

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第2部門第1区分  
 【発行日】平成24年11月8日(2012.11.8)

【公開番号】特開2010-104984(P2010-104984A)  
 【公開日】平成22年5月13日(2010.5.13)  
 【年通号数】公開・登録公報2010-019  
 【出願番号】特願2009-226406(P2009-226406)  
 【国際特許分類】

B 0 1 D 69/02 (2006.01)  
 B 0 1 D 63/02 (2006.01)  
 B 0 1 D 71/68 (2006.01)  
 B 0 1 D 61/28 (2006.01)  
 B 0 1 D 67/00 (2006.01)  
 B 0 1 D 71/38 (2006.01)  
 B 0 1 D 71/40 (2006.01)  
 D 0 6 M 15/333 (2006.01)  
 D 0 6 M 15/21 (2006.01)  
 D 0 6 M 10/00 (2006.01)  
 A 6 1 M 1/18 (2006.01)

【 F I 】

B 0 1 D 69/02  
 B 0 1 D 63/02  
 B 0 1 D 71/68  
 B 0 1 D 61/28  
 B 0 1 D 67/00 5 0 0  
 B 0 1 D 71/38  
 B 0 1 D 71/40  
 D 0 6 M 15/333  
 D 0 6 M 15/21  
 D 0 6 M 10/00 J  
 A 6 1 M 1/18 5 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成24年9月25日(2012.9.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ポリスルホン系中空系膜が内蔵されたモジュールであって、ポリスルホン系中空系膜の長手方向における端面近傍および中央部付近の機能層表面での、 $1730\text{ cm}^{-1}$  付近のエステル基  $\text{C}=\text{O}$  由来の赤外吸収ピーク強度 ( $A_{\text{CO}}$ ) の  $1580\text{ cm}^{-1}$  付近のポリスルホン系ポリマーのベンゼン環  $\text{C}=\text{C}$  由来の赤外吸収ピーク強度 ( $A_{\text{CC}}$ ) に対する比 ( $A_{\text{CO}}/A_{\text{CC}}$ ) が、平均値  $0.005$  以上  $0.5$  以下、かつ  $0.001$  以下の測定点の割合が  $10\%$  以下であることを特徴とするポリスルホン系中空系膜モジュール。

【請求項2】

前記エステル基  $\text{C}=\text{O}$  が、ポリマー由来であることを特徴とする請求項1に記載のポリス

ルホン系中空系膜モジュール。

【請求項 3】

前記エステル基  $C=O$  の由来となるポリマーが、カルボン酸ビニルエステル、アクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルから選ばれる少なくともひとつのユニットを有することを特徴とする請求項 2 に記載のポリスルホン系中空系膜モジュール。

【請求項 4】

前記エステル基  $C=O$  の由来となるポリマーにおけるエステル基含有ユニットの比が 0.3 以上であることを特徴とする請求項 2 または 3 に記載のポリスルホン系中空系膜モジュール。

【請求項 5】

前記エステル基が、ポリ酢酸ビニルおよび / または酢酸ビニルとビニルピロリドン共重合体に由来することを特徴とする請求項 2 ~ 4 のいずれかに記載のポリスルホン系中空系膜モジュール。

【請求項 6】

前記機能層表面での、 $1660\text{ cm}^{-1}$  付近のビニルピロリドン基由来の赤外吸収ピーク強度 ( $A_{NCO}$ ) の  $1580\text{ cm}^{-1}$  付近のポリスルホンのベンゼン環  $C=C$  由来の赤外吸収ピーク強度 ( $A_{CC}$ ) に対する比 ( $A_{NCO}$ ) / ( $A_{CC}$ ) が、平均値 0.4 以上、かつ 0.25 以下の測定点の割合が 10% 以下であることを特徴とする請求項 1 ~ 5 に記載のポリスルホン系中空系膜モジュール。

【請求項 7】

前記ポリスルホン系中空系膜を構成する全元素に対する窒素原子の濃度が 0.01 重量% 以上、0.1 重量% 以下であることを特徴とする請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のポリスルホン系中空系膜モジュール。

【請求項 8】

血液浄化用であることを特徴とする請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載のポリスルホン系中空系膜モジュール。

【請求項 9】

ポリスルホン系中空系膜モジュールに内蔵された中空系膜を、中空系膜の乾燥重量に対して 0.2 重量倍以上、6 重量倍以下のビニルピロリドンと酢酸ビニルの共重合体水溶液に湿潤した状態として放射線照射を行うことを特徴とするポリスルホン系中空系膜モジュールの製造方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0093

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0093】

該中空系膜モジュールについて、親水性ポリマーの溶出量を測定したところ、 $2.5\text{ mg/m}^2$  であった。さらに、残血性の評価を行った結果、残血系は 30 本と多かった。その他の各種試験を行った結果を表 1 に示した。酸素が存在することで、酢酸ビニルユニットの分解が進行したことが原因と推察される。

(比較例 3)

ビニルピロリドン / 酢酸ビニル (6 / 4) 共重合体 (BASF 社製、VA64) 0.003 重量% とエタノール 0.1 重量% の混合水溶液を用いた以外は、実施例 2 と同様の操作を行った。モジュール内の酸素濃度は 0.9% であった。結果は表 1 の通りであった。

(比較例 4)

ポリビニルピロリドン (BASF 社製) K90 0.1 重量% とエタノール 0.1 重量% の混合水溶液を用いた以外は、実施例 2 と同様の操作を行った。モジュール内の酸素濃度は 0.9% であった。該モジュールについて、残血性の評価を行った結果、残血系は 3

7本と多かった。その他の結果は表1の通りであった。すなわち、中空系膜内表面の親水性ホモポリマー量を上げただけでは、血小板付着を抑制できなかった。

(比較例5, 6)

それぞれポリ酢酸ビニル(PVAc)0.01重量%水溶液、ポリビニルアルコール(ケン化度98%、分子量1万)0.001重量%水溶液を用いた以外は、実施例2と同様の操作を行った。モジュール内の酸素濃度は0.9%であった。結果は表1の通りであった。

(比較例7)

ビニルピロリドン/スチレン(9/1)共重合体(ISP社)0.01重量%水溶液を用いた以外は、実施例2と同様の操作を行った。モジュール内の酸素濃度は0.9%であった。結果は表1の通りであった。すなわち、親水性のビニルピロリドンと疎水性のスチレンの共重合体を用いただけでは血小板付着を抑制できず、エステル基が重要であることがわかった。

下記実施例9、10および比較例8においては中空系膜モジュール2を用いた。

(実施例9)

ビニルピロリドン/酢酸ビニル(6/4)共重合体(BASF社製、VA64)0.01重量%水溶液を中空系膜モジュール2の血液側入口(Bi)から血液側出口(Bo)に500mL/minで1分間通液した。次に血液側入口(Bi)から透析液側入口(Di)に500mL/minで1分間通液することで、中空系膜の内表面にVA64を集積させた。この時の中空系膜内部に入り込んだVA64を、内表面により集積させるために、100kPaの圧縮空気で透析液側から血液側へ充填液を押しだした。この後、血液側の充填液をブローし、中空系膜のみに水溶液が保持された状態にした。さらに窒素で透析液側、血液側それぞれを各1分間ブローし、モジュール内を窒素で置換した後、該モジュールに25kGyの線照射した。モジュール内の酸素濃度は0.8%であった。該モジュールの中空系を切り出し、血小板付着試験を行った。結果は表2の通りであった。また、後述の比較例8に比べて透水性が向上しているのは、ポリスルホンのみからなる疎水性の強い膜だったものに対して、VA64により親水性が付与されたためと考えられる。

(実施例10)

ビニルピロリドン/酢酸ビニル(6/4)共重合体(BASF社製、VA64)0.001重量%水溶液とエタノール0.1重量%の混合水溶液を用いた以外は、実施例9と同様の操作を行った。モジュール内の酸素濃度は0.9%であった。結果は表2の通りであった。

(比較例8)

水を用いた以外は、実施例9と同様の操作を行った。モジュール内の酸素濃度は0.8%であった。結果は表2の通りであった。

下記実施例11および比較例9, 10においては中空系膜モジュール3を用いた。

(実施例11)

ビニルピロリドン/酢酸ビニル(5/5)共重合体(BASF社製、VA55)0.001重量%水溶液を用いた以外は、実施例2と同様の操作を行った。モジュール内の酸素濃度は0.9%であった。結果は表3の通りであった。

(比較例9)

ポリエチレングリコール(分子量5万)0.01重量%水溶液を用いた以外は、実施例2と同様の操作を行った。モジュール内の酸素濃度は0.9%であった。結果は表3の通りであった。

(比較例10)

水を用いた以外は、実施例2と同様の操作を行った。モジュール内の酸素濃度は0.8%であった。結果は表3の通りであった。

下記の実施例 1 2 および比較例 1 1 については、注入液へのエステル基含有ポリマーの添加の比較（中空系膜 4 , 5 ）を行った。

（実施例 1 2 ）

プラスチック管に中空系膜 4 を 3 6 本通し、両端を接着剤で固定した有効長 1 0 0 m m のプラスチック管ミニモジュールを作製し、純水で十分に洗浄した。中空系膜の内部および外側の水を圧空ブローにて抜き出した後、2 5 k G y の 線照射した。線照射後、純水にて十分に洗浄した後、各種試験を行った。なお、中空系膜の性能としては、以下の方法で、 $\gamma$ -ミクログロブリンのクリアランスを測定した。すなわち、濃度が 5 m g / L になるように、 $\gamma$ -ミクログロブリンを 3 7 の牛血清に加えた。これを前記ミニモジュールの血液側に 1 m L / m i n で流し、透析液側に 3 7 の生理食塩液を 2 0 m L / m i n で流した。2 時間循環させた後、血液側の牛血清と、透析液側の生理食塩液を全量回収してエスアールエル（株）に分析を依頼し、 $\gamma$ -ミクログロブリンの濃度を測定した。測定結果から 1 . 8 m<sup>2</sup> に換算したクリアランスを算出した。ミニモジュールでの  $\gamma$ -ミクログロブリンのクリアランス測定は、実験毎の数値のばらつきがあるため、実験数を 3 回とし、平均値を採用した。数値は小数点第 1 位を四捨五入して計算した。その他の結果は表 4 の通りであった。

（比較例 1 1 ）

プラスチック管に中空系膜 5 を 3 6 本通し、実施例 1 2 と同様の操作を行い、得られた中空系膜についても、同様の評価を行った。結果は表 4 の通りであった。すなわち、血小板がよく付着する表面であり、 $\gamma$ -ミクログロブリン除去性能も実施例 1 2 よりも低かった。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 9 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 9 4】

下記の実施例 1 3 および比較例 1 2 は、クロロアセトアミドメチル化ポリスルホン（CAMP S）含有中空系膜（中空系膜 6）を用いた。

（実施例 1 3）

アリルアミン塩酸塩 4 7 g をメタノール 1 1 0 g に溶解させ、酢酸ビニル 1 0 3 g を添加した。さらに、重合開始剤として、アゾビスイソブチロニトリル 4 1 g を添加した後、6 0 に加熱し、2 4 時間反応させた後、アゾビスイソブチロニトリル 4 1 g を追添し、さらに 6 0 で 2 4 時間反応させた。重合反応終了時、残存モノマーと単独重合体を除去し、アリルアミン塩酸塩 - 酢酸ビニル共重合体を得た。元素分析により、共重合体中のアリルアミン含有量は 2 8 モル % と計算された。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 9 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 9 6】

中空系膜の性能としては、実施例 1 2 と同様にして  $\gamma$ -ミクログロブリンのクリアランスを測定した。結果は表 5 の通りであった。

（比較例 1 2）

プラスチック管に CAMP S 含有中空系膜（中空系膜 6）を 3 6 本通し、両端を接着剤で固定した有効長 1 0 0 m m のプラスチック管モジュールを作製し、純水で十分に洗浄した。次に、6 0 重量 % イソプロパノール水溶液（p H 9 . 0 に調整）を、中空系膜モジュールの内側だけに通液し、室温で 1 時間静置させた。その後、純水で洗浄、置換した。該

中空系膜について、各種試験を行った。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0098

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0098】

下記の実施例 14 においては中空系膜 7 を、比較例 13 においては中空系膜 8 を用いた。

(実施例 14)

プラスチック管に中空系膜 7 を 36 本通し、両端を接着剤で固定した有効長 100 mm のプラスチック管ミニモジュールを作製し、純水で十分に洗浄し、グリセリンを除去した。中空系膜の内部および外側の水を圧空ブローにて抜き出した後、25 kGy の  $\gamma$  線を照射した。線照射後、純水にて十分に洗浄した後、各種試験を行った。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0099

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0099】

中空系膜の性能としては、実施例 11 と同様にして  $\gamma$  - ミクログロブリンのクリアランスを測定した。結果は表 6 の通りであった。

(比較例 13)

プラスチック管に中空系膜 8 を 36 本通し、実施例 13 と同様の操作を行い、得られた中空系膜についても、同様の評価を行った。結果は表 6 の通りであった。すなわち、血小板がよく付着する表面であり、 $\gamma$  - ミクログロブリン除去性能は実施例 16 におけるより低かった。これは、膜内表面の VA64 存在分布にばらつきがあり、効果的に血小板の付着を抑制できない一方で、膜厚部分に対しては、多量の VA64 が存在し、透水性が低くなってしまったためと考えられる。なお、該中空系膜について、 $\gamma$  線を照射しなかった場合の  $A_{CO} / A_{CC}$  は 0.01、 $A_{CO} / A_{CC}$  が 0.001 以下の割合は 15% であった。血小板付着数は 60 (個 /  $4.3 \times 10^3 \mu m$ ) であり、血小板の付着を十分に抑制できていなかった。