

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年9月20日(20.09.2018)



(10) 国際公開番号

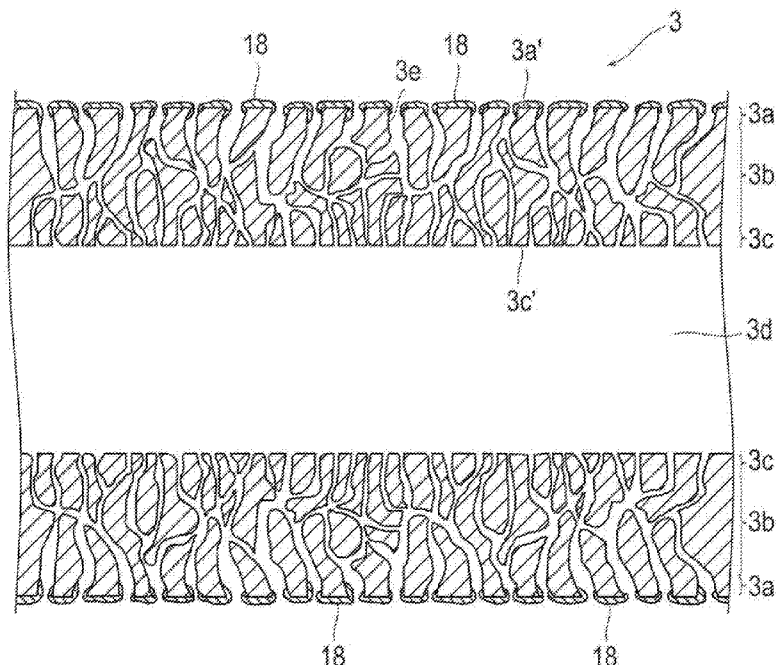
WO 2018/168532 A1

- (51) 国際特許分類:
A61M 1/18 (2006.01) *B01D 63/02* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2018/008097
- (22) 国際出願日: 2018年3月2日(02.03.2018)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2017-048241 2017年3月14日(14.03.2017) JP
- (71) 出願人: テルモ株式会社(TERUMO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷二丁目4番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 安齊 崇王(ANZAI, Takao); 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 八田 国際特許業務法人(HATTA & ASSOCIATES); 〒1020084 東京都千代田区二番町11番地9 ダイアパレス二番町 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ARTIFICIAL LUNG

(54) 発明の名称: 人工肺の製造方法

[図2]



(57) **Abstract:** Provided is a method for producing an artificial lung having a plurality of gas-exchange porous hollow-fiber membranes, provided with an outer surface, an inner surface that forms a lumen, and an opening that communicates with the outer surface and the inner surface, said method including the application of a solution including a colloid of an antithrombotic polymer compound and a water-soluble cationic polymer to either the outer surface or the inner surface. The present invention provides a means with which it is possible to increase the coating quantity of antithrombotic polymer



WO 2018/168532 A1

NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告(条約第21条(3))

compound relative to the hollow-fiber membranes.

(57) 要約: 外表面と、内腔を形成する内表面と、前記外表面と前記内表面とを連通する開口部と、を備えた複数のガス交換用多孔質中空糸膜を有する人工肺の製造方法は、抗血栓性高分子化合物のコロイドと、水溶性のカチオン性高分子と、を含む溶液を、前記外表面および前記内表面のいずれか一方に塗布することを含む。本発明によれば、中空糸膜に対する抗血栓性高分子化合物のコート量を増加させることができる手段が提供される。

明 細 書

発明の名称：人工肺の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、人工肺の製造方法に関する。詳しくは、体外血液循環において、血液中の二酸化炭素を除去し、血液中に酸素を添加するための中空糸膜型人工肺、特に中空糸膜外部血液灌流型人工肺の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 多孔質膜を使用した中空糸膜型人工肺は、心臓疾患の開心術時における体外循環装置や循環補助用人工心肺装置として、一般に広く使用されている。膜型人工肺は主に中空糸膜を用い、その中空糸膜を介して血液のガス交換を行うものである。人工肺への血液の灌流方式として、中空糸膜の内側に血液を流し、中空糸膜の外側にガスを流す内部灌流方式と、逆に血液を中空糸膜の外側へ流し、ガスを中空糸膜の内側へ流す外部灌流方式とがある。

[0003] 中空糸膜型人工肺は、中空糸膜の内表面または外表面が血液と触れるため、血液と接触する中空糸膜の内表面または外表面が血小板系の粘着（付着）や活性化に影響を与える虞がある。特に、中空糸膜の外表面が血液と触れる外部灌流型人工肺は、血液の流れに乱れを発生させるため、血小板系の粘着（付着）や活性化に影響を与えやすい。

[0004] このような課題を考慮して、アルコキシアルキル（メタ）アクリレートの血小板系の粘着や活性化の抑制・防止効果を利用して、従来、アルコキシアルキル（メタ）アクリレートを抗血栓性材料として外部灌流型人工肺用中空糸膜のコーティングに使用していた。例えば、特開平 11-114056 号公報（米国特許第 6495101 号明細書に対応）では、中空糸膜の外面または外面層を、水、メタノール及びエタノールの混合溶媒にアルコキシアルキル（メタ）アクリレートを主成分としてなる高分子を溶解してなるコート液でコーティングした後、乾燥させることが記載されている。

[0005] そして、血液循環後の血漿成分の漏出（血漿リーク）を抑制できる技術と

して、国際公開第2016/143752号には、抗血栓性を有する高分子材料のコロイド溶液によって中空糸膜を被覆する技術が提案されている。当該技術によれば、コロイドの平均粒子径を、中空糸膜の開口部の直径に対して特定の比率以上となるように調節することにより、その灌流方式に関わらず、血漿成分の漏出を効果的に抑制できる人工肺が得られる。

発明の概要

[0006] 一方で、患者への負担をさらに軽減する目的から、抗血栓性を向上させるべく、中空糸膜に対する抗血栓性高分子材料（抗血栓性高分子化合物）のコート量を増加させることができる技術が求められている。

[0007] したがって、本発明は、上記事情を鑑みてなされたものであり、中空糸膜に対する抗血栓性高分子化合物のコート量を増加させることができる手段を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者は、上記の問題を解決すべく、鋭意研究を行った結果、抗血栓性高分子化合物のコロイド溶液中に、さらに水溶性のカチオン性高分子を添加することで、上記課題を解決できることを知得し、本発明を完成させた。

[0009] すなわち、上記目的は、外表面と、内腔を形成する内表面と、前記外表面と前記内表面とを連通する開口部と、を備えた複数のガス交換用多孔質中空糸膜を有する人工肺の製造方法であって、抗血栓性高分子化合物のコロイドと、水溶性のカチオン性高分子と、を含む溶液を、前記外表面および前記内表面のいずれか一方に塗布することを含む、人工肺の製造方法によって達成できる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]図1は、本発明の製造方法により得られる中空糸膜外部血液灌流型人工肺の一実施形態を示す断面図である。図1において、符号1は、中空糸膜外部血液灌流型人工肺を；符号2は、ハウジングを；符号3は、中空糸膜を；符号4，5は、隔壁を；符号6は、血液流入口を；符号7は、血液流出口を；符号8は、ガス流入口を；符号9は、ガス流出口を；符号10は、ガス流

入側ヘッダーを；符号 1 1 は、ガス流出側ヘッダーを；符号 1 2 は、血液室を；符号 1 3 は、ガス流入室を；符号 1 4 は、ガス流出室を、それぞれ表す。

[図2]図 2 は、本発明の製造方法により得られる中空糸膜外部血液灌流型人工肺に使用される中空糸膜の拡大断面図である。図 2 において、符号 3 は、中空糸膜を；符号 3 a は、外面層を；符号 3 a' は、外表面を；符号 3 b は、内部層を；符号 3 c は、内面層を；符号 3 c' は、内表面を；符号 3 d は、通路を；符号 3 e は、開口部を；符号 1 8 は、抗血栓性材料を、それぞれ表す。

[図3]図 3 は、本発明の製造方法により得られる中空糸膜外部血液灌流型人工肺の他の実施形態を示す断面図である。図 3 において、符号 3 は、中空糸膜を；符号 1 7 は、血液室を；符号 1 7 a は、血液流入部を；符号 1 7 b は、血液室を；符号 1 7 c は、第 2 の血液室を；符号 2 0 は、中空糸膜外部血液灌流型人工肺を；符号 2 2 は、筒状中空糸膜束を；符号 2 3 は、ハウジングを；符号 2 4 は、ガス流入口を；符号 2 5, 2 6 は、隔壁を；符号 2 7 は、ガス流出口を；符号 2 8 は、血液流入口を；符号 2 9 a, 2 9 b は、血液流出口を；符号 3 1 は、内側筒状部材を；符号 3 2 は、血液流通用開口を；符号 3 3 は、外側筒状部材を；符号 3 5 は、内筒体を；符号 3 5 a は、内筒体 3 5 の上端を；符号 4 1 は、ガス流入用部材を、それぞれ表す。

[図4]図 4 は、図 3 の A-A 線断面図である。図 4 において、符号 3 は、中空糸膜を；符号 1 7 a は、血液流入部を；符号 1 7 c は、第 2 の血液室を；符号 2 2 は、筒状中空糸膜束を；符号 2 9 a, 2 9 b は、血液流出口を；符号 3 1 は、内側筒状部材を；符号 3 2 は、血液流通用開口を；符号 3 3 は、外側筒状部材を；符号 3 5 は、内筒体を、それぞれ表す。

[図5]図 5 は、本発明の製造方法により得られる中空糸膜外部血液灌流型人工肺に使用される内側筒状部材の一例を示す正面図である。図 5 において、符号 3 1 は、内側筒状部材を；符号 3 2 は、血液流通用開口を、それぞれ表す。

[図6]図6は、図5に示した内側筒状部材の中央縦断面図である。図6において、符号31は、内側筒状部材を；符号32は、血液流通用開口を、それぞれ表す。

[図7]図7は、図5のB-B線断面図である。図7において、符号31は、内側筒状部材を；符号32は、血液流通用開口を、それぞれ表す。

発明を実施するための形態

[0011] 本発明は、外表面と、内腔を形成する内表面と、前記外表面と前記内表面とを連通する開口部と、を備えた複数のガス交換用多孔質中空糸膜を有する人工肺の製造方法であって、抗血栓性高分子化合物のコロイドと、水溶性のカチオン性高分子と、を含む溶液を、前記外表面および前記内表面のいずれか一方に塗布することを含む、人工肺の製造方法に関する。本発明の人工肺の製造方法によれば、中空糸膜に対する抗血栓性高分子化合物のコート量を増加させることができる手段が提供される。

[0012] 本発明に係る人工肺の製造方法では、抗血栓性高分子化合物のコロイド粒子を含む溶液が、さらに水溶性のカチオン性高分子（本明細書中、単に「カチオン性高分子」とも称することがある）を含む。そして、当該溶液を中空糸膜外表面または内表面に被覆（塗布）することによって人工肺を製造する。当該方法により得られる人工肺は、抗血栓性高分子化合物のコート量が飛躍的に向上する。ここで、本発明の構成による上記作用効果の発揮のメカニズムは以下のように推測される。なお、本発明は下記メカニズムに限定されるものではない。

[0013] 国際公開第2016/143752号の技術によれば、抗血栓性高分子化合物のコロイド溶液によって、中空糸膜が被覆される。このとき、コロイド溶液に含まれる抗血栓性高分子化合物のコロイド粒子（粒子表面）は負に帯電していると推測される。ここで、本発明に係る溶液（コロイド溶液）は、さらにカチオン性高分子を含むため、抗血栓性高分子化合物の負電荷と、カチオン性高分子の正電荷とが互いに引きつけ合っていると考えられる。すなわち、コロイド粒子表面に対し、カチオン性高分子が吸着した状態にあると

推測される。そして、カチオン性高分子の正電荷は、負電荷に帯電した中空糸膜表面に対し、コロイド粒子を吸着させる役割を果たす。

[0014] 一方で、抗血栓性高分子化合物のコロイド粒子に対して吸着したカチオン性高分子は、他の抗血栓性高分子化合物のコロイド粒子にもまた吸着できる。よって、抗血栓性高分子化合物のコロイド粒子が複数架橋されるような形態となる結果、コロイド粒子が凝集しやすくなると考えられる。

[0015] 以上より、本発明に係る溶液を用いると、中空糸膜の表面にコロイド粒子が吸着しやすく、さらに、中空糸膜の表面に吸着したコロイド粒子に対し、他のコロイド粒子が凝集しやすくなるため、抗血栓性高分子化合物のコート量が増大すると推測される。加えて、コロイド溶液中で凝集した状態にあるコロイド粒子が、中空糸膜の表面に吸着することによっても、コート量が増大すると考えられる。よって、本発明に係る方法により製造された人工肺は、抗血栓性に優れる。

[0016] 以下、本発明の好ましい実施の形態を説明する。なお、本発明は、以下の実施の形態のみには限定されない。以下では、好ましい実施形態として、中空糸膜外部血液灌流型人工肺について具体的に説明するが、本発明の方法により製造される人工肺は中空糸膜内部血液灌流型人工肺であってもよく、この場合でも下記実施の形態を適宜変更することによって適用できる。また、図面の寸法比率は、説明の都合上誇張されており、実際の比率とは異なる場合がある。

[0017] 本明細書において、範囲を示す「X～Y」は、XおよびYを含み、「X以上Y以下」を意味する。また、特記しない限り、操作および物性等の測定は室温（20～25℃）／相対湿度40～50％RHの条件で測定する。

[0018] [人工肺の製造方法]

本発明に係る人工肺の製造方法では、中空糸膜の外表面または内表面に、抗血栓性高分子化合物のコロイドと、水溶性のカチオン性高分子と、を含む溶液（コロイド溶液）を塗布する。以下では、本発明に係る人工肺の製造方法の好ましい形態について説明する。なお、本発明は、上記溶液で中空糸膜

の外表面または内表面を被覆する以外は、下記好ましい形態に限定されない。

[0019] 本発明の方法では、まず、抗血栓性高分子化合物のコロイドと、水溶性のカチオン性高分子と、を含む溶液（コロイド溶液）を調製し、当該コロイド溶液を中空糸膜の外表面または内表面に塗布する（被覆させる）。その後、必要に応じて、水溶性のカチオン性高分子の除去を目的とし、中空糸膜の外表面または内表面に形成された被膜を洗浄してもよい。以下では、（１）コロイド溶液の調製工程、（２）コロイド溶液の塗布（被覆）工程、（３）洗浄工程として、それぞれ説明する。

[0020] （１）コロイド溶液の調製工程

本工程では、中空糸膜の外表面または内表面に塗布するための、コロイド溶液を調製する。

[0021] （コロイド溶液の調製）

上述のように、本発明に係る方法において用いられるコロイド溶液は、抗血栓性高分子化合物と、水溶性のカチオン性高分子と、を含む。当該カチオン性高分子を含むことにより、抗血栓性高分子化合物のコロイド粒子が凝集しやすくなる結果、抗血栓性高分子化合物のコート量を増やすことができる。

[0022] 本発明に係るコロイド溶液に含まれる「水溶性のカチオン性高分子」とは、水溶性であり、かつ、分子内にカチオン性基を有する高分子化合物を意味する。ここで、「水溶性」とは、水（２５℃）に対する溶解度が０．１ｇ／１００ｍＬ以上であることを意味し、「高分子」とは、重量平均分子量が１，０００以上のものを指す。

[0023] 水溶性のカチオン性高分子は、抗血栓性高分子化合物によって中空糸膜を被覆した後、水洗することにより除去できる。よって、人工肺の製造時に十分な水洗を行うことにより、血液中へこれらのカチオン性高分子が溶出することを抑制することができる。

[0024] 本発明に係る水溶性のカチオン性高分子は、上記定義を満たすものであれ

ば特に制限されない。

[0025] カチオン性高分子に含まれるカチオン性基とは、水中においてカチオンを生じうる基を表し、具体的には、カチオンに解離可能な基、もしくはカチオンに解離している基を表す。カチオン性基としては、特に制限されないが、例えば、アミノ基（第一級、第二級、第三級アミノ基）、第四級アンモニウム基、イミノ基、グアニジノ基、アミジノ基、ピリジル基、またはこれらの塩等が挙げられる。なかでも、カチオン性基は、アミノ基、第四級アンモニウム基、イミノ基、グアニジノ基またはこれらの塩であると好ましく、アミノ基、グアニジノ基またはこれらの塩であると特に好ましい。これらのカチオン性基を有するカチオン性高分子であれば、抗血栓性高分子化合物に吸着しやすく、コロイド粒子の凝集を促しやすい。その結果、抗血栓性高分子化合物の、コート量をさらに増加させることができる。なお、カチオン性高分子中のカチオン性基は、1種単独であってもよいし、2種以上の組み合わせであってもよい。

[0026] 本発明において用いるカチオン性高分子は、天然高分子系ポリマー、合成高分子系ポリマーのいずれであってもよく、これらを混合して用いてもよい。合成高分子系ポリマーは、カチオン性基を有するモノマーに由来する構成単位を構成単位の全部または一部として含む。カチオン性高分子は、重合体または共重合体のいずれであってもよい。天然高分子系ポリマーは、天然高分子または修飾天然高分子にカチオン性基を導入したものであってもよい。

[0027] カチオン性高分子の具体例としては、例えば、ポリエチレンイミン、ポリビニルアミン、ポリビニルピリジン、ポリアミンスルホン、ポリアリルアミン、ポリピリジン、ポリアミノ酸、ポリアクリルアミド、ポリアミドポリアミン、ポリアミノアルキルアクリルアミド、ポリエポキシアミン、ポリジアリルジメチルアンモニウムハライド、ポリビニルベンジルトリメチルアンモニウムハライド、ポリジアクリルジメチルアンモニウムハライド、ポリジメチルアミノエチルメタクリレート塩酸、ポリカチオン性のペプチドおよびタンパク質（例えば、ヒストンポリペプチド、ならびにポリーレーリジン、ポ

リーDーリジン、ポリーL，Dーリジン、ポリーLーアルギニン、ポリーDーアルギニン、ポリーD，Lーアルギニン、ポリーLーオルニチン、ポリーDーオルニチン、ポリーL，Dーオルニチンを含む、リジン、アルギニン、オルニチン、およびこれらの組合せを含有するホモポリマーおよびコポリマー等)、ゼラチン、アルブミン、プロタミンおよび硫酸プロタミン、およびカチオン性のデンプンおよびキトサン等のポリカチオン性の多糖類、これらの多糖類の塩ならびに誘導体が挙げられる。

[0028] なかでも、カチオン性高分子は、硫酸プロタミン、プロタミン、ポリエチレンイミン、ポリアリルアミン、ポリーLーリジン、アルブミンおよびゼラチンからなる群から選択されると好ましい。これらのカチオン性高分子は、抗血栓性高分子化合物のコロイドの凝集を促進しやすく、コート量を増加させやすい。さらに、カチオン性高分子は、硫酸プロタミンまたはプロタミンであると好ましい。これらのカチオン性高分子は、生体適合性も良好であるため、抗血栓性高分子化合物を中空糸膜に被覆した後、水洗工程を省略できるか、または、水洗工程を簡素化することができる。したがって、生産性の観点からも好ましい。なお、上記カチオン性高分子は、1種単独で使用されてもあるいは2種以上を混合して使用してもよい。

[0029] カチオン性高分子の重量平均分子量（カチオン性高分子がタンパク質である場合は、分子量）としては、使用するカチオン性高分子によっても異なるが、1,000～1,000,000であることが好ましく、2,000～100,000であることがより好ましく、3,000～10,000であることが特に好ましい。カチオン性高分子の重量平均分子量（カチオン性高分子がタンパク質である場合は、分子量）が1,000以上であると、コロイド粒子の凝集を促し、コート量が増加しやすいため、好ましい。また、カチオン性高分子の重量平均分子量（カチオン性高分子がタンパク質である場合は、分子量）が1,000,000以下であると、コロイド溶液の粘度が高くなり過ぎず、中空糸膜に対する塗布が容易になり、操作性が向上する。

[0030] 本明細書において、「重量平均分子量」（タンパク質については、「分子

量」)は、ゲル浸透クロマトグラフィー (Gel Permeation Chromatography、GPC)により測定した値を採用するものとする。具体的には、分析対象となるポリマーをTHF等の適当な溶媒に溶解し10mg/mlの溶液を調製する。このように調製されたポリマー溶液について、移動相としてTHF等の適当な溶媒を流し、標準物質としてポリスチレンを用いて、分析対象となるポリマーのGPCを測定する。標準ポリスチレンで校正曲線を作製した後、この曲線に基づいて分析対象となるポリマーの重量平均分子量(分子量)を算出する。

[0031] 抗血栓性高分子化合物およびカチオン性高分子を含む溶液(コロイド溶液)の調製に使用される溶媒は、カチオン性高分子を溶解し、また、抗血栓性高分子化合物を適度に分散させてコロイド溶液を調製することができるものを用いると好ましい。中空糸膜の細孔の外表面または内表面(酸素含有ガスが流れる側の表面)までのコロイド溶液の浸透をより有効に防止する観点から、溶媒が水を含むことが好ましい。ここで、水は、純水、イオン交換水または蒸留水であると好ましく、なかでも、蒸留水であると好ましい。

[0032] また、コロイド溶液の調製に使用される水以外の溶媒は、特に制限されないが、抗血栓性高分子化合物の分散性等の制御のしやすさを考慮すると、メタノール、アセトンであることが好ましい。上記水以外の溶媒は、1種単独で使用されてもあるいは2種以上の混合物の形態で使用されてもよい。これらのうち、抗血栓性高分子化合物の分散性等のさらなる制御のしやすさを考慮すると、メタノールであることが好ましい。すなわち、溶媒は、水およびメタノールから構成されることが好ましい。ここで、水およびメタノールの混合比は、特に制限されないが、抗血栓性高分子化合物の分散性およびコロイドの平均粒子径のさらなる制御のしやすさを考慮すると、水：メタノールの混合比(質量比)が、6～32：1であることが好ましく、10～25：1であることがより好ましい。すなわち、溶媒は、6～32：1の混合比(質量比)で水およびメタノールから構成されることが好ましく、10～25：1の混合比(質量比)で水およびメタノールから構成されることがより好

ましい。

[0033] なお、上記のように、水と水以外の溶媒との混合溶媒を用いてコロイド溶液を調製する際、溶媒、抗血栓性高分子化合物およびカチオン性高分子を添加する順序は特に制限されないが、以下の手順でコロイド溶液を調製すると好ましい。すなわち、抗血栓性高分子化合物を水以外の溶媒（好ましくは、メタノール）に添加して抗血栓性高分子化合物含有溶液を調製し、続いて、別途準備した水を攪拌しながら、この水に対して上記抗血栓性高分子化合物含有溶液を添加し、さらに、カチオン性高分子を添加する方法でコロイド溶液を調製すると好ましい。このような方法によれば、抗血栓性高分子化合物を分散させやすい。また、上記方法によれば、粒子径が均一なコロイドを形成することができ、均一な被膜が形成しやすくなるという利点もある。

[0034] 上記方法において、抗血栓性高分子化合物含有溶液に対する水の添加速度は、特に制限されないが、水に対し、上記抗血栓性高分子化合物含有溶液を 5～100 g/min の速度で添加すると好ましい。

[0035] コロイド溶液を調製する際の攪拌時間や攪拌温度は特に制限されないが、粒子径が均一なコロイドを形成しやすく、コロイドを均一に分散できるという観点から、抗血栓性高分子化合物含有溶液を水に添加した後、1～30 分間攪拌すると好ましく、5～15 分間攪拌するとより好ましい。また、攪拌温度は、10～40℃であると好ましく、20～30℃であるとより好ましい。

[0036] また、上記方法において、カチオン性高分子は、抗血栓性高分子含有溶液または抗血栓性高分子含有溶液を水に添加した後の溶液とそのまま混合されてもよいが、予め他の溶媒に溶解した溶液の形態で混合されてもよい。後者の場合、他の溶媒としては、カチオン性高分子を溶解できるものであれば特に制限されないが、上記コロイド溶液に用いられる溶媒と同様の溶媒が例示できる。また、他の溶媒は、上記コロイド溶液の溶媒と同じであってもまたは異なってもよいが、均一な溶液を調製しやすいという観点から、上記コロイド溶液の溶媒と同じ溶媒であることが好ましい。また、この場合の他の溶

媒におけるカチオン性高分子の濃度は、特に制限されないが、混合のしやすさなどを考慮すると、カチオン性高分子の添加量が、他の溶媒 100 質量部に対して、好ましくは 0.01 ~ 20 質量部、より好ましくは 0.1 ~ 10 質量部、さらにより好ましくは 0.5 ~ 5 質量部である。

[0037] コロイド溶液中の抗血栓性高分子化合物の濃度は、特に制限されないが、コート量を増加させやすいという観点から、0.01 質量%以上であると好ましい。さらに上記観点から、コロイド溶液は、抗血栓性高分子化合物を、0.05 質量%以上の濃度で含むとより好ましく、0.1 質量%以上の濃度で含むと特に好ましい。一方、コロイド溶液中の抗血栓性高分子化合物の濃度の上限は、特に制限されないが、被膜の形成しやすさ、コートむらの低減効果などを考慮すると、0.5 質量%以下であると好ましく、0.4 質量%以下であるとより好ましく、0.35 質量%以下であると特に好ましい。また、このような範囲であれば、抗血栓性高分子化合物の被膜が厚くなりすぎることによる、ガス交換能の低下も抑制される。

[0038] したがって、コロイド溶液中の抗血栓性高分子化合物の濃度は、0.01 ~ 0.5 質量%であると好ましく、0.05 ~ 0.4 質量%であるとより好ましく、0.1 ~ 0.35 質量%であると特に好ましい。

[0039] また、コロイド溶液中のカチオン性高分子の濃度は、特に制限されないが、コロイドの凝集を促し、コート量を増加させやすいという観点から、0.001 質量%以上であると好ましい。カチオン性高分子の濃度が大きいほど、コート量を増加させることができる。さらに上記観点から、コロイド溶液は、カチオン性高分子を、0.01 質量%以上の濃度で含むとより好ましく、0.02 質量%以上の濃度で含むと特に好ましい。一方、コロイド溶液中のカチオン性高分子の濃度の上限は、特に制限されないが、カチオン性高分子の除去の容易性などを考慮すると、0.05 質量%以下であると好ましく、0.04 質量%以下であるとより好ましく、0.03 質量%以下であると特に好ましい。また、このような範囲であれば、抗血栓性高分子化合物の被膜が厚くなりすぎることによる、ガス交換能の低下も抑制される。

[0040] したがって、コロイド溶液中のカチオン性高分子の濃度は、0.001～0.05質量%であると好ましく、0.01～0.04質量%であるとより好ましく、0.02～0.03質量%であると特に好ましい。

[0041] さらに、コロイド溶液中に含まれる抗血栓性高分子化合物と、カチオン性高分子との混合比は特に制限されないが、抗血栓性高分子化合物のコロイドをより凝集させやすく、コート量を効果的に増加させやすいという観点から、抗血栓性高分子化合物：カチオン性高分子の混合比（質量比）が、1：0.01～0.10であることが好ましく、1：0.015～0.09であることがより好ましい。また、このような範囲であれば、抗血栓性高分子化合物の被膜が厚くなりすぎることによる、ガス交換能の低下も抑制される。

[0042] また、コロイド溶液中に含まれる抗血栓性高分子化合物と、カチオン性高分子との混合比は、以下の範囲であってもよい。すなわち、抗血栓性高分子化合物のコロイドをより凝集させやすく、コート量を効果的に増加させやすいという観点から、抗血栓性高分子化合物：カチオン性高分子の混合比（モル比）が、1：1～10であることが好ましく、1：1.3～8であることがより好ましい。また、このような範囲であれば、抗血栓性高分子化合物の被膜が厚くなりすぎることによる、ガス交換能の低下も抑制される。

[0043] 次に、本発明に係るコロイド溶液の調製において用いられる抗血栓性高分子化合物について説明する。

[0044] （抗血栓性高分子化合物およびその製造方法）

本発明において用いられる抗血栓性高分子化合物は、中空糸膜に塗布されることにより、人工肺に抗血栓性を付与する化合物である。なお、上記で説明したカチオン性高分子に対し、抗血栓性高分子化合物は、カチオン性基を有していない点で区別される。

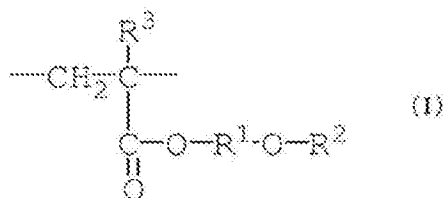
[0045] ここで、抗血栓性高分子化合物の重量平均分子量は特に制限されないが、好ましくは80,000以上である。本発明に係る人工肺の製造方法において、抗血栓性高分子化合物は、コロイド溶液の形態で中空糸膜の外表面または内表面に塗布される。したがって、所望のコロイド溶液を調製しやすいと

いう観点から、抗血栓性高分子化合物の重量平均分子量は、800,000未満であると好ましい。上記範囲とすることにより、抗血栓性高分子化合物を含む溶液中で、当該化合物が凝集または沈殿することを抑制し、安定したコロイド溶液を調製することができる。さらに、抗血栓性高分子化合物の重量平均分子量は、200,000を超えて800,000未満であると好ましく、210,000～600,000であるとより好ましく、220,000～500,000であるとさらに好ましく、230,000～450,000であると特に好ましい。

[0046] 抗血栓性高分子化合物の分子量を大きくすることによって、被覆（被膜）中に含まれる、分子量が比較的小さい高分子の含有量を低減でき、その結果、比較的小さい高分子が、血液中へ溶出することを抑制・防止するという効果も得られると推測される。したがって、抗血栓性高分子化合物の重量平均分子量が上記範囲に含まれる場合には、被覆（特に低分子量の高分子）の血液中への溶出を更に有効に抑制・防止できる。また、抗血栓性および生体適合性の点からも好ましい。また、本明細書において、「低分子量の高分子」とは、重量平均分子量が60,000未満の高分子を意味する。なお、重量平均分子量の測定方法は、上記の通りである。

[0047] 抗血栓性高分子化合物は、抗血栓性や生体適合性を有するものであれば、特に制限なく用いることができる。なかでも、上記特性に優れるという観点から、抗血栓性高分子化合物は、下記式（I）：

[0048] [化1]



[0049] ただし、R³は、水素原子またはメチル基を表わし、R¹は、炭素数1～4のアルキレン基を表わし、R²は、炭素数1～4のアルキル基を表わす、で示されるアルコキシアルキル（メタ）アクリレート由来の構成単位を有すると好

ましい。上記の式（１）で示される構成単位を有する化合物は、抗血栓性生体適合性（血小板の粘着／付着の抑制・防止効果、および血小板の活性化の抑制・防止効果）、特に血小板の粘着／付着の抑制・防止効果に優れる。ゆえに、上記構成単位を有する化合物を用いることにより、抗血栓性生体適合性（血小板の粘着／付着の抑制・防止効果、および血小板の活性化の抑制・防止効果）、特に血小板の粘着／付着の抑制・防止効果に優れた人工肺を製造することが可能となる。

[0050] なお、本明細書において、「（メタ）アクリレート」は「アクリレートおよび／またはメタクリレート」を意味する。すなわち、「アルコキシアルキル（メタ）アクリレート」は、アルコキシアルキルアクリレートのみ、アルコキシアルキルメタクリレートのみ、ならびにアルコキシアルキルアクリレートおよびアルコキシアルキルメタクリレートすべての場合を包含する。

[0051] 上記式（１）において、 R^1 は、炭素数１～４のアルキレン基を表わす。ここで、炭素数１～４のアルキレン基としては、特に制限されず、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基の直鎖または分岐鎖のアルキレン基がある。これらのうち、エチレン基、プロピレン基が好ましく、抗血栓性および生体適合性のさらなる向上効果を考慮すると、エチレン基が特に好ましい。 R^2 は、炭素数１～４のアルキル基を表わす。ここで、炭素数１～４のアルキル基としては、特に制限されず、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基の直鎖または分岐鎖のアルキル基がある。これらのうち、メチル基、エチル基が好ましく、抗血栓性および生体適合性のさらなる向上効果を考慮すると、メチル基が特に好ましい。 R^3 は、水素原子またはメチル基を表わす。なお、本発明に係る抗血栓性高分子化合物が２種以上のアルコキシアルキル（メタ）アクリレート由来の構成単位を有する場合には、各構成単位は、同一であってもあるいは異なるものであってもよい。

[0052] アルコキシアルキル（メタ）アクリレートとしては、具体的には、メトキ

シメチルアクリレート、メトキシエチルアクリレート、メトキシプロピルアクリレート、エトキシメチルアクリレート、エトキシエチルアクリレート、エトキシプロピルアクリレート、エトキシブチルアクリレート、プロポキシメチルアクリレート、ブトキシエチルアクリレート、メトキシブチルアクリレート、メトキシメチルメタクリレート、メトキシエチルメタクリレート、エトキシメチルメタクリレート、エトキシエチルメタクリレート、プロポキシメチルメタクリレート、ブトキシエチルメタクリレート等が挙げられる。これらのうち、抗血栓性および生体適合性のさらなる向上効果の観点から、メトキシエチル（メタ）アクリレート、メトキシブチルアクリレートが好ましく、メトキシエチルアクリレート（MEA）が特に好ましい。すなわち、本発明に係る抗血栓性高分子化合物がポリメトキシエチルアクリレート（PMEA）であることが好ましい。上記アルコキシアルキル（メタ）アクリレートは、単独で使用されてもあるいは2種以上を混合して使用してもよい。

[0053] 特に、抗血栓性高分子化合物がポリメトキシエチルアクリレート（PMEA）である場合、その重量平均分子量は特に制限されないが、好ましくは80,000以上である。一方、所望のコロイド溶液を調製しやすいという観点から、PMEAの重量平均分子量は、800,000未満であると好ましい。上記範囲とすることにより、PMEAを含む溶液中で、当該化合物が凝集または沈殿することを抑制し、安定したコロイド溶液を調製することができる。さらに、PMEAの重量平均分子量は、200,000を超えて800,000未満であると好ましく、210,000～600,000であるとより好ましく、220,000～500,000であるとさらに好ましく、230,000～450,000であると特に好ましい。

[0054] 本発明に係る抗血栓性高分子化合物は、アルコキシアルキル（メタ）アクリレート由来の構成単位を有していると好ましく、アルコキシアルキル（メタ）アクリレート由来の構成単位の1種もしくは2種以上から構成される重合体（単独重合体）であってもまたは1種もしくは2種以上のアルコキシアルキル（メタ）アクリレート由来の構成単位および当該アルコキシアルキル

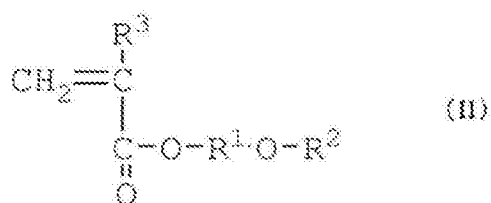
(メタ) アクリレートと共重合し得る 1 種もしくは 2 種以上の単量体由来の構成単位 (他の構成単位) から構成される重合体 (共重合体) であってもよい。なお、本発明に係る抗血栓性高分子化合物が 2 種以上の構成単位から構成される場合には、高分子 (共重合体) の構造は特に制限されず、ランダム共重合体、交互共重合体、周期的共重合体、ブロック共重合体のいずれであってもよい。また、重合体の末端は特に制限されず、使用される原料の種類によって適宜規定されるが、通常、水素原子である。

[0055] ここで、本発明に係る抗血栓性高分子化合物がアルコキシアルキル (メタ) アクリレート由来の構成単位に加えて他の構成単位を有する場合の、アルコキシアルキル (メタ) アクリレートと共重合し得る単量体 (共重合性単量体) としては、特に制限されない。例えば、メチルアクリレート、エチルアクリレート、プロピルアクリレート、ブチルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、プロピルメタクリレート、ブチルメタクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、ヘキシルアクリレート、ヘキシルメタクリレート、エチレン、プロピレン、アクリルアミド、N, N-ジメチルアクリルアミド、N, N-ジエチルアクリルアミド、アミノメチルアクリレート、アミノエチルアクリレート、アミノイソプロピルアクリレート、ジアミノメチルアクリレート、ジアミノエチルアクリレート、ジアミノブチルアクリレート、メタアクリルアミド、N, N-ジメチルメタクリルアミド、N, N-ジエチルメタクリルアミド、アミノメチルメタクリレート、アミノエチルメタクリレート、ジアミノメチルメタクリレート、ジアミノエチルメタクリレート等が挙げられる。これらのうち、共重合性単量体としては、分子内にヒドロキシル基やカチオン性基を有しないものが好ましい。共重合体は、ランダム共重合体、ブロック共重合体、グラフト共重合体のいずれでもよく、ラジカル重合やイオン重合、マクロモノマーを利用した重合等の公知の方法により合成することができる。ここで、共重合体の全構成単位中、共重合性単量体由来する構成単位の割合は、特に制限されないが、抗血栓性および生体適合性を考慮すると

、共重合性単量体に由来する構成単位（他の構成単位）が、共重合体の全構成単位中、0モル%を超えて50モル%以下であることが好ましい。50モル%を超えると、アルコシアルキル（メタ）アクリレートによる効果が低下してしまう可能性がある。

[0056] また、上記式（I）で示されるアルコシアルキル（メタ）アクリレート由来の構成単位を含む抗血栓性高分子化合物は、公知の方法によって製造できる。具体的には、下記式（II）：

[0057] [化2]



[0058] で示されるアルコシアルキル（メタ）アクリレート、および必要に応じて添加される上記アルコシアルキル（メタ）アクリレートと共重合し得る単量体（共重合性単量体）の1種または2種以上とを重合溶媒中で重合開始剤と共に攪拌して、単量体溶液を調製し、上記単量体溶液を加熱することにより、アルコシアルキル（メタ）アクリレート、またはアルコシアルキル（メタ）アクリレートおよび必要に応じて添加される共重合性単量体を（共）重合させる方法が好ましく使用される。なお、上記式（II）において、置換基 R^1 、 R^2 および R^3 は、上記式（I）の定義と同様であるため、ここでは説明を省略する。

[0059] 上記単量体溶液の調製で使用する重合溶媒は、用いられる上記式（II）のアルコシアルキル（メタ）アクリレートおよび必要に応じて添加される共重合性単量体を溶解できるものであれば特に制限されない。例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール、ポリエチレングリコール類などの水性溶媒；トルエン、キシレン、テトラリン等の芳香族系溶媒；及びクロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、トリクロロベンゼン等のハロゲン系溶媒などが挙

げられる。これらのうち、アルコキシアルキル（メタ）アクリレートの溶解しやすさ、上記したような重量平均分子量を有する高分子の得やすさなどを考慮すると、メタノールが好ましい。

[0060] 単量体溶液中の単量体濃度は、特に制限されないが、濃度を比較的高く設定することによって、得られる抗血栓性高分子化合物の重量平均分子量を大きくすることができる。このため、上記したような重量平均分子量を有する高分子の得やすさなどを考慮すると、単量体溶液中の単量体濃度は、好ましくは50質量%未満であり、より好ましくは15質量%以上50質量%未満である。さらに、単量体溶液中の単量体濃度は、より好ましくは20質量%以上48質量%以下であり、特に好ましくは25質量%以上45質量%以下である。なお、上記単量体濃度は、単量体を2種以上使用する場合には、これらの単量体の合計濃度を意味する。

[0061] 重合開始剤は特に制限されず、公知のものを使用すればよい。好ましくは、重合安定性に優れる点で、ラジカル重合開始剤であり、具体的には、過硫酸カリウム（KPS）、過硫酸ナトリウム、過硫酸アンモニウム等の過硫酸塩；過酸化水素、*t*-ブチルパーオキシド、メチルエチルケトンパーオキシド等の過酸化物；アゾビスイソブチロニトリル（AIBN）、2,2'-アゾビス（4-メトキシ-2,4-ジメチルバレロニトリル）、2,2'-アゾビス（2,4-ジメチルバレロニトリル）、2,2'-アゾビス〔2-（2-イミダゾリン-2-イル）プロパン〕ジヒドロクロリド、2,2'-アゾビス〔2-（2-イミダゾリン-2-イル）プロパン〕ジスルフェートジハイドレート、2,2'-アゾビス（2-メチルプロピオンアミジン）ジヒドロクロリド、2,2'-アゾビス〔N-（2-カルボキシエチル）-2-メチルプロピオンアミジン〕ハイドレート、3-ヒドロキシ-1,1-ジメチルブチルパーオキシネオデカノエート、 α -クミルパーオキシネオデカノエート、1,1,3,3-テトラブチルパーオキシネオデカノエート、*t*-ブチルパーオキシネオデカノエート、*t*-ブチルパーオキシネオヘプタノエート、*t*-ブチルパーオキシピバレート、*t*-アミルパーオキシネオデカ

ノエート、*t*-アミルパーオキシピバレート、ジ（２-エチルヘキシル）パーオキシジカーボネート、ジ（セカンダリーブチル）パーオキシジカーボネート、アゾビスシアノ吉草酸等のアゾ化合物が挙げられる。また、例えば、上記ラジカル重合開始剤に、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、アスコルビン酸等の還元剤を組み合わせ、レドックス系開始剤として用いてもよい。重合開始剤の配合量は、単量体（アルコキシアルキル（メタ）アクリレートおよび必要に応じて添加される共重合性単量体；以下、同様）の合計量に対して、０．０００１～１モル％が好ましく、０．００１～０．８モル％であるとより好ましく、０．０１～０．５モル％であると特に好ましい。または、重合開始剤の配合量は、１００質量部の単量体（複数種の単量体を用いる場合は、その全体）に対して、好ましくは０．００５～２質量部であり、より好ましくは０．０５～０．５質量部である。このような重合開始剤の配合量であれば、所望の重量平均分子量を有する高分子がより効率よく製造できる。

[0062] 上記重合開始剤は、単量体および重合溶媒とそのまま混合されてもよいが、予め他の溶媒に溶解した溶液の形態で単量体および重合溶媒とそのまま混合されてもよい。後者の場合、他の溶媒としては、重合開始剤を溶解できるものであれば特に制限されないが、上記重合溶媒と同様の溶媒が例示できる。また、他の溶媒は、上記重合溶媒と同じであってもまたは異なってもよいが、重合の制御のしやすさなどを考慮すると、上記重合溶媒と同じ溶媒であることが好ましい。また、この場合の他の溶媒における重合開始剤の濃度は、特に制限されないが、混合のしやすさなどを考慮すると、重合開始剤の添加量が、他の溶媒１００質量部に対して、好ましくは０．１～１０質量部、より好ましくは０．１５～５質量部、さらにより好ましくは０．２～１．８質量部である。

[0063] 次に、上記単量体溶液を加熱することにより、アルコキシアルキル（メタ）アクリレートまたはアルコキシアルキル（メタ）アクリレート及び他の単量体を（共）重合する。ここで、重合方法は、例えば、ラジカル重合、アニ

オン重合、カチオン重合などの公知の重合方法が採用でき、好ましくは製造が容易なラジカル重合を使用する。

[0064] 重合条件は、上記単量体（アルコシアルキル（メタ）アクリレートまたはアルコシアルキル（メタ）アクリレート及び共重合性単量体）が重合できる条件であれば特に制限されない。具体的には、重合温度は、好ましくは30～60℃であり、より好ましくは40～55℃である。また、重合時間は、好ましくは1～24時間であり、好ましくは3～12時間である。かような条件であれば、上記したような高分子量の重合体がより効率的に製造できる。また、重合工程におけるゲル化を有効に抑制・防止すると共に、高い製造効率を達成できる。

[0065] また、必要に応じて、連鎖移動剤、重合速度調整剤、界面活性剤、およびその他の添加剤を、重合の際に適宜使用してもよい。

[0066] 重合反応を行う雰囲気は特に制限されるものではなく、大気雰囲気下、窒素ガスやアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気等で行うこともできる。また、重合反応中は、反応液を攪拌してもよい。

[0067] 重合後の重合体は、再沈澱法、透析法、限外濾過法、抽出法など一般的な精製法により精製することができる。コロイド溶液の調製に適した（共）重合体を得られるという理由から、上記の中でも、再沈澱法による精製を行うと好ましい。このとき、再沈澱を行うために用いる貧溶媒としては、エタノールを用いると好ましい。

[0068] 精製後の重合体は、凍結乾燥、減圧乾燥、噴霧乾燥、または加熱乾燥等、任意の方法によって乾燥することもできるが、重合体の物性に与える影響が小さいという観点から、凍結乾燥または減圧乾燥が好ましい。

[0069] （2）コロイド溶液の塗布（被覆）工程

次に、上記の通り調製したコロイド溶液を、中空糸膜の外表面または内表面に塗布（被覆）する。具体的には、人工肺（例えば、後述する図1または図3のような構造のもの）を組み立てた後、上記工程（1）において調製したコロイド溶液を接触させる（または流通させる）ことによって、中空糸膜

の外表面または内表面（すなわち、血液接触部）を、抗血栓性高分子化合物で被覆する。また、中空糸膜に対するコロイド溶液の塗布は、人工肺の組立前に行ってもよい。

[0070] 本発明では、中空糸膜の外表面または内表面をコロイド溶液と接触させて（コロイド溶液を人工肺の血液流通側へ流通させて）、中空糸膜の外表面または内表面に抗血栓性高分子化合物の塗膜を形成する。ここで、コロイド溶液の中空糸膜の外表面または内表面への塗布量は特に制限されない。

[0071] 本発明に係る方法により製造される人工肺の好ましい一実施形態は、外部灌流型人工肺であって、中空糸膜の外表面に抗血栓性高分子化合物が被覆されてなる形態である。よって、本工程において、上記の構成を備えた人工肺を製造するため、コロイド溶液を中空糸膜の外表面に塗布すると好ましい。すなわち、本発明に係る製造方法は、前記中空糸膜が、酸素含有ガスが流れる前記内腔を形成する前記内表面と、血液と接触する前記外表面と、を有し、前記外表面に、前記コロイド溶液を塗布する方法であると好ましい。

[0072] また、抗血栓性高分子化合物の被覆方法は、特に制限されないが、充填、ディップコート（浸漬法）、噴霧、スピンコート、滴下、ブレードコート、刷毛塗り、ロールコート、エアーナイフコート、カーテンコート、ワイヤーバーコート、グラビアコート、混合溶液含浸スポンジコート等、従来公知の方法を適用することができる。なかでも、抗血栓性高分子化合物のコート量を多くするため、充填、ディップコート（浸漬法）が好ましい。

[0073] また、抗血栓性高分子化合物の塗膜の形成条件は、特に制限されない。例えば、コロイド溶液と中空糸膜との接触時間（コロイド溶液の人工肺の血液流通側への流通時間）は、コート量、塗膜の形成しやすさ、コートむらの低減効果などを考慮すると、1～5分が好ましく、1～3分がより好ましい。また、コロイド溶液と中空糸膜との接触温度（コロイド溶液の人工肺の血液流通側への流通温度）は、コート量、塗膜の形成しやすさ、コートむらの低減効果などを考慮すると、5～40℃が好ましく、15～30℃がより好ましい。なお、コロイド溶液と中空糸膜との接触時において、コロイド溶液は

静置することが好ましい。コロイド溶液を静置することにより、十分な量の抗血栓性高分子化合物を被覆できる。

[0074] 上記コロイド溶液との接触後に、塗膜を乾燥させることによって、本発明に係る抗血栓性高分子化合物による被覆（被膜）を中空糸膜の外表面または内表面に形成する。ここで、乾燥条件は、本発明に係る抗血栓性高分子化合物による被覆（被膜）が中空糸膜の外表面（さらには外面層）、または内表面（さらには内面層）に形成できる条件であれば特に制限されない。具体的には、乾燥温度は、5～50℃が好ましく、15～40℃がより好ましい。また、乾燥時間は、60～300分が好ましく、120～240分がより好ましい。または、好ましくは5～40℃、より好ましくは15～30℃のガスを中空糸膜に連続してまたは段階的に流通させることによって、塗膜を乾燥させてもよい。ここで、ガスの種類は、塗膜に何ら影響を及ぼさず、塗膜を乾燥できるものであれば特に制限されない。具体的には、空気、および窒素ガス、アルゴンガス等の不活性ガスなどが挙げられる。また、ガスの流通量は、塗膜を十分乾燥できる量であれば特に制限されないが、好ましく5～150Lであり、より好ましく30～100Lである。

[0075] （3）洗浄工程

本工程は、抗血栓性高分子化合物による被膜を洗浄する工程であり、任意で設けられる。本工程において抗血栓性高分子化合物による被膜を洗浄することで、当該被膜中に存在するカチオン性高分子を取り除くことができる。一方で、コロイド溶液に含まれるカチオン性高分子の生体適合性が高い場合には、本工程は設けなくともよい。

[0076] 洗浄方法は特に限定されないが、抗血栓性高分子化合物による被膜を洗浄溶媒に浸漬し抽出する方法、洗浄溶媒をかけ流す方法、またはこれらを組合せてもよい。このとき使用される洗浄溶媒は、抗血栓性高分子化合物による被膜を溶解させず、かつ、カチオン性高分子を含む不純物を除去することができるものであれば特に限定されないが、水または温水が好ましく用いられる。洗浄水の温度は特に制限されないが、好ましくは20℃～100℃であ

り、より好ましくは $25 \sim 80^{\circ}\text{C}$ である。また、洗浄時間（洗浄溶媒を被膜に接触させる時間）は特に制限されないが、好ましくは $1 \sim 10$ 分、より好ましくは $2 \sim 5$ 分である。上記条件によれば、カチオン性高分子を十分に除去することができる。

[0077] さらに、上記洗浄工程の後、乾燥工程を行ってもよい。乾燥方法は特に限定されず、従来公知の方法を用いることができる。

[0078] [人工肺]

本発明に係る人工肺の製造方法によれば、中空糸膜の外表面側または内表面側に、十分な量の抗血栓性高分子化合物を被覆することができる。具体的には、本発明の方法により製造される人工肺は、中空糸膜（膜面積）に対する抗血栓性高分子化合物のコート量が、 $20 \text{ mg} / \text{m}^2$ 以上であると好ましく、 $30 \text{ mg} / \text{m}^2$ 以上であるとより好ましい。かようなコート量であれば、抗血栓性に優れた人工肺が得られる。一方、コート量の上限は特に制限されないが、 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ 以下であると好ましい。かようなコート量であれば、抗血栓性高分子化合物の被膜が厚すぎることによるガス交換能の低下が抑制され、ガス交換能にも優れた人工肺が得られる。なお、上記コート量は、下記実施例に記載の方法によって測定される値を採用する。また、本明細書中、中空糸膜の「膜面積」とは、中空糸膜の外表面の面積または内表面の面積をいう。中空糸膜の外表面を抗血栓性高分子化合物で被覆する場合（すなわち、人工肺が血液外部灌流型中空糸膜人工肺である場合）には、「膜面積」は、中空糸膜の外表面の面積をいい、中空糸膜の外径、円周率、本数および有効長の積から算出される。一方、中空糸膜の内表面を抗血栓性高分子化合物で被覆する場合（すなわち、人工肺が血液内部灌流型中空糸膜人工肺である場合）には、「膜面積」とは、中空糸膜の内表面の面積をいい、中空糸膜の内径、円周率、本数および有効長の積から算出される。

[0079] また、本発明の方法により製造される人工肺は、上記の通り、抗血栓性高分子材料が十分な量で被覆されるため、中空糸膜の該表面側または内表面側の抗血栓性が向上する。したがって、当該人工肺を体外循環回路中に組み込

み、血液を循環させた際、当該循環血液の血小板数維持率が向上する。具体的には、30分間血液を循環させた後の血小板数維持率が、70%を超えると好ましく、80%以上であるとより好ましく、90%以上であると特に好ましい（上限：100%）。なお、上記血小板数維持率は、下記実施例に記載の方法によって測定される値を採用する。

[0080] 本発明に係る方法により製造される人工肺は、中空糸膜の外表面または内表面にコロイド溶液を塗布することにより、抗血栓性高分子化合物（高分子）が外表面または内表面を被覆する構成を有する。このとき、抗血栓性高分子化合物による被膜中に、コロイド溶液中に含まれるカチオン性高分子が残存することがある。このような場合、人工肺が、本発明に係る方法により製造されたことが判断される。このような被膜中のカチオン性高分子の存在の有無は、いかなる分析手段によっても確認されうる。例えば、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC：Size Exclusion Chromatography）、SECと多角度光散乱検出器とを組み合わせた方法（SEC-MALS）、元素分析などの方法によって確認することができる。また、抗血栓性高分子化合物による被膜中にカチオン性高分子が残留していない場合であっても、抗血栓性高分子化合物のコート量が、上記コート量の範囲である場合にも、本発明に係る方法により製造されたことが判断される。

[0081] 本発明の方法により製造される人工肺の詳細を、図面を参照しながら以下で説明する。

[0082] 図1は、本発明の製造方法により得られる中空糸膜外部血液灌流型人工肺の一実施形態の断面図である。図2は、本発明の製造方法により得られる中空糸膜外部血液灌流型人工肺に使用されているガス交換用多孔質中空糸膜の拡大断面図である。図3は、本発明の製造方法により得られる人工肺の他の実施形態の断面図である。

[0083] 図1において、人工肺1は、多数のガス交換用多孔質中空糸膜3をハウジング2内に収納し、中空糸膜3の外側面に血液が流れ、中空糸膜3の内部に酸素含有ガスが流れるタイプの人工肺である。そして、図2において、血液

接触部となる中空糸膜 3 の外面（外表面 3 a'、または外表面 3 a' および外面層 3 a）に抗血栓性高分子化合物 18 が被覆されている。抗血栓性高分子化合物 18 の被覆（被膜）は、中空糸膜 3 の外表面 3 a' に選択的に形成される。図 2 では、中空糸膜外部血液灌流型人工肺に使用される中空糸膜の外表面 3 a' に抗血栓性高分子化合物 18 の被覆（被膜）が形成された形態を示している。かような形態の中空糸膜は、外表面 3 a' 側に血液が接触し、内表面 3 c' 側に酸素含有ガスが流通される。なお、本発明では、上述したように、中空糸膜内部血液灌流型人工肺としてもよい。よって、中空糸膜は、上記形態とは逆の構成、すなわち、内表面 3 c' に抗血栓性高分子化合物 18 の被覆（被膜）が形成された形態としてもよい。

[0084] なお、「抗血栓性高分子化合物が中空糸膜の外面を被覆する」とは、抗血栓性高分子化合物の被覆（被膜）が中空糸膜の外表面（血液が流れる側の表面）、または外表面および外面層に形成されることを意図する。一方、「抗血栓性高分子化合物が中空糸膜の外表面を被覆する」とは、抗血栓性高分子化合物の被覆（被膜）が中空糸膜の外表面（血液が流れる側の表面）に形成されることを意図する。また、「抗血栓性高分子化合物が中空糸膜の外面層を被覆する」とは、抗血栓性高分子化合物が一部中空糸膜の外面層（細孔の外表面近傍）内に浸透して被覆（被膜）を形成することを意図する。なお、抗血栓性高分子化合物の被覆（被膜）は、中空糸膜の血液接触部（外表面）の少なくとも一部に形成されればよいが、抗血栓性生体適合性（血小板の粘着／付着の抑制・防止効果、および血小板の活性化の抑制・防止効果）などの観点から、中空糸膜の血液接触部（外表面）全体に形成されることが好ましい。すなわち、抗血栓性高分子化合物は、人工肺の血液接触部（外表面）全体を被覆することが好ましい。

[0085] 図 2 に係る実施形態において、抗血栓性高分子化合物は、中空糸膜 3 の内部層 3 b または内面層 3 c に存在してもよいが、中空糸膜 3 の内部層 3 b または内面層 3 c には実質的に存在していないことが好ましい。本明細書において、「抗血栓性高分子化合物が中空糸膜 3 の内部層 3 b または内面層 3 c

には実質的に存在していない」とは、中空糸膜の内面（酸素含有ガスが流れる側の表面）付近に、抗血栓性高分子化合物の浸透が観察されないことを意味する。本発明に係る人工肺の製造方法では、抗血栓性高分子のコロイド溶液を塗布することで被膜を形成するため、抗血栓性高分子化合物が中空糸膜 3 の内部層 3 b または内面層 3 c には実質的に存在していない形態とすることができる。

[0086] 本実施形態に係る中空糸膜型人工肺 1 は、血液流入口 6 と血液流出口 7 とを有するハウジング 2 と、ハウジング 2 内に収納された多数のガス交換用多孔質中空糸膜 3 からなる中空糸膜束と、中空糸膜束の両端部をハウジング 2 に液密に支持する一对の隔壁 4, 5 とを有し、隔壁 4, 5 とハウジング 2 の内面および中空糸膜 3 の外面間に形成された血液室 12 と、中空糸膜 3 の内部に形成されたガス室と、ガス室と連通するガス流入口 8 およびガス流出口 9 とを有するものである。

[0087] 具体的には、本実施形態の中空糸膜型人工肺 1 は、筒状ハウジング 2 と、筒状ハウジング 2 内に収納されたガス交換用中空糸膜 3 の集合体と、中空糸膜 3 の両端部をハウジング 2 に液密に保持する隔壁 4, 5 とを有し、筒状ハウジング 2 内は、第 1 の流体室である血液室 12 と第 2 の流体室であるガス室とに区画され、筒状ハウジング 2 には血液室 12 と連通する血液流入口 6 および血液流出口 7 が設けられている。

[0088] そして、筒状ハウジング 2 の端部である隔壁 4 の上方には中空糸膜 3 の内部空間であるガス室に連通する第 2 の流体流入口であるガス流入口 8 を有するキャップ状のガス流入側ヘッダー 10 が取り付けられている。よって、隔壁 4 の外面とガス流入側ヘッダー 10 の内面により、ガス流入室 13 が形成されている。このガス流入室 13 は、中空糸膜 3 の内部空間により形成されるガス室と連通している。

[0089] 同様に、隔壁 5 の下方に設けられ中空糸膜 3 の内部空間に連通する第 2 の流体流出口であるガス流出口 9 を有するキャップ状のガス流出側ヘッダー 11 が取り付けられている。よって、隔壁 5 の外面とガス流出側ヘッダー 11

の内面により、ガス流出室 14 が形成されている。

[0090] 中空糸膜 3 は、疎水性高分子材料からなる多孔質膜であり、公知の人工肺に使用される中空糸膜と同様のものが使用され、特に制限されない。このように中空糸膜（特に中空糸膜の内面）が疎水性高分子材料からなることにより、血漿成分の漏出を抑制することができる。

[0091] ここで、中空糸膜の内径は、特に制限されないが、好ましくは $50 \sim 300 \mu\text{m}$ である。中空糸膜の外径は、特に制限されないが、好ましくは $100 \sim 400 \mu\text{m}$ である。中空糸膜の肉厚（膜厚）は、好ましくは $20 \mu\text{m} \sim 100 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $25 \sim 80 \mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $25 \sim 70 \mu\text{m}$ 、特に好ましくは $25 \sim 60 \mu\text{m}$ である。なお、本明細書において、「中空糸膜の肉厚（膜厚）」とは、中空糸膜の内表面と外表面との間の肉厚を意図し、式： $[(\text{中空糸膜の外径}) - (\text{中空糸膜の内径})] / 2$ で算出される。ここで、中空糸膜の肉厚の下限を上記のようにすることによって、中空糸膜の強度を十分確保できる。また、製造上の手間やコストの点でも満足でき、大量生産の観点からも好ましい。また、中空糸膜の空孔率は、好ましくは $5 \sim 90$ 体積%、より好ましくは $10 \sim 80$ 体積%、特に好ましくは $30 \sim 60$ 体積% である。中空糸膜の細孔径（すなわち、中空糸の開口部の孔径）は、好ましくは $10 \text{ nm} \sim 5 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $50 \text{ nm} \sim 1 \mu\text{m}$ 、特に好ましくは $50 \text{ nm} \sim 100 \text{ nm}$ である。

[0092] なお、本明細書中、「中空糸膜の開口部の直径」とは、抗血栓性高分子化合物によって被覆される側（本実施形態では、外表面側）の開口部（本明細書中、単に「細孔」とも称することがある）の平均直径を指す。また、開口部の平均直径（本明細書中、単に「孔径」または「細孔径」とも称することがある）は、以下に記載の方法によって測定される。

[0093] まず、走査型電子顕微鏡（SEM）で中空糸膜について、抗血栓性高分子化合物によって被覆される側（本実施形態では、外表面）を撮影する。次に、得られた SEM 像について画像処理を行い、孔部分（開口部）を白く、それ以外を黒く反転させ、白い部分のピクセル数を測定する。なお、二値化の

境界レベルは、最も白い部分と最も黒い部分の差の中間の値とする。

[0094] 続いて、白く表示された孔（開口部）のピクセル数を測定する。このようにして求めた各孔のピクセル数およびSEM像の解像度（ $\mu\text{m}/\text{ピクセル}$ ）に基づいて孔面積を算出する。得られた孔面積から、孔を円形とみなして各孔の直径を算出し、無作為に、統計学的に有意な数、例えば、500個の孔の直径を抽出し、その算術平均を「中空糸の開口部の直径」とする。

[0095] また、多孔質膜に使用される材質としては、公知の人工肺に使用される中空糸膜と同様の材料が使用できる。具体的には、ポリプロピレン、ポリエチレン等のポリオレフィン樹脂、ポリスルホン、ポリアクリロニトリル、ポリテトラフルオロエチレン、セルロースアセテート等の疎水性高分子材料などが挙げられる。これらのうち、ポリオレフィン樹脂が好ましく使用され、ポリプロピレンがより好ましい。中空糸膜の製造方法は、特に制限されず、公知の中空糸膜の製造方法が同様にしてあるいは適宜修飾して適用できる。例えば、中空糸膜は、延伸法または固液相分離法により壁に微細孔が形成されてなることが好ましい。

[0096] 筒状ハウジング2を構成する材料もまた、公知の人工肺のハウジングに使用されるのと同様の材料が使用できる。具体的には、ポリカーボネート、アクリル・スチレン共重合体、アクリル・ブチレン・スチレン共重合体などの疎水性合成樹脂が挙げられる。ハウジング2の形状は、特に制限されないが、例えば円筒状であり、透明体であることが好ましい。透明体で形成することにより、内部の確認を容易に行うことができる。

[0097] 本実施形態における中空糸膜の収納量は、特に制限されず、公知の人工肺と同様の量が適用できる。例えば、ハウジング2内に、その軸方向に向けて並列に約5,000～100,000本の多孔質中空糸膜3が収納されている。さらに、中空糸膜3は、ハウジング2の両端に中空糸膜3の両端がそれぞれ開口した状態で隔壁4,5により液密状態に固定されている。隔壁4,5は、ポリウレタン、シリコーンゴムなどのポッティング剤で形成される。ハウジング2内の上記隔壁4,5ではさまれた部分は、中空糸膜3の内部側

のガス室と中空糸膜 3 の外側の血液室 1 2 とに仕切られている。

[0098] 本実施形態では、ガス流入口 8 を有するガス流入側ヘッダー 1 0 およびガス流出口 9 を有するガス流出側ヘッダー 1 1 が、ハウジング 2 に液密に取り付けられている。これらヘッダーも、いずれの材料で形成されてもよいが、例えば、上述のハウジングに用いられる疎水性合成樹脂により形成されうる。ヘッダーはいずれの方法によって取り付けられてもよいが、例えば、ヘッダーは、超音波、高周波、誘導加熱などを用いた融着、接着剤を用いた接着または機械的に嵌合させることによって、ハウジング 2 に取り付けられる。また、締め付けリング（図示しない）を用いて行ってもよい。中空糸膜型人工肺 1 の血液接触部（ハウジング 2 の内面、中空糸膜 3 の外面）は、全て疎水性材料により形成されることが好ましい。

[0099] 図 2 に示されるように、この中空糸膜型人工肺 1 の少なくとも血液接触部となる中空糸膜 3 の外表面 3 a'（さらには場合によっては外面層 3 a；以下、同様）には、抗血栓性高分子化合物 1 8 が被覆されている。上述したように、中空糸膜の内部層 3 b または内面層 3 c には、この抗血栓性高分子化合物が実質的に存在していないことが好ましい。抗血栓性高分子化合物が実質的に存在していないため、中空糸膜の内部層 3 b または内面層 3 c が膜の基材自身を持つ疎水性の特性がそのまま保持され、血漿成分の漏出（リーク）を有効に防止できる。特に、中空糸膜の内部層 3 b および内面層 3 c 双方に抗血栓性高分子化合物が実質的に存在していないことが好ましい。また、中空糸膜 3 は、中央にガス室を形成する通路（内腔）3 d を備えている。加えて、中空糸膜 3 は、その外表面 3 a' と内表面 3 c' を連通する開口部 3 e を有している。かような構成を有する中空糸膜は、抗血栓性高分子化合物 1 8 によって被覆された外表面 3 a' 側に血液が接触し、一方、内表面 3 c' 側に酸素含有ガスが流通される形態で使用される。本発明における好ましい一実施形態は、中空糸膜 3 が、酸素含有ガスが流れる内腔を形成する内表面 3 c' と、血液と接触する外表面 3 a' と、を有し、外表面 3 a' が、本発明に係る抗血栓性高分子化合物を含む被膜で被覆される形態（すなわち、

外部灌流型)である。

[0100] 本実施形態では、抗血栓性高分子化合物の被覆（被膜）は、中空糸膜の外表面（外部灌流型）に選択的に形成される。このため、血液（特に血漿成分）が中空糸膜の細孔内部に浸透しにくい、または浸透しない。ゆえに、中空糸膜からの血液（特に血漿成分）の漏出を有効に抑制・防止できる。特に抗血栓性高分子化合物が中空糸膜の内部層 3 b および中空糸膜の内面層 3 c に実質的に存在しない場合には、中空糸膜の内部層 3 b および中空糸膜の内面層 3 c は、素材の疎水性状態を維持しているため、血液（特に血漿成分）の漏出（リーク）をさらに有効に抑制・防止できる。したがって、本発明の方法により得られる人工肺は、高いガス交換能を長期間にわたって維持できる。

[0101] また、本発明によれば、コロイド溶液を用いることにより、中空糸膜の外表面または内表面に、抗血栓性高分子化合物の被覆（被膜）を均一に形成できる。このため、中空糸膜の血液接触部での血小板の粘着／付着および活性化が少ない。また、被覆が中空糸膜から剥離することも抑制・防止できる。

[0102] 本実施形態に係る抗血栓性高分子化合物の被覆は、人工肺の中空糸膜の外表面に必須に形成されるが、外表面に加えて、他の構成部材（例えば、血液接触部全体）に形成されてもよい。当該構成をとることにより、人工肺の血液接触部全体において、血小板の粘着／付着および活性化をさらにより有効に抑制・防止できる。また、血液接触面の接触角が低くなるので、プライミング作業が容易となる。なお、この場合には、本発明に係る抗血栓性高分子化合物の被覆は血液が接触する他の構成部材に形成されることが好ましいが、血液接触部以外の中空糸膜もしくは中空糸膜の他の部分（例えば、隔壁中に埋没する部分）には、抗血栓性高分子化合物が被覆されていなくてもよい。このような部分は、血液と接触しないので、抗血栓性高分子化合物を被覆しなくても特に問題とならない。

[0103] また、本発明の方法により得られる人工肺は、図 3 に示すようなタイプのものであってもよい。図 3 は、本発明の方法により得られる人工肺の他の実

施形態を示す断面図である。また、図4は、図3のA-A線断面図である。

[0104] 図3において、人工肺（中空糸膜外部血液灌流型人工肺）20は、側面に血液流通用開口32を有する内側筒状部材31と、内側筒状部材31の外面に巻き付けられた多数のガス交換用多孔質中空糸膜3からなる筒状中空糸膜束22と、筒状中空糸膜束22を内側筒状部材31とともに収納するハウジング23と、中空糸膜3の両端を開口した状態で、筒状中空糸膜束22の両端部をハウジングに固定する隔壁25、26と、ハウジング23内に形成された血液室17と連通する血液流入口28および血液流出口29a、29bと、中空糸膜3の内部と連通するガス流入口24およびガス流出口27とを有するものである。

[0105] 本実施形態の人工肺20は、図3および図4に示されるように、ハウジング23は、内側筒状部材31を収納する外側筒状部材33を備え、筒状中空糸膜束22は内側筒状部材31と外側筒状部材33間に収納されており、さらに、ハウジング23は、内側筒状部材内と連通する血液流入口または血液流出口の一方と、外側筒状部材内部と連通する血液流入口または血液流出口の他方とを備えている。

[0106] 具体的には、本実施形態の人工肺20では、ハウジング23は、外側筒状部材33、内側筒状部材31内に収納され、先端が内側筒状部材31内で開口する内筒体35を備える。内筒体35の一端（下端）には、血液流入口28が形成されており、外側筒状部材33の側面には、外方に延びる2つの血液流出口29a、29bが形成されている。なお、血液流出口は、一つであってもまたは複数であってもよい。

[0107] そして、筒状中空糸膜束22は、内側筒状部材31の外面に巻き付けられている。つまり、内側筒状部材31が筒状中空糸膜束22のコアとなっている。内側筒状部材31の内部に収納された内筒体35は、先端部が第1の隔壁25付近にて開口している。また、内側筒状部材31より、突出する下端部に血液流入口28が形成されている。

[0108] そして、内筒体35、中空糸膜束22が外面に巻き付けられた内側筒状部

材 3 1、さらに、外側筒状部材 3 3 は、それぞれがほぼ同心的に配置されている。そして、中空糸膜束 2 2 が外面に巻き付けられた内側筒状部材 3 1 の一端（上端）および外側筒状部材 3 3 の一端（上端）は、第 1 の隔壁 2 5 により、両者の同心的位置関係が維持されるとともに、内側筒状部材内部および外側筒状部材 3 3 と中空糸膜の外面との間により形成される空間が外部と連通しない液密状態となっている。

[0109] また、内筒体 3 5 の血液流入口 2 8 より若干上方となる部分、中空糸膜束 2 2 が外面に巻き付けられた内側筒状部材 3 1 の他端（下端）および外側筒状部材 3 3 の他端（下端）は、第 2 の隔壁 2 6 により、両者の同心的位置関係が維持されるとともに、内筒体 3 5 と内側筒状部材 3 1 との間に形成される空間および外側筒状部材 3 3 と中空糸膜の外面との間により形成される空間が外部と連通しない液密状態となっている。また、隔壁 2 5、2 6 は、ポリウレタン、シリコンゴムなどのポッティング剤で形成される。

[0110] よって、本実施形態の人工肺 2 0 では、内筒体 3 5 の内部により形成される血液流入部 1 7 a、内筒体 3 5 と内側筒状部材 3 1 との間に形成される実質的に筒状空間となっている第 1 の血液室 1 7 b、中空糸膜束 2 2 と外側筒状部材 3 3 との間に形成される実質的に筒状空間となっている第 2 の血液室 1 7 c を備え、これらにより血液室 1 7 が形成されている。

[0111] そして、血液流入口 2 8 から流入した血液は、血液流入部 1 7 a 内に流入し、内筒体 3 5（血液流入部 1 7 a）内を上昇し、内筒体 3 5 の上端 3 5 a（開口端）より流出し、第 1 の血液室 1 7 b 内に流入し、内側筒状部材 3 1 に形成された開口 3 2 を通過して、中空糸膜に接触し、ガス交換がなされた後、第 2 の血液室 1 7 c に流入し、血液流出口 2 9 a、2 9 b より流出する。

[0112] また、外側筒状部材 3 3 の一端には、ガス流入口 2 4 を備えるガス流入用部材 4 1 が固定されており、同様に、外側筒状部材 3 3 の他端には、ガス流出口 2 7 を有するガス流出用部材 4 2 が固定されている。なお、内筒体 3 5 の血液流入口 2 8 は、このガス流出用部材 4 2 を貫通して外部に突出してい

る。

[0113] 外側筒状部材 33 としては、特に制限されないが、円筒体、多角筒、断面が楕円状のものなどが使用できる。好ましくは円筒体である。また、外側筒状部材の内径は、特に制限されず、公知の人工肺に使用される外側筒状部材の内径と同様でありうるが、32～164 mm 程度が好適である。また、外側筒状部材の有効長（全長のうち隔壁に埋もれていない部分の長さ）もまた、特に制限されず、公知の人工肺に使用される外側筒状部材の有効長と同様でありうるが、10～730 mm 程度が好適である。

[0114] また、内側筒状部材 31 の形状は、特に制限されないが、例えば、円筒体、多角筒、断面が楕円状のものなどが使用できる。好ましくは円筒体である。また、内側筒状部材の外径は、特に制限されず、公知の人工肺に使用される内側筒状部材の外径と同様でありうるが、20～100 mm 程度が好適である。また、内側筒状部材の有効長（全長のうち隔壁に埋もれていない部分の長さ）もまた、特に制限されず、公知の人工肺に使用される内側筒状部材の有効長と同様でありうるが、10～730 mm 程度が好適である。

[0115] 内側筒状部材 31 は、側面に多数の血液流通用開口 32 を備えている。開口 32 の大きさは、筒状部材の必要強度を保持する限り、総面積が大きいことが好ましい。このような条件を満足するものとしては、例えば、正面図である図 5、図 5 の中央縦断面図である図 6、さらに図 5 の B-B 線断面図である図 7 に示されるように、開口 32 を筒状部材の外周面に等角度間隔で複数（例えば、4～24 個、図では、長手方向に 8 個）設けた環状配置開口を、筒状部材の軸方向に等間隔で複数組（図では、8 組／周）設けたものが好適である。さらに、開口形状は、丸、多角形、楕円形などでもよいが、図 5 に示すような、長円形状のものが好適である。

[0116] また、内筒体 35 の形状は、特に制限されないが、例えば、円筒体、多角筒、断面が楕円状のものなどが使用できる。好ましくは円筒体である。また、内筒体 35 の先端開口と第 1 の隔壁 25 との距離は、特に制限されず、公知の人工肺に使用されるのと同様の距離が適用できるが、20～50 mm 程

度が好適である。また、内筒体 35 の内径もまた、特に制限されず、公知の人工肺に使用される内筒体の内径と同様でありうるが、10～30 mm 程度が好適である。

[0117] 筒状中空糸膜束 22 の厚さは、特に制限されず、公知の人工肺に使用される筒状中空糸膜束の厚さと同様でありうるが、5～35 mm が好ましく、特に 10 mm～28 mm であることが好ましい。また、筒状中空糸膜束 22 の外側面と内側面間により形成される筒状空間に対する中空糸膜の充填率もまた、特に制限されず、公知の人工肺における充填率が同様にして適用できるが、40～85 % が好ましく、特に 45～80 % が好ましい。また、中空糸膜束 22 の外径は、公知の人工肺に使用される中空糸膜束の外径と同様でありうるが、30～170 mm が好ましく、特に、70～130 mm が好ましい。ガス交換膜としては、上述したものが使用される。

[0118] そして、中空糸膜束 22 は、内側筒状部材 31 に中空糸膜を巻き付けること、具体的には、内側筒状部材 31 をコアとして、中空糸膜ボビンを形成させ、形成された中空糸膜ボビンの両端を、隔壁による固定の後、コアである内側筒状部材 31 とともに中空糸膜ボビンの両端を切断することにより、形成することができる。なお、この切断により、中空糸膜は、隔壁の外面上において開口する。なお、中空糸膜の形成方法は、上記方法に限定されるものではなく、他の公知の中空糸膜の形成方法を同様にしてあるいは適宜修飾して使用してもよい。

[0119] 特に、中空糸膜は、1 本あるいは複数本同時に、実質的に平行でかつ隣り合う中空糸膜が実質的に一定の間隔となるように内側筒状部材 31 に巻きつけられることが好ましい。これにより、血液の偏流をより有効に抑制できる。また、中空糸膜は、隣り合う中空糸膜との距離が、以下に制限されないが、中空糸膜の外径の $1/10 \sim 1/1$ となっていることが好ましい。さらに、中空糸膜は、隣り合う中空糸膜との距離が、30～200 μm であると好ましい。

[0120] さらに、中空糸膜束 22 は、中空糸膜が、1 本あるいは複数本（好ましく

は、2～16本)同時に、かつ隣り合うすべての中空糸膜が実質的に一定の間隔となるように内側筒状部材31に巻きつけられることによって、形成されたものであるとともに、中空糸膜を内側筒状部材上に巻き付ける際に、内側筒状部材31を回転させるための回転体と中空糸膜を編み込むためのワインダーとが、下記式(1)の条件で動くことによって内側筒状部材31に巻きつけられることにより形成されたものであることが好ましい。

[0121] [数1]

$$\begin{aligned} & \text{式(1):} \\ & \text{トラバース}[\text{mm}/\text{lot}] \cdot n (\text{整数}) \\ & = \text{トラバース振り幅} \cdot 2 \pm (\text{ファイバー外径} + \text{間隔}) \cdot \text{巻き着け本数} \end{aligned}$$

[0122] 上記条件とすることによって、血液偏流の形成をより少ないものとすることができる。このときの巻取り用回転体の回転数とワインダー往復数の関係であるnは、特に制限されないが、通常、1～5であり、好ましくは2～4である。

[0123] なお、上記他の実施形態に係る人工肺では、血液が筒状中空糸膜束22の内側より流入し、中空糸膜束22を通過した血液が中空糸膜束22の外側に流れた後、人工肺20より流出するタイプのものとなっているが、これに限られるものではない。上記他の実施形態とは逆に、血液が筒状中空糸膜束22の外側より流入し、中空糸膜束22を通過した血液が中空糸膜束22の内側に流れた後、人工肺20より流出するタイプのものであってもよい。

[0124] また、中空糸膜型人工肺20においても、図2に示すように、この中空糸膜型人工肺1の少なくとも中空糸膜3の外表面3a' (さらには外面層3a)に、本発明に係る抗血栓性高分子化合物18が被覆されていると好ましい。ここで、抗血栓性高分子化合物は、中空糸膜3の内部層3bまたは内面層3cに存在してもよいが、内部層3bまたは中空糸膜の内面層3cには実質的に存在していないことが好ましい。また、中空糸膜3は、中央にガス室を形成する通路(内腔)3dを備えている。加えて、中空糸膜3は、その外表面3a'と内表面3c'を連通する開口部3eを有している。ここで、中空糸膜の好ましい形態(内径、外径、肉厚、空孔率、細孔の孔径など)は、特

に制限されないが、上記図 1 において記載したものと同様の形態が採用できる。

[0125] 本実施形態に係る人工肺 20 では、中空糸膜 3 は互いに接触するとともに何重にも積み重ねられたいわゆるボビン状となっている。本実施形態では、抗血栓性高分子化合物による被覆は、均一に中空糸膜の外表面 3 a' に選択的に形成される。このような構成とすることにより、中空糸膜の内面層 3 c への血液（特に血漿成分）の漏出も抑制・防止できる。すなわち、血液接触部である中空糸膜 3 の外表面 3 a'（さらには外面層 3 a）が選択的に抗血栓性高分子化合物により被覆されていることにより、血液（特に血漿成分）の漏出（リーク）を有効に抑制・防止できる。特に本発明に係る抗血栓性高分子化合物が中空糸膜 3 の内部層 3 b および内面層 3 c に実質的に存在しない場合には、中空糸膜の内部層 3 b および内面層 3 c は、素材の疎水性状態を維持しているため、血液（特に血漿成分）の漏出（リーク）をさらに有効に抑制・防止できる。なお、本実施形態では、血液流路が複雑でかつ狭い部分を多く備え、ガス交換能には優れるが、血小板の粘着／付着および活性化の点においては、ボビンタイプでない外部血液灌流型の人工肺より劣る場合がある。しかしながら、上述したように、抗血栓性高分子化合物の被覆が均一であるため、中空糸膜の血液接触部での血小板の粘着／付着および活性化が少ない。また、被覆（特にコートむら部分）が中空糸膜から剥離することも抑制・防止できる。

[0126] また、抗血栓性高分子化合物の被覆は、人工肺の中空糸膜の外表面に必須に形成されるが、外表面に加えて、他の構成部材（例えば、血液接触部全体）に形成されてもよい。当該構成をとることにより、人工肺の血液接触部全体において、血小板の粘着／付着および活性化をさらにより有効に抑制・防止できる。また、血液接触面の接触角が低くなるので、プライミング作業が容易となる。なお、この場合には、抗血栓性高分子化合物の被覆は血液が接触する他の構成部材に形成されることは好ましいが、血液接触部以外の中空糸膜もしくは中空糸膜の他の部分（例えば、隔壁中に埋没する部分、中空糸

相互の接触部)には、抗血栓性高分子化合物が被覆されていなくてもよい。このような部分は、血液と接触しないので、抗血栓性高分子化合物を被覆しなくても特に問題とならない。

実施例

[0127] 本発明の効果を、以下の実施例および比較例を用いて説明する。ただし、本発明の技術的範囲が以下の実施例のみに制限されるわけではない。なお、下記実施例において、特記しない限り、操作は室温(25℃)で行われた。また、特記しない限り、「%」および「部」は、それぞれ、「質量%」および「質量部」を意味する。

[0128] [抗血栓性高分子化合物の合成]

製造例1：重量平均分子量42万のPMEAの合成

2-メトキシエチルアクリレート(MEA)80g(0.61mol)をメタノール115gに溶解し、四ツ口フラスコに入れ、50℃でN₂バブリングを1時間行い、モノマー溶液を調製した。別途、2,2'-アゾビス(4-メトキシ-2,4-ジメチルバレロニトリル)(V-70、和光純薬工業(株)製)0.08gをメタノール5gに溶解して、重合開始剤溶液を調製した。次に、この重合開始剤溶液をモノマー溶液に添加し、50℃で5時間重合反応を行った。所定時間重合後、重合溶液をエタノールに滴下し、析出した重合体(PMEA)を回収した。なお、回収した重合体の重量平均分子量を測定したところ、420,000であった。

[0129] [コート液の調製]

実施例1-1：硫酸プロタミン濃度0.005質量%のコート液

上記製造例1で合成したPMEA(重量平均分子量=42万)1.2gを、20gのメタノールに溶解した。別の容器に蒸留水380gを添加し、スターラーで攪拌しながら、上記PMEAのメタノール溶液を20g/minの添加速度で添加した。その後、25℃で10分間攪拌し、白濁したコート液を得た。コート液は、PMEAのコロイドが分散されたコロイド液であった。このコロイド液中へ、硫酸プロタミン水溶液(10mg/mlの水溶液

；硫酸プロタミンの分子量＝約 5,000) を 2.2 ml 添加し、コート液 (1) を得た。このとき、コート液 (1) の溶媒は、水：メタノールの混合比＝17：1 (質量比) であり、PMEA の濃度 0.3 質量% である。

[0130] 実施例 1-2：硫酸プロタミン濃度 0.027 質量% のコート液

上記実施例 1-1 において、用いた硫酸プロタミンの量を変更し、硫酸プロタミン水溶液 (10 mg/ml の水溶液) を 11 ml 添加したことを除いては、実施例 1-1 と同様にしてコート液 (2) を得た。上記コート液 (2) も、コート液 (1) と同様、コロイドを含む溶液であった。このとき、コート液 (2) の溶媒は、水：メタノールの混合比＝12：1 (質量比) であり、PMEA の濃度 0.3 質量% である。

[0131] 比較例 1-1：硫酸プロタミン未添加

上記実施例 1-1 において、硫酸プロタミン水溶液を添加しなかったことを除いては、実施例 1-1 と同様にしてコート液 (3) を得た。上記コート液 (3) も、コート液 (1) と同様、コロイドを含む溶液であった。

[0132] [人工肺の作製]

実施例 2-1

内径が $195\ \mu\text{m}$ 、外径が $295\ \mu\text{m}$ 、肉厚が $50\ \mu\text{m}$ 、空孔率が約 35 体積%、外表面の孔径 (すなわち、開口部の平均直径) が $80\ \text{nm}$ の多孔質ポリプロピレン製のガス交換用多孔質中空糸膜が巻きつけられた、膜面積 (中空糸膜の外表面積) が $0.5\ \text{m}^2$ である血液外部灌流型中空糸膜人工肺 (a) を作製した。

[0133] 上記実施例 1-1 において調製したコート液 (1) を、この人工肺 (a) の血液流路に充填し、 25°C で 120 秒間静置した後、コート液を除去して、 $80\ \text{L}$ の流量の空気を流して、中空糸膜を乾燥して、被覆が外表面に形成された中空糸膜を有する血液外部灌流型中空糸膜人工肺 (1) を製造した。なお、このようにして得られた血液外部灌流型中空糸膜人工肺 (1) を人工肺 (1) とも称する。

[0134] 実施例 2-2

上記実施例 2-1 において、用いたコート液を、上記実施例 1-2 で調製したコート液 (2) に変更したこと以外は、上記実施例 2-1 と同様にして血液外部灌流型中空糸膜人工肺 (2) を製造した。なお、このようにして得られた血液外部灌流型中空糸膜人工肺 (2) を人工肺 (2) とも称する。

[0135] 比較例 2-1

上記実施例 2-1 において、用いたコート液を、上記比較例 1-1 で調製したコート液 (3) に変更したこと以外は、上記実施例 2-1 と同様にして血液外部灌流型中空糸膜人工肺 (3) を製造した。なお、このようにして得られた血液外部灌流型中空糸膜人工肺 (3) を人工肺 (3) とも称する。

[0136] [実験 1. コート量の定量]

上記実施例 2-1 ~ 2-2 の人工肺 (1) ~ (2) および比較例 2-1 の人工肺 (3) について、下記方法によって、PMEA のコート量を測定した。

[0137] 人工肺 (1) ~ (3) をそれぞれ解体し、人工肺膜を取り出した。そのうち 3 g の人工肺膜をスクリーキャップ付きガラス管に充填し、アセトンを 25 ml 添加し、120 分間攪拌することにより、各人工肺膜にコートされた PMEA を抽出した。アセトン抽出液を別のスクリーキャップ付きガラス管に全量移した。ヒートブロックを用いて、アセトンを蒸発させた。蒸発乾固物が入ったガラス管にテトラヒドロフランを 10 ml 添加し、蒸発乾固物を溶解した。1 mg/ml の PMEA を含有する THF 溶液 (標準液) について GPC を用いて分析し、PMEA に相当するピークの面積を算出した。続いて蒸発乾固物 THF 溶解液 (試験液) について GPC を用いて分析し、同様に PMEA に相当するピークの面積を算出した。その後、下記の式 1 を用いて試験液中の PMEA 量を、式 2 を用いて人工肺膜 1 m² (中空糸膜の外表面の面積 1 m²) あたりの PMEA コート量をそれぞれ算出した。結果を以下の表 1 に示す。

[0138]

[数2]

(式1)

$$\text{試験液中のPMEA量 (mg)} = (\text{試験液のピーク面積} \div \text{標準液のピーク面積}) \times 10$$

(式2)

$$\text{人工肺膜のPMEAコート量 (mg/m}^2\text{)}$$

$$= \text{試験液中のPMEA量} \div (\text{抽出に供した人工肺膜重量} \times \text{人工肺膜1gあたりの膜面積})$$

[0139] [表1]

[表1]

	コート液中の硫酸プロタミン濃度 (質量%)	人工肺膜のPMEAコート量 (mg/m ²)
実施例2-1	0.005	36.4
実施例2-2	0.027	51.3
比較例2-1	0	8.3

[0140] 上記表1の結果から、本発明に係る方法により製造された人工肺(1)および(2)は、PMEAのコート量が飛躍的に増大することが確認された。

[0141] [実験2. 抗血栓性試験]

上記実施例2-1および比較例2-1で得られた人工肺(1)および人工肺(3)について、下記方法に従って、抗血栓性を評価した。

[0142] 各人工肺を体外循環回路中に組み込み、ヘパリンを添加したブタ新鮮血90mlおよび生理食塩水110mlで充填した。循環血液中のヘパリン濃度は、0.5u/mlとした。循環血液を、室温(25℃)、500ml/minで循環させた。循環開始直後に硫酸プロタミン(100mg/10ml)を生理食塩水で100倍希釈した溶液0.7mlを循環血液中に注入した。30分後に、それぞれの血液循環回路から血液をサンプリングし、血小板数を測定、循環開始前の血小板数に対する割合を計算し、血小板数維持率を求めた。血液中の血小板数維持率が高いほど、抗血栓性が高いことを意味する。結果を以下の表2に示す。

[0143] [表2]

[表2]

	コート液中の硫酸プロタミン濃度 (質量%)	30分循環後の 血小板数維持率(%)
実施例2-1	0.005	96
比較例2-1	0	70

[0144] 上記表2の結果から、本発明に係る方法により製造された人工肺(1)は

、コート液中に水溶性のカチオン性高分子を含有しないコート液を用いた人工肺（３）に比して、抗血栓性が有意に向上していることが分かる。

[0145] 本出願は、２０１７年３月１４日に出願された日本特許出願番号第２０１７－０４８２４１号に基づいており、その開示内容は参照され、全体として組み入れられている。

請求の範囲

【請求項1】 外表面と、内腔を形成する内表面と、前記外表面と前記内表面とを連通する開口部と、を備えた複数のガス交換用多孔質中空糸膜を有する人工肺の製造方法であって、

抗血栓性高分子化合物のコロイドと、水溶性のカチオン性高分子と、を含む溶液を、前記外表面および前記内表面のいずれか一方に塗布することを含む、人工肺の製造方法。

【請求項2】 前記中空糸膜が、酸素含有ガスが流れる前記内腔を形成する前記内表面と、血液と接触する前記外表面と、を有し、

前記外表面に、前記溶液を塗布する、請求項1に記載の人工肺の製造方法。

【請求項3】 前記水溶性のカチオン性高分子は、硫酸プロタミン、プロタミン、ポリエチレンジイミン、ポリアリルアミン、ポリーレーリジン、アルブミンおよびゼラチンからなる群から選択される、請求項1または2に記載の人工肺の製造方法。

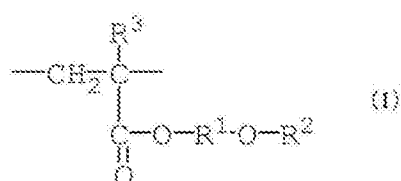
【請求項4】 前記溶液が、前記水溶性のカチオン性高分子を0.001質量%以上含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の人工肺の製造方法。

【請求項5】 前記溶液が、前記抗血栓性高分子化合物を0.01質量%以上含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の人工肺の製造方法。

【請求項6】 前記溶液が、前記抗血栓性高分子化合物と、前記水溶性のカチオン性高分子とを、1:0.01～0.10の質量比で含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の人工肺の製造方法。

【請求項7】 前記抗血栓性高分子化合物は、下記式（I）：

【化1】



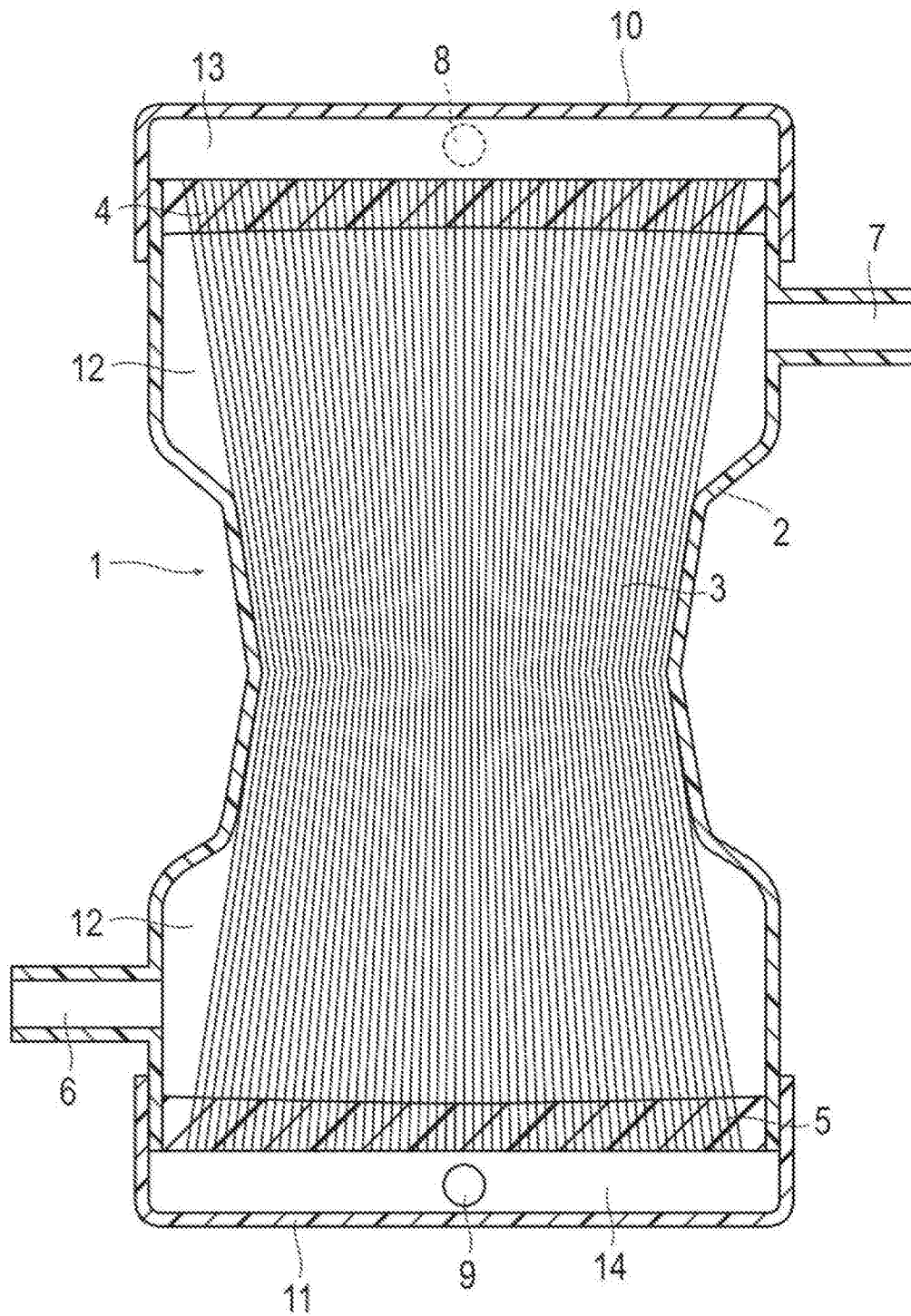
ただし、 R^3 は、水素原子またはメチル基を表わし、 R^1 は、炭素数

1～4のアルキレン基を表わし、 R^2 は、炭素数1～4のアルキル基を表わす、

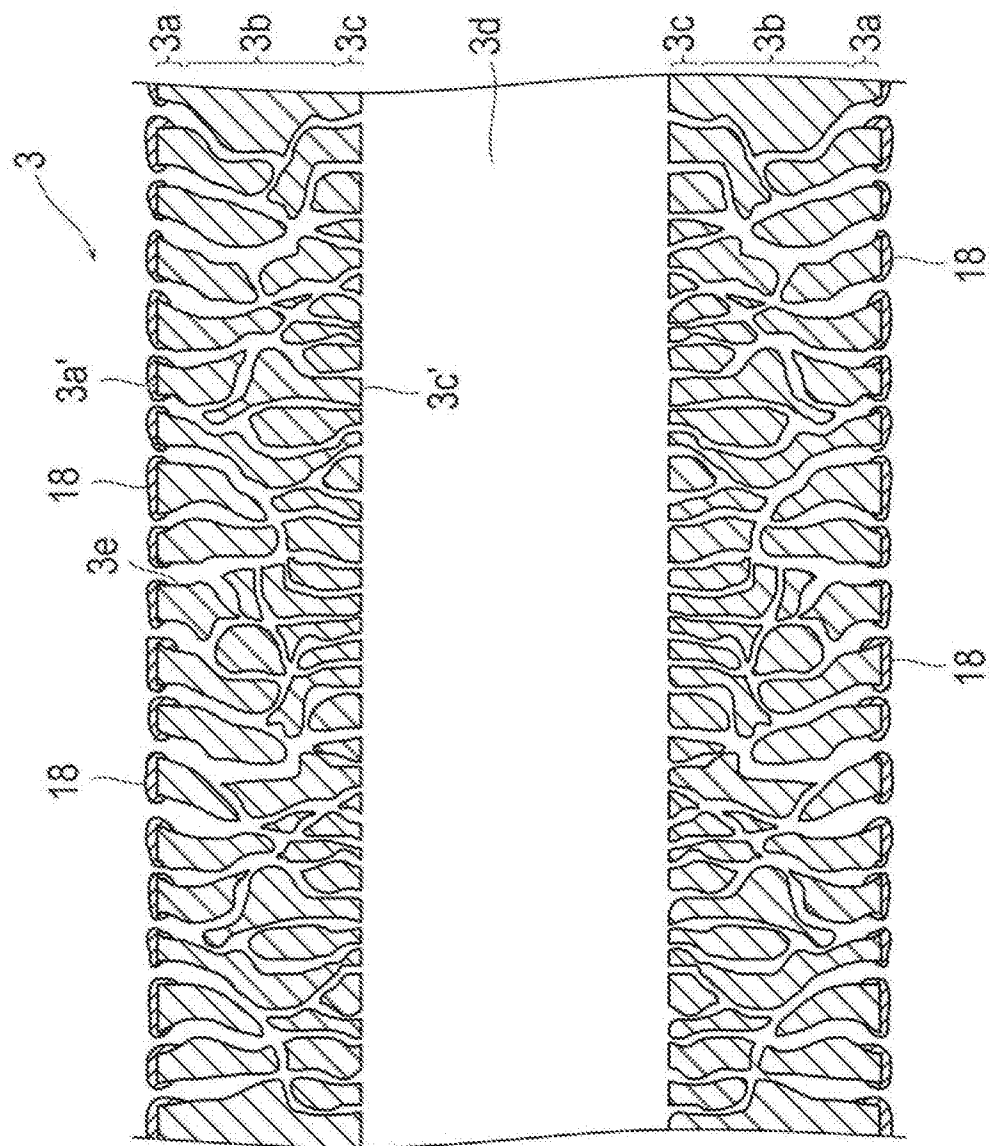
で示されるアルコキシアルキル（メタ）アクリレート由来の構成単位を有する、請求項1～6のいずれか1項に記載の人工肺の製造方法。

[請求項8] 前記抗血栓性高分子化合物の重量平均分子量は、200,000を超えて800,000未満である、請求項1～7のいずれか1項に記載の人工肺の製造方法。

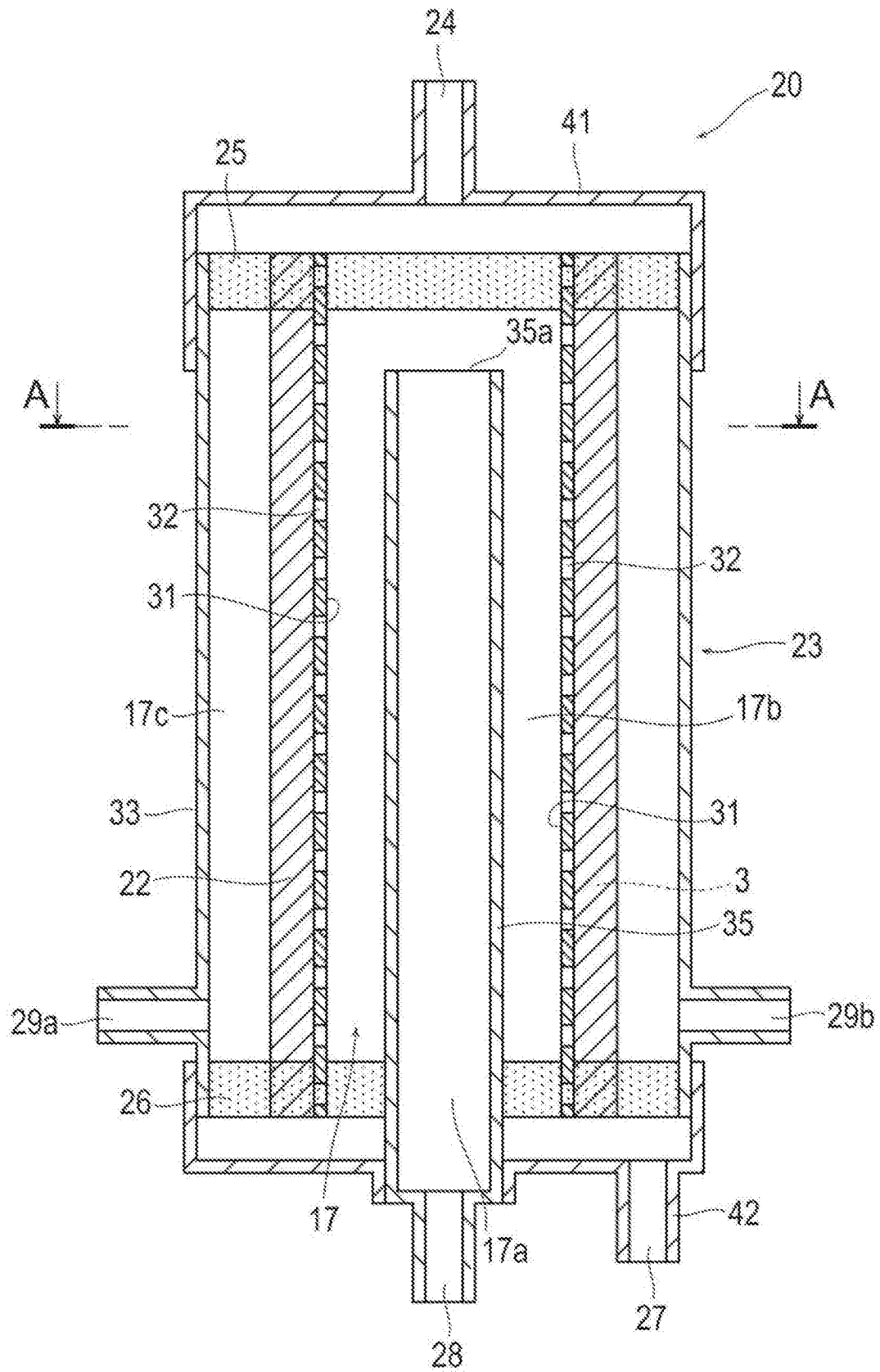
[図1]



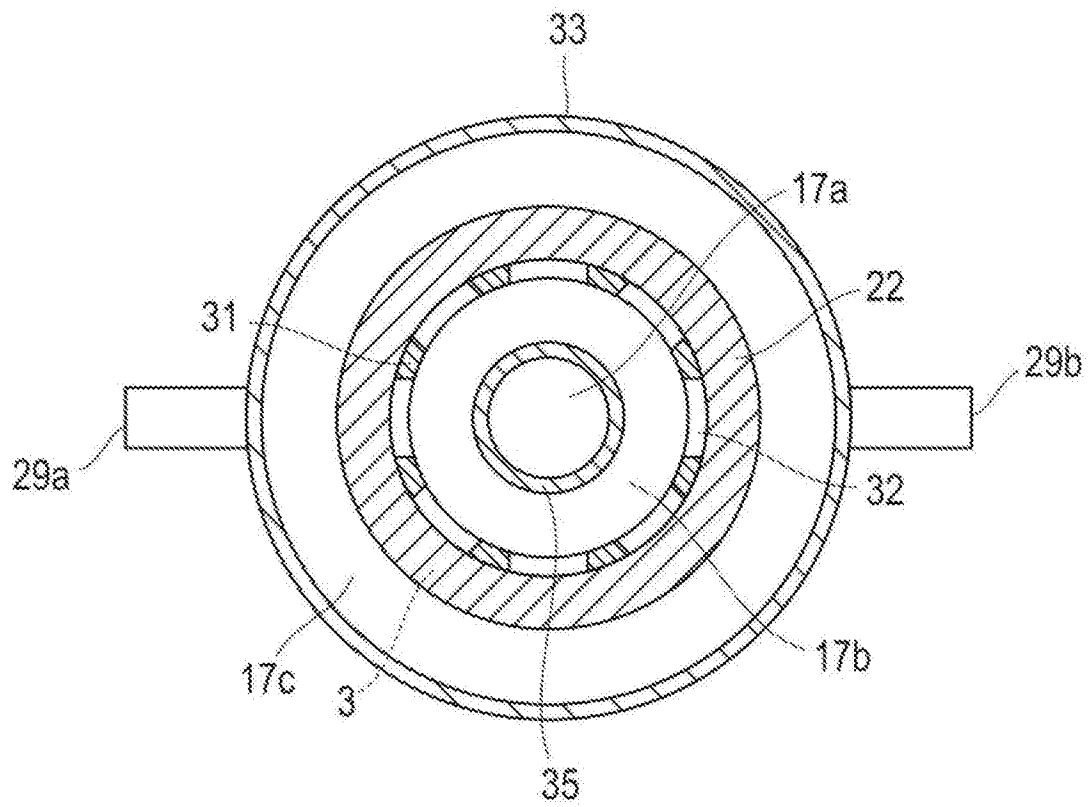
[図2]



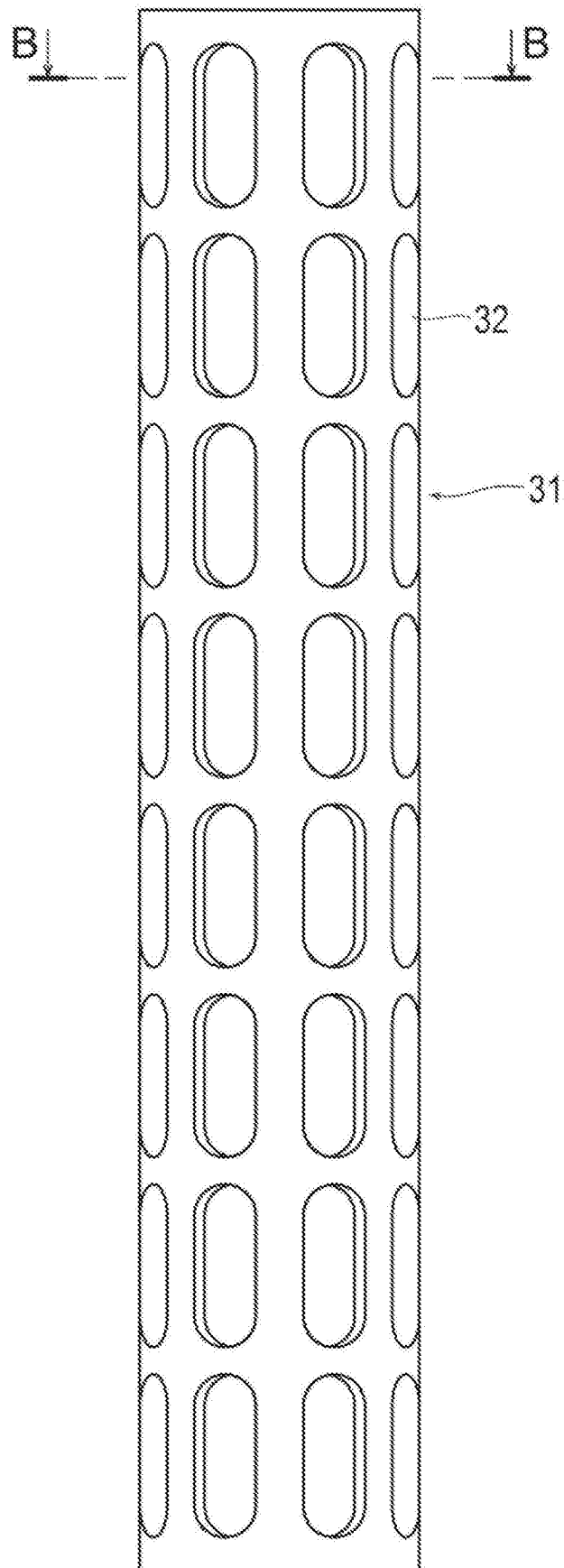
[図3]



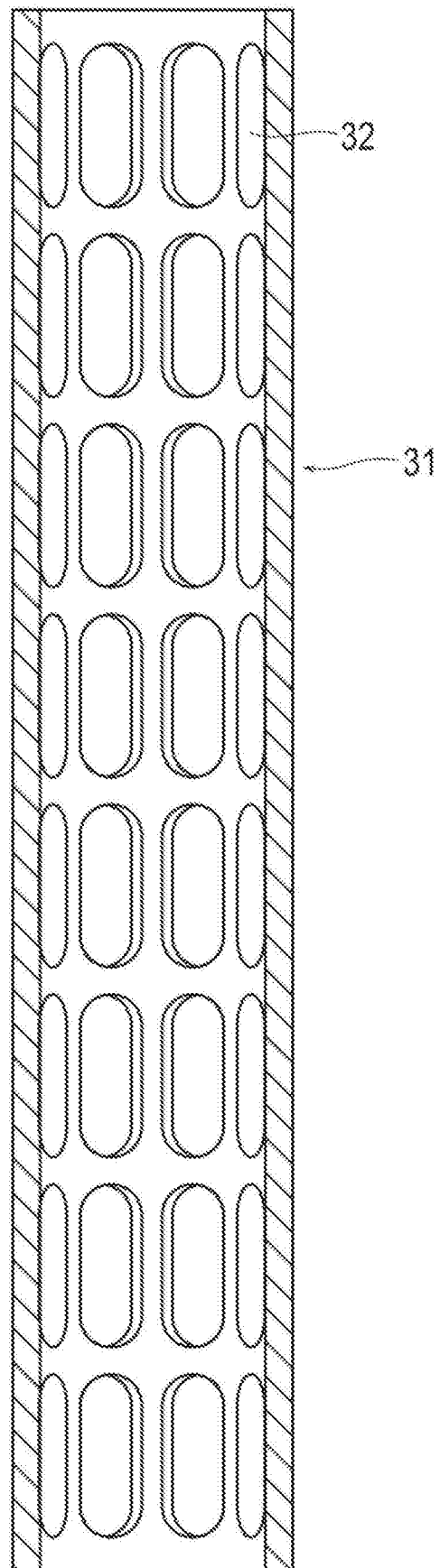
[図4]



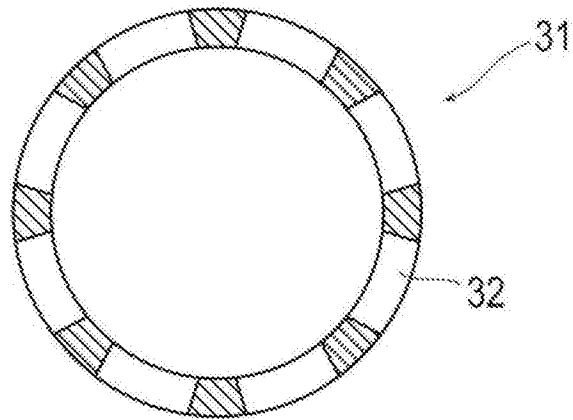
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/008097

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61M1/18 (2006.01) i, B01D63/02 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. A61M1/18, B01D63/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2018

Registered utility model specifications of Japan 1996-2018

Published registered utility model applications of Japan 1994-2018

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/143752 A1 (TERUMO CORP.) 15 September 2016 (Family: none)	1-8
A	JP 2010-207583 A (TORAY INDUSTRIES, INC.) 24 September 2010 & US 2011/0117287 A1 & EP 2543428 A1 & KR 10-2010-0124354 A & CN 1674975 A	1-8
A	JP 10-118472 A (NIKKISO CO., LTD.) 12 May 1998 (Family: none)	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 April 2018 (11.04.2018)

Date of mailing of the international search report
01 May 2018 (01.05.2018)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61M1/18(2006.01)i, B01D63/02(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61M1/18, B01D63/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2016/143752 A1（テルモ株式会社）2016.09.15（ファミリーなし）	1-8
A	JP 2010-207583 A（東レ株式会社）2010.09.24 & US 2011/0117287 A1 & EP 2543428 A1 & KR 10-2010-0124354 A & CN 1674975 A	1-8
A	JP 10-118472 A（日機装株式会社）1998.05.12（ファミリーなし）	1-8

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11.04.2018

国際調査報告の発送日

01.05.2018

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

寺澤 忠司

31

1188

電話番号 03-3581-1101 内線 3386