

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3684676号
(P3684676)

(45) 発行日 平成17年8月17日(2005.8.17)

(24) 登録日 平成17年6月10日(2005.6.10)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A 6 1 M 1/18

A 6 1 M 1/18 5 2 3

B 0 1 D 63/00

A 6 1 M 1/18 5 0 0

B 0 1 D 63/02

B 0 1 D 63/00 5 1 0

B 0 1 D 71/68

B 0 1 D 63/02

B 0 1 D 71/68

請求項の数 5 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願平8-152201

(22) 出願日 平成8年6月13日(1996.6.13)

(65) 公開番号 特開平9-70431

(43) 公開日 平成9年3月18日(1997.3.18)

審査請求日 平成14年2月1日(2002.2.1)

(31) 優先権主張番号 特願平7-164991

(32) 優先日 平成7年6月30日(1995.6.30)

(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000003159

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(72) 発明者 苑田 毅

東京都中央区日本橋室町3丁目1番8号

東レ・メディカル株式会社内

(72) 発明者 杉田 宏司

愛知県岡崎市矢作町字出口1番地 東レ株式会社岡崎工場内

(72) 発明者 小林 拓一

滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内

(72) 発明者 田中 和実

滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリスルホン系中空糸型人工腎臓の製造方法および人工腎臓

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ポリスルホン系樹脂と親水性高分子を含む紡糸原液に、注入液として有機溶剤または有機溶剤と水との混合液を用いて紡糸された中空糸に、湿潤保持材を含浸し、湿潤保持材水溶液が付着した状態で、中空糸束を作成し、該中空糸束を人工腎臓用モジュールケースに挿入し、管板形成を行なって中間製品を作成後、湿潤保持材を水で洗浄し、その後滅菌処理する中空糸型人工腎臓の製造方法において、湿潤保持材を除去するための洗浄を55以上の加熱水で行った後、水を充填した状態で20KGy以上、35KGy以下の範囲の線量でガンマー線を照射し、親水性高分子を架橋して不溶化することを特徴とするポリスルホン系中空糸型人工腎臓の製造方法。

【請求項2】

アルブミンの透過率が0.3%以上、2.0%以下であり、かつ膜面積1.3m²のモジュールでのビタミンB₁₂のダイアリザンスが140以上であることを特徴とするポリスルホン系中空糸型人工腎臓。

【請求項3】

膜面積1.3m²のモジュールでの血液透析モードでの臨床使用におけるβ₂-ミクログロブリンの除去率が60%以上であることを特徴とする請求項1または2に記載のポリスルホン系中空糸型人工腎臓。

【請求項4】

膜面積1.3m²のモジュールでの血液透析モードでの臨床使用におけるβ₂-ミクログ

ロブリンの除去率が70%以上であることを特徴とする請求項1または2に記載のポリスルホン系中空系型人工腎臓。

【請求項5】

親水性高分子がポリビニルピロリドンであることを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載のポリスルホン系中空系型人工腎臓。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、腎不全などの患者さんの延命のための血液透析や血液濾過療法に用いられる人工腎臓およびその製造方法に関する。

10

【0002】

【従来の技術】

ポリスルホン系樹脂からなる分離膜は、その良好な機械的特性や耐熱性によって広く利用されている。

【0003】

人工腎臓の分野においても、すぐれた尿毒物質の除去能を有することが、特公平5-54373号公報、特開平6-238139号公報、特開平4-300636号公報に説明されている。

【0004】

しかしながら、長期透析患者の増加に伴って、透析技術も多様化し、人工腎臓に対してもより高い性能が要求されるようになってきた。すなわち、オンライン濾過透析やプッシュ・プル濾過透析においては非常に高い水透過性が要求され、通常の血液透析においては、低分子物質の高い除去能と共に、 β_2 -ミクログロブリン等の分子量10,000以上の物質の高い除去能が要求されている。また、これまでは血液中の有用な蛋白質であるアルブミンの透過は極力押さえる方向であったが、透析患者に蓄積してくる有害物質がアルブミンに強く結合していることが判明し、適度のアルブミンを透過させる膜も要求され、このような膜を用いた人工腎臓による症状の改善も多く報告されている。

20

【0005】

しかしながら、これらの要求を全て満足するような人工腎臓はいまだ得られていない。例えば特公平5-54373号公報に開示されるポリスルホン膜は人工腎臓として良好なものであるが、上述の濾過透析に要求される透水性や血液透析での低分子物質の除去能が今一步である。特開平4-300636号公報に示されるポリスルホン膜は透水性は十分であるが、尿素物質、とりわけ、 β_2 -ミクログロブリン等の分子量が大きい物質の除去能が今一步である。さらに得られた中空系膜を人工腎臓として製造する場合、透水性を保持するために付与する湿潤保持材（例えばグリセリン）の存在下でポッティングを行なう場合、中空系同志の密着により、ポリウレタン等のポッティング材が、中空系の間隙に浸透するのが困難でシール洩れを起すなどの生産上の大きな問題がある。

30

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は従来技術の問題点を解消し、水透過性が高く、尿毒物質の除去性能が高く、かつ適度のアルブミン透過性がある人工腎臓を、中空系紡糸時に得られた膜の良好な特性を保持して安定に、かつ容易に製造する方法を提供するものである。

40

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明のポリスルホン系中空系型人工腎臓の製造方法は、ポリスルホン系樹脂と親水性高分子を含む紡糸原液に、注入液として有機溶剤または有機溶剤と水との混合液を用いて紡糸された中空系に、湿潤保持材を含浸し、湿潤保持材水溶液が付着した状態で、中空系束を作成し、該中空系束を人工腎臓用モジュールケースに挿入し、管板形成を行なって中間製品を作成後、湿潤保持材を水で洗浄し、その後滅菌処理する中空系型人工腎臓の製造方法において、湿潤保持材を除去するための洗浄を55以上の加熱水で行った後、水を

50

充填した状態で20 K G y以上、35 K G y以下の範囲の線量でガンマー線を照射し、親水性高分子を架橋して不溶化することを特徴とするポリスルホン系中空糸型人工腎臓の製造方法に関する。

【0008】

また、アルブミンの透過率が0.3%以上、2.0%以下であり、かつ膜面積1.3 m²のモジュールでのビタミンB¹²のダイアリザンスが140以上であることを特徴とするポリスルホン系中空糸型人工腎臓に関する。

【0009】

また、膜面積1.3 m²のモジュールでの血液透析モードでの臨床使用におけるβ₂-ミクログロブリンの除去率が60%以上であることを特徴とする上記(1)または(2)に記載のポリスルホン系中空糸型人工腎臓に関する。

10

【0010】

また、膜面積1.3 m²のモジュールでの血液透析モードでの臨床使用におけるβ₂-ミクログロブリンの除去率が70%以上であることを特徴とする上記(1)または(2)に記載のポリスルホン系中空糸型人工腎臓に関する。

【0011】

【発明の実施の形態】

詳細については後述する特定の紡糸原液、注入液を用いて、特定の乾式部の条件下で紡糸して得られる人工腎臓用として良好な特性を有する中空糸を用い、その特性を劣化させることなく保持して人工腎臓モジュールとする。そのために、中空糸に十分な量の湿潤保持材を付与してモジュールの組立て加工を行ない、湿潤保持材を除去した後は、水を充填した状態で製品とする。この際、中空糸に湿潤保持材を付与した状態で中空糸束を作成すると、中空糸同士が密着してポッティング材による管板形成が困難となるため、スペーサーを入れて密着を防止することはより好ましい方法である。

20

【0012】

すなわち、中空糸に十分な量の湿潤保持材を付与した状態で中空糸束を作成し、管板形成を行なった後、湿潤保持材を水で洗浄し、しかるのち滅菌処理することを特徴とする方法で製造され、得られたポリスルホン系中空糸型人工腎臓は、アルブミンの透過率が3.0%以下であり、かつ膜面積1.3 m²のモジュールでのビタミンB₁₂のダイアリザンスが135以上であることを特徴とするものである。

30

【0013】

さらに、この製造方法においては、本願記載の好ましい条件を採用することにより、アルブミンの透過率が0.1%以上、2.4%以下であり、かつビタミンB₁₂のダイアリザンスが137以上であることを特徴とする人工腎臓が得られ、さらに好ましい条件の組合せでは、アルブミンの透過率が0.3%以上、2.0%以下であり、かつビタミンB₁₂のダイアリザンスが140以上であることを特徴とする人工腎臓が得られる。

【0014】

また、本発明の製造方法において、好ましい製造条件を採用することにより、尿素のダイアリザンスが191以上の人工腎臓が得ることができ、より好ましい製造条件を採用することにより、尿素のダイアリザンスが192以上の人工腎臓が得ることができ、さらに好ましい製造条件を採用することにより、尿素のダイアリザンスが193以上の人工腎臓が得ることができる。

40

【0015】

また、本発明の方法によれば、中空糸の水の透過性が500 ml / hr · mm Hg · m²以上の人工腎臓が得ることができ、より好ましい製造条件を採用することにより、中空糸の水の透過性が600 ml / hr · mm Hg · m²以上の人工腎臓が得ることも可能である。本発明の方法で得られた最良の臨床評価結果が得られた中空糸膜の水の透過性は800 ml / hr · mm Hg · m²以上であった。

【0016】

血液透析で良好な症状改善を得るためには、アルブミンの透過率(ふるい分け係数を%で

50

表示)は0.6%以上が好ましく、その上限は蛋白質損失量の制限(4~6グラム/1回の治療)から、2.0~3.0%程度となる。すなわち、本発明の好ましい態様は、アルブミンの透過率が0.6%以上、2.0%以下であり、かつ尿素やクレアチンなどの低分子尿毒素成分や、 β_2 -ミクログロブリンなどの高分子尿毒素成分の除去性能が従来品にくらべてより高い人工腎臓を提供する。

【0017】

さらに血液濾過や血液濾過透析では高い透水性と尿毒素成分の除去性能を有し、かつアルブミンの透過率は、治療方法によって異なるが、0.1%以上、1.0%程度以下が好ましい。本発明は、アルブミンの透過率が1.0%以下で、尿毒素成分の除去性能や透水性が従来品にくらべてより高い人工腎臓をも提供するものである。

10

【0018】

なお、臨床評価における β_2 -ミクログロブリンの除去率とビタミン B_{12} のダイアリザンスとは正の相関があり、ビタミン B_{12} のダイアリザンスは膜の性能の最も良い指標といえる。

【0019】

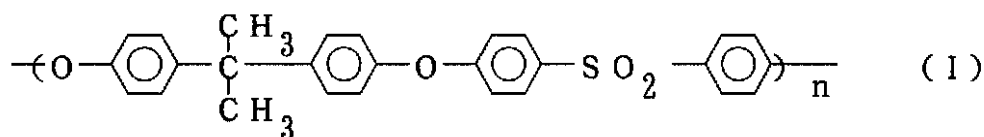
本発明のポリスルホン系中空系型人工腎臓は、親水性高分子を含有するポリスルホン樹脂からなる中空系膜で構成されている。

【0020】

ポリスルホン樹脂としては、アモコ社やBASF社あるいはICI社等から市販されている式(I)あるいは式(II)で示されるものを例示することができる。

20

【化1】



30

ただし、式中、nは正の整数を表わす。

【0021】

特に、この中で式(I)で示される構造を有するアモコ社のP-3500、またはその同等品が好ましい。しかし、原液粘度調整のため、P-1700などを混合できることはいうまでもない。

【0022】

また、親水性高分子とは、ポリビニルピロリドンもしくはポリエチレングリコールなどの親水性に優れた高分子であるが、特にポリビニルピロリドンが好ましい。ポリビニルピロリドンはBASF社、GAF社等から市販されている、例えばK-30やK-90等の重量平均分子量30,000以上のものが好ましく使用される。

40

【0023】

本発明の中空系型人工腎臓を構成する中空系膜は上述のポリスルホン樹脂と親水性高分子とを溶媒に溶解して得られる紡糸原液を中心部に注入液を吐出できる環状スリット口金から吐出し、いわゆる乾湿式紡糸法により紡糸される。

【0024】

溶媒としては、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド等を単独もしくは混合して使用できる。その中でも、ジメチルアセトアミドは素材ポリマの分子量や孔径調節剤として少量添加する水との組合せにより、人工腎臓用として良好な特性の中空系膜を得ることができ、好ましい溶媒である。

【0025】

50

本発明の製造方法の紡糸原液におけるポリスルホン系樹脂の濃度は、好ましくは14～22重量%の範囲、より好ましくは17～19重量%の範囲である。

【0026】

親水性高分子の濃度は、好ましくは5～12重量%の範囲、より好ましくは7～10重量%の範囲である。

【0027】

特に人工腎臓として良好な特性の中空系膜を、経済性を考慮し高速で紡糸して得るためには、紡糸原液の粘度が重要である。粘度が低い場合、乾式部における糸切れや中空系の直径のばらつきが大きくなると共に、アルブミンの透過率の制御が困難となり好ましくない。また粘度が高い場合、中空系の膜厚のばらつきが大きくなると共に尿毒素物質の除去能が低下し好ましくない。

10

【0028】

本発明の製造方法の紡糸原液においては、溶媒としてジメチルアセトアミドを用いる場合、30における粘度は25～130ポイズの範囲(20においては約35～170ポイズ)が好ましく、40～110ポイズの範囲がより好ましい。

【0029】

この粘度の調節は紡糸原液中のポリスルホン樹脂の濃度、分子量、親水性高分子の濃度、分子量で行なうことができるが、最も好ましい方法は親水性高分子の分子量を変えることである。すなわち、例えば、重量平均分子量約40,000のポリビニルピロリドン(K-30)と分子量約1,100,000のポリビニルピロリドン(K-90)とを混合し、その混合比を変えることにより所望の粘度とする方法である。

20

【0030】

具体的に好ましい例を示すと、ジメチルアセトアミドを溶媒として、アモコ社のポリスルホンP-3500を濃度18重量%とし、ポリビニルピロリドンの濃度を9重量%とする場合、K-30とK-90の混合比は、約9/0～5/4の範囲、より好ましくは約8/1～5.5/3.5の範囲となる。

【0031】

また、本発明の紡糸原液においては、中空系膜の孔径調節剤として少量の水を添加することが好ましい。最も好ましい溶媒であるジメチルアセトアミドを用いる場合、原液中に含まれる好ましい水の量 y (重量%)は、原液の粘度により規定され、次式

30

$$-0.01x + 1.45 \leq y \leq -0.01x + 2.25$$

を満足する範囲にある場合に良好な特性の中空系膜を得ることができる。原液中に含まれる水の量 y (重量%)が次式

$$-0.01x + 1.65 \leq y \leq -0.01x + 2.05$$

を満足する範囲にある場合、より好ましい。ただし、 x は紡糸原液の30における粘度(ポイズ)であり、 x は25～130ポイズの範囲、好ましくは40～110ポイズの範囲である。

【0032】

水の添加が少ない場合は、紡糸原液の長期保管による白濁の生成(ポリスルホンオリゴマーが結晶化し白濁するとみられ、白濁が進むと紡糸中の糸切れの発生がみられるようになり好ましくない。)は押えられるが、細孔径が小さくなり、 β_2 -ミクログロブリン等の分子量が10,000以上の物質の除去能が低下し好ましくない。逆に水の添加が多い場合は、紡糸原液の安定性が不良となり、白濁化が起り、さらに、アルブミンの透過率が高くなりすぎ好ましくない。

40

【0033】

さらに本発明の製造方法においては、口金の中心部から注入液を吐出し、中空系の内表面をその凝固性により制御し、人工腎臓としての良好な特性を有する膜を得る。注入液としては、一般的に、中空系の内表面から紡糸原液を緩慢に凝固させ、分離膜の緻密な活性層を形成させる目的で使用するため、凝固性が低いものが好ましく、アルコール等の有機溶剤単独、または水との混合液が使用可能である。

50

【 0 0 3 4 】

特に、本発明では、その回収のし易さや、高い性能を得るため、紡糸原液に使用する溶媒と水との混合溶液が好ましく、最も好ましい溶媒であるジメチルアセトアミドと水との混合溶媒がより好ましい。

【 0 0 3 5 】

このジメチルアセトアミドと水との混合溶媒を用いる場合、本発明の人工腎臓として良好な特性を有する膜を得るためには、注入液に含まれる水の量 z (重量%) が原液の粘度により規定され、次式

$$0.14x + 25.5 \leq z \leq 0.14x + 37.5$$

を満足する範囲にあることが好ましい。注入液に含まれる水の量 z (重量%) が次式

$$0.14x + 28.5 \leq z \leq 0.14x + 34.5$$

を満足する範囲にある場合、より好ましい。ただし、 x は紡糸原液の 30 における粘度 (ポイズ) であり、 x は 25 ~ 130 ポイズの範囲、好ましくは 40 ~ 110 ポイズの範囲である。

【 0 0 3 6 】

さらに、人工腎臓用の中空系膜として、より良好な特性を有する膜は、原液中の水の量 y (重量%) と注入液中の水の量 z (重量%) との両者が上記のそれぞれの式を満足することによって得られる。

【 0 0 3 7 】

水の量が少ない場合には、紡糸原液の凝固が遅く内表面からの凝固が遅いため、乾式部での糸切れが起りやすく、また、アルブミン等の蛋白質の透過性が高くなりすぎる傾向もみられる。逆に水の量が多い場合には、 β_2 -ミクログロブリン等の分子量が大きい物質の除去性能が低下し、さらに水の量が多くなると低分子物質の除去性能も低下し好ましくない。

【 0 0 3 8 】

本発明の中空系膜は上述のように設定された紡糸原液と注入液を用い、環状スリット型口金から直接凝固浴に導く湿式紡糸法、または口金からの中空系を一旦気相中にさらした後、凝固浴中に導く乾湿式紡糸法で紡糸される。この際、良好な性能を得るためには、気相中 (乾式部) に好ましくは 0.1 ~ 1.0 秒、より好ましくは 0.2 ~ 0.8 秒の範囲で走系させる乾湿式紡糸法が好ましい。

【 0 0 3 9 】

乾式部の条件としては、相対湿度 40 % 以上が必要であり、好ましくは加湿した相対湿度 70 % 以上の湿潤気流中に接触させ、より好ましくは相対湿度 80 % 以上の湿潤気流中に接触させることにより良好な性能を得ることができる。

【 0 0 4 0 】

次に、このようにして口金から紡出された中空系状の原液は凝固浴に導かれる。凝固浴では、溶媒とは混和するが、ポリスルホン樹脂に対しては凝固能を有する非溶媒である凝固液と接触し、外表面側からの支持層としての粗大孔スポンジ状構造の膜形成を行なう。

【 0 0 4 1 】

凝固液としては、非溶媒単独または 2 種以上を混合して用いることができるが、溶媒の回収の面から、紡糸原液の溶媒と水との混合溶液が好ましい。

【 0 0 4 2 】

凝固浴を出た中空系は、水によって洗浄し、大部分の溶媒成分を除去した後、湿潤保持材溶液中に浸漬し、所定の長さに切断、所定の糸本数に集束して、中空系内部の注入液が上記浸漬時に置換された湿潤保持材溶液を脱液し中空系束を作成する。

【 0 0 4 3 】

湿潤保持剤としては、グリセリン、エチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール等の中空系束を空气中に放置した場合にも、乾燥を防止できるアルコール類や無機塩の水溶液が使用できるが、特にグリセリンが好ましい。

【 0 0 4 4 】

10

20

30

40

50

グリセリンの場合には、乾燥による透過性の劣化を防止するためには、好ましくは50重量%以上、より好ましくは60～75重量%、さらに好ましくは65～72重量%のグリセリン水溶液が用いられる。

【0045】

湿潤保持剤水溶液の付着量は、中空系膜の細孔中に該水溶液が存在する量を測定して抱液率として示す。この抱液率は膜の細孔容積率（空孔率）に容易に換算でき、膜の透析性能は一般に抱液率が高いものほど高くなる。本発明においては、製造工程中において乾燥による空孔率の低下を抑制するため、高い抱液率を保持した状態で製造して、中空系膜の抱液率が従来のポリスルホン膜に比べ非常に高い、すなわち尿素やビタミンB₁₂等のダイアリザンスが高い人工腎臓を提供するものである。

10

【0046】

すなわち、中空系束を人工腎臓用モジュールケースに挿入する工程途中、あるいは製品の中空系膜の抱液率が350～500%の範囲、好ましくは370～460%の範囲、さらに好ましくは390～440%の範囲である。

【0047】

なお、この抱液率は、製品の場合、水が充填されている場合が多いが、測定途中の乾燥による誤差をなくすため、68重量%のグリセリン水溶液（比重1.18）に置換して測定され、抱液率もその重量から算出される。すなわち、中空系の内側に封入されているグリセリン水溶液を遠心分離器中で1500rpmの回転で20分間脱液し、60～90g程の中空系束を切出し、68重量%のグリセリン水溶液が付着した中空系束の重量Aと、その中空系束を水で洗浄してグリセリンを除去した後、110℃で乾燥した中空系のみの重量Bを測定し、次式で算出された値である。

20

抱液率 = (A - B) / B × 100 (%)

なお、中空系の周りにスペーサーを導入している場合は、そのスペーサーの重量を除いて、重量A、重量Bの測定を行う。

【0048】

これら湿潤保持材を付与することにより、人工腎臓として組立て加工する際の膜性能の低下を防止できるが、逆に、中空系同志の密着が起こり、ポリウレタン等のポッティング材による管板形成の際、中空系の間隙に浸透することが非常に困難となり、シール洩れを起こし、血液側と透析液側との管板による分離ができないという問題が生じる。この解決法としては、中空系束を人工腎臓用ケースに挿入した後、低湿度の雰囲気中に長期間保管する方法（例えば、相対湿度40%の室内に3日間程度以上保管）、非常に低湿度の気流をケースの両端部付近に当てた後さらに中空系束の両端面に垂直方向の強い気流を当てて、系束端部をばらけるようにする方法（例えば、相対湿度10%以下の40～60℃の空気を約2時間、ケースの両端部付近に当てた後、垂直方向から空気を強く吹き付けて両端部の中空系をばらけさせる）などを行なった後、管板形成を行なう方法などがあるが、より好ましい方法は湿潤保持材を付与した後、中空系束を作成する以前の過程で中空系同志の密着を防止するためのスペーサーを導入する方法である。

30

【0049】

このスペーサーの導入法は人工腎臓として使用する際、透析液が中空系束の中央（中心）部にまでよく流れ込み、透析性能を高める効果もある一石二鳥の効果がある。このスペーサーの導入は、中空系1本又は2本の周囲にポリエステル、ポリアミド、ポリアクリロニトリル、セルロースアセテート、絹、綿などの線状物を中空系に沿うように付加したり、螺旋状に巻回する方法で行なうことができる。

40

【0050】

ただし、この方法でシール洩れを完全に防止するためには、直径が中空系外径の約2分の1程度以上（約120ミクロン以上）の太い線状物を使う必要があり、人工腎臓のケースの径が大きくなりあまり好ましい方法ではない。より好ましい方法は次に述べる2段階にスペーサーを導入する方法である。すなわち、1段階目に中空系1本又は2本の周囲にポリエステル等の線状物を中空系に沿うように付加する方法、線状物を螺旋状に巻回する方

50

法のいずれかにより単位中空繊維素子を作り、さらに該単位中空繊維素子 4 本以上を集合させた周囲に 2 段階目のスペーサーとしての線状物を螺旋状に巻回して中空繊維束を作り、該中空繊維束 5 束以上を集合して、人工腎臓用の所定の中空糸本数となる中空糸束とする方法である。なお、この場合、単位中空繊維素子の作成は螺旋状に巻回する方法がより好ましい方法である。

【 0 0 5 1 】

この第 1、第 2 段階に導入する線状物は、比較的高高性があり、かつ伸縮性がある捲縮繊維、加工糸、紡績糸などが好ましく用いられる。また、その太さはポリスルホン中空糸より細く、中空糸外径の 20 分の 1 程度までであり、中空糸外径の 2 分の 1 から 10 分の 1 程度が好ましい。

10

【 0 0 5 2 】

このスペーサーの導入を行なうことによって、膜の性能の乾燥による劣化を防止できる濃度(量)の湿潤保持材を付与した状態で管板形成が容易となり、これにより本発明の高い水透過性、高い尿毒素物質の除去能を有し、アルブミンの透過率が 3 % 以下に制御された人工腎臓が高い工程収率で得られる。

【 0 0 5 3 】

このようにして得られた中空糸束の人工腎臓への組立て(モジュール化)は通常の方法で行なう。

【 0 0 5 4 】

すなわち、ポリスチレン樹脂等のケースに糸束を挿入し、ポリウレタン等のポッティング材を用い、遠心力を応用してケースの両端部に管板形成を行ない、リークテストを行なって人工腎臓用の形状とする。

20

【 0 0 5 5 】

次に、中空糸膜内部に残存する微量の溶媒や湿潤保持材などを水洗して除去し、水を充填した状態で滅菌し、製品である人工腎臓とする。この水洗は室温付近の水で行なうこともできるが、55 で 2 時間程度、80 で 15 分程度の時間を要するため、55 以上の加熱水による洗浄が好ましい。また、短時間の洗浄を行なった後、50 以上の保温を行ない、その後短時間の洗浄を行なうなどの繰り返し洗浄も可能である。

【 0 0 5 6 】

滅菌は通常の方法、すなわち、90 以上の熱水を用いての滅菌や、ガンマー線(γ線)や電子線を用いる放射線による水を充填した状態での滅菌が適用できる。γ線や電子線を用いる放射線による滅菌は、膜中の親水性高分子の架橋による不溶化が起こる場合もあり好ましい方法である。本発明において親水性高分子として最も好ましいポリビニルピロリドンを使用した場合には、約 20 K G y ~ 35 K G y の範囲の線量で γ 線を照射すると、ポリビニルピロリドンの架橋による不溶化と同時に、医療器具としての滅菌も同時に行なうことができ、最も実用的な滅菌方法である。

30

【 0 0 5 7 】

この放射線滅菌によりポリビニルピロリドンの架橋による不溶化を同時に行なうことは、その溶出を押えることができ製品の安全性を高める。また、この方法により、ポリビニルピロリドンを製品の中空糸中に多く含有させることができ、そのため水との親和性が良好な膜となり、本願の高い性能を発現させることができる。なお、ポリビニルピロリドンの架橋による不溶化を行うために、滅菌に先立って別個に放射線照射する方法も可能であることはいうまでもないが、一度の放射線照射で架橋と滅菌を同時に行う方が、高性能の膜を得るために好ましい。

40

【 0 0 5 8 】

【実施例】

以下、実施例によって具体的に説明するが、本発明がこれによって限定されるものではない。また、本発明の特性の評価は次の方法により行なった。

【 0 0 5 9 】

[水透過性]

50

γ線滅菌を行なって完成した製品人工腎臓のケースを切断して得られる長さ約15cmの中空系30本を用いて、小型ガラス管モジュールを作成し、膜の外と内の圧力差、すなわち膜間圧力差を約100mmHgで水の透過量を測定し、 $\text{ml/hr} \cdot \text{mmHg} \cdot \text{m}^2$ で表わした。

【0060】

[尿素およびビタミンB₁₂のダイアリザンス]

尿素60gとビタミンB₁₂1.2gを水60リットルに溶解し、血液側流量200ml/min、透析液側流量500ml/min、濾過速度を10ml/minとして、透析器の血液側入口と出口、透析液側の入口と出口の濃度を測定し、血液側基準と透析液側基準のダイアリザンスをそれぞれ算出し、その平均値を用い、ml/minで表示した。

10

【0061】

[アルブミンの透過率]

ヘマトクリット30%、蛋白質濃度6g/dl、37℃の牛血2lをビーカーに入れ、血液側流量200ml/min、膜間圧力差を約100mmHgで1時間循環し、その間に得られる濾液はビーカーに戻す。その後、膜間圧力差を約60mmHgとして、15分間隔に濾液3本を採取した。牛血を遠心分離して得られた血漿中のアルブミン濃度をBCG法(和光純薬)で、濾液中のアルブミン濃度をCBB法(東京化成)で測定し、3本の濾液の平均値からアルブミン透過率を算出した。

【0062】

[β₂-ミクログロブリンの除去率]

体重50kg~60kgで、かつ、透析前のβ₂-ミクログロブリンが25~35mg/lの6名の患者さんで、ヘパリンを抗凝固剤として、血液側流量200ml/min、透析液側流量500ml/min、4時間で除水量2.5~3.5lの血液透析を行ない、透析前後のβ₂-ミクログロブリン濃度をラテックス凝集免疫法で測定し、蛋白質濃度の補正を行ない算出し、平均値を用いる。

20

【0063】

[紡糸原液粘度] B型粘度計(トキメック(株)DV-BII形デジタル粘度計)を用い、容器内径の影響を受けないよう300ml以上の紡糸原液を採取して測定した。

【0064】

実施例1

ポリスルホン(アモコ社製“P-3500”)18部(以下単に「部」という場合は「重量部」を意味する)とポリビニルピロリドン(BASF社製“K-30”;分子量約40,000)6部とポリビニルピロリドン(BASF社製“K-90”;分子量約1,100,000)3部とを、ジメチルアセトアミド71.95部と水1.05部との混合溶液に加えて、80℃に保温しながら12時間攪拌して溶解し、紡糸原液を調製した。この紡糸原液は30℃で76.9ポイズ(20℃で113.1ポイズ)の均一で、わずかに乳白色を帯びた澄明液であった。

30

【0065】

この紡糸原液を30℃で環状スリット口金から吐出し、口金の中心部からジメチルアセトアミド60部と水40部とを混合して調製した注入液を注入した。乾式部分の長さを250mmとし、その部分に相対湿度88%の湿潤空気を流しながら紡糸速度40m/minで紡糸し、40℃の凝固浴(ジメチルアセトアミド/水(重量比)=20/80)に導き、凝固浴出の中空系を洗浄後、68重量%のグリセリンを含む水溶液に浸漬した。表面に付着した過剰のグリセリンを取り除いた後、中空系2本の回りに50デニール5フィラメント(約88ミクロン)のポリエステル仮撚り加工系を、中空系10mmに対し0.5回の巻数でZ方向に螺旋巻回して単位中空繊維素子とし、この単位中空繊維素子を24単位集合し、その回りに同じポリエステル加工系をほぼ同じピッチでS方向に螺旋巻回して2層にスパーサーを入れ、中空繊維束を作った。該中空繊維束を221束集合し、中空系束を作成した。この中空系束を遠心分離器中で回転させ中空系内部の注入液と置換されて封入されているグリセリン水溶液を脱液し、人工腎臓用ケースに挿入するための中空系束と

40

50

した。この中空系の内径は200ミクロン、外径280ミクロンであり、この中空系束は中空系10,608本を集合したものであった。この中空系束の抱液率は420%であった。

【0066】

この中空系束を内径40mmの人工腎臓用ケースに挿入し、両端部に仮のキャップをつけて、回転遠心力の場で、透析液側流入口からポリウレタンを流し込み、しかるのちポリウレタンを固化させた。次いで仮のキャップをはずし、ケースの両端部からはみだしているポリウレタンおよび中空系束の端部近傍を切断し、ヘッダーキャップを取付け、 0.8 kg/cm^2 の加圧空気を用いて漏洩試験を行なった。

【0067】

1000本のサンプルを用いて漏洩試験を行なった結果、12本の不良品が発生していた。その原因を調査したところ、ケースに中空系束を充填する際にケースの端部や内壁に接触したことによる単純作業ミスによる折れ系、切れ系に起因するものであり、ポリウレタン管板部のシール洩れは全くみられなかった。

【0068】

次に、漏洩試験に合格したモジュールを80で30分間逆浸透膜を通した純水で洗浄し、包装した後、32KGyの γ 線を照射し滅菌し、有効長195mm、有効面積 1.3 m^2 の人工腎臓透析器を作成した。この透析器は透析型人工腎臓装置承認基準に全ての項目で合格するものであった。このモジュールから切出した中空系の水透過性は $815\text{ ml/hr} \cdot \text{mmHg} \cdot \text{m}^2$ 、モジュールのアルブミンの透過率は1.2%、尿素のダイアリザンスは 195 ml/min 、ビタミン B_{12} のダイアリザンスは 143 ml/min であった。

【0069】

また、このモジュールを使用して臨床評価した際の β_2 -ミクログロブリンの除去率は73%と非常に高い結果であり、残血等の使用上特に問題となる点はみられなかった。なお、このモジュールから切出した中空系束の抱液率は420%であった。

【0070】

実施例2

ポリスルホン(アモコ社製“P-3500”)18部とポリビニルピロリドン(BASF社製“K-30”)9部とを、ジメチルアセトアミド71.6部と水1.40部との混合溶液に加えて、90に保温しながら12時間攪拌して溶解し、紡糸原液を調製した。この紡糸原液は30で28.4ポイズ(20で38.8ポイズ)であった。

【0071】

この紡糸原液を30で環状スリット口金から吐出し、口金の中心部からジメチルアセトアミド65部と水35部とを混合して調製した注入液を注入した。乾式部分の長さを350mmとし、その部分で相対湿度84%の湿潤空気に当てながら紡糸速度 40 m/min で紡糸し、以下部分を除き実施例1と同様の方法で人工腎臓透析器を作成した。この途中で1000本のサンプルを用いて漏洩試験を行なった結果、17本の不良品が発生したが、その原因は実施例1と同じであった。なお、この中空系束の抱液率は380%であった。

【0072】

このようにして得られた有効面積 1.3 m^2 の透析器は透析型人工腎臓装置承認基準に全ての項目で合格した。この透析器から切出した中空系の水透過性は $710\text{ ml/hr} \cdot \text{mmHg} \cdot \text{m}^2$ であり、モジュールのアルブミン透過率は0.4%、尿素およびビタミン B_{12} のダイアリザンスはそれぞれ 194 ml/min 、 139 ml/min であった。また、このモジュールを使用して臨床評価を行なった際の β_2 -ミクログロブリンの除去率は67%であり、残血等の使用上特に問題となる点はみられなかった。なお、このモジュールから切出した中空系束の抱液率は380%であった。

【0073】

実施例3

ポリスルホン（アモコ社製“P-3500”）18部とポリビニルピロリドン（BASF社製“K-30”）9部とを、ジメチルアセトアミド71.8部と水1.2部との混合溶液に加えて、80℃に保温しながら12時間攪拌して溶解し、紡糸原液を調製した。この紡糸原液は30℃で26.8ポイズであった。以下、注入液組成をジメチルアセトアミド60部と水40部と混合した注入液を用いた以外は実施例1と同様の方法で人工腎臓透析器を作成した。なお、ここで用いた中空糸束の抱液率は350%であった。

【0074】

この透析器から切出した中空糸の水透過性は $740\text{ ml/hr} \cdot \text{mmHg} \cdot \text{m}^2$ であり、モジュールのアルブミン透過率は0.1%、尿素およびビタミン B_{12} のダイアリザンスはそれぞれ 192 ml/min 、 136 ml/min であった。また、このモジュールを使用して臨床評価を行なった際の β_2 -ミクログロブリンの除去率は62%であり、残血等の使用上特に問題となる点はみられなかった。なお、この透析器の中空糸の抱液率は360%であった。

10

【0075】

実施例4

実施例1の途中段階の中空繊維束をそれぞれ170束および306束集合して中空糸束を作成し、そのそれぞれを内径35.5mmおよび46.5mmの人工腎臓用ケースに挿入し、実施例1と同じ方法で人工腎臓透析器を作製した。

【0076】

それぞれの有効面積は 1.0 m^2 と 1.8 m^2 であり、ビタミン B_{12} のダイアリザンスを測定したところ 127 ml/min と 165 ml/min であった。

20

実施例5

実施例3の途中段階の中空糸束を用いて、集合本数を変えて中空糸束を作り、それぞれを内径35.5mm、44.0mmおよび46.5mmの人工腎臓用ケースに挿入して、それぞれの有効面積が 1.0 m^2 、 1.6 m^2 および 1.8 m^2 の人工腎臓透析器を実施例3と同様の方法で作成した。

【0077】

尿素およびビタミン B_{12} のダイアリザンスならびにアルブミンの透過率を測定したところ、尿素的ダイアリザンスはそれぞれ 187 ml/min 、 195 ml/min および 197 ml/min 、ビタミン B_{12} のダイアリザンスはそれぞれ 122 ml/min 、 147 ml/min および 156 ml/min 、アルブミンの透過率はそれぞれ0.2%、0.1%および0.2%であった。

30

【0078】

実施例6

ポリスルホン（アモコ社製“P-3500”）18部とポリビニルピロリドン（BASF社製“K-30”）6部とポリビニルピロリドン（BASF社製“K-90”）3部とを、ジメチルアセトアミド71.85部と水1.15部との混合溶液に加えて、90℃に保温しながら12時間攪拌して溶解し、紡糸原液を調製した。この紡糸原液は30℃で71.4ポイズであった。

【0079】

この紡糸原液を40℃で環状スリット口金から吐出し、口金の中心部からジメチルアセトアミド58部と水42部とを混合して調製した注入液を注入した。乾式部分の長さを350mmとし、その部分に相対湿度85%の湿潤空気を流しながら紡糸速度 42 m/min で45℃の凝固浴に導き、以下実施例1と同様の方法で人工腎臓透析器を作製した。なお、途中段階の人工腎臓用ケースに挿入する時点での中空糸束の抱液率は410%であった。

40

【0080】

このようにして得られた有効面積 1.3 m^2 の透析器から切り出した中空糸の水透過性は $810\text{ ml/hr} \cdot \text{mmHg} \cdot \text{m}^2$ であり、アルブミン透過率は0.6%、尿素およびビタミン B_{12} のダイアリザンスはそれぞれ 195 ml/min 、 142 ml/min であっ

50

た。また、このモジュールを使用して臨床評価を行なった際の β_2 -ミクログロブリンの除去率は74%であり、残血等の使用上特に問題となる点はみられなかった。なお、このモジュールの中空系の抱液率は420%であった。

【0081】

実施例7

実施例6の原液を用いて、ジメチルアセトアミド56部と水44部とを混合して調整した注入液を用いる以外は、実施例6と同様の方法で人工腎臓透析器を作製した。なお、途中段階の中空系束の抱液率は400%であった。

【0082】

このようにして得られた有効面積 1.3 m^2 の透析器から切り出した中空系の水透過性は $760\text{ ml/hr} \cdot \text{mmHg} \cdot \text{m}^2$ であり、アルブミン透過率は0.2%、尿素およびビタミン B_{12} のダイアリザンスはそれぞれ 194 ml/min 、 140 ml/min であった。また、このモジュールを使用して臨床評価を行なった際の β_2 -ミクログロブリンの除去率は71%であり、残血等の使用上特に問題となる点はみられなかった。なお、このモジュールの中空系の抱液率は410%であった。

【0083】

実施例8

ポリスルホン（アモコ社製“P-3500”）18部とポリビニルピロリドン（BASF社製“K-30”）7部とポリビニルピロリドン（BASF社製“K-90”）2部とを、ジメチルアセトアミド71.85部と水1.15部との混合溶液に加えて、90℃に保温しながら12時間攪拌して溶解し、紡糸原液を調製した。この紡糸原液は30ポイズであった。

【0084】

この紡糸原液を40℃で環状スリット口金から吐出し、口金の中心部からジメチルアセトアミド60部と水40部とを混合して調製した注入液を注入し、以下実施例6と同様の方法で人工腎臓透析器を作製した。なお、途中段階の中空系束の抱液率は390%であった。

【0085】

このようにして得られた有効面積 1.3 m^2 の透析器から切り出した中空系の水透過性は $680\text{ ml/hr} \cdot \text{mmHg} \cdot \text{m}^2$ であり、アルブミン透過率は0.3%、尿素およびビタミン B_{12} のダイアリザンスはそれぞれ 193 ml/min 、 140 ml/min であった。

【0086】

比較例1

ポリスルホン（アモコ社製“P-3500”）18部とポリビニルピロリドン（BASF社製“K-30”）9部とを、ジメチルアセトアミド44部とジメチルスルホキシド28部と水1.0部との混合溶液に加えて、80℃に保温しながら15時間攪拌して溶解し、紡糸原液を調製した。この紡糸原液は30ポイズで32.9ポイズであった。この紡糸原液を30℃で環状スリット口金から吐出し、口金の中心部からジメチルアセトアミド60部と水40部とを混合した注入液を注入した。以下、実施例1と同様の方法で人工腎臓透析器を作成した。

【0087】

この透析器から切出した中空系の水透過性は $830\text{ ml/hr} \cdot \text{mmHg} \cdot \text{m}^2$ であり、モジュールのアルブミン透過率は0.2%、ビタミン B_{12} のダイアリザンスは 132 ml/min であった。また、このモジュールを使用して臨床評価を行なった際の β_2 -ミクログロブリンの除去率は49%と低い値であった。なお、この透析器の中空系の抱液率は340%であった。

【0088】

比較例2

実施例1の凝固浴出の中空系を洗浄後、45重量%のグリセリンを含む水溶液に浸漬した

10

20

30

40

50

。表面に付着した過剰のグリセリンを取り除いた後、一辺が30cmの六角形のかせに巻取り、室温で通風乾燥した後、かせから切出して中空系束を作製した。この中空系束の抱液率は270%であった。この中空系束は中空系10,608本を集合したものである。中空系束を内径40mmの人工腎臓用ケースに挿入し、中空系束の両端面に垂直方向の乾燥空気を当てて系束端部をばらけさせた後、実施例1と同様の方法で管板形成を行ない、透析液側から加圧空気を入れ、血液側に水を満たしてのバブルポイント法による漏洩試験を行なった後、実施例1と同様の方法でγ線滅菌を行なって人工腎臓透析器を作製した。

【0089】

このモジュールから切出した中空系の水透過性は $410\text{ ml/hr} \cdot \text{mmHg} \cdot \text{m}^2$ 、アルブミン透過率は0.3%、尿素のダイアリザンスは 190 ml/min 、ビタミン B_{12} のダイアリザンスは 125 ml/min と低い値となった。すなわち、低濃度のグリセリン付加の場合にはスペーサーなしでの管板形成が容易であるが、乾燥による中空系の透過性の劣化が起り、本発明のような高い性能の人工腎臓の製造は困難であった。なお、この透析器の中空系の抱液率は300%であった。

【0090】

【発明の効果】

本発明によれば、水透過性が高く、尿毒物質の除去性能が高く、かつ適度のアルブミン透過性がある人工腎臓を、中空系紡糸時に得られた膜の良好な特性を保持して安定に、かつ容易に製造することができる。

フロントページの続き

審査官 稲村 正義

- (56)参考文献 特開平04-300636(JP,A)
特開平06-165926(JP,A)
特開平07-289863(JP,A)
特開昭61-093801(JP,A)
特開昭63-097205(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
A61M 1/14-1/18
B01D 63/00-63/02、71/68