

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 891**

51 Int. Cl.:

**A61M 1/34** (2006.01)

**A61M 1/36** (2006.01)

**B01J 20/20** (2006.01)

**B01J 20/26** (2006.01)

**B01J 20/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.03.2018 PCT/JP2018/011722**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2018 WO18186210**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2018 E 18781532 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2024 EP 3608455**

54 Título: **Fibra porosa y columna de adsorción**

30 Prioridad:

**04.04.2017 JP 2017074185**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**02.07.2024**

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)  
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome Chuo-ku  
Tokyo 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**HAN, AISHAN;  
FUJIEDA, HIROAKI y  
UENO, YOSHIYUKI**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 974 891 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Fibra porosa y columna de adsorción

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a una fibra porosa. La presente invención también se refiere a una columna de adsorción que incluye la fibra porosa empaquetada en la columna de adsorción. Además, la presente invención se refiere a un sistema de purificación de sangre que incluye la columna de adsorción y una columna de retirada de agua, en el que están conectadas la columna de adsorción y la columna de retirada de agua.

**Antecedentes de la técnica**

De manera convencional, se ha usado un material granular como adsorbente con el propósito de adsorber y retirar una sustancia que va a retirarse en el fluido que va a tratarse. Debido a que el propio material granular tiene escasa capacidad de manipulación, se ha usado estando soportado sobre una fibra, y similares. En este caso, para mejorar la capacidad de adsorción del material granular de una sustancia que va a retirarse, la distancia entre el fluido que va a tratarse y el material granular debe ser lo más corta posible. Sin embargo, cuando el fluido que va a tratarse y el material granular están en contacto directo, el material granular puede dañarse o puede fluir fuera de la fibra o similar que soporta el material granular por el esfuerzo de flujo generado cuando fluye el fluido que va a tratarse. Además, cuando el fluido que va a tratarse es sangre, el contacto directo entre el material granular y los hemocitos puede conducir a una activación involuntaria de la sangre. Por tanto, son importantes la posición del material granular en la fibra y el diseño de la trayectoria de flujo para conducir eficientemente la sustancia que va a retirarse en el fluido que va a tratarse hasta el material granular en la fibra.

Por ejemplo, el documento de patentes 1 divulga la invención relacionada con una fibra para prendas de ropa en la que un material granular está contenido en un núcleo y una cubierta.

De manera similar, el documento de patentes 2 define que una cubierta también contiene el material granular. Hay una descripción de que el núcleo se compone únicamente de material granular.

Mientras tanto, también se divulga la invención en la que el fluido que va a tratarse y el material granular no están en contacto directo. El documento de patentes 3 divulga la invención para una membrana de separación que contiene un material granular para su uso en el tratamiento de agua.

**Documentos de la técnica anterior**

**Documentos de patentes**

- 40 Documento de patentes 1: Publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 2014-189937
- Documento de patentes 2: traducción al japonés de la publicación de solicitud internacional PCT n.º 2008-510083
- 45 Documento de patentes 3: Publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 2010-227757
- También puede hallarse información relevante adicional en los documentos US 2008/053891, JP 2005 133250 y JP 2017 029712.

**Sumario de la invención**

**50 Problemas que ha de resolver la invención**

Sin embargo, para la fibra para prendas de ropa en la que un material granular está contenido en un núcleo y una cubierta, tal como se describe en el documento de patentes 1, no se divulgan el punto de que debe suprimirse la exposición del material granular en la superficie de la fibra, ni el método de supresión.

Para la estructura en la que una cubierta también contiene un material granular y el núcleo se compone únicamente de un material granular, tal como se describe en el documento de patentes 2, el material granular puede desprenderse de la sección de hilo cuando la fibra se rompe por presión externa. De manera similar, no se divulga el punto sobre la supresión de la exposición del material granular en la superficie de la fibra.

En el caso en el que la capa que contiene el adsorbente tiene una estructura esférica, tal como se describe en el documento de patentes 3, existe la preocupación de que controlar la trayectoria de flujo del fluido que va a tratarse es difícil, y la variación del diámetro de la trayectoria de flujo puede volverse grande. También existe la preocupación de que pueda reducirse la capacidad de soporte para el material granular, en particular entre las estructuras esféricas.

5 Tal como se describió anteriormente, en las fibras propuestas de manera convencional que contienen un material granular, para aumentar la capacidad, el objetivo principal es mejorar la velocidad de adición de un material granular y conferir resistencia mecánica a la fibra, y no hay ninguna descripción sobre el método para suprimir la exposición del material granular en la superficie de la fibra y el desprendimiento de la sección.

10 Por tanto, la presente invención proporciona una fibra porosa en la que se suprimen la exposición y el desprendimiento de un material granular y, simultáneamente, se aumenta la capacidad de adsorción. La presente invención proporciona una columna de adsorción que incluye la fibra porosa empaquetada en la columna de adsorción. Además, la presente invención proporciona un sistema de purificación de sangre que incluye la columna de adsorción y una columna de retirada de agua, en el que están conectadas la columna de adsorción y la columna de retirada de agua.

### 15 **Soluciones a los problemas**

Como resultado de estudios intensivos para resolver los problemas mencionados anteriormente, los presentes inventores descubrieron que puede obtenerse una fibra porosa altamente segura que tiene suprimida la exposición de un material granular y una excelente capacidad de adsorción.

20 Además, la fibra porosa de la presente invención es capaz de adsorber y retirar un compuesto de alto peso molecular que no se adsorbe ni se retira por la capacidad de adsorción del material granular contenido internamente.

25 Es decir, la fibra porosa de la presente invención tiene la siguiente estructura.

Una fibra porosa que incluye una estructura de poros tridimensional formada por una fibra que tiene una forma maciza, en la que la fibra porosa satisface todos los requisitos siguientes:

30 (1) que tenga un material granular que tiene un diámetro de partícula de 200  $\mu\text{m}$  o menos, y que tenga una tasa de ocupación de área del material granular que tiene un diámetro de partícula de 200  $\mu\text{m}$  o menos, en una sección transversal de la estructura de poros tridimensional, del 3,0 % o más; y

35 (2) que no tenga el material granular que tiene un diámetro de partícula de 200  $\mu\text{m}$  o menos en una región dentro de 1,0  $\mu\text{m}$  en una dirección de profundidad desde la superficie más exterior.

### **Efectos de la invención**

40 Según la presente invención, puede obtenerse una fibra porosa en la que se suprime la exposición y el desprendimiento de un material granular y, simultáneamente, se aumenta la capacidad de adsorción. Puede obtenerse una columna de adsorción que incluye la fibra porosa empaquetada en la columna de adsorción. Además, puede obtenerse un sistema de purificación de sangre que incluye la columna de adsorción y una columna de retirada de agua, en el que están conectadas la columna de adsorción y la columna de retirada de agua.

### 45 **Realizaciones de la invención**

La fibra porosa, la columna de adsorción y el sistema de purificación de sangre de la presente invención se describirán específicamente a continuación.

50 La fibra porosa de la presente invención incluye una estructura de poros tridimensional formada por una fibra que tiene una forma maciza, y satisface todos los requisitos siguientes:

55 (1) que tenga un material granular que tiene un diámetro de partícula de 200  $\mu\text{m}$  o menos, y que tenga una tasa de ocupación de área del material granular que tiene un diámetro de partícula de 200  $\mu\text{m}$  o menos, en una sección transversal de la estructura de poros tridimensional, del 3,0 % o más; y

(2) que no tenga el material granular que tiene un diámetro de partícula de 200  $\mu\text{m}$  o menos en una región dentro de 1,0  $\mu\text{m}$  en una dirección de profundidad desde la superficie más exterior.

60 La fibra que tiene una forma maciza en la presente invención significa un hilo macizo que no tiene parte hueca.

En la presente invención, la fibra porosa tiene una estructura de poros tridimensional. La estructura de poros tridimensional se refiere a una estructura que está expandida de manera tridimensional y tiene poros divididos.

65 En la presente invención, la fibra porosa tiene innumerables poros finos de manera continua en su parte exterior

e interior. Una estructura de poros de este tipo sirve como trayectoria de flujo para conducir eficientemente la sustancia que va a retirarse en el fluido que va a tratarse hasta el material granular de la fibra. Además, cuando la sustancia que va a retirarse es un compuesto de alto peso molecular, una estructura de poros de este tipo fija y adsorbe el compuesto de alto peso molecular dentro del poro, de ese modo puede retirarse el compuesto de alto peso molecular.

Así, en la presente invención, la estructura de poros tridimensional tiene preferiblemente el radio promedio de poros en un intervalo específico. Es decir, en la fibra porosa de la presente invención, la estructura de poros tridimensional tiene preferiblemente un radio promedio de poros en el intervalo de 0,5 nm o más y 100 nm o menos. El límite inferior del radio promedio de los poros de la estructura de poros tridimensional es preferiblemente de 0,5 nm, más preferiblemente 1,5 nm y de manera particularmente preferible 2,0 nm, y el límite superior es preferiblemente de 100 nm, más preferiblemente 40 nm y de manera particularmente preferible 25 nm. Cuando el radio promedio de los poros es pequeño, la sustancia que va a retirarse no entra en el poro y, por tanto, puede disminuir la eficiencia de adsorción. Mientras tanto, cuando el radio de poro es demasiado grande, puede desprenderse la sustancia que va a retirarse sin fijarse en los vacíos y puede disminuir la eficiencia de adsorción. Dentro del intervalo de tamaño de poro mencionado anteriormente, existe un tamaño de poro óptimo correspondiente al tamaño de la sustancia que va a retirarse. Cuando el radio promedio de los poros está en el intervalo mencionado anteriormente, el compuesto de bajo peso molecular se conduce eficientemente hasta el material granular en la fibra y se adsorbe y se retira fácilmente, y al mismo tiempo, el compuesto de alto peso molecular permanece dentro del poro de la fibra porosa y se absorbe y se retira fácilmente.

En la fibra porosa de la presente invención, se prefiere que el poro en la estructura de poros tridimensional adsorba selectivamente un compuesto de alto peso molecular que tiene un peso molecular de 1000 o más. El peso molecular del compuesto de alto peso molecular que va a adsorberse selectivamente es más preferiblemente de 2.000 o más, más preferiblemente 3.000 o más y todavía preferiblemente 5.000 o más. Un compuesto que tiene un alto peso molecular puede adsorberse selectivamente con poros ampliados; sin embargo, la resistencia mecánica de la fibra porosa es insuficiente cuando el poro es demasiado grande. Por tanto, el límite superior es preferiblemente de 1.000.000, más preferiblemente 800.000, más preferiblemente 500.000 y todavía preferiblemente 200.000. "Adsorber selectivamente un compuesto de alto peso molecular que tiene un peso molecular de 1000 o más" significa en el presente documento que el poro adsorbe el compuesto de alto peso molecular que tiene un peso molecular de 1000 o más, más que el compuesto de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de menos de 1000 dentro del intervalo de concentración en sangre de un paciente en diálisis. El método de determinación de si el poro adsorbe selectivamente un compuesto de alto peso molecular que tiene un peso molecular de 1000 o más es el siguiente: se produce una sección de la fibra porosa que tiene un grosor de 1  $\mu\text{m}$  en la dirección de la longitud de la fibra con un micrótopo, y se producen una muestra que no contiene un material granular y una muestra que contiene un material granular. La muestra que no contiene un material granular (50 mg) y una muestra que contiene un material granular (50 mg) se sumergen en 50 ml de plasma bovino, se permean con el plasma a 37 °C durante 4 horas y luego se determina la capacidad de adsorción por 1 g (masa de adsorción por 1 g) a partir de la diferencia entre las concentraciones antes y después de la inmersión. Cuando la muestra que no contiene un material granular adsorbe un compuesto de alto peso molecular que tiene un peso molecular de 1000 o más, más que la muestra que contiene un material granular, se determina que la muestra que no contiene un material granular adsorbe selectivamente un compuesto de alto peso molecular que tiene un peso molecular de 1000 o más. El método de determinación de la masa de adsorción por 1 g difiere según la sustancia que vaya a adsorberse. Por ejemplo, cuando el compuesto de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de 1000 o menos es urea, ácido úrico o creatinina, puede determinarse la masa de adsorción por 1 g mediante un método enzimático. En el caso de fósforo inorgánico, puede determinarse la masa de adsorción por 1 g mediante el método directo del ácido molíbdico. Mientras tanto, cuando el compuesto que tiene un peso molecular de 1 kDa o más es  $\beta$ 2-MG, puede determinarse la cantidad de adsorción mediante el método de inmunoaglutinación en látex. En la memoria descriptiva, el peso molecular de 1000 puede describirse simplemente como 1 kD. Para adsorber selectivamente un compuesto de alto peso molecular que tiene un peso molecular de 1 kDa o más, la fibra porosa tiene preferiblemente un radio promedio de poros dentro del intervalo mencionado anteriormente.

El compuesto de alto peso molecular como sustancia que va a retirarse no está particularmente limitado.

Se usa la fibra porosa de la presente invención preferiblemente para uso médico. "Se usa la fibra porosa de la presente invención para uso médico" significa que se usa la fibra porosa de la presente invención, por ejemplo, en los siguientes dispositivos médicos. Es decir, los ejemplos de dispositivos médicos incluyen, sin limitación particular, una membrana de diálisis usada en diálisis y una columna de adsorción usada para adsorber sustancias tóxicas en la sangre, estando en contacto directo con la sangre. Cuando se usa la fibra porosa de la presente invención para uso médico, los ejemplos de sustancias tóxicas incluyen, entre las sustancias presentes en la sangre, una sustancia que es de naturaleza nociva y una sustancia que tiene un efecto nocivo cuando la sustancia está presente en cantidad excesiva. Los ejemplos del compuesto de alto peso molecular que es nocivo o tiene un efecto nocivo incluyen una citocina, HMGB1, proteína productora de tumores,  $\beta$ 2-microglobulina ( $\beta$ 2MG),  $\alpha$ 1-microglobulina ( $\alpha$ 1MG), anticuerpo anti-A, anticuerpo anti-B, anticuerpo anti-receptor de acetilcolina y

anticuerpo anti-cardiolipina, anticuerpo anti-ADN, un complejo inmunitario, ácido biliar, una sustancia de coma, un agente y un factor reumatoide. Mientras tanto, una albúmina (peso molecular: 66 kDa), una proteína nutricional, se adsorbe preferiblemente al mínimo. Es decir, los ejemplos de la sustancia que va a retirarse incluyen una citocina (peso molecular: de 8 a 30 kDa),  $\beta$ 2MG (peso molecular: 12 kDa), HMGB1 (peso molecular: 30 kDa) y  $\alpha$ 1MG (peso molecular: 33 kDa). En particular, los ejemplos de la sustancia que va a retirarse incluyen  $\beta$ 2MG, que se dice que no se retira lo suficiente en la circulación extracorpórea.

En la presente invención, una citocina se refiere a una proteína que actúa sobre la proliferación, diferenciación y expresión funcional celular. Los ejemplos de la citocina incluyen interleucina-1 $\beta$ , interleucina-2, interleucina-3, interleucina-4, interleucina-6, interleucina-8, TNF $\alpha$ , M-CSF, G-CSF, GM-CSF, interferón  $\alpha$ , interferón  $\beta$ , interferón  $\gamma$ , TGF- $\beta$ , SCF, BMP, EGF, KGF, FGF, IGF, PDGF, HGF y VEGF. La citocina en la presente invención es una citocina inflamatoria, y los ejemplos particulares de la citocina incluyen interleucina-1 $\beta$ , interleucina-6, interleucina-8 y TNF $\alpha$ .

Cuando el radio promedio de los poros de la estructura de poros tridimensional está dentro del intervalo mencionado anteriormente, estas sustancias que van a retirarse pueden adsorberse eficientemente en la fibra porosa de la presente invención.

El radio promedio de los poros de la fibra porosa de la presente invención puede determinarse mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) usando un calorímetro diferencial de barrido (DSC). Específicamente, se determina como radio promedio primario de los poros midiendo el grado de descenso del punto de congelación debido a la agregación capilar de agua dentro de los poros. Se realiza la medición mientras se enfría rápidamente el material de adsorción hasta -55 °C y se calienta hasta 5 °C a 0,3 °C/min. La temperatura superior máxima de la curva obtenida se toma como el punto de fusión y se calcula el radio promedio primario de los poros a partir de la siguiente fórmula 1. Para el método de medición/cálculo, véase la descripción en la pág. 104 de la bibliografía (Kazuhiko Ishikiriyama *et al*; JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE, VOL. 171, 103-111 (1995)).

Fórmula 1

Radio promedio primario de los poros [nm] =  $(33,30 - 0,3181 \times \text{descenso del punto de fusión } [^{\circ}\text{C}]) / \text{descenso del punto de fusión } [^{\circ}\text{C}]$

La capacidad de adsorción de la fibra porosa de la presente invención puede mejorarse adicionalmente aumentando el área de superficie específica de los poros para adsorber la sustancia que va a retirarse. Así, en la fibra porosa de la presente invención, la estructura de poros tridimensional tiene preferiblemente un área de superficie específica de los poros de 10 m<sup>2</sup>/g o más. El límite inferior del área de superficie específica de los poros es preferiblemente de 10 m<sup>2</sup>/g, más preferiblemente 20 m<sup>2</sup>/g, además preferiblemente 30 m<sup>2</sup>/g, todavía preferiblemente 40 m<sup>2</sup>/g, y de manera particularmente preferible 50 m<sup>2</sup>/g. Mientras tanto, cuando el área de superficie específica de los poros es demasiado grande, la resistencia mecánica de la fibra porosa es insuficiente. Por tanto, el límite superior del área de superficie específica de los poros es preferiblemente de 1000 m<sup>2</sup>/g, más preferiblemente 800 m<sup>2</sup>/g, además preferiblemente 650 m<sup>2</sup>/g, y todavía preferiblemente 500 m<sup>2</sup>/g.

Se realiza la medición del área de superficie específica de los poros usando DSC de la misma manera que en el método de medición del radio promedio de los poros. El método de cálculo del área de superficie específica de los poros es el descrito en la pág. 104 del documento mencionado anteriormente.

La fibra porosa de la presente invención tiene un material granular que tiene un diámetro de partícula de 200  $\mu$ m o menos. El diámetro de partícula del material granular es preferiblemente lo más pequeño posible y, por tanto, el diámetro es preferiblemente de 200  $\mu$ m o menos, más preferiblemente 100  $\mu$ m o menos, y de manera particularmente preferible 50  $\mu$ m o menos. El diámetro de partícula es preferiblemente de 200  $\mu$ m o menos, porque, cuando el diámetro es de 200  $\mu$ m o menos, por ejemplo, en el caso en el que el material granular está soportado en el interior de la fibra porosa, es menos probable que se obstruya la hilera durante la hilatura y menos probable que se reduzca la capacidad de hilatura. Cuanto menor es el diámetro de partícula, mayor es el área de superficie específica y, por tanto, tiende a aumentar la eficiencia de adsorción. Sin embargo, cuando el diámetro de partícula es menor que el del poro de la fibra porosa, el material granular puede pasar a través del poro y eluir hacia el fluido que va a tratarse, tal como por ejemplo la sangre. Por tanto, el diámetro es preferiblemente mayor que el tamaño de poro y, específicamente, el diámetro de partícula es preferiblemente de más de 100 nm. Sin embargo, cuando el material granular es un agregado de partículas primarias, es necesario que el diámetro de partícula del agregado de partículas primarias esté dentro del intervalo mencionado anteriormente del diámetro, y no es necesario que el diámetro de partícula de las partículas primarias esté dentro del intervalo mencionado anteriormente del diámetro.

El diámetro de partícula del material granular soportado por la fibra porosa se observa con un microscopio

electrónico de barrido (por ejemplo, S-5500 fabricado por Hitachi High-Technologies Corporation). En primer lugar, se humedece suficientemente la fibra porosa y luego se sumerge en nitrógeno líquido para congelar instantáneamente el agua en el poro con nitrógeno líquido. Luego, se pliega inmediatamente la fibra porosa y se retira el agua congelada en una secadora de vacío a 0,1 torr o menos, quedando expuesta la sección de la fibra porosa, de ese modo se obtiene una muestra secada. Luego, se forma una película delgada de platino (Pt), platino-paladio (Pt-Pd) o similar, sobre la superficie de la fibra porosa mediante pulverización catódica para obtener una muestra de observación. Se observa la sección de la muestra con un microscopio electrónico de barrido. Se toma una imagen de microscopio electrónico de la sección de la fibra en el campo, incluido el material granular, con un microscopio electrónico de barrido (1000 x), se miden los diámetros de 30 partículas del material granular seleccionadas aleatoriamente y se toma el promedio numérico como el diámetro. Cuando la forma es distinta de un círculo, se determina  $(a \times b)^{0.5}$  como el diámetro de un círculo equivalente, donde a es el diámetro del círculo inscrito en la forma y b es el diámetro del círculo circunscrito en la forma. Cuando el material granular es un agregado, se determina el diámetro del círculo inscrito en el agregado como el diámetro de un círculo equivalente de la misma manera que se describió anteriormente, donde a es el diámetro del círculo inscrito en el agregado, y b es el diámetro del círculo circunscrito en el agregado.

El círculo inscrito es un círculo que se inscribe al menos en dos puntos de una curva que forma el contorno de la sección transversal de la fibra, está sólo en el interior de la fibra y tiene el mayor diámetro posible en el alcance en el que no se cortan la circunferencia del círculo inscrito y la curva que forma el contorno de la fibra. El círculo circunscrito es un círculo que tiene el diámetro máximo entre los círculos que pasan por dos puntos cualesquiera en el contorno de la sección transversal de la fibra.

Es importante reducir el riesgo de que el material granular se desprenda de la sección rota de la fibra y fluya hacia fuera cuando la fibra porosa se rompe por la fuerza física externa. Por tanto, el material granular usado en la presente invención se usa preferiblemente estando soportado en el interior de la fibra porosa. El estado en el que el material granular está soportado en el interior se refiere principalmente a un estado en el que el material granular se mezcla físicamente con la fibra porosa sin perjudicar la función del material granular, y se fija al interior de la fibra porosa y se mantiene. Sin embargo, el estado en el que el material granular está soportado en el interior no se limita necesariamente a un estado en el que el material granular está mezclado físicamente con la fibra porosa, sino que incluye un estado en el que el material granular está unido químicamente a la molécula constituyente en el interior de la fibra porosa siempre que no se perjudique la función del material granular.

En la presente invención, el material granular soportado en el interior de la fibra porosa tiene una tasa de ocupación de área, en una sección transversal de la estructura de poros tridimensional, del 3,0 % o más. El límite inferior de la tasa de ocupación de área es preferiblemente del 5,0 %, más preferiblemente el 10 % y además preferiblemente el 20 %. El límite superior de la tasa de ocupación de área es preferiblemente del 80 %, más preferiblemente el 70 % o menos, y además preferiblemente el 60 % o menos. Cuando la tasa de ocupación de área del material granular es del 3,0 % o más, en una columna que incluye la fibra porosa, puede reducirse fácilmente la cantidad de fibra porosa necesaria para presentar una capacidad de adsorción suficiente y puede reducirse fácilmente el volumen de la columna. Mientras tanto, el material granular tiene preferiblemente una tasa de ocupación de área en una sección transversal de la fibra porosa del 80 % o menos, porque, en tal caso, se obtiene fácilmente una resistencia de fibra suficiente de la fibra porosa y tiende a ser buena la capacidad de hilatura. Debido a que el material granular está soportado por el material de fibra, se suprime fácilmente el desprendimiento de la sección de hilo del material granular en el caso en que la fibra se rompa por la presión externa.

La tasa de ocupación de área del material granular en la sección transversal de la fibra porosa puede medirse mediante el siguiente método.

En primer lugar, se humedece suficientemente la fibra porosa y luego se sumerge en nitrógeno líquido para congelar instantáneamente el agua en el poro con nitrógeno líquido. Luego, se pliega inmediatamente la fibra porosa y se retira el agua congelada en una secadora de vacío a 0,1 torr o menos, quedando expuesta la sección de la fibra porosa, de ese modo se obtiene una muestra secada. Luego, se forma una película delgada de platino (Pt), platino-paladio (Pt-Pd) o similar sobre la superficie de la fibra porosa mediante pulverización catódica para obtener una muestra de observación. Se observa la sección de la muestra con un microscopio electrónico de barrido (por ejemplo, S-5500 fabricado por Hitachi High-Technologies Corporation). Se superpone una hoja transparente sobre una imagen impresa de un microscopio electrónico de una sección de la fibra seleccionada aleatoriamente con un microscopio electrónico de barrido (400 x), y se rellena el material granular de negro con un bolígrafo negro, o similar. La barra de escala también se traza con precisión con una regla y un bolígrafo negro. Luego, se copia la hoja transparente sobre papel blanco, y así el material granular, de color negro, se distingue claramente de la parte distinta del material granular, de color blanco. Luego, puede determinarse la tasa de ocupación de área (%) del material granular usando un software de análisis de imágenes. Como software de análisis de imágenes, por ejemplo, puede usarse "Analyze Particles" de "Image J" (desarrollado por Wayne Rasband (NIH)) para medir y determinar el área total del material granular. La tasa de área ocupada por el material granular, es decir, la tasa de ocupación de área (%) se determina mediante la siguiente fórmula 2. Para la imagen de microscopio electrónico de la sección de la fibra porosa, se usan

imágenes de 30 secciones de la fibra porosa seleccionadas aleatoriamente. se toman y se usa el promedio para el cálculo.

Fórmula 2

5

Tasa de ocupación de área del material granular (%) = área total del material granular / sección transversal de la fibra x 100 %

10

Es importante que la fibra porosa de la presente invención no tenga el material granular que tiene un diámetro de partícula de 200  $\mu\text{m}$  o menos en una región dentro de 1,0  $\mu\text{m}$  en una dirección de profundidad desde la superficie más exterior.

15

“En una dirección de profundidad desde la superficie más exterior” significa que la dirección es en la dirección de profundidad, es decir, hacia el centro de la fibra porosa en un ángulo perpendicular a la superficie de la fibra porosa. “Una región dentro de 1,0  $\mu\text{m}$ ” se refiere a toda la región, incluida la región a una profundidad de 1,0  $\mu\text{m}$  y la región en el lado de la superficie exterior de la misma. Por tanto, significa que “la fibra porosa no tiene el material granular” en la superficie exterior de la parte mencionada anteriormente.

20

Al reducirse la cantidad de material granular expuesto en la superficie más exterior de la fibra porosa, puede suprimirse fácilmente la exposición del material granular al fluido que va a tratarse, y puede impedirse fácilmente el daño en el material granular provocado por el esfuerzo de flujo. Se prefiere particularmente una estructura de este tipo en el caso en el que se usa sangre como el fluido que va a tratarse, porque se suprime el contacto directo entre el material granular y los hemocitos y puede reducirse fácilmente la activación de la sangre.

25

“No tenga el material granular” en la presente invención se define tal como sigue. Es decir, la cantidad contenida en la región dentro de 1,0  $\mu\text{m}$  en una dirección de profundidad desde la superficie más exterior en la sección transversal de la fibra porosa es del 3 % o menos en la cantidad total del material granular contenido en la sección transversal de la fibra porosa. La cantidad es más preferiblemente del 2 % o menos, más preferiblemente el 1 % o menos y todavía preferiblemente el 0,5 % o menos.

30

Cuando la sección de la fibra es distinta a un círculo, se seleccionan 12 radios que pasan por el punto central del círculo circunscrito de la sección transversal de la fibra a intervalos de 30 grados, se conectan los puntos a 1  $\mu\text{m}$  de la superficie exterior en los radios y se usa la línea conectada como línea para indicar la región dentro de 1  $\mu\text{m}$  desde la superficie exterior. Puede medirse la tasa del material granular contenido en la región dentro de 1,0  $\mu\text{m}$  en la dirección de profundidad desde la superficie más exterior en la sección transversal de la fibra porosa, mediante el siguiente método.

35

En primer lugar, se prepara una muestra de observación de la misma manera que en la medición de la tasa de ocupación de área, y se observa la sección de la muestra con un microscopio electrónico de barrido (por ejemplo, S-5500 fabricado por Hitachi High-Technologies Corporation). Se superpone una hoja transparente sobre una imagen impresa de un microscopio electrónico de una sección de la fibra seleccionada aleatoriamente con un microscopio electrónico de barrido (400 x), y se rellena el material granular de negro con un bolígrafo negro, o similar. Luego, se copia la hoja transparente a papel blanco, así se distingue claramente el material granular, de color negro, de la parte distinta al material granular, de color blanco, se determinan el área del material granular contenido en toda la sección de la fibra (A1) y el área del material granular contenido dentro de 1  $\mu\text{m}$  (A2) con un software de análisis de imágenes, y se determina la tasa del material granular contenido en la región dentro de 1  $\mu\text{m}$  a partir de  $A2/A1 \times 100 \%$ . Para la imagen de microscopio electrónico de la sección de la fibra porosa, se toman imágenes de 30 secciones de la fibra porosa seleccionadas aleatoriamente y se usa el promedio para el cálculo.

50

Los ejemplos del método para producir una fibra porosa que no tiene el material granular que tiene un diámetro de partícula de 200  $\mu\text{m}$  o menos en una región dentro de 1,0  $\mu\text{m}$  en una dirección de profundidad desde la superficie más exterior incluye un método en el que se usan un líquido de núcleo que contiene el material granular y un líquido de cubierta que no contiene material granular en la hilatura de una fibra porosa que tiene una estructura de núcleo-cubierta que se describe a continuación.

55

En la presente invención, los ejemplos del material granular que puede estar soportado en el interior de una fibra incluyen materiales granulares de carbono tales como carbón vegetal, carbón de bambú, carbono activo, fibra de carbono, carbono de tamiz molecular, nanotubos de carbono, grafeno, grafito, óxido de grafeno y carbono mesoporoso, partículas inorgánicas tales como gel de sílice, sílice macroporosa, alúmina activa, zeolita, esmectita, hidroxiapatita, hidróxido de metal, óxido hidratado de metal y carbonato de metal, y partículas orgánicas tales como resina de intercambio iónico, resina quelante, complejo de metal-orgánico, quitosano y celulosa, y material mesoporoso inorgánico, material orgánico-inorgánico híbrido mesoporoso y gel de carbono, y pueden usarse uno o más de estos.

65

En la presente invención, se prefiere que el material granular adsorba selectivamente un compuesto de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de menos de 1000. "Adsorber selectivamente un compuesto de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de menos de 1000" significa en el presente documento que el material granular adsorbe el compuesto de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de menos de 1000, más que el compuesto de alto peso molecular que tiene un peso molecular de 1000 o más dentro del intervalo de concentración en sangre de un paciente en diálisis. El método para determinar si el material granular adsorbe selectivamente un compuesto de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de menos de 1000 es el siguiente: se preparan muestras de la misma manera que en el método mencionado anteriormente de determinación de si el poro adsorbe selectivamente un compuesto de alto peso molecular que tiene un peso molecular de 1000 o más, sumergido en plasma bovino, y cuando la muestra que contiene un material granular tiene una mayor capacidad de adsorción por 1 g que la de la muestra que no contiene un material granular, se determina que el material granular adsorbe selectivamente un compuesto de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de menos de 1 kDa. El método de determinación de la capacidad de adsorción por 1 g también es el mismo que en el método descrito anteriormente de determinación de si el poro adsorbe selectivamente un compuesto de alto peso molecular que tiene un peso molecular de 1000 o más.

El compuesto de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de menos de 1 kDa no está particularmente limitado y los ejemplos del mismo incluyen ácido fosfórico, urea, ácido úrico, creatinina, sulfato de indoxilo y homocisteína. Estos compuestos de bajo peso molecular son sustancias que van a retirarse mediante circulación extracorpórea, ya que son productos de desecho que se depositan en el cuerpo de un paciente en diálisis.

En un ejemplo, cuando un compuesto iónico de bajo peso molecular, tal como ácido fosfórico, es una sustancia que va a retirarse, el material granular en la fibra porosa de la presente invención son preferiblemente partículas inorgánicas. En la fibra porosa de la presente invención, se prefiere que el material granular sean partículas inorgánicas y tenga capacidad de adsorción de fósforo. Los ejemplos de partículas inorgánicas preferidas incluyen un complejo de óxido de titanio, un hidróxido de un elemento de las tierras raras, un óxido hidratado de un elemento de las tierras raras y un carbonato de un elemento de las tierras raras. El elemento de las tierras raras se refiere a 17 elementos en total de dos elementos de escandio (Sc) de número atómico 21 e itrio (Y) de número atómico 39, y 15 elementos desde lantano (La) de número atómico 57 hasta lutecio de número atómico 71, La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb y Lu, en la posición de la tabla periódica. Entre ellos, los carbonatos de elementos de las tierras raras tienen baja solubilidad en agua y, además, tienen un pequeño cambio de pH en solución salina fisiológica y, por tanto, pueden usarse de manera particularmente preferida para uso médico.

Además, en las partículas inorgánicas, el elemento de las tierras raras se selecciona lo más preferiblemente del grupo que consiste en lantano, cerio, praseodimio, samario y neodimio. En este caso, los carbonatos de elementos de las tierras raras son carbonato de lantano, carbonato de cerio, carbonato de praseodimio, carbonato de samario y carbonato de neodimio. Estos carbonatos de elementos de las tierras raras son particularmente adecuados para la circulación extracorpórea porque tienen baja solubilidad en agua, pequeño cambio de pH y, además, alta capacidad de adsorción de compuestos iónicos de bajo peso molecular.

La circulación extracorpórea en la presente invención significa que la sangre de un organismo se conduce al exterior del cuerpo, por ejemplo, para retirar una sustancia predeterminada, y luego se devuelve de nuevo al cuerpo.

Como otro ejemplo, cuando la toxina urémica, un compuesto de bajo peso molecular, es una sustancia que va a retirarse, el material granular en la fibra porosa de la presente invención incluye preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en carbono activo, nanotubos de carbono, grafeno, grafito y óxido de grafeno. El área de superficie específica del material granular es preferiblemente de 100 a 2500 m<sup>2</sup>/g, más preferiblemente de 200 a 2000 m<sup>2</sup>/g, y lo más preferiblemente de 300 a 1500 m<sup>2</sup>/g. Cuando el área de superficie específica está en el intervalo mencionado anteriormente, pueden presentarse bien la capacidad de adsorción y de retirada de estos materiales granulares de carbono. Los ejemplos de toxina urémica incluyen urea, ácido úrico, creatinina, sulfato de indoxilo y homocisteína.

El material granular según la presente invención tiene preferiblemente una alta insolubilidad en agua. Es decir, el material granular tiene preferiblemente baja solubilidad en agua. La insolubilidad en agua significa que la solubilidad en 100 g de agua es de 1 mg o menos, y la solubilidad mencionada anteriormente es más preferiblemente de 0,1 mg o menos, y la solubilidad es lo más preferiblemente de 0,01 mg o menos.

En la medición de la solubilidad mencionada anteriormente, se ponen en un matraz 100 g de agua mantenida a 20 °C en un termostato y un rotor, se pone en el mismo 1 mg del material granular que va a medirse y se agita la mezcla durante 12 horas o más. Luego, se filtra el producto resultante con papel de filtro n.º 5A, se seca el residuo a 60 °C con el papel de filtro hasta peso constante y se pesa el componente insoluble. La diferencia entre la cantidad de entrada de 1 mg y el peso del componente insoluble se toma como la solubilidad en 100 g de agua. Cuando no se retira por filtración el componente insoluble, la solubilidad es de más de 1 mg.

La fibra porosa de la presente invención tiene preferiblemente un cambio de pH de -1 o más y +1 o menos.

La fibra porosa de la presente invención tiene más preferiblemente un cambio de pH de -1,0 o más y +1,0 o menos. La fibra porosa de la presente invención tiene además preferiblemente un cambio de pH de -0,8 o más y 5 0,8 o menos (dentro de  $\pm 0,8$ ), todavía preferiblemente tiene un cambio de pH dentro de  $\pm 0,6$ , y de manera particularmente preferible casi no tiene cambio de pH, es decir, tiene un cambio de pH dentro de  $\pm 0,1$ .

En general, el equilibrio del pH en el entorno y en el organismo es muy importante y, en particular, el 10 desequilibrio en el organismo conduce a diversas enfermedades. La fibra porosa de la presente invención provoca un pequeño cambio de pH de la sangre fisiológica cuando la fibra porosa de la presente invención está en contacto con la sangre y, por tanto, tiene poca influencia sobre el pH del líquido corporal tal como la sangre. En la presente invención, se usa el cambio de pH en solución salina fisiológica como indicador de si la fibra porosa de la presente invención tiene un equilibrio de pH excelente en un organismo. Específicamente, se mide 15 el cambio de pH entre los pH antes y después de que la fibra porosa se ponga en solución salina fisiológica y se agite a 200 rpm durante 4 horas.

Como método de medición del pH, se usa un método de electrodo de vidrio, que es el método de medición más 20 usado en general. Este es un método en el que se usan dos electrodos de un electrodo de vidrio y un electrodo de referencia, y se mide la tensión (diferencia de potencial) generada entre los dos electrodos para determinar el pH de una disolución objetivo. Específicamente, puede usarse un medidor de pH compacto, LAQUAtwin fabricado por HORIBA, Ltd. y similares. En este instrumento, se calibra en primer lugar la escala de pH usando 25 tampones patrón conocidos (pH 4,01 y 6,86). Se mide el pH de la solución salina fisiológica y se usa como el pH (inicio). Luego, se pesan 0,1 g de la fibra que va a medirse, se le añaden 10 ml de la misma solución salina fisiológica anterior y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se toma una muestra de un ml y se centrifuga a 9000 rpm durante 5 minutos, se añaden 500  $\mu$ l del sobrenadante a la cámara de medición y se mide el pH y se toma como pH (4H). El cambio de pH puede determinarse mediante la fórmula 3.

Fórmula 3

30 Cambio de pH = pH (4H) – pH (inicio)

La fibra porosa de la presente invención tiene preferiblemente una porosidad superficial del 0,5 % o más y el 30,0 % o menos. La fibra porosa de la presente invención tiene preferiblemente una porosidad superficial del 0,5 % o más, tiene más preferiblemente una porosidad superficial del 1,5 % o más, y tiene de manera 35 particularmente preferible una porosidad superficial del 2,0 % o más. La porosidad es preferiblemente alta porque, cuando la porosidad es alta, la sustancia que va a retirarse en el fluido que va a tratarse tiende a difundir hacia el sitio de adsorción en el interior de la fibra. Mientras tanto, el límite superior de la porosidad es preferiblemente del 30 %, más preferiblemente el 16 % y además preferiblemente el 12 %. La porosidad es preferiblemente del 30 % o menos porque, cuando la porosidad es del 30 % o menos, puede mejorarse la 40 resistencia de la fibra y puede suprimirse el aumento de la rugosidad de superficie. Además, puede suprimirse fácilmente el flujo hacia fuera de partículas finas producidas en el interior del poro hacia el exterior de la fibra.

El método de medición de la porosidad superficial es el siguiente: la sección de la fibra obtenida mediante el mismo método que en la muestra de observación producida cuando se mide la tasa de ocupación de área del 45 material granular, se observa con un microscopio electrónico de barrido (S-5500, fabricado por Hitachi High-Technologies Corporation) a 50.000 x y se guarda la imagen en un ordenador. El tamaño de la imagen guardada es preferiblemente de 640 píxeles x 480 píxeles. Se recorta la imagen de SEM (6  $\mu$ m x 6  $\mu$ m) en una posición seleccionada aleatoriamente y se somete a análisis de imágenes con un software de procesamiento de imágenes. Se determina un umbral para que la parte de la estructura tenga un alto brillo y las otras partes tengan un bajo brillo mediante un proceso de binarización, y se obtiene una imagen en la que la parte de alto brillo es 50 blanca y la parte de bajo brillo es negra. Cuando no pueden dividirse la parte de la estructura y las otras partes debido a la pequeña diferencia de contraste en la imagen, se corta la imagen en la parte que tiene márgenes de contraste similares, se binariza cada una de las imágenes cortadas y luego vuelve a conectarse a una imagen. Alternativamente, la parte distinta de la parte de la estructura puede rellenarse de negro para realizar el análisis de imagen. La imagen contiene ruido y el ruido no puede distinguirse de los poros en la parte de bajo brillo que 55 tienen píxeles continuos de 5 o menos. Por tanto, se toma la parte de bajo brillo como la parte de alto brillo como parte de la estructura. Como método de eliminación de ruido, se retira la parte de bajo brillo que tiene píxeles continuos de 5 o menos al medir el número de píxeles. Alternativamente, la parte del ruido puede rellenarse de blanco. Se mide el número de píxeles en la parte de bajo brillo y se calcula el porcentaje del número de píxeles en la parte de bajo brillo respecto del número total de píxeles en la imagen de análisis y se toma como porosidad. Se realiza la misma medición en 30 imágenes y se calcula el valor promedio.

La forma de la fibra porosa en la presente invención es un hilo macizo. En el caso de un hilo macizo, la forma de la sección de hilo no se limita a un círculo verdadero, y la sección puede tener una forma deformada. Los 65 ejemplos de la forma deformada de la sección incluyen un óvalo, un triángulo y una lámina múltiple. Cuando la sección tiene una forma deformada, puede aumentarse el área superficial por volumen de hilo macizo y puede

mejorarse la capacidad de adsorción.

La fibra porosa de la presente invención tiene preferiblemente un bajo riesgo en cuanto a seguridad mecánica de la fibra, capacidad de hilatura y desprendimiento del material granular. Por tanto, la fibra porosa de la presente invención tiene preferiblemente una estructura de núcleo-cubierta o una estructura de mar-islas. Además, puede lograrse un riesgo tan bajo mediante un método en el que la superficie exterior del polímero que contiene internamente el material granular se recubre adicionalmente con el mismo polímero o con uno diferente, siempre que pueda aumentarse el número de poros y pueda controlarse el número de poros sin desprendimiento del material granular contenido internamente.

En el caso de la fibra porosa que tiene una estructura de núcleo-cubierta, aunque la estructura puede ser de tipo concéntrico o excéntrico, se emplea preferiblemente el tipo concéntrico desde el punto de vista de la estabilidad de la fibra porosa y la prevención de la exposición de material granular.

La fibra porosa que tiene una estructura de núcleo-cubierta tiene preferiblemente un grosor de la cubierta de  $0,1 \mu\text{m}$  o más y  $50 \mu\text{m}$  o menos. Cuando la cubierta es demasiado delgada, la capacidad de hilatura es deficiente y el material granular puede eluir. Mientras tanto, cuando la cubierta es demasiado gruesa, la sustancia que va a retirarse contenida en el fluido que va a tratarse no puede difundir al interior de la fibra y es posible que no se presente suficientemente la capacidad de adsorción del material granular.

En la fibra porosa que tiene una estructura de núcleo-cubierta, los materiales del núcleo y de la cubierta pueden tener la misma composición o composiciones diferentes, pero se prefiere que tengan viscosidades similares. La diferencia de viscosidad es preferiblemente pequeña porque, cuando la diferencia de viscosidad es pequeña, es menos probable que se produzca desprendimiento en la superficie de contacto núcleo-cubierta.

En la presente invención, la estructura de mar-islas se refiere a una estructura de mar-islas de múltiples núcleos que tiene una pluralidad de componentes de isla, y el material granular está contenido preferiblemente en el componente de isla desde el punto de vista de reducir la exposición del material granular. Al aumentar el número de islas, puede aumentarse la eficiencia de adsorción del material granular contenido internamente en el componente de isla. El número de islas en la estructura de mar-islas es preferiblemente de 2 o más y 300 o menos. En particular, considerando el diseño de la hilera, la capacidad de funcionamiento de hilatura, las propiedades físicas de la fibra, la procesabilidad y la capacidad del adsorbente, el número de islas es más preferiblemente de 5 a 50.

La fibra porosa de la presente invención no se limita a una fibra porosa que tiene una estructura de núcleo-cubierta o una fibra porosa que tiene una estructura de mar-islas únicamente, y puede ser una fibra porosa de un monofilamento habitual, una fibra bimetálica, una fibra del tipo de estructura multicapa, o similar.

En la fibra porosa de la presente invención, la fibra que tiene una forma maciza tiene preferiblemente un diámetro de hilo en un intervalo de  $20 \mu\text{m}$  o más y  $1000 \mu\text{m}$  o menos. El límite inferior del diámetro de hilo de la fibra que tiene una forma maciza es preferiblemente de  $20 \mu\text{m}$ , más preferiblemente  $50 \mu\text{m}$  y además preferiblemente  $100 \mu\text{m}$ . El límite superior es preferiblemente de  $1000 \mu\text{m}$ , más preferiblemente  $800 \mu\text{m}$  y además preferiblemente  $500 \mu\text{m}$ . Cuando el diámetro de hilo de la fibra que tiene una forma maciza es de  $20 \mu\text{m}$  o más, es poco probable que se reduzca la resistencia de la fibra incluso cuando se aumenta la tasa de adición de partículas y, por tanto, tiende a mejorar la productividad. Mientras tanto, cuando el diámetro de hilo de la fibra es de  $1000 \mu\text{m}$  o menos, tiende a ser alta la tasa de empaquetamiento de la fibra porosa empaquetada en la columna de adsorción y tiende a mejorar la capacidad de adsorción.

El método de medición del diámetro de hilo de la fibra es el siguiente: se extraen aleatoriamente 50 hilos (fibras) de los hilos empaquetados en la columna de adsorción. Después de lavar los hilos (fibras) extraídos, se reemplaza la disolución de lavado completamente por agua pura y se intercalan los hilos entre un portaobjetos y un cubreobjetos. Se mide el diámetro exterior (el diámetro de la periferia más exterior) del hilo en dos puntos cualesquiera por hilo usando un proyector (por ejemplo, V-10A fabricado por Nikon Corporation), y se calcula el promedio y se redondea al número entero más cercano. Cuando el número de hilos empaquetados es de menos de 50, se miden todos los hilos y se determina el promedio de la misma manera.

Aunque el material de la fibra porosa en la presente invención no está particularmente limitado, se usa adecuadamente un material orgánico desde el punto de vista de facilidad de moldeo, coste, y similares. Los ejemplos del material usado incluyen poli(metacrilato de metilo) (denominado más adelante en el presente documento PMMA), poliacrilonitrilo (denominado más adelante en el presente documento PAN), polisulfona, polietersulfona, poliariletersulfona, polipropileno, poliestireno, policarbonato, celulosa, triacetato de celulosa y copolímero de etileno-alcohol vinílico. Entre ellos, la fibra porosa incluye preferiblemente un material que es un compuesto amorfo de alto peso molecular y tiene propiedades capaces de adsorber proteínas, y los ejemplos del material incluyen PMMA y PAN. Se prefieren PMMA y PAN porque tiende a obtenerse una estructura que tiene una distribución de tamaño de poro definida. La fibra porosa de la presente invención incluye de manera

particularmente preferida poli(metacrilato de metilo) (PMMA). El PMMA es excelente en cuanto a capacidad de moldeo y coste, y tiene alta transparencia y, por tanto, puede observarse con relativa facilidad el estado interno de la fibra porosa y puede evaluarse fácilmente el estado de incrustación. Sin embargo, la fibra porosa puede incluir una pequeña cantidad de otros componentes.

5 La fibra porosa puede tener carga negativa. Al incluir un grupo funcional que tiene una carga negativa en al menos una parte del material, la fibra porosa tiene una mayor hidrofilia y tiende a estar finamente dispersa (es decir, se forma una gran cantidad de poros).

10 Los ejemplos del material incluyen un material que tiene un sustituyente tal como un grupo sulfo, un grupo carboxilo, un grupo éster, un grupo sulfito, un grupo hiposulfito, un grupo sulfuro, un grupo fenol y un grupo hidroxisililo como grupo funcional que tiene una carga negativa. Entre ellos, el grupo funcional se prefiere al menos uno seleccionado de un grupo sulfo, un grupo carboxilo y un grupo éster.

15 Los ejemplos de aquellos que tienen un grupo sulfo incluyen ácido vinil-sulfónico, ácido acrílico-sulfónico, ácido metacrílico-sulfónico, ácido paraestireno-sulfónico, ácido 3-metacriloxipropano-sulfónico, ácido 3-acriloxipropano-sulfónico, ácido 2-acrilamido-2-metilpropano-sulfónico y sales de sodio, sales de potasio, sales de amonio, sales de piridina, sales de quinolina y sales de tetrametilamonio de los mismos.

20 La cantidad de carga negativa es preferiblemente de 5  $\mu\text{eq}$  o más y 30  $\mu\text{eq}$  o menos por 1 g de fibra secada.

La cantidad de carga negativa puede medirse, por ejemplo, mediante un método de valoración.

25 Aunque, como ejemplo de producción de la columna de adsorción según la presente invención, se muestra a continuación un ejemplo en el que, para una forma de hilo, se usa una fibra porosa que tiene una estructura de núcleo-cubierta, la presente invención no se limita a esto.

30 En particular, como ejemplo, en el campo de la purificación de sangre para uso médico, se sabe que se producen diversas complicaciones de la diálisis tales como hiperfosfatemia provocada por una retirada insuficiente de fósforo inorgánico y amiloidosis relacionada con la diálisis provocada por una retirada insuficiente de  $\beta\text{2MG}$ . Actualmente, para el tratamiento de la hiperfosfatemia se usa un adsorbente de fosfato oral, y para la amiloidosis relacionada con la diálisis se usa una columna de retirada de  $\beta\text{2MG}$  en la que se incorporan perlas de celulosa porosas. Sin embargo, si es posible adsorber y retirar simultáneamente fósforo inorgánico y  $\beta\text{2MG}$ , mejorará la QOL (*quality of life*, calidad de vida) de los pacientes.

35 Por tanto, para la evaluación de la capacidad de adsorción de la fibra porosa en la presente invención, se evaluó el fósforo inorgánico como la sustancia que va a retirarse de un compuesto de bajo peso molecular de menos de 1 kDa, y se evaluó  $\beta\text{2MG}$  como sustancia que va a retirarse de un compuesto de alto peso molecular de 1 kDa o más.

40 Cuando la fibra de adsorción tiene una baja capacidad de adsorción por área de superficie, no se prefiere la fibra como material de adsorción y no presenta una buena capacidad de adsorción cuando la fibra se empaqueta en una columna de adsorción, o similar. Para obtener una capacidad de adsorción suficiente, debe empaquetarse un número aumentado de fibras, lo que conduce a un aumento del volumen de la columna, lo que da como resultado un aumento del coste y una disminución de la capacidad de manipulación. En particular, cuando el fluido que va a tratarse es sangre, aumenta la cantidad de sangre extraída del cuerpo, lo que puede provocar un efecto secundario grave, tal como una disminución de la tensión arterial. Así, cuando la sustancia que va a retirarse es fósforo inorgánico, la capacidad de adsorción de la fibra es preferiblemente de 1,0  $\text{mg}/\text{cm}^3$  o más, más preferiblemente 2,0  $\text{mg}/\text{cm}^3$  o más, además preferiblemente 3,0  $\text{mg}/\text{cm}^3$  o más, y de manera particularmente preferible 4,0  $\text{mg}/\text{cm}^3$  o más. En la presente invención, el material granular que tiene capacidad de adsorción de fósforo significa que la fibra tiene una capacidad de adsorción de fósforo inorgánico de 1,0  $\text{mg}/\text{cm}^3$  o más.

55 Mientras tanto, cuando la sustancia que va a retirarse es  $\beta\text{2MG}$ , la capacidad de adsorción de la fibra es preferiblemente de 0,010  $\text{mg}/\text{cm}^2$  o más, más preferiblemente 0,015  $\text{mg}/\text{cm}^2$  o más, además preferiblemente 0,020  $\text{mg}/\text{cm}^2$  o más, y de manera particularmente preferible 0,030  $\text{mg}/\text{cm}^2$  o más.

[Producción de fibra porosa]

60 Se disuelve un polímero de la materia prima del núcleo en un disolvente adecuado y luego se le añade una cantidad predeterminada de un material granular seleccionado para preparar un líquido del núcleo. El disolvente varía dependiendo del tipo de polímero y se usan generalmente dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexanona, xileno, tetralina, ciclohexanona, tetracloruro de carbono, y similares. Por ejemplo, cuando se usa PMMA como polímero, se emplea preferiblemente dimetilsulfóxido (DMSO).

65 La viscosidad de la disolución de hilatura es importante para la producción de fibra porosa. Es decir, cuando la

viscosidad es demasiado baja, la fluidez de la disolución de hilatura es alta y es difícil mantener la forma deseada. Por tanto, el límite inferior de la viscosidad de la disolución de hilatura es de 10 poises, más preferiblemente 90 poises, además preferiblemente 400 poises y de manera particularmente preferida 600 poises. Mientras tanto, cuando la viscosidad es demasiado alta, puede disminuir la estabilidad de descarga debido a un aumento de la pérdida de presión en la descarga de la disolución de hilatura, y puede resultar difícil el mezclado de la disolución de hilatura. Por tanto, el límite superior de la viscosidad de la disolución de hilatura a una temperatura en la hilera es de 100.000 poises, y más preferiblemente 50.000 poises.

La disolución de hilatura para un polímero que sirve como materia prima del líquido de la cubierta y la disolución de hilatura para el líquido del núcleo tienen preferiblemente viscosidades cercanas, tienen más preferiblemente la misma composición.

El método de hilatura para obtener la fibra en la presente invención puede ser hilatura por fusión o hilatura en disolución. Sin embargo, se prefiere la hilatura en disolución porque, en la hilatura en disolución, puede disolverse uniformemente un componente de soporte en un disolvente y luego puede retirarse sólo el disolvente rápidamente del mismo y, por tanto, tiende a obtenerse una fibra porosa que tiene una estructura relativamente uniforme. Por tanto, la disolución de hilatura se compone preferiblemente de un componente de matriz tal como un polímero y un disolvente en el que puede disolverse el componente de matriz.

A continuación en el presente documento, se describirá el método de hilatura con un ejemplo de una fibra porosa que tiene una estructura de núcleo-cubierta en hilatura en disolución. Se descarga la disolución de hilatura desde una hilera y se coagula hasta darle la forma de un hilo macizo en un baño de coagulación. Los ejemplos de la hilera para obtener una fibra porosa que tiene una estructura de núcleo-cubierta incluyen una forma de tubo doble y una forma de tubo triple con una rendija anular y, en particular, se prefiere la forma de tubo doble. En la forma de doble tubo, se descarga el líquido del núcleo desde el tubo interior y se descarga el líquido de la cubierta desde el tubo exterior. Aunque pueden controlarse las tasas de descarga del líquido del núcleo y del líquido de la cubierta con una bomba de engranajes, se prefiere más conectar una bomba de engranajes a cada uno de los líquidos y controlarlos. Controlándolos con dos bombas de engranajes, pueden cambiarse fácilmente las tasas de descarga del núcleo y la cubierta. Por ejemplo, si se reduce la tasa de descarga de la cubierta mientras se mantiene constante la tasa de descarga del núcleo, puede obtenerse una fibra con una cubierta delgada.

En el caso de una fibra porosa que tiene una estructura de mar-islas, aunque puede usarse una hilera habitual para una fibra de mar-islas, la hilera tiene preferiblemente un diseño en el que están distribuidas uniformemente las partes de isla. El baño de coagulación suele componerse de un coagulante tal como agua o alcohol, o una mezcla de un disolvente que constituye la disolución de hilatura y un coagulante. Puede cambiarse el porcentaje de vacíos de la fibra controlando la temperatura del baño de coagulación. El porcentaje de vacíos puede verse afectado por el tipo y similares de la disolución de hilatura y, por tanto, se selecciona apropiadamente la temperatura del baño de coagulación. En general, puede aumentarse el porcentaje de vacíos aumentando la temperatura del baño de coagulación. Aunque el mecanismo no se ha revelado exactamente, se cree que, en la reacción competitiva entre la desolvatación de la disolución de hilatura y la contracción por coagulación, la desolvatación es rápida en un baño a alta temperatura, y se coagula la fibra y se fija antes de encogerse. Sin embargo, cuando la temperatura del baño de coagulación es demasiado alta, el tamaño de poro se vuelve demasiado grande. Así, por ejemplo, la temperatura del baño de coagulación es preferiblemente de 20 °C o más cuando la fibra que se va a obtener es un hilo macizo que incluye PMMA como material y se introduce gas en el tubo interior.

A continuación, se realiza una etapa de retirada por lavado del disolvente adherido al hilo macizo coagulado. Aunque el método para lavar el hilo macizo no está particularmente limitado, preferiblemente se usa un método en el que el hilo macizo pasa a través de un baño que tiene agua multietapa (denominado baño de lavado de agua). La temperatura del agua en el baño de lavado de agua puede determinarse según la naturaleza del polímero que constituye el hilo. Por ejemplo, en el caso de un hilo que incluye PMMA, la temperatura es de 30 a 50 °C.

Para mantener el tamaño de poro del hilo macizo después de pasar por el baño de lavado de agua, puede realizarse una etapa de aplicación de un componente humectante. El componente humectante, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un componente capaz de mantener la humedad del hilo macizo o un componente capaz de impedir la disminución de la humedad del hilo macizo al aire. Los ejemplos típicos del componente humectante incluyen glicerina y disoluciones acuosas de la misma.

Después de lavar con agua y aplicar un componente humectante, para aumentar la estabilidad dimensional del hilo macizo con alta contracción, puede realizarse una etapa de un baño lleno de una disolución acuosa de un componente humectante calentado (denominado baño de tratamiento térmico). El baño de tratamiento térmico está lleno de una disolución acuosa calentada de un componente humectante. Cuando el hilo macizo pasa a través del baño de tratamiento térmico, se contrae el hilo macizo debido a la acción térmica y tiende a no contraerse en las etapas posteriores, dando como resultado una estructura de hilo estable. Aunque la

temperatura del tratamiento térmico en este momento varía dependiendo del material del hilo, en el caso del hilo que incluye PMMA, la temperatura es preferiblemente de 75 °C o más, y más preferiblemente 82 °C o más. La temperatura es preferiblemente de 90 °C o menos, y más preferiblemente 86 °C o menos. La fibra así hilada se enrolla alrededor de un carrete y se hace converger.

5 [Producción de columna de adsorción]

La columna de adsorción de la presente invención es una columna de adsorción que incluye la fibra porosa de la presente invención empaquetada en la columna de adsorción.

10 A continuación se muestra un ejemplo del método para producir la columna de adsorción de la presente invención usando la fibra porosa que tiene una estructura de núcleo-cubierta producida como anteriormente.

15 Para la forma de carcasa de la columna de adsorción, ambos extremos de la columna de adsorción son extremos abiertos, y los ejemplos de la forma de carcasa incluyen un cilindro rectangular tal como un cilindro cuadrado y un cilindro hexagonal, y un cilindro redondo. Entre ellos, se prefiere un cilindro redondo, en particular un cilindro cuya sección transversal sea un círculo verdadero. Esto se debe a que la carcasa no tiene esquinas y puede suprimirse la retención en la esquina de sangre, el líquido que va a tratarse. Además, cuando ambos extremos son extremos abiertos, es poco probable que el flujo del fluido que va a tratarse se convierta en turbulencia y puede minimizarse fácilmente la pérdida de presión.

20 La carcasa es preferiblemente un aparato que se compone de plástico, metal, o similar. En el primer caso, se produce la carcasa mediante moldeo por inyección con un molde o corte de un material. En el último caso, se produce el aparato cortando un material. Entre ellos, se usa preferiblemente el plástico desde el punto de vista del coste, la capacidad de moldeo, el peso y la compatibilidad con la sangre.

25 En el caso de un plástico, por ejemplo, se usa una resina termoplástica que tiene es excelente en cuanto a la resistencia mecánica y la termoestabilidad. Los ejemplos específicos de tales resinas termoplásticas incluyen una resina de policarbonato, una resina de poli(alcohol vinílico), una resina de celulosa, una resina de poliéster, 30 una resina de poliariolato, una resina de poliimida, una resina de poliolefina cíclica, una resina de polisulfona, una resina de polietersulfona, una resina de poliolefina, una resina de poliestireno, una resina de poli(alcohol vinílico) y mezclas de las mismas. Entre estos, se prefieren el poliestireno, el policarbonato y derivados de los mismos desde el punto de vista de la capacidad de moldeo, la transparencia y la resistencia a la radiación, que se requieren para la carcasa. Esto se debe a que una resina excelente en cuanto a transparencia permite 35 comprobar el interior durante la hemoperfusión y, por tanto, es adecuada para garantizar la seguridad, y se prefiere una resina excelente en cuanto a la resistencia a la radiación en el caso en el que se realice irradiación durante la esterilización.

40 La longitud de la carcasa de la columna de adsorción de la presente invención es preferiblemente de 1 cm o más y de 500 cm o menos, y más preferiblemente de 3 cm o más y de 50 cm o menos. La longitud de la carcasa es la longitud axial de la carcasa cilíndrica antes de que, en algunos casos, se proporcionen las paredes divisorias formadas en ambos extremos de la carcasa o se coloque la tapa. Cuando la longitud de la carcasa de la columna de adsorción es de 500 cm o menos, y más preferiblemente de 50 cm o menos, se insertará fácilmente la fibra porosa en la columna de adsorción, y tenderá a ser fácil la manipulación en el uso real como columna de 45 adsorción. Cuando la longitud de la carcasa es de 1 cm o más, y más preferiblemente de 3 cm o más, por ejemplo, tiende a ser ventajosa la columna en la formación de las paredes divisorias formadas en ambos extremos de la carcasa, y tiende a ser buena la capacidad de manipulación de la columna de adsorción.

50 La forma de la fibra porosa cuando se incorpora en la columna de adsorción es preferiblemente una forma recta, y se inserta preferiblemente la fibra que tiene una forma recta en paralelo a la dirección longitudinal de la caja de la columna de adsorción. Al tener la fibra porosa una forma recta, se garantiza fácilmente la trayectoria de flujo del fluido que va a tratarse, se distribuye uniformemente el fluido que va a tratarse en el interior de la columna de adsorción, y puede suprimirse fácilmente la resistencia en la trayectoria de flujo. La fibra porosa que tiene una forma recta también es ventajosa para el aumento de la pérdida de presión debido a la unión de solutos y 55 similares. Por tanto, incluso cuando el fluido que va a tratarse es sangre que tiene una alta viscosidad, puede reducirse fácilmente el riesgo de coagulación, o similar, en la carcasa. La fibra porosa también puede procesarse para dar un tejido de punto, un material textil tejido, un material textil no tejido, y similares. Sin embargo, debido a que se aplica una gran tensión al hilo durante el procesamiento, existe la limitación de que la proporción de poros finos de la fibra porosa no debe ser alta. Además, el procesamiento de la fibra porosa puede conducir a un aumento del número de procesos y el coste.

60 El título del hilo de la fibra porosa incorporada en la columna de adsorción de la presente invención es preferiblemente de aproximadamente 1.000 a 500.000.

65 El límite superior de la tasa de empaquetamiento de la fibra porosa en la carcasa de la columna de adsorción es preferiblemente del 70 %, y más preferiblemente el 63 %. El límite inferior de la tasa de empaquetamiento de la

fibra porosa es preferiblemente del 13 %, además preferiblemente el 30 % y de manera particularmente preferida el 45 %. Cuando la tasa de empaquetamiento de la fibra porosa es del 13 % o más, se reduce la cantidad de sangre necesaria para la purificación de la sangre y puede reducirse fácilmente la carga sobre el paciente. Cuando la tasa de empaquetamiento de la fibra porosa es del 70 % o menos, tiende a ser buena la capacidad de liberación de aire. Además, la fibra porosa puede rellenarse fácilmente y, por tanto, puede mejorarse fácilmente la eficacia de trabajo. La "tasa de empaquetamiento" tal como se usa en el presente documento se refiere a la tasa del volumen de la fibra porosa en el volumen de la carcasa que tiene una entrada en la que fluye la sangre antes de la purificación y una salida desde la que se descarga el flujo de sangre después de la purificación, y están excluidos el cabezal, y similares.

La tasa de empaquetamiento es la tasa del volumen de fibra ( $V_f$ ) calculada a partir de la sección transversal de la fibra, la longitud de la carcasa y el número de fibras con respecto al volumen de la carcasa ( $V_c$ ) calculado a partir de la sección transversal y la longitud de la carcasa, y se calcula de la siguiente manera.

$V_c$  (cm<sup>3</sup>) = sección transversal del cuerpo de la carcasa (cm<sup>2</sup>) x longitud efectiva (cm)

$V_f$  (cm<sup>3</sup>) = sección transversal de fibra (cm<sup>2</sup>) x número de fibras x longitud efectiva (cm)

Tasa de empaquetamiento =  $V_f$  (cm<sup>3</sup>) /  $V_c$  (cm<sup>3</sup>) x 100 (%)

Cuando la carcasa tiene una forma cónica, la sección transversal del cuerpo de la carcasa se define como la sección transversal en la parte central de la carcasa.

El  $V_c$  tal como se usa en el presente documento no incluye los volúmenes de elementos que no contienen la fibra porosa, por ejemplo, un elemento de un puerto de entrada y salida del fluido que va a tratarse, tal como un elemento denominado cabezal o tapón para cabezal. Cuando se usa una fibra espaciadora para impedir el contacto estrecho entre fibras porosas dentro de la caja, el  $V_f$  incluye el volumen de la fibra espaciadora. La longitud efectiva de la fibra porosa se refiere a la longitud obtenida restando la longitud de las paredes divisorias formadas en ambos extremos de la carcasa, de la longitud de la carcasa. El límite superior de la longitud efectiva de la fibra porosa es preferiblemente de 5000 mm, más preferiblemente 500 mm y de manera particularmente preferible 210 mm, desde el punto de vista de la prevención de la flexión de la fibra, una fácil reducción de la pérdida de presión después de formarse una columna, y similares. El límite inferior de la longitud efectiva de la fibra porosa es preferiblemente de 5 mm, más preferiblemente 20 mm, y de manera particularmente preferible 30 mm desde el punto de vista de que puede reducirse la cantidad de hilo desechado cuando, por ejemplo, se corta el hilo sobrante que sobresale de la columna de adsorción para uniformar la longitud del hilo, tiende a mejorar la productividad y tiende a ser fácil la manipulación del haz de fibras. El método de medición de la longitud efectiva de la fibra es el siguiente: en el caso de un hilo rizado, se mide la longitud del hilo en un estado en el que se estira el hilo desde ambos extremos del hilo y se endereza. Específicamente, se fija un extremo de una fibra extraída de la columna de adsorción con cinta y similar, se suspende la fibra en vertical y al otro extremo se le da un peso de aproximadamente 8 g por sección transversal (mm<sup>2</sup>) del hilo, y se mide inmediatamente la longitud total cuando la fibra se vuelve lineal. Esta medición se realiza en 30 fibras seleccionadas aleatoriamente de la columna de adsorción o similar, y se calcula el promedio de las 30 fibras en unidades de milímetros y se redondea al número entero más cercano.

Cuando se usa la fibra porosa en un dispositivo médico y similares, la fibra porosa se desinfecta o esteriliza preferiblemente antes de su uso. Los ejemplos del método de desinfección y esterilización incluyen diversos métodos de desinfección y esterilización, tales como esterilización con vapor a alta presión, esterilización con rayos gamma, esterilización con gas óxido de etileno, desinfección con fármacos y desinfección con rayos ultravioleta. Entre estos métodos, se prefieren la esterilización con rayos gamma, la esterilización con vapor a alta presión y la esterilización con gas óxido de etileno porque tienen menos efecto sobre la eficiencia y los materiales de la esterilización.

La columna de adsorción en la presente invención también tiene diversos usos y puede usarse en usos tales como tratamiento de agua, purificación y purificación de sangre. En el caso del uso de purificación de sangre, los métodos de tratamiento incluyen un método en el que se perfunde directamente sangre completa y un método en el que se separa el plasma de la sangre y luego se hace pasar el plasma a través de la columna de adsorción. La columna de adsorción de la presente invención puede usarse en ambos métodos.

Cuando se usa la columna de adsorción como purificador de sangre, se prefiere un método en el que la columna de adsorción se incorpora a una circulación extracorpórea y se realizan la adsorción y retirada en línea, desde el punto de vista del rendimiento de una vez, el funcionamiento sencillo, y similares. En este caso, la columna de adsorción de la presente invención puede usarse sola o puede usarse conectada en tándem con un riñón artificial durante la diálisis o similar. Mediante un método de este tipo, pueden retirarse simultáneamente con la diálisis sustancias que no pueden retirarse suficientemente mediante un riñón artificial. En particular, la función del riñón artificial puede complementarse adsorbiendo y retirando fósforo inorgánico y  $\beta$ 2MG que se retiran de manera insuficiente mediante un riñón artificial, usando la columna de adsorción según la presente invención.

5 Cuando se usa la columna de adsorción simultáneamente con un riñón artificial, la columna de adsorción puede conectarse antes o después del riñón artificial en el circuito. La ventaja de conectarse antes que el riñón artificial es que puede presentarse fácilmente la capacidad original de la columna de adsorción porque es menos probable que la columna de adsorción se vea afectada por la diálisis con el riñón artificial. Mientras tanto, la ventaja de conectarse después que el riñón artificial es que la concentración de soluto es alta, y puede esperarse un aumento de la eficiencia de adsorción y retirada de fósforo inorgánico porque se trata la sangre y similares después de la retirada de agua mediante un riñón artificial.

10 Se evaluó la capacidad de hilatura de la siguiente manera:

1. Cuando se realiza una hilatura continua de 5 horas, no se produce rotura de hilo durante la hilatura y, por tanto, la capacidad de hilatura es extremadamente buena.

15 2. Cuando se realiza una hilatura continua de 5 horas, se producen más de tres roturas de hilo durante la hilatura o la presión de la tobera llega a ser de 20 kPa o más y, por tanto, la capacidad de hilatura es extremadamente escasa.

[Sistema de purificación de sangre]

20 El sistema de purificación de sangre de la presente invención es un sistema de purificación de sangre que incluye la columna de adsorción de la presente invención y una columna de retirada de agua, en el que están conectadas la columna de adsorción y la columna de retirada de agua.

25 En el sistema de purificación de sangre de la presente invención, la columna de adsorción de la presente invención y la columna de retirada de agua pueden conectarse en tándem para circulación extracorpórea. La columna de retirada de agua es una columna para retirar agua de la sangre y puede usarse un riñón artificial como columna de retirada de agua. En este caso, en el lado B, el lado interior de una fibra hueca, fluye sangre de la misma manera que en la diálisis, pero en el lado D, el lado exterior de la fibra hueca, no fluye sangre y se retira agua mediante filtración. Usando un método de este tipo, pueden retirarse agua y productos de desecho distintos de agua de manera similar a la diálisis sin usar dializado. En la diálisis artificial, se retiran productos de desecho según el principio de difusión, mientras que en la presente invención, se retira agua mediante filtración y se retiran productos de desecho distintos de agua mediante adsorción.

35 Aunque en la diálisis artificial actual es necesario usar 100 litros o más de dializado de una vez, en el presente método puede esperarse el mismo efecto que en la diálisis artificial sin usar dializado.

40 El límite superior del volumen de sangre del riñón artificial usado para la retirada de agua es preferiblemente de 60 ml, más preferiblemente 50 ml y de manera particularmente preferible 40 ml, y el límite inferior del mismo es preferiblemente de 10 ml, más preferiblemente 20 ml y de manera particularmente preferible 30 ml. Cuando el volumen de sangre es grande, puede producirse la disminución de la tensión arterial porque la cantidad de sangre que se extrae del cuerpo de una vez es grande. Mientras tanto, cuando el volumen de sangre es pequeño, es posible que el efecto de retirada de agua no se logre suficientemente.

45 Se incorpora un hilo hueco en la columna de retirada de agua, el material del hilo hueco no está particularmente limitado, y los ejemplos del material que puede usarse incluyen poli(metacrilato de metilo), poliacrilonitrilo, polisulfona, polietersulfona, poliariletersulfona, polipropileno, poliestireno, policarbonato, celulosa, triacetato de celulosa y copolímero de etileno-alcohol vinílico, que ya se usan en el entorno clínico.

## 50 Ejemplos

Más adelante en el presente documento, se describirá la presente invención con ejemplos.

55 En los ejemplos, se usaron diversos tipos de partículas como material granular. Para la sustancia que va a retirarse, se seleccionó fósforo inorgánico como sustancia modelo del compuesto de bajo peso molecular y se seleccionó  $\beta$ 2MG como sustancia modelo del compuesto de alto peso molecular. Sin embargo, la presente invención no está limitada por estos ejemplos.

[Ejemplos 1 a 2]

60 <Preparación de disolución de hilatura para líquido del núcleo>

65 En primer lugar se preparó una disolución de hilatura del 21 % en masa de PMMA. Se mezclaron PMMA sindiotáctico (31,7 partes en masa) (syn-PMMA, fabricado por MITSUBISHI RAYON CO., LTD., "Dianal" BR-85) que tenía un peso molecular promedio en masa de 400.000, syn-PMMA (31,7 partes en masa) (fabricado por Sumitomo Chemical Co., Ltd., "Sumipex" AK-150) que tenía un peso molecular promedio en masa de 1.400.000,

5 PMMA isotáctico (16,7 partes en masa) (iso-PMMA, fabricado por TORAY INDUSTRIES, INC.) que tenía un peso molecular promedio en masa de 500.000 y un copolímero de PMMA (20 partes en masa) (fabricado por TORAY INDUSTRIES, INC.) que tenía un peso molecular de 300.000 y que contenía el 1,5 % en moles de paraestireno-sulfonato de sodio, con dimetilsulfóxido (DMSO) (376 partes en masa) y se agitó la mezcla a 110 °C durante 8 horas para preparar una disolución de hilatura.

10 En el ejemplo 1, a 476 g de la disolución de hilatura obtenida anteriormente, se le añadieron 190 g de dimetilsulfóxido y 100 g de partículas de óxido de titanio que actúan como adsorbente de fósforo como material granular, para preparar una disolución de hilatura de óxido de titanio/PMMA que contenía el 50 % en masa del material granular, y se agitó la disolución de hilatura a 110 °C durante 5 horas para obtener un líquido del núcleo. La viscosidad de la disolución de hilatura obtenida era de 750 poises.

15 Mientras tanto, en el ejemplo 2, a 476 g de la disolución de hilatura obtenida anteriormente, se le añadieron 50 g de carbonato de neodimio que actúa como adsorbente de fósforo como material granular, para preparar una disolución de hilatura de carbonato de neodimio/PMMA que contenía el 50 % en masa del material granular, y se agitó la disolución de hilatura a 110 °C durante 5 horas para obtener un líquido del núcleo. La viscosidad de la disolución de hilatura obtenida era de 1200 poises.

20 <Preparación de disolución de hilatura para líquido de la cubierta>

25 Se mezclaron syn-PMMA (32,4 partes en masa) que tenía un peso molecular promedio en masa de 400.000, syn-PMMA (32,4 partes en masa) que tenía un peso molecular promedio en masa de 1.400.000 e iso-PMMA (16,7 partes en masa) que tenía un peso molecular promedio en masa de 500.000, con 355 partes en peso de dimetilsulfóxido y se agitó la mezcla a 110 °C durante 8 horas para preparar una disolución de hilatura. La viscosidad de la disolución de hilatura obtenida era de 2650 poises.

<Hilatura>

30 Se usó una hilera del tipo de rendija anular que tenía un diámetro exterior/diámetro interior de 2,1/1,95 mm de  $\phi$ . Se calentó la hilera hasta 100 °C, se descargó el líquido de la cubierta desde la rendija a una velocidad de 0,673 g/min y se descargó el líquido del núcleo desde la parte central a una velocidad de 0,735 g/min. La disolución de hilatura descargada se hizo circular 500 mm en el aire y después se condujo a un baño de coagulación. Se usó agua para el baño de coagulación y la temperatura del agua (la temperatura del baño de coagulación) era de 42 °C. Se lavó el hilo en un baño de lavado de agua, se condujo a un baño que contenía una disolución acuosa que contenía el 70 % en masa de glicerina como humectante, luego se hizo pasar a través de un baño de tratamiento térmico a una temperatura de 84 °C y se enrolló en un carrete a 16 m/min.

40 Se lavó la fibra porosa obtenida que tenía una estructura de núcleo-cubierta, luego se reemplazó la disolución de lavado completamente por agua pura, se intercaló la fibra entre un portaobjetos y un cubreobjetos, se midió el diámetro exterior (el diámetro de la periferia más exterior) del hilo en dos puntos cualesquiera por hilo usando un proyector (por ejemplo, V-10A fabricado por Nikon Corporation), y se calculó el promedio y se redondeó al número entero más cercano para obtener el diámetro de hilo.

45 [Ejemplo comparativo 1]

Se realizó la hilatura con la misma composición de la disolución de hilatura e hilera que en el ejemplo 1. En ese momento, la tasa de descarga de la cubierta descargada desde la ranura de la hilera era de 0 g/min.

50 [Ejemplo comparativo 2]

Se realizó la hilatura con la misma composición de la disolución de hilatura e hilera que en el ejemplo 2. En ese momento, la tasa de descarga de la cubierta descargada desde la ranura de la hilera era de 0 g/min.

55 [Ejemplo comparativo 3]

Se usó nailon, una fibra no porosa, en lugar de la fibra porosa.

60 Los resultados de evaluación de la capacidad de adsorción para fósforo inorgánico y  $\beta$ 2MG de las fibras porosas y fibras no porosas de los ejemplos 1 a 2 y los ejemplos comparativos 1 a 3 se muestran en las tablas 1 y 2.

<Método de medición>

(1) Método de preparación del fluido que va a tratarse.

65 Se preparó el fluido que va a tratarse mediante el tratamiento de sangre bovina de la siguiente manera.

En primer lugar, se centrifugó sangre bovina obtenida añadiendo 15 ml de ácido cítrico (disolución ACD-A de Terumo Corporation) a 100 ml de sangre bovina, a 3000 rpm durante 30 minutos para obtener plasma bovino. El plasma bovino se ajustó de modo que el plasma bovino tuviera una cantidad total de proteína (TP) de  $6,5 \pm 0,5$  g/dl. El plasma bovino usado fue uno en el plazo de los 5 días posteriores a la extracción de sangre.

A continuación, se añadieron 7,85 mg de monohidrogenofosfato de sodio ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) y 3,45 mg de dihidrogenofosfato de potasio ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) al plasma bovino de modo que la concentración de fósforo inorgánico fuese de 6 mg/dl por 100 ml de plasma bovino.

Además, se añadió  $\beta$ 2MG de modo que la concentración de  $\beta$ 2MG fuese de 1 mg/l por 100 ml de plasma bovino, de ese modo se obtuvo el fluido que va a tratarse.

Se midió la concentración de fósforo inorgánico en el fluido que va a tratarse mediante el siguiente método. Es decir, se almacenaron 200  $\mu$ l del fluido que va a tratarse en un congelador a  $-20^\circ\text{C}$  o menos, luego se enviaron a Nagahama Life Science Laboratory de Oriental Yeast Co., Ltd., se midió la concentración de fósforo inorgánico mediante un método enzimático en el que se usa el kit Determiner L IP11, y se toma como C1 (mg/dl).

Mientras tanto, se midió la concentración de  $\beta$ 2MG en el fluido que va a tratarse mediante el siguiente método. Es decir, se almacenó 1 ml del líquido que va a tratarse en un congelador a  $-20^\circ\text{C}$  o menos, luego se envió a SRL, Inc., se midió la concentración de  $\beta$ 2MG mediante aglutinación en látex y se tomó como C2 (mg/ml).

#### (2) Capacidad de adsorción

Se cortaron las fibras porosas obtenidas en los ejemplos 1 y 2 y los ejemplos comparativos 1 y 2, y el nailon obtenido en el ejemplo comparativo 3, en haces de 8 cm de longitud y se colocaron en un tubo de centrifuga de 15 ml fabricado por Greiner Bio-One de modo que el volumen de las fibras fuese de  $0,0905\text{ cm}^3$ . Se colocó en el mismo el fluido que va a tratarse anterior (12 ml) y se agitó a temperatura ambiente (de  $20$  a  $25^\circ\text{C}$ ) durante 1 hora usando un agitador de balancín y similares, Wave-SI fabricado por TAITEC CORPORATION en este ejemplo, ajustado en la escala 38 y el ángulo máximo (un movimiento alternativo en 1,7 segundos). Para medir la concentración de fósforo inorgánico, C3 (mg/dl) y la concentración de  $\beta$ 2MG, C4 (mg/ml) después de agitar, se tomaron muestras de 1,5 ml de cada uno, se centrifugaron a 9000 rpm durante 5 minutos y se recogió el sobrenadante. Antes y después de agitar, se almacenó la muestra en un congelador a  $-20^\circ\text{C}$  o menos. Para determinar la concentración de fósforo inorgánico, se envió la muestra a Nagahama Life Science Laboratory de Oriental Yeast Co., Ltd., y se midió la concentración de fósforo inorgánico en el sobrenadante. Para determinar la concentración de  $\beta$ 2MG, se envió la muestra a SRL, Inc., se midió la concentración de  $\beta$ 2MG mediante aglutinación en látex y se calculó la cantidad de adsorción de fósforo inorgánico por volumen de fibra a partir de la fórmula 4, y se calculó la cantidad de adsorción de  $\beta$ 2MG por área de superficie de fibra a partir de la fórmula 5.

Fórmula 4

Cantidad de adsorción por volumen de fibra [mg/g] =  $[(C1 - C2) \times 0,12 \text{ (dl)}] / \text{volumen total de fibra porosa (cm}^3\text{)}$

Fórmula 5

Cantidad de adsorción por área de superficie de fibra [ $\mu\text{g/cm}^2$ ] =  $[(C3 - C4) \times 12 / \text{área de superficie total de fibra (cm}^2\text{)} \times 1000 \text{ fibras porosas}]$

(3) Medición de la cantidad de elución de material granular

Se cortaron las fibras porosas obtenidas en los ejemplos 1 y 2 y los ejemplos comparativos 1 y 2, y el nailon obtenido en el ejemplo comparativo 3, a una longitud de 10 cm, se colocaron 250 fibras en un tubo de centrifuga de 50 ml fabricado por Greiner Bio-One. y se lavaron con 40 ml de agua para inyección de Otsuka cinco veces, y se tomó una muestra de la disolución de lavado del quinto lavado y se tomó como eluato antes de agitar (N1). Luego, se le añadieron otros 40 ml de agua para inyección, se agitó la mezcla a temperatura ambiente (de  $20$  a  $25^\circ\text{C}$ ) durante 1 hora usando un agitador de balancín y similares, por ejemplo, Wave-SI fabricado por TAITEC CORPORATION ajustado en la escala 38 y el ángulo máximo (un movimiento alternativo en 1,7 segundos), y se toma como eluato después de agitar (N2). La disolución de lavado y el eluato se sometieron a medición con un contador de partículas finas (KL-04 fabricado por RION Co., Ltd.), y se calculó el número de partículas finas de material granular eluidas a partir de la fórmula 6.

Fórmula 6

Número de partículas finas eluidas =  $N2 - N1$

(4) Medición del diámetro de hilo

5 se intercaló la fibra entre un portaobjetos y un cubreobjetos y se midió el diámetro de la fibra usando un proyector V-10 fabricado por Nikon Corporation.

(5) Tamaño de poro promedio

10 Se midió el tamaño de poro promedio con un calorímetro diferencial de barrido (DSC).

(6) Tasa de ocupación de área de material granular.

15 Se midió la tasa de ocupación de área y se calculó con un microscopio electrónico (SEM) (fabricado por Hitachi High-Technologies Corporation, S-5500), tal como se describió anteriormente.

[Ejemplo 3]

<Preparación de columna de adsorción>

20 Se empaquetó una pluralidad de fibras porosas obtenidas en el ejemplo 1 en una carcasa cilíndrica de policarbonato que tenía un diámetro interior de 10 mm y una longitud axial de 17,8 mm.

25 Más específicamente, se empaquetaron 655 en total del hilo que tenía un diámetro de hilo de 290  $\mu\text{m}$  obtenido en el ejemplo 1 cortado a una longitud de 17,8 mm en una columna para obtener una columna que tenía una tasa de empaquetamiento del 55,1 %. A continuación, se fijó un filtro de malla de polipropileno que tenía un diámetro equivalente de apertura de 84  $\mu\text{m}$  y una relación de apertura del 36 %, que se cortó al mismo diámetro que el diámetro interior de la carcasa, al puerto de entrada y salida de flujo del fluido que va a tratarse en las caras de borde en ambos lados. Finalmente, se fijó al extremo de la carcasa un tapón denominada cabezal que tenía una entrada de flujo y una salida de flujo del fluido que va a tratarse para obtener una columna de adsorción. Se evaluó la columna de adsorción obtenida basándose en la siguiente <Medición de la capacidad de adsorción de fósforo de la columna de adsorción>. Los resultados se muestran en la tabla 3.

[Ejemplo 4]

35 En la misma columna de adsorción que en el ejemplo 3, se empaquetaron 760 en total de hilo que tenía un diámetro de hilo de 170  $\mu\text{m}$  obtenido en el ejemplo 2 cortado a una longitud de 17,8 mm para obtener una columna de adsorción que tenía una tasa de empaquetamiento del 22,2 %. Se evaluó la columna de adsorción obtenida basándose en la siguiente <Medición de la capacidad de adsorción de fósforo de la columna de adsorción>. Los resultados se muestran en la tabla 3.

40 <Medición de la capacidad de adsorción de fósforo de la columna de adsorción>

45 Para la evaluación de la capacidad de adsorción, se midió la capacidad de adsorción de fósforo de la columna de adsorción. Se obtuvo plasma bovino de la misma manera que en la evaluación de la capacidad de adsorción en los ejemplos 1 y 2 y los ejemplos comparativos 1 a 3 mencionados anteriormente. Se ajustó el plasma bovino de modo que el plasma bovino tuviera una cantidad total de proteína de  $6,5 \pm 0,5$  g/dl. El plasma bovino usado fue uno en el plazo de los 5 días posteriores a la extracción de sangre. A continuación, se disolvieron 7,85 mg de monohidrogenofosfato de sodio ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) y 3,45 mg de dihidrogenofosfato de potasio ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) en 100 ml del plasma bovino anterior para preparar el fluido que va a tratarse que imita a la hiperfosfatemia.

50 Se conectó un tubo de silicona a la entrada y salida de la columna de adsorción, y se sumergieron tanto la entrada como la salida en el fluido que va a tratarse para formar un sistema circulatorio. Se hizo fluir el fluido que va a tratarse a una velocidad de flujo de 2,5 ml/min, se hizo pasar a través de la columna de adsorción desde la entrada de la columna de adsorción y luego se devolvió el fluido purificado al fluido que va a tratarse desde la salida. Se tomaron muestras del fluido que va a tratarse y del fluido purificado en la salida, y se midió la concentración de fósforo inorgánico en la muestra.

[Tabla 1]

	Material granular	Polímero	Diámetro de hilo ( $\mu\text{m}$ )	Diámetro de partícula del material granular ( $\mu\text{m}$ )	Tasa de ocupación de área (%)	Tasa de material granular dentro de 1 $\mu\text{m}$ de profundidad (%)	Radio promedio de poro (nm)	Área de superficie específica de poro ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	Cambio de pH	Porosidad superficial (%)
Ejemplo 1	Óxido de titanio	PMMA	171	12	12	0	13	350	0,2	5,13
Ejemplo 2	Carbonato de neodimio	PMMA	290	31	10	0	ND	ND	0,3	4,70
Ejemplo comparativo 1	Óxido de titanio	PMMA	121	12	20	5	11	306	0,2	7,21
Ejemplo comparativo 2	Carbonato de neodimio	PMMA	166	31	16	3	-	-	0,3	6,12
Ejemplo comparativo 3	-	Nalton	120	-	0	0	-	-	0	-

[Tabla 2]

	Cantidad de elución de partículas finas (número/ml)	Capacidad de adsorción de fósforo (mg/cm <sup>3</sup> )	Capacidad de adsorción de β2MG (μg/cm <sup>3</sup> )	Capacidad de hilatura
Ejemplo 1	30	2,5	8,5	1
Ejemplo 2	20	9,6	6,4	1
Ejemplo comparativo 1	160	5,9	2,8	2
Ejemplo comparativo 2	141	11,5	3,8	2
Ejemplo comparativo 3	-	0,1	0,9	-

[Tabla 3]

	Material granular	Capacidad de adsorción de fósforo de la columna (mg/cm <sup>3</sup> )	Diámetro de fibra (μm)	Radio promedio de poro (nm)	Área de superficie específica de poro (m <sup>2</sup> /g)
Ejemplo 3	Óxido de titanio	2,4	171	15	66
Ejemplo 4	Carbonato de neodimio	4,7	290	-	-

REIVINDICACIONES

1. Fibra porosa, que comprende una estructura de poros tridimensional formada por una fibra que tiene una forma maciza, en la que
- 5 la fibra porosa satisface todos los requisitos siguientes:
- (1) que tenga un material granular que tiene un diámetro de partícula de 200  $\mu\text{m}$  o menos, y que tenga una tasa de ocupación de área del material granular que tiene un diámetro de partícula de 200  $\mu\text{m}$  o menos, en una
- 10 sección transversal de la estructura de poros tridimensional, del 3,0 % o más; en la que la ocupación de área se determina según la siguiente ecuación: Tasa de ocupación de área de material granular (%) = área total de material granular/sección transversal de fibra x 100 %,
- y
- 15 (2) que no tenga el material granular que tiene un diámetro de partícula de 200  $\mu\text{m}$  o menos en una región dentro de 1,0  $\mu\text{m}$  en una dirección de profundidad desde la superficie más exterior.
2. Fibra porosa según la reivindicación 1, en la que la estructura de poros tridimensional tiene un radio promedio de poros en un intervalo de 0,5 nm o más y 100 nm o menos, tal como se determina mediante el método de la descripción.
- 20 3. Fibra porosa según la reivindicación 1 ó 2, que tiene una porosidad superficial en un intervalo del 0,5 % o más y el 30,0 % o menos, tal como se determina mediante el método de la descripción.
- 25 4. Fibra porosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la estructura de poros tridimensional tiene un área de superficie específica de los poros de 10  $\text{m}^2/\text{g}$  o más, tal como se determina mediante el método de la descripción.
- 30 5. Fibra porosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene una estructura de núcleo-cubierta o una estructura de mar-islas.
6. Fibra porosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la fibra que tiene una forma maciza tiene un diámetro de hilo en un intervalo de 20  $\mu\text{m}$  o más y 1000  $\mu\text{m}$  o menos, tal como se determina mediante el
- 35 método de la descripción.
7. Fibra porosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el material granular son partículas inorgánicas.
- 40 8. Fibra porosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el material granular incluye al menos uno seleccionado del grupo que consiste en carbono activo, nanotubos de carbono, grafeno, grafito y óxido de grafeno.
9. Fibra porosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el material granular adsorbe selectivamente un compuesto de bajo peso molecular que tiene un peso molecular de menos de 1000, tal como se determina mediante el método de la descripción.
- 45 10. Fibra porosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el material granular son partículas inorgánicas y tiene capacidad de adsorción de fósforo.
- 50 11. Fibra porosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que un poro en la estructura de poros tridimensional adsorbe selectivamente un compuesto de alto peso molecular que tiene un peso molecular de 1000 o más, tal como se determina mediante el método de la descripción.
- 55 12. Fibra porosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende poli(metacrilato de metilo).
13. Fibra porosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que tiene un cambio de pH de -1 o más y +1 o menos, tal como se determina mediante el método de la descripción.
- 60 14. Fibra porosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que se usa para uso médico.
15. Columna de adsorción, que comprende la fibra porosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 empaquetada en la columna de adsorción.
- 65 16. Sistema de purificación de sangre, que comprende:

la columna de adsorción según la reivindicación 15; y

una columna de retirada de agua, en el que

5

están conectadas la columna de adsorción y la columna de retirada de agua.