 . 1 5 g 7 0 k D a 、 0 . 0 5 g 1 1 0 k D a 、 0 . 1 3 g 2 5 0 k D a) のデキストランワイドバンド混合物 (供給物) を用いて行われた。この供給物を、膜を通し、室温、3 0 m b a r で、2 . 4 m l / 膜 c m ² の比率で濾過し、浸透物および保持物のサンプルを 1 : 5 の比率で集めた。次いで、供給溶液、保持物、浸透物中の濃度をゲル浸透クロマトグラフィー (P L - G P C 5 0 P l u s , V a r i a n) によって分析した。使用したカラムは、P R O T E E M A 3 0 0 A (P S S) 、 P L a q u a g e l - O H M i x e d 8 μ m (A g i l e n t) であり、0 . 0 1 % N a N ₃ の H ₂ O 溶液を流速 1 m l / m i n で溶出液として使用した。各サンプル 1 0 0 μ l を注入した。多糖標準を用いた較正に基づいて分析を行った。

30

【 0 1 0 1 】

それぞれのモル質量についてのふるい分け係数は、ソフトウェアによって、データから計算される。

40

【 0 1 0 2 】

【 数 4 】

$$S = \frac{2 \cdot C_{\text{浸透物}}}{C_{\text{供給物}} + C_{\text{保持物}}} \quad (4)$$

【 0 1 0 3 】

それぞれの膜について、モル質量に対してふるい分け係数を示すことによって、ふるい分け曲線を得る (対数適用)。次いで、このふるい分け曲線を使用し、ふるい分け係数 0 . 1 のカットオフを決定する。「分子量カットオフ」(M W C O)という用語は、膜によ

50

って 90 % が保持される分子質量であるとされる。単位は、ダルトン [D a] である。

【 0 1 0 4 】

(I . 2 . 2 . L b L 改質された膜の特性評価)

L b L 改質された膜を特性決定するために、ベース膜について上に記載したのと同じ様式で測定を行った。第 1 に、改質されていない膜を圧縮し、透過性を測定した (0 . 1 ~ 0 . 5 b a r の圧力差で) 。次いで、L b L コーティングを I . 2 . 章に記載したように行った。L b L コーティングの後、新しい透過性を測定し、L b L 堆積に起因する透過性消失 $L p_{LbL \text{ 消失}}$ を式 4 に従って計算した。

【 0 1 0 5 】

【 数 5 】

10

$$Lp_{LbL \text{ 消失}}(\%) = \left(1 - \frac{LbL \text{ 堆積後の } Lp}{LbL \text{ 堆積前の } Lp} \right) \times 100 \quad (5)$$

【 0 1 0 6 】

新しい膜の能力も、ベース膜と同じ方法を用い、B S A 保持時間に基づいて測定した。最後に、超純水を用いて膜を再び注意深く洗浄し、15 分間洗浄し、次いで、圧力 0 . 1 b a r で 5 分間、再び洗浄した。この後、透過性を再び測定し、M W C O および汚染耐性 R_{f-LbL} を計算した。

【 0 1 0 7 】

20

(I . 3 . 接触角の測定)

光学接触角測定デバイスを用い、接触角を「°」で決定した。静泡キャプティブバブル法を用い、測定を行った (気泡の容積 : 5 μ l) 。各サンプルについて、異なる位置で少なくとも 5 回の測定を行い、その後、平均を計算した。

【 0 1 0 8 】

(I . 4 . ゼータ電位の測定)

製造した膜の内径表面の表面電荷を決定するために、市販の界面動電分析器 S u r P A S S (A n t o n P a a r) を用いてゼータ電位を測定した。それぞれの実験の前に、測定される膜を、1 m M K C l の電解質溶液中で、1 時間かけて平衡状態にした。次いで、室温で、H C l 溶液によって設定した p H 値 3 から、最終的な p H 値 11 . 5 まで、K O H 溶液を加えることによって徐々に上げつつ実験を行った。

30

【 0 1 0 9 】

(I . 5 . レオロジー測定)

製造したキャスト溶液および紡糸溶液の粘度を、温度制御の目的のために P e l t i e r 要素を取り付けたレオメーターを用いて測定した。コーンプレートを用意する測定システム (C P 2 5 - 2 / T G) を用い、一定の剪断速度 (1 2 5 1 / s) および温度差 (2 0 ~ 6 0) で実験を行った。

【 0 1 1 0 】

(I I . 結果)

モデル膜として平膜を製造するためのキャスト溶液の組成と、製造温度を表 2 に示す。

40

【 0 1 1 1 】

この表において、P S U はポリスルホンであり、一方、S P P S U 1、S P P S U 2、S P P S U 1 0、S P P S U 1 4 は、それぞれ、使用した硫酸化ポリフェニルスルホンの具体的なスルホン化度を重量 % で示し、これに従って、上に明記したスルホン化ポリフェニルスルホンに対し、1 . 1、3 . 6 および 1 4 . 1 重量 % のスルホン化度を適用する。

【 0 1 1 2 】

使用したスルホン化ポリスルホンエーテルについて、スルホン化ポリスルホン (すなわち、S P E S 3、S P E S 2 および S P E S 4) について上に設定した名称のものと同じ様式で、それぞれのスルホン化度の観点で適用する。従って、これらのスルホン化ポリエーテルスルホンは、1 . 1、3 . 6 および 1 4 . 1 重量 % のスルホン化度である。

50

【 0 1 1 3 】

この実験のために、5種類の異なるキャスト溶液のセットを選択した。

- セット 1 : 添加剤として異なる割合の S P P S U および P V P を用い、キャスト溶液中、15%のポリマー含有量。
- セット 2 : 添加剤として異なる割合の S P P S U および P V P を用い、キャスト溶液中、17%のポリマー含有量。
- セット 3 : 添加剤として異なる割合の S P P S U および P E G / P E O を用い、キャスト溶液中、16%のポリマー含有量。
- セット 4 : 添加剤として異なる割合の S P E S および P V P を用い、キャスト溶液中、15%のポリマー含有量。

10

【 0 1 1 4 】

試験した膜について得られた実験のまとめを表 3 に示す。

【 0 1 1 5 】

【表 2】

表 2：膜製造に使用される溶液の組成およびキャスト条件

	セット 1	セット 1	セット 1	セット 1	セット 1	セット 1	セット 2	セット 2
ポリマー溶液	S0-PVP-B	S1-PVP-B	S2-PVP-B	S10-PVP-B	S14-PVP-B	S2-PVP-D	S10-PVP-5D	
PSU/SPPSU								
*	15/0	13.5/1.5	13.5/1.5	13.5/1.5	13.5/1.5	15.3/1.7	16.2/0.8	
PVP/DMAc / H ₂ O	3.7/80.8/0.5	3.7/80.8/0.5	3.7/80.8/0.5	3.7/80.8/0.5	3.7/80.8/0.5	3.7/78.8/0.5	3.7/78.8/0.5	
製造温度 (°C)	60	60	60	60	60	60	60	
ポリマー溶液	S2-PEG-A	S2-PEG-A-25	S10-PEG-A	S14-PEG-A	P25			
PSU/SPPSU*	14.4/1.6	14.4/1.6	14.4/1.6	14.4/1.6				
PEG/DMAc	5/79	5/79	5/79	5/79				
PSU/PEG/DMAc								
製造温度 (°C)	40	25	40	40	40	23±3		

*使用したスルホン化ポリマーは、ポリマー溶液の名称に含まれている。S1、S2、S10およびS14は、それぞれSPPSU1、SPPSU2、SPPSU10、SPPSU14に対応する。

表 2 (続き)

	セット 4	セット 4	セット 4	セット 5
ポリマー溶液	SPES2-PVP-B	SPES3-PVP-B	SPES4-PVP-B	P29
PSU/SPES				
PVP/DMAc/H ₂ O	13.5/1.5	13.5/1.5	13.5/1.5	
PPSU/PEG/DMAc	3.7/80.8/0.5	3.7/80.8/0.5	3.7/80.8/0.5	14.3/5.1/80.6
製造温度 (°C)	60	60	60	23±3

【表 3】

表 3：試験した膜の実験データのまとめ

ポリマー溶液**	S0-PVP-B	S1-PVP-B	S2-PVP-B	S10-PVP-B	S14-PVP-B
膜の状態	濡れている	濡れている	濡れている	濡れている	濡れている
0. 5 b a r で圧縮前の L p ($L \text{ h}^{-1} \text{ m}^{-2} \text{ b a r}^{-1}$)	674 $\pm$ 78 ⁶	746 $\pm$ 21 ³	741 $\pm$ 121 ⁷	1432 $\pm$ 137 ⁵	1720 $\pm$ 446 ⁸
0. 5 b a r で圧縮後の L p ($L \text{ h}^{-1} \text{ m}^{-2} \text{ b a r}^{-1}$)	578 $\pm$ 31 ⁶	709 $\pm$ 16 ³	675 $\pm$ 122 ⁷	1376 $\pm$ 161 ⁵	1505 $\pm$ 482 ⁸
L p 圧縮による消失 (%)	13 $\pm$ 10 ⁶	2 $\pm$ 2 ³	9 $\pm$ 5 ⁷	4 $\pm$ 2 ⁵	14 $\pm$ 8 ⁸
L p ($L \text{ h}^{-1} \text{ m}^{-2} \text{ b a r}^{-1}$)	509 $\pm$ 55 ⁶	652 $\pm$ 16 ³	597 $\pm$ 92 ⁷	1231 $\pm$ 204 ⁵	1292 $\pm$ 412 ⁸
L p B S A ($L \text{ h}^{-1} \text{ m}^{-2} \text{ b a r}^{-1}$)	105 $\pm$ 9 ³	138 $\pm$ 8 ³	83	207 $\pm$ 26 ³	278 $\pm$ 76 ⁴
B S A 後の L p ($L \text{ h}^{-1} \text{ m}^{-2} \text{ b a r}^{-1}$)	239 $\pm$ 37 ³	277 $\pm$ 37 ³	268	274 $\pm$ 20 ³	349 $\pm$ 54 ⁴
汚染耐性 R_t (—)	0.44 $\pm$ 0.03 ³	0.42 $\pm$ 0.05 ³	0.61	0.24 $\pm$ 0.03 ³	0.36 $\pm$ 0.07 ¹
ふるい分け係数	0.063 $\pm$ 0.065 ³	0.054 $\pm$ 0.017 ³	0.020 $\pm$ 0.002 ³	0.085 $\pm$ 0.044 ³	0.154 $\pm$ 0.086 ⁴

**使用したスルホン化ポリマーは、ポリマー溶液の名称に含まれている。S 1、S 2、S 1 0 および S 1 4 は、それぞれ S P P S U 1、S P P S U 2、S P P S U 1 0、S P P S U 1 4 に対応する。

表3 (続き)

ポリマー溶液**	S0-PVP-B	S1-PVP-B	S2-PVP-B	S10-PVP-B	S14-PVP-B
Layer by layer					
0.5barでのLp (L h ⁻¹ m ⁻² bar ⁻¹)	433 ± 25 ³	-	432 ± 49 ³	693 ²	546 ²
Lp (L h ⁻¹ m ⁻² bar ⁻¹)	408 ± 22 ³	-	406 ± 46 ³	709 ²	514 ²
LbL後のLp消失 (%)	15 ± 9 ³	-	39 ± 4 ³	45 ²	62 ²
Lp BSA (L h ⁻¹ m ⁻² bar ⁻¹)	128 ± 23 ³	-	99 ± 7 ³	153 ²	120 ²
BSA後のLp (L h ⁻¹ m ⁻² bar ⁻¹)	174 ± 26 ³	-	164 ± 9 ³	319 ²	255 ²
汚染耐性R _{r-LbL} (-)	0.43 ± 0.05 ³	-	0.41 ± 0.04 ³	0.45 ²	0.50 ²
ふるい分け係数	0.005 ± 0.002 ³	-	0.005 ± 0.002 ³	0.023 ²	0.017 ²
特性評価					
接触角 (°)	47 ± 1	34 ± 2	39 ± 1	38 ± 3	41 ± 4
粘度 (Pa・s、20°)	3.4	3.4	3	2.7	2.3

**使用したスルホン化ポリマーは、ポリマー溶液の名称に含まれている。S1、S2、S10およびS14は、それぞれSPPSU1、SPPSU2、SPPSU10、SPPSU14に対応する。

10

20

30

40

50

表3 (続き)

ポリマー溶液	SPES3-PVP-B	SPES2-PVP-B	SPES4-PVP-B	S2-PVP-D	S10-PVP-5D
膜の状態	濡れている	濡れている	濡れている	濡れている	濡れている
0. 5 b a r で圧縮前の L p (L h ⁻¹ m ⁻² b a r ⁻¹)	713 ± 126 ⁵	744 ± 49 ⁴	1335 ± 256 ³	631 ± 81 ⁷	931 ± 214 ⁵
0. 5 b a r で圧縮後の L p (L h ⁻¹ m ⁻² b a r ⁻¹)	625 ± 125 ⁵	659 ± 66 ⁴	1292 ± 228 ³	564 ± 76 ⁷	891 ± 202 ⁵
L p 圧縮による消失 (%)	13 ± 5 ⁵	11 ± 6 ⁴	3 ± 2 ³	10 ± 7 ⁷	4 ± 1 ⁵
L p (L h ⁻¹ m ⁻² b a r ⁻¹)	593 ± 104 ⁵	630 ± 45 ⁴	1206 ± 176 ³	533 ± 97 ⁷	774 ± 159 ⁵
L p BSA (L h ⁻¹ m ⁻² b a r ⁻¹)	117 ± 21 ³	154 ± 30 ³	208	154 ± 13 ⁴	397 ± 97 ³
BSA後の L p (L h ⁻¹ m ⁻² b a r ⁻¹)	243 ± 16 ³	339 ± 30 ³	247	193 ± 17 ⁴	254 ± 34 ³
汚染耐性 R _f (-)	0.48 ± 0.08 ³	0.52 ± 0.06 ³	0.21	0.32 ± 0.02 ⁴	0.32 ± 0.04 ³
ふるい分け係数	0.146 ± 0.071 ³	0.360 ± 0.197 ³	0.893	0.067 ± 0.056 ⁴	0.063 ± 0.032 ³
L a y e r b y l a y e r					
0. 5 b a r での L p L b L (L h ⁻¹ m ⁻² b a r ⁻¹)	520 ²	455	768 ²	287 ± 74 ³	487 ²
L p L b L (L h ⁻¹ m ⁻² b a r ⁻¹)	491 ²	463	739 ²	266 ± 72 ³	457 ²
L b L 後の L p 消失 (%)	30 ²	16	38 ²	39 ± 13 ³	35 ²
L p BSA (L h ⁻¹ m ⁻² b a r ⁻¹)	124 ²	88	233 ²	103 ± 13 ³	105 ²
BSA後の L p (L h ⁻¹ m ⁻² b a r ⁻¹)	183 ²	242	307 ²	124 ± 18 ³	166 ²
汚染耐性 R _{f-L b L} (-)	0.37 ²	0.52	0.41 ²	0.49 ± 0.08 ³	0.36 ²

10

20

30

40

50

表3 (続き)

ふるい分け係数 ポリマー溶液 特性評価	0.030 ²		0.047		0.219 ²		0.002 ²		0.002 ²	
	SPES3-PVP-B		SPES2-PVP-B		SPES4-PVP-B		S2-PVP-D		S10-PVP-5D	
接触角 (°)	35 ± 1		36 ± 3		44 ± 6		39 ± 5		44 ± 6	
粘度 (Pa・s、20°)	2.3		2.6		2.2		4.4		4.2	

10

20

30

40

50

表 3 (続き)

ポリマー溶液	S2-PEG-A	S10-PEG-A	S14-PEG-A	S2-PEG-A-25	
膜の状態	濡れている	濡れている	濡れている	濡れている	
0.5 bar で圧縮前の Lp ($\text{L h}^{-1} \text{m}^{-2} \text{bar}^{-1}$)	2723 ± 335 ⁶	3063 ± 219 ⁶	3625 ± 340 ³	2670	
0.5 bar で圧縮後の Lp ($\text{L h}^{-1} \text{m}^{-2} \text{bar}^{-1}$)	2507 ± 273 ⁶	2824 ± 159 ⁶	2888 ± 318 ³	2316	
Lp 圧縮による消失 (%)	8 ± 4 ⁶	8 ± 4 ⁶	20 ± 9 ³	13	
Lp ($\text{L h}^{-1} \text{m}^{-2} \text{bar}^{-1}$)	2266 ± 286 ⁶	2272 ± 114 ⁶	2651 ± 260 ³	2126	10
Lp BSA ($\text{L h}^{-1} \text{m}^{-2} \text{bar}^{-1}$)	535 ± 64 ³	478 ± 22 ³	720	—	
BSA 後の Lp ($\text{L h}^{-1} \text{m}^{-2} \text{bar}^{-1}$)	805 ± 132 ³	921 ± 68 ³	1181	—	
汚染耐性 R_f (—)	0.38 ± 0.02 ³	0.42 ± 0.03 ³	0.49	—	
ふるい分け係数	0.193 ± 0.055 ³	0.293 ± 0.06 ³	0.647	—	
Layer by layer					
0.5 bar での Lp LbL ($\text{L h}^{-1} \text{m}^{-2} \text{bar}^{-1}$)	1142 ± 166 ³	853 ± 36 ³	1270 ²	1042	20
Lp LbL ($\text{L h}^{-1} \text{m}^{-2} \text{bar}^{-1}$)	1102 ± 144 ³	793 ± 26 ³	1220 ²	974	
LbL 後の Lp 消失 (%)	54 ± 5 ³	66 ± 1 ³	56 ²	54	
Lp BSA ($\text{L h}^{-1} \text{m}^{-2} \text{bar}^{-1}$)	161 ± 39 ³	283 ± 15 ³	215 ²	186	
BSA 後の Lp ($\text{L h}^{-1} \text{m}^{-2} \text{bar}^{-1}$)	448	384 ± 28 ³	526	—	
汚染耐性 R_{f-LbL} (—)	0.34	0.48 ± 0.02 ³	0.42	—	
ふるい分け係数	0.012 ± 0.004 ³	0.006 ± 0.003 ³	0.032 ²	0.007	
特性評価					30
接触角 (°)	—	—	—	—	
粘度 ($\text{Pa} \cdot \text{s}$, 20°)	0.8	0.7	0.7	0.8	

表 3 (続き)

ポリマー溶液	P25*	P29*	P29_limA**	P29_limB**	P29 limB**
膜の状態	濡れている	乾燥	乾燥	乾燥	濡れている
0.5 bar で圧縮前の Lp ($L \cdot h^{-1} m^{-2} bar^{-1}$)	2423±3 25 ¹⁸	1208±25 2 ²⁷	1208±252 ²⁷	1208±252 27	3638±1241 ⁴
0.5 bar で圧縮後の Lp ($L \cdot h^{-1} m^{-2} bar^{-1}$)	1899±3 20 ¹⁸	690±284 27	690±284 ²⁷	690±284 ²⁷	1985±298 ⁴
Lp 圧縮による消失 (%)	21±10 ¹ 8	44±18 ²⁷	44±18 ²⁷	44±18 ²⁷	56±29 ⁴
Lp ($L \cdot h^{-1} m^{-2} bar^{-1}$)	—	—	—	—	—
Lp BSA ($L \cdot h^{-1} m^{-2} bar^{-1}$)	—	—	—	—	356 ⁴
BSA後の Lp ($L \cdot h^{-1} m^{-2} bar^{-1}$)	—	300±80 4	300±80 ⁴	300±80 ⁴	1103 ⁴
汚染耐性 R _f (—)	—	0.69±0.0 9 ⁴	0.69±0.09 ⁴	0.69±0.09 4	0.48 ⁴
ふるい分け係数	0.0640 ²	0.078 ³	0.078 ⁵	0.078 ⁵	0.3542 ¹
MWCO (kDa)	113±61 8	97±36 ²	97±36 ²	97±36 ²	122 ¹
Layer by layer					
Lp LbL ($L \cdot h^{-1} m^{-2} bar^{-1}$)	720±19 3 ¹¹	65±22 ³	228±39 ³	138±82 ⁹	456 ²
LbL後の Lp 消失 (%)	58±12	84±11 ³	64±15 ³	79±15 ⁹	71 ²
Lp BSA ($L \cdot h^{-1} m^{-2} bar^{-1}$)	167±32 7	—	60 ¹	36±16 ³	113 ²
BSA後の Lp ($L \cdot h^{-1} m^{-2} bar^{-1}$)	428±11 7 ⁷	—	147 ¹	107±41 ³	118 ²
汚染耐性 R _{f-LbL} (—)	—	—	0.65 ¹	0.56±0.12 3	0.26 ²
ふるい分け係数	0.0013 ±0.000 5 ⁷	—	0.0083 ¹	0.0045±0. 0009 ³	0.01215 ²
MWCO (kDa)	34±2 ⁵	29 ¹	50 ²	—	—

* LbL改質は、I. 1に従って行った。

**制限された量の高分子電解質を用いたLbL改質：limAについて、112 μg/cm² PEI (750 kDa、50 mbar、5分)、21 μg/cm² DEXS (500 kDa、50 mbar、5分)；limBについて、3.7 mg/cm² PEI (750 kDa、50 mbar、5分)、21 μg/cm² DEXS (500 kDa、50 mbar、5分)。

【0117】

本発明の膜の特性をもっと明確に示すために、図1は、改質前に測定した5種類の異なる膜の透水性およびふるい分け係数を示す(表2および表3を参照)。ベース膜の透水率は、10~5,000 L/bar・h・m²であり、BSAのふるい分け係数(@22±2)が0.9~0.001の範囲、MWCOが3 kDa~250 kDaの範囲を示す。添加剤としてPVPを含む膜に対応する中程度の流量を有する膜の場合、この結果は、明らかに、スルホン化ポリマーを使用すると、透水性が顕著に増加することを示し、このことは、おそらく、このような膜の高い膜親水性に主に起因すると思われる。

【0118】

10

20

30

40

50

しかし、添加剤としてPEG/PEOを含む膜に対応する高流量膜について、この効果は低くなる。しかしながら、サイズ保持特性を犠牲にして、全ての場合に高い透過性が得られる。想定される孔径の増加は、おそらくこれらが理由である。高いスルホン化度を有するポリマーを用いて作られたキャスト溶液について、低い粘度が得られる。これにより、転相プロセス中の膜生成の変化を誘発する。

【0119】

図2は、4種類の異なる膜のセットについて、透水性およびBSAふるい分け係数に対するLbL堆積の効果と、LbL堆積に起因して誘発される透過性の減少を示す。

【0120】

高分子電解質を用いたLbLコーティングの後、84%までの透過性の低下が観察される。特に、添加剤としてPVPを含むセット1について、スルホン化度とポリマーとの間に直接的な相関関係が観察され、混合物溶液に高いスルホン化度を有するスルホン化ポリマーを使用すると、コーティングによって透過性が大幅に低下する。

【0121】

これに束縛されないが、一方で、膜表面に高い電荷密度が存在すると堆積中に高分子電解質が良好に結合することができる。他方で、同じ量の高分子電解質が堆積し、透過性の大幅な低下は、LbLプロセス開始時に大きな孔が存在することによって引き起こされ、改質の結果として、高分子電解質の堆積中に孔が狭くなるか、またはブロックされるだろう。

【0122】

さらに、図2は、添加剤としてPEG/PEOを用いて作られる膜について、改質後に高い透過性と低いふるい分け係数が得られることを示す。

【0123】

S2-PEG-A、S2-PEG-A25、S10-PEG-AおよびP25は、それぞれ、透水性が $1102 \pm 144 \text{ L} \cdot \text{bar} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 、 $974 \text{ L} \cdot \text{bar} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 、 $793 \pm 26 \text{ L} \cdot \text{bar} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 、 $720 \pm 193 \text{ L} \cdot \text{bar} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 、 22 ± 2 でのBSAのふるい分け係数が 0.012 ± 0.004 、 0.007 、 0.006 ± 0.003 、 0.0013 ± 0.0005 を示す。

【0124】

セット2から本発明に従って改質した膜は、17%のポリマーと、添加剤としてPVPを含むポリマー溶液からなり、この膜は、高い性能を示す。 $266 \pm 72 \text{ L} \cdot \text{bar} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ および $457 \text{ L} \cdot \text{bar} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ の透水性が達成され、S2-PVP-DおよびS10-PVP-5Dについて、それぞれの場合に0.002のBSAふるい分け係数を得た。

【0125】

14.3%のポリマーと、添加剤としてPEGを含むポリマー溶液から製造した、セット4からのコンポジット膜は、コーティング品質と改質時の条件に依存して、透水性が $65 \pm 22 \sim 456 \text{ L} \cdot \text{bar} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 、BSAふるい分け係数が $0.0083 \sim 0.01215$ を示す。

【0126】

得られた結果は、中レベルから高レベルまでの透水性を有する広範囲にわたる膜であった。さらに、この結果は、LbLコーティングが、透水性およびBSAのふるい分け係数に対し、支配的な影響を与え、実際に、LbLコーティングによって得られる膜は、透析用途に適している。

【0127】

特に、本発明の内容において、使用するポリマーの含有量とスルホン化度を調節することによって、膜表面の電荷の制御を達成することができた。

【0128】

従って、本発明を用い、透水性が $10 \sim 2000 \text{ L} \cdot \text{bar} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ の範囲、 22 ± 2 でのふるい分け係数が $0.0001 \sim 0.5$ の範囲である血液を精製する(ま

10

20

30

40

50

たは透析する)のに適した膜を製造することができる。

【0129】

膜(特にセット1)の親水性に関連する追加の分析を図3に示す。これは、PSU/PVPベース膜(S0-PVP-B)およびスルホン化ポリマーブレンド(混合物)から作られる膜に対する接触角の測定を示す。図3に示すように、ポリスルホンにスルホン化基を導入すると、接触角も小さくなり、そのため、膜の濡れ性が向上する。

【0130】

図4に示すように、ゼータ電位測定を用い、本発明の膜(特に、セット1)も、表面電荷の分析によって特性評価した。図4は、より高いスルホン化度を有するポリマーから作られる膜は、スルホン化ポリマーを含まないか、またはより低いスルホン化度を有するポリマーを含むリファレンス膜と比較して、ゼータ電位の絶対値も増加することを示す。より高いスルホン化度は、表面の正味の負電荷の増加を誘発する。このように、膜表面により高い電荷密度が存在すると、当然のことだが、より大量の高分子電解質も堆積する(図4に示されるように、少なくともPEIについて)。代わりに、より大きなスルホン酸密度を有する面積あたりに吸着するPEIの量がより多くなると、結合していないアミノ基の割合もより多く(ループがより多く)なりうる。

10

【0131】

図5は、さらに、セット4からの膜P25のLbL改質の前後のデキストランふるい分け曲線を示す。LbL改質の結果として、ふるい分け曲線は、明らかにより低モル質量範囲にシフトしている。この曲線は、明らかに、明確なカットオフ点までは急勾配である。このことは、孔径が、改質後にはもっと狭く分布していることを示唆している。MWCOが 35 ± 6 kDaの場合、透水性(720 ± 193 L*bar*h⁻¹*m⁻² 対 163 ± 4 L*bar*h⁻¹*m⁻²)および 22 ± 2 でのBSAのふるい分け係数(0.0013 ± 0.0005 対 < 0.006)の観点でも、従来技術のxevonta Hi膜よりも透析用途で良好な性能を示す。しかし、ベース膜は、透析用途には適していない(図5を参照)。

20

【0132】

さらに、図6は、LbL改質のために使用される、 2.0 kDaおよび 750 kDaのPEIと、 15 kDaおよび 500 kDaのDEXSのモル質量分布を示す。 2.0 kDaのPEIの場合、モル質量は、比較的狭く分布している。これとは対称的に、 750 kDaのPEIのモル質量は、広く分布しており、実際に全範囲にわたってフラクションが存在し、その結果、PEI 750 kDaの分布曲線は、 2.0 kDaの分布曲線と重なり合っている。このことは、小さなフラクションが大量に存在することを意味している。DEXSについて、 15 kDaの場合の分布は、比較的狭い。 500 kDaについて同様の図が得られ、モル質量は、同様に比較的狭く分布している。しかし、全てにおいて、PEIと比較して、重なり合いの程度は低い。

30

【0133】

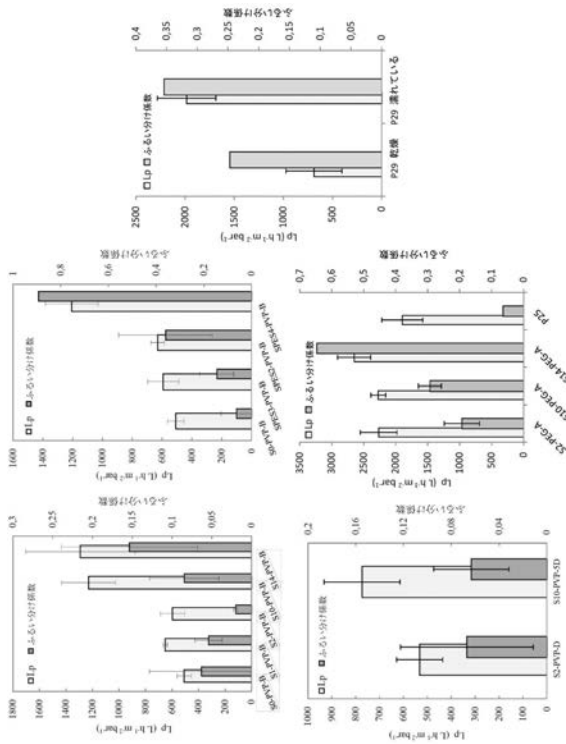
この結果は、コンポジット膜の透水性、MWCOおよびBSAのふるい分け係数を、LbLコーティングによって選択的に調整することができることも示す。従って、LbLコーティングによって得られる本発明の膜は、血液の精製または透析に適している。

40

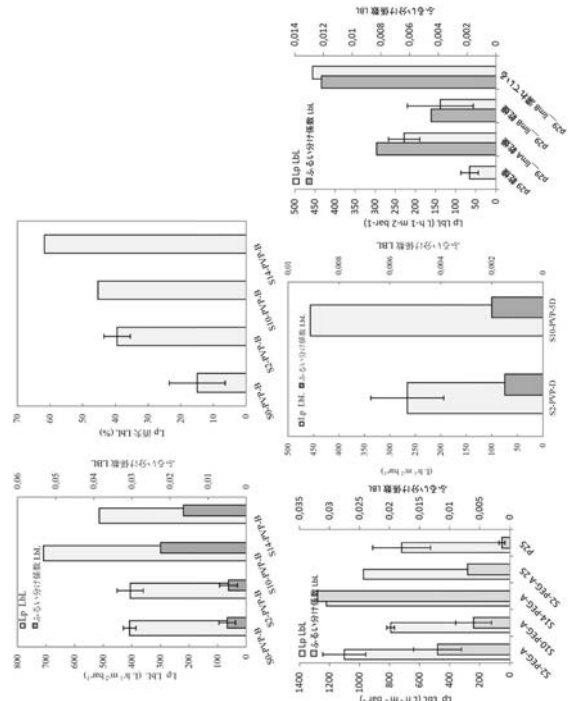
【0134】

本発明の目的のために、ゲル浸透クロマトグラフィー[GPC]を用いた分子質量の測定は、 $0.1 \sim 1200$ kDaのモル質量範囲のPMA標準を用いて校正したことを注記しておくべきである。使用したGPCカラムでは、 $0.5 \sim 1000$ kDaの範囲のモル質量でほぼ線形の校正関数が得られ、これもオリゴマーの分析にとって非常に良好である。

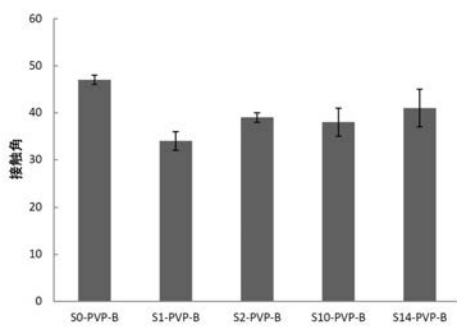
【図 1】



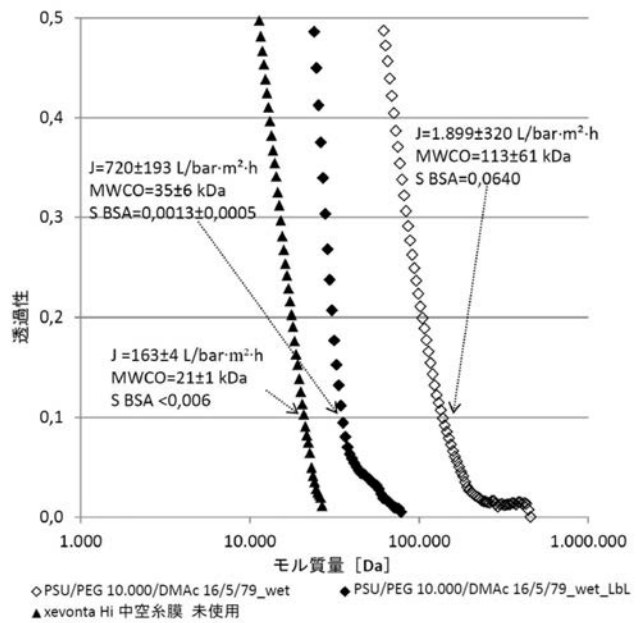
【図 2】



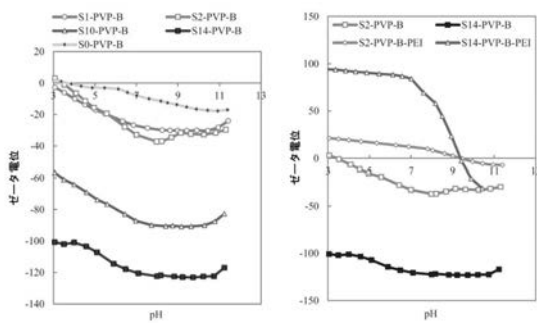
【図 3】



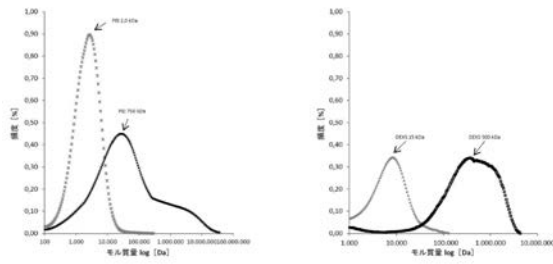
【図 5】



【図 4】



【図 6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
B 0 1 D 71/42 (2006.01)	B 0 1 D 71/56	
B 0 1 D 71/40 (2006.01)	B 0 1 D 71/42	
B 0 1 D 71/50 (2006.01)	B 0 1 D 71/40	
B 0 1 D 71/54 (2006.01)	B 0 1 D 71/50	
B 0 1 D 71/20 (2006.01)	B 0 1 D 71/54	
B 0 1 D 71/14 (2006.01)	B 0 1 D 71/20	
B 0 1 D 69/02 (2006.01)	B 0 1 D 71/14	
B 0 1 D 69/06 (2006.01)	B 0 1 D 69/02	
B 0 1 D 69/08 (2006.01)	B 0 1 D 69/06	
B 0 1 D 69/12 (2006.01)	B 0 1 D 69/08	
B 0 1 D 69/10 (2006.01)	B 0 1 D 69/12	
B 0 1 D 61/28 (2006.01)	B 0 1 D 69/10	
D 0 1 F 6/76 (2006.01)	B 0 1 D 61/28	
	D 0 1 F 6/76	D

(74)代理人 100197642

弁理士 南瀬 透

(72)発明者 アレクサンダー フリーベ

ドイツ連邦共和国 0 1 7 0 5 フライタール グスタフ - クリンペル - シュトラーセ 3 1

(72)発明者 ローラント ナピアラ

ドイツ連邦共和国 3 3 8 2 4 ヴェーアター カンプシュトラーセ 5

(72)発明者 アンゲラ バイアー - ゴシュッツ

ドイツ連邦共和国 0 1 8 1 9 パート - ゴットロイバ - ベルクギースヒューベル ハウプトシュ
トラーセ 2 8 F

(72)発明者 ユリアーネ ゲブラー

ドイツ連邦共和国 0 1 8 9 6 ブルスニッツ ブルスニッツタールシュトラーセ 6 4

(72)発明者 マティーアス ウルブリヒト

ドイツ連邦共和国 4 5 1 4 3 エッセン シュティルマー シュトラーセ 3 6

(72)発明者 クレリア ヤーデ エレオノーレ ヴィクトーリア エミン

ドイツ連邦共和国 4 4 7 8 9 ボーフム ディベルクシュトラーセ 8

F ターム(参考) 4C077 AA05 LL05

4D006 GA06 GA13 HA01 HA41 MA01 MA03 MA08 MA09 MA11 MA31
 MA33 MB02 MB05 MB06 MB09 MC10X MC16 MC36 MC37 MC39
 MC40X MC45 MC49 MC53 MC54 MC60X MC62 MC63 MC73X MC74
 MC75 MC78X MC85 MC88 NA05 NA46 NA51 PA01 PB09 PC47
 4L035 AA04 DD03 EE20 MF01

【外国語明細書】
2017196613000001.pdf