

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年9月9日(09.09.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/185963 A1

(51) 国際特許分類:
A61M 1/18 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/006839

(22) 国際出願日: 2022年2月21日(21.02.2022)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2021-034251 2021年3月4日(04.03.2021) JP

(71) 出願人: テルモ株式会社(**TERUMO KABUSHIKI KAISHA**) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷二丁目4番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 佐藤 健(**SATO, Takeshi**); 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP). ▲高▼間 蓮成(**TAKAMA, Renjo**); 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP).

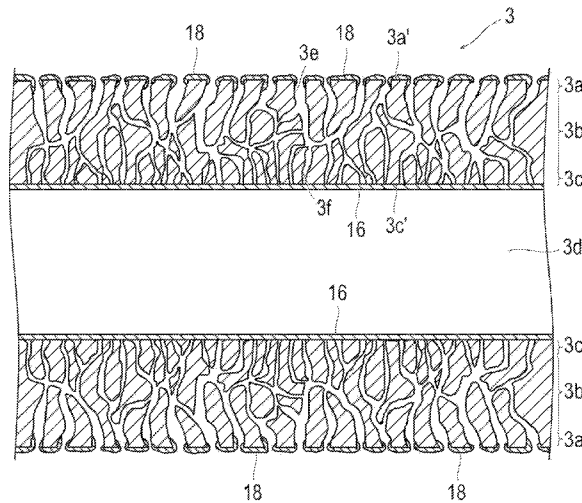
(74) 代理人: 八田 国際特許業務法人(**HATTA & ASSOCIATES**); 〒1020082 東京都千代田区一番町10番地2 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,

(54) **Title:** EVALUATION METHOD FOR COVERING STATE OF SILICONE COMPOUND

(54) 発明の名称: シリコン化合物の被覆状態の評価方法

[図2]



(57) **Abstract:** The purpose of the present invention is to provide a means for easily evaluating the formation state of a coating layer containing, inter alia, a silicone compound on an inner surface of a hollow fiber membrane. The present invention relates to an evaluation method for the covering state of a silicone compound, the method including: dissolving a silicone compound and a dyeing agent in an organic solvent to prepare a coating solution; feeding the coating solution to the inner surface of the hollow fiber membrane and forming a coating layer including, on the inner surface thereof, the



WO 2022/185963 A1

HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類：

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

silicone compound and/or a crosslinked product of the silicone compound and the dyeing agent; and observing the dyeing state of a coating solution start-of-flow-side hollow fiber membrane end surface 1 and a coating solution end-of-flow-side hollow fiber membrane end surface 2 of the hollow fiber membrane in which the coating layer has been formed, and thereby evaluating the covering state of the silicone compound/cross-linked product.

(57) 要約：本発明は、中空糸膜の内表面へのシリコン化合物等を含むコート層の形成状態を簡易に評価できる手段を提供することを目的とする。本発明は、シリコン化合物と、染色剤と、を有機溶媒に溶解して、コート液を調製し；前記中空糸膜の内表面に前記コート液を通液させて、前記内表面に前記シリコン化合物および／または当該シリコン化合物の架橋物ならびに染色剤を含むコート層を形成し；前記コート層が形成された中空糸膜のコート液通液開始側の中空糸膜端面 1 およびコート液通液終了側の中空糸膜端面 2 の染色状態を観察して、前記シリコン化合物／架橋物の被覆状態を評価する、ことを有する、シリコン化合物の被覆状態の評価方法に関する。

明 細 書

発明の名称：シリコン化合物の被覆状態の評価方法

技術分野

[0001] 本発明は、シリコン化合物の被覆状態の評価方法に関する。

背景技術

[0002] 多孔質中空糸膜を有する人工肺は、長期間の使用に伴い、ガス交換性能が低下することがある。ウェットラング、血漿リークは、その主な要因とされている。ウェットラングは空気を高圧で吹き込み、中空糸膜から結露水を取り除くことにより、ガス交換性能を回復することができる。一方で、血漿リークは人工肺の不可逆的な性能低下を引き起こすとされている。人工肺の長期使用において、血漿リークによる問題の解決は必須であり、今までに多くの検討がなされてきた。その中で、耐血漿リーク性を向上させる手段として、中空糸膜に存在する微細孔を塞ぐ、もしくは、中空糸膜の微細孔を極微細にするといった方法が採用されてきた。

[0003] 例えば、特開2002-035116号公報によると、ポリプロピレンからなる多孔質中空糸膜の外表面にシリコンコーティングを施すことにより、血漿リークが生じにくくなり、長期の使用が可能となると記載されている。

発明の概要

[0004] しかしながら、特開2002-035116号公報に記載された手法によると、高真空中でプラズマ放電中のシリコンモノマー気中において、中空糸膜の連続線を0.5～50m/分で移動させて、シリコンモノマーを中空糸膜の外表面上で重合させることによってシリコンコーティングが行われる。そのため、コーティング工程に複雑な設備や長時間を要するという問題を有していた。

[0005] より簡便な手法により耐血漿リーク性を有する人工肺を提供することを目的として、中空糸膜の内表面にシリコン化合物等を含むコート層を形成す

る方法について研究を行っている（例えば、特願２０２０－０３５２９２）。上記研究において、中空糸膜の内表面へのシリコン化合物等を含むコート層の形成状態（被覆程度）を簡易に評価できる手段が求められていた。

[0006] そこで、本発明は、中空糸膜の内表面へのシリコン化合物等を含むコート層の形成状態を簡易に評価できる手段を提供することを目的とする。

[0007] 本発明者らは、上記の問題を解決すべく、鋭意研究を行った。その結果、シリコン化合物および染色剤を含むコート液を中空糸膜の内表面と接触させた後の中空糸膜端面を観察することにより、上記課題が解決できることを見出した。

[0008] すなわち、上記目的は、シリコン化合物と、染色剤と、を有機溶媒に溶解して、コート液を調製し；前記中空糸膜の内表面に前記コート液を通液させて、前記内表面に前記シリコン化合物および／または当該シリコン化合物の架橋物ならびに染色剤を含むコート層を形成し；前記コート層が形成された中空糸膜のコート液通液開始側の中空糸膜端面１およびコート液通液終了側の中空糸膜端面２の染色状態を観察して、前記シリコン化合物／架橋物の被覆状態を評価する、ことを有する、シリコン化合物の被覆状態の評価方法によって達成できる。

図面の簡単な説明

[0009] [図１]図１は、本発明の一実施形態に係る中空糸膜外部血液灌流型人工肺の断面図である。図１中、１は中空糸膜外部血液灌流型人工肺を；２はハウジングを；３はガス交換用多孔質中空糸膜を；４，５は隔壁を；６は血液流入口を；７は血液流出口を；８はガス流入口を；９はガス流出口を；１０はガス流入側ヘッダーを；１１はガス流出側ヘッダーを；１２は血液室を；１３はガス流入室を；および１４はガス流出室を、それぞれ示す。

[図２]図２は、本発明の一実施形態に係る中空糸膜外部血液灌流型人工肺に使用されるガス交換用多孔質中空糸膜の拡大断面図である。図２中、３はガス交換用多孔質中空糸膜を；３aは外面層を；３a'は外表面を；３bは内部層を；３cは内面層を；３c'は内表面を；３dは通路（内腔）を；３eは

外表面側の開口部を； 3 f は内表面側の開口部を； 1 6 はコート層を； および 1 8 は被膜を、それぞれ示す。

[図3]図 3 は、本発明の他の実施形態に係る中空糸膜外部血液灌流型人工肺の断面図である。図 3 中、 2 0 は中空糸膜外部血液灌流型人工肺を； 3 はガス交換用多孔質中空糸膜を； 1 7 は血液室を； 1 7 a、 2 8 は血液流入口を； 1 7 b は第 1 の血液室を； 1 7 c は第 2 の血液室を； 2 2 は筒状中空糸膜束を； 2 3 はハウジングを； 2 4 はガス流入口を； 2 5 は第 1 の隔壁を； 2 6 は第 2 の隔壁を； 2 7 はガス流出口を； 2 9 a、 2 9 b は血液流出口を； 3 1 は内側筒状部材を； 3 2 は血液流通用開口を； 3 3 は外部筒状部材を； 3 5 は内筒体を； 4 1 はガス流入用部材を； および 4 2 はガス流出用部材を、それぞれ示す。

[図4]図 4 は、図 3 の A－A 線断面図である。図 4 中、 3 はガス交換用多孔質中空糸膜を； 1 7 a は血液流入口を； 1 7 b は第 1 の血液室を； 1 7 c は第 2 の血液室を； 2 2 は筒状中空糸膜束を； 2 9 a、 2 9 b は血液流出口を； 3 1 は内側筒状部材を； 3 2 は血液流通用開口を； 3 3 は外部筒状部材を； および 3 5 は内筒体を、それぞれ示す。

[図5]図 5 は、本発明に係る中空糸膜外部血液灌流型人工肺に使用される内側筒状部材の一例を示す正面図である。図 5 中、 3 1 は内側筒状部材を； および 3 2 は血液流通用開口を、それぞれ示す。

[図6]図 6 は、図 5 に示した内側筒状部材の中央縦断面図である。図 6 中、 3 1 は内側筒状部材を； および 3 2 は血液流通用開口を、それぞれ示す。

[図7]図 7 は、図 5 の B－B 線断面図である。図 7 中、 3 1 は内側筒状部材を； および 3 2 は血液流通用開口を、それぞれ示す。

[図8]図 8 は、実施例 1～2、比較例 1 において中空糸膜の内腔にコート層を形成する際に用いた回路図である。図 8 中、 5 0 は回路を； 5 1 は多孔質中空糸膜を； 5 2 は注液口を； 5 3 はダイヤフラムポンプを； 5 5 はトラップを、それぞれ示す。

[図9]図 9 は、実施例 1、比較例 1 の各入口部サンプルおよび出口部サンプル

の、可視光下画像（カラー画像）、緑色励起光照射画像（カラー画像）、二値化処理画像および二値化像コントラストを示す。

発明を実施するための形態

[0010] 本発明は、シリコン化合物と、染色剤と、を有機溶媒に溶解して、コート液を調製し；前記中空糸膜の内表面に前記コート液を通液させて、前記内表面に前記シリコン化合物および／または当該シリコン化合物の架橋物ならびに染色剤を含むコート層を形成し；前記コート層が形成された中空糸膜のコート液通液開始側の中空糸膜端面 1 およびコート液通液終了側の中空糸膜端面 2 の染色状態を観察して、前記シリコン化合物／架橋物の被覆状態を評価する、ことを有する、シリコン化合物の被覆状態の評価方法に関する。本発明によれば、中空糸膜の内表面へのシリコン化合物等を含むコート層の形成状態を簡易に評価することが可能となる。なお、本明細書において、「シリコン化合物および／または当該シリコン化合物の架橋物」を一括して、「シリコン化合物／架橋物」または「シリコン化合物等」とも称する。

[0011] 本発明者らは、中空糸膜の内表面にシリコン化合物等を含むコート層を形成する方法に関して研究する（例えば、特願 2020-035292）中で、シリコン化合物等を含むコート層が中空糸膜内腔（内表面）全体に形成できているか否かを評価する手段に対する必要性を感じた。このため、本発明者らは、中空糸膜の内表面へのシリコン化合物等を含むコート層の形成状態（シリコン化合物／架橋物の被覆状態）を簡易に評価できる手段について鋭意研究を行った。その結果、シリコン化合物を含むコート液に染色剤を加えて、これを中空糸膜の内腔に通液させ、コート液通液開始側及びコート液通液終了側の中空糸膜端面の染色状態を観察する（例えば、コート液通液開始側で染色された中空糸膜数に対するコート液通液終了側で染色された中空糸膜数の割合を算出する）ことにより、コート層の形成状態（シリコン化合物等による被覆状態）を簡便に評価できることを見出した。詳細には、シリコン化合物及び染色剤を含む液を中空糸膜内腔に通液した場合

、シリコン化合物および染色剤はほぼ同様に中空糸膜内腔を通過する。このため、コート液通液開始側で染色された中空糸膜数は全中空糸膜数に相当し、コート液通液終了側の中空糸膜端面2が染色されている場合にはシリコン化合物等も同様に中空糸膜端面まで通過しているとみなすことができる。ゆえに、本発明の方法によれば、中空糸膜の内腔全体にシリコン化合物等を含むコート層が形成できたか否かを中空糸膜両端面の染色の有無（例えば、コート液通液開始側で染色された中空糸膜数に対するコート液通液終了側で染色された中空糸膜数の割合）によって簡便に評価することができる。

[0012] 以下、本発明の好ましい実施の形態を説明する。なお、本発明は、以下の実施の形態のみに限定されず、特許請求の範囲内で種々改変することができる。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形概念をも含むと理解されるべきである。したがって、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」等）は、特に言及しない限り、その複数形概念をも含むと理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられると理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本発明の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含む）が優先する。また、図面の寸法比率は、説明の都合上誇張されており、実際の比率とは異なる場合がある。

[0013] 本明細書において、範囲を示す「X～Y」は、XおよびYを含み、「X以上Y以下」を意味する。また、特記しない限り、操作および物性等の測定は室温（20～25℃）／相対湿度40～50％RHの条件で測定する。また、「Aおよび／またはB」は、AおよびBの両方、または、AもしくはBのいずれか一方を意味する。

[0014] 以下、本発明のシリコン化合物の被覆状態の評価方法について詳細に説明する。

[0015] 本発明のシリコン化合物の被覆状態の評価方法は、

(i) シリコン化合物と、染色剤と、を有機溶媒に溶解して、コート液を調製し(工程(i))；

(ii) 前記中空糸膜の内表面に前記コート液を通液させて、前記内表面に前記シリコン化合物および／または当該シリコン化合物の架橋物ならびに染色剤を含むコート層を形成し(工程(ii))；

(iii) 前記コート層が形成された中空糸膜のコート液通液開始側の中空糸膜端面1およびコート液通液終了側の中空糸膜端面2の染色状態を観察して、前記シリコン化合物／架橋物の被覆状態を評価する(工程(iii))、

ことを有する。

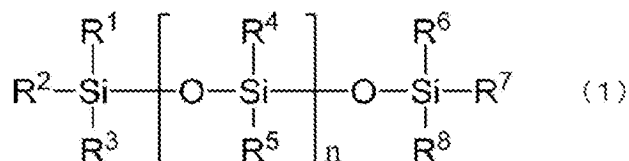
[0016] [工程(i)]

工程(i)では、シリコン化合物と、染色剤と、を有機溶媒に溶解して、コート液を調製する。本明細書において、シリコン化合物等を含むコート層(シリコン化合物等による被膜)は、中空糸膜の外表面側から内表面側へと血漿が漏出するのを抑制する機能(耐血漿リーク性)を有する。また、中空糸膜型人工肺においては、血液から気化した水分が中空糸膜の内腔に貯留するウェットラングという現象によりガス交換性能が低下するという問題が生じうるが、シリコン化合物は、当該ウェットラングを抑制する機能をも有する。

[0017] シリコン化合物は、主骨格にシロキサン結合($\text{Si}-\text{O}-\text{Si}$)を有する高分子化合物であれば、特に制限なく用いることができる。中でも、耐血漿リーク性に優れたコート層を形成できることから、シリコン化合物は、下記式(1)で示されるシリコン化合物であることが好ましい。すなわち、本発明の好ましい一形態によると、シリコン化合物は下記式(1)で示される。

[0018]

[化1]



[0019] 上記式(1)において、 $R^1 \sim R^8$ は、それぞれ独立して、炭素数1以上6以下のアルキル基、炭素数6以上30以下の芳香族炭化水素基、または、炭素数1以上6以下のエチレン性不飽和結合含有基、アミノ基含有基、水酸基含有基、カルボキシ基含有基、マレイミド基含有基、チオール基含有基およびハロゲン基からなる群から選択される反応性基を表わす。

[0020] 上記式(1)において、 n は、1以上100,000以下である。

[0021] 上記式(1)で示されるシリコン化合物では、 $R^1 \sim R^8$ の全てが、それぞれ独立して、炭素数1以上6以下のアルキル基または炭素数6以上30以下の芳香族炭化水素基であってもよいが、 $R^1 \sim R^8$ のうちの少なくとも1つが、炭素数1以上6以下のエチレン性不飽和結合含有基、アミノ基含有基、水酸基含有基、カルボキシ基含有基、マレイミド基含有基、チオール基含有基およびハロゲン基からなる群から選択される反応性基であることが好ましい。より好ましくは、 $R^1 \sim R^3$ のうちの少なくとも1つと、 $R^6 \sim R^8$ のうちの少なくとも1つとは、それぞれ独立して、炭素数1以上6以下のエチレン性不飽和結合含有基、アミノ基含有基、水酸基含有基、カルボキシ基含有基、マレイミド基含有基、チオール基含有基およびハロゲン基からなる群から選択される反応性基を表し、 $R^1 \sim R^3$ のうちの残り2つと、 $R^4 \sim R^5$ と、 $R^6 \sim R^8$ のうちの残り2つとは、それぞれ独立して、炭素数1以上6以下のアルキル基または炭素数6以上30以下の芳香族炭化水素基を表す。さらに好ましくは、 $R^1 \sim R^3$ のうちの1つと、 $R^6 \sim R^8$ のうちの1つとは、それぞれ独立して、炭素数1以上6以下のエチレン性不飽和結合含有基、アミノ基含有基、水酸基含有基、カルボキシ基含有基、マレイミド基含有基、チオール基含有基およびハロゲン基からなる群から選択される反応性基を表し、 $R^1 \sim R^3$ のうちの残り2つと、 $R^4 \sim R^5$ と、 $R^6 \sim R^8$ のうちの残り2つとは、それぞれ独立して、炭素数1以上6以下のアルキル基または炭素数6以上30以下の芳香族炭化水素基を表す。

して、炭素数 1 以上 6 以下のアルキル基または炭素数 6 以上 30 以下の芳香族炭化水素基を表す。式 (1) で示されるシリコン化合物が反応性基を有することにより、コート層を形成する過程（例えば、有機溶媒を乾燥する過程）において架橋反応が進行し、当該シリコン化合物の架橋物が生成しうる。これにより、コート層の密着性、耐久性が向上しうる。

[0022] コート液の調製に用いられるシリコン化合物（好ましくは式 (1) で示されるシリコン化合物）が反応性基を有しない場合、当該シリコン化合物がそのまま中空糸膜の内表面に形成されるコート層に含まれうる。一方、前述のようにコート液の調製に用いられるシリコン化合物（好ましくは式 (1) で示されるシリコン化合物）が反応性基を有する場合、中空糸膜の内表面に形成されるコート層には、コート液の調製に用いられるシリコン化合物（つまり、未架橋のシリコン化合物）および／または当該シリコン化合物の架橋物が含まれうる。すなわち、中空糸膜の内表面に形成されるコート層には、コート液の調製に用いられるシリコン化合物および／または当該シリコン化合物の架橋物が含まれうる。

[0023] 式 (1) における炭素数 1 以上 6 以下のアルキル基または炭素数 6 以上 30 以下の芳香族炭化水素基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、フェニル基、フルオレセインおよびその誘導体由来の基が挙げられる。ここで、フルオレセインの誘導体としては、例えば、フルオレセインイソチオシアネート、*N*-ヒドロキシスクシンイミドフルオレセイン、オレゴングリーン、トーキョーグリーン、SNAFL、カルボキシフルオレセイン、カルボキシフルオレセインジアセテート、アミノフルオレセインが挙げられる。中でも、流動性、硬化後のヤング率の観点から、メチル基、エチル基が好ましく、メチル基がより好ましい。炭素数 1 以上 6 以下のエチレン性不飽和結合含有基としては、ビニル基、ビニルオキシ基、アリル基、アリルオキシ基、プロペニル基、プロペニルオキシ基が挙げられる。アミノ基を含む官能基（アミノ基含有基）としては、アミノ基、アミノフェニル基が挙げられる。水酸基を含む官能基（水酸基含有基）としては、水酸基、フェノー

ル基、カテコール基が挙げられる。カルボキシ基を含む官能基（カルボキシ基含有基）としては、カルボキシ基、マレイン酸基が挙げられる。マレイミド基を含む官能基（マレイミド基含有基）としては、マレイミド基が挙げられる。チオール基を含む官能基（チオール基含有基）としては、チオール基、チオフェニル基、チオフェノール基が挙げられる。ハロゲン基としては、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、ヨード基が挙げられる。中でも、架橋反応性が良好であることから、ビニルオキシ基（ $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、アリルオキシ基（ $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、アリル基（ $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）が好ましく、ビニルオキシ基がより好ましい。

[0024] 本発明の一実施形態では、シリコン化合物は、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ のうちの少なくとも1つ、および $\text{R}^6 \sim \text{R}^8$ のうちの少なくとも1つが、それぞれ独立して、ビニルオキシ基（ $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、アリルオキシ基（ $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）またはアリル基であり、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ のうちの残り、 $\text{R}^4 \sim \text{R}^5$ 、および $\text{R}^6 \sim \text{R}^8$ のうちの残りが、それぞれ独立して、メチル基またはエチル基である、式（1）で示されるシリコン化合物である。

[0025] 本発明の一実施形態では、シリコン化合物は、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ のうちの1つ、および $\text{R}^6 \sim \text{R}^8$ のうちの1つが、それぞれ独立して、ビニルオキシ基（ $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、アリルオキシ基（ $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）またはアリル基であり、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ のうちの残り2つ、 $\text{R}^4 \sim \text{R}^5$ 、および $\text{R}^6 \sim \text{R}^8$ のうちの残り2つが、それぞれ独立して、メチル基またはエチル基である、式（1）で示されるシリコン化合物である。

[0026] 本発明の一実施形態では、シリコン化合物は、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ のうちの1つ、および $\text{R}^6 \sim \text{R}^8$ のうちの1つが、ビニルオキシ基（ $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）であり、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ のうちの残り2つ、 $\text{R}^4 \sim \text{R}^5$ 、および $\text{R}^6 \sim \text{R}^8$ のうちの残り2つが、メチル基である、式（1）で示されるシリコン化合物である。

[0027] 式（1）における n は、特に限定されないが、好ましくは1以上100，000以下であり、より好ましくは1以上10，000以下である。 n が上記範囲内であると、コート液を中空糸膜内腔に容易に通液することができる

。

[0028] シリコン化合物は、市販品または合成品のいずれを使用しても構わない。市販品としては、例えば、ダウコーニング社製のSYLGARD（登録商標）184、186が挙げられる。

[0029] シリコン化合物は、1種が単独で使用されてもよいし、2種以上が組み合わせられて使用されてもよい。

[0030] コート液中のシリコン化合物の濃度は、特に制限されないが、中空糸膜の内腔におけるコート液の通液性を向上させたりする観点から、好ましくは10mg/mL以上800mg/mL未満であり、より好ましくは20~400mg/mLであり、特に好ましくは100~300mg/mLである。コート層を1回のコート液塗布工程にて形成する場合には、十分な厚さのコート層を形成する観点から、当該濃度は、100~400mg/mLであることが好ましく、100~300mg/mLであることがより好ましく、100mg/mL以上200mg/mL未満であることが特に好ましい。コート層を複数回のコート液塗布工程にて形成する場合には、当該濃度が低くても十分な厚さのコート層を形成できることから、10mg/mL以上100mg/mL未満であることが好ましく、20~70mg/mLであることがより好ましい。なお、2種以上のシリコン化合物を使用する場合には、上記シリコン化合物の濃度は、使用するシリコン化合物の合計濃度を意味する。

[0031] 染色剤は、中空糸膜を染色できるものであれば特に制限されない。具体的には、ローダミン系染色剤（例えば、ローダミンB、ローダミン6G、ローダミン6GP、ローダミン3GO、ローダミン123）、フルオレセイン系染色剤（例えば、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、N-ヒドロキシスクシンイミドフルオレセイン、オレゴングリーン、トーキョーグリーン、SNAFL、カルボキシフルオレセイン、カルボキシフルオレセインジアセテート、アミノフルオレセイン等のフルオレセインおよびその誘導体）、インドシアニングリーンならびに、これらの分子を側鎖および末

端の少なくとも一方に有する高分子などが挙げられる。これらのうち、中空糸膜の染色性、視認しやすさ、入手しやすさなどの観点から、ローダミンB、ローダミン6G、ローダミン6GP、ローダミン3GO、ローダミン123、フルオレセインおよびその誘導体、ならびに、これらの分子を側鎖および末端の少なくとも一方に有する高分子が好ましく使用され、ローダミンBがさらに好ましく使用される。すなわち、本発明の好ましい一形態によると、染色剤がローダミンB、ローダミン6G、ローダミン6GP、ローダミン3GO、ローダミン123、フルオレセインおよびその誘導体、ならびに、これらの分子を側鎖および末端の少なくとも一方に有する高分子から選択される。本発明のより好ましい形態では、染色剤がローダミンB、ローダミン6G、ローダミン6GP、ローダミン3GO、およびローダミン123から選択される。本発明のさらに好ましい形態では、染色剤がローダミンBである。

[0032] 染色剤は、市販品または合成品のいずれを使用しても構わない。

[0033] 染色剤は、1種が単独で使用されてもよいし、2種以上が組み合わされて使用されてもよい。

[0034] コート液中の染色剤の濃度は、特に制限されないが、中空糸膜の染色度合（視認のしやすさ）の観点から、好ましくは0.025～0.5mg/mLであり、より好ましくは0.05～0.1mg/mLである。なお、2種以上の染色剤を使用する場合には、上記染色剤の濃度は、使用する染色剤の合計濃度を意味する。

[0035] 有機溶媒は、シリコン化合物および染色剤を分散または溶解する目的で使用される。本形態の方法において、有機溶媒は、上記目的を達成できるものであれば特に制限されないが、表面張力が70dyn/cm未満であることが好ましい。すなわち、本発明の好ましい一形態によると、有機溶媒の表面張力が70dyn/cm未満である。有機溶媒の表面張力が70dyn/cm未満であると、シリコン化合物がより容易に溶解し、コート液を容易に通液できるため、コート層を良好に（均一な塗膜として）形成できる。シ

リコーン化合物の溶解性をさらに向上させたり、中空糸膜の内腔におけるコート液の通液性をさらに向上させたりする観点から、有機溶媒の表面張力は、好ましくは 50 dyn/cm 以下であり、より好ましくは 40 dyn/cm 以下であり、さらに好ましくは 30 dyn/cm 以下である。表面張力の下限値は、特に制限されないが、中空糸膜中を問題なく流動させる観点や、コート液が中空糸膜の細孔を介して透過するのを防ぐ観点から、好ましくは 15 dyn/cm 以上である。有機溶媒の表面張力の数値範囲としては、好ましくは 15 dyn/cm 以上 70 dyn/cm 未満であり、より好ましくは 15 dyn/cm 以上 50 dyn/cm 以下であり、さらに好ましくは 15 dyn/cm 以上 40 dyn/cm 以下であり、特に好ましくは 15 dyn/cm 以上 30 dyn/cm 以下である。なお、 1 dyn/cm は 0.001 N/m である。

[0036] 本明細書において、有機溶媒の表面張力（２種以上の有機溶媒を混合して用いる場合は、混合した有機溶媒の表面張力）は、デュヌイ氏表面張力計（伊藤製作所製）を用いて 20°C にて測定する。詳細には、鋼線の中央に取付けた細桿の先に白金環を吊し、水平の位置で有機溶媒の液面と接触させ、ノブを廻し鋼線を振って白金環を引上げ液体の表面から離れた瞬間を目盛板と指針で読取り、その値を有機溶媒の表面張力（ dyn/cm ）とする。

[0037] 有機溶媒としては、例えば、トルエン（ 28.5 dyn/cm ）、キシレン（ 28.4 dyn/cm ）等の芳香族炭化水素、シクロヘキサン（ 25.3 dyn/cm ）、*n*-ヘキサン（ 18.4 dyn/cm ）、*n*-ヘプタン（ 20.1 dyn/cm ）、ジエチルエーテル（ 16.96 dyn/cm ）、ジイソプロピルエーテル（ 17.1 dyn/cm ）、メチルヘキシルエーテル（ 23.5 dyn/cm ）、酢酸エチル（ 24.0 dyn/cm ）、酢酸ブチル（ 25.2 dyn/cm ）、ラウリン酸イソプロピル（ 30.1 dyn/cm ）、ミリスチン酸イソプロピル（ 28.3 dyn/cm ）、メチルエチルケトン（ 24.6 dyn/cm ）、メチルイソブチルケトン（ 23.9 dyn/cm ）、ラウリルアルコール（ 24.0 dyn/cm ）、アセ

トン (23.3 dyn/cm)、ブチルアルコール (25.4 dyn/cm)、1-プロパノール (23.7 dyn/cm)、イソプロパノール (23.0 dyn/cm)、2-エチルヘキサノール (26.9 dyn/cm)、クロロホルム (26.7 dyn/cm)、ハイドロフルオロエーテル (13.6 dyn/cm)、ハイドロフルオロオレフィン (17.9 dyn/cm)、ハイドロフルオロカーボン (13.6 dyn/cm)、ハイドロクロロフルオロオレフィン (14.6 dyn/cm)、ハイドロクロロフルオロカーボン (12.7 dyn/cm) 等のフッ素系溶媒が挙げられる。中でも、シリコン化合物や染色剤（特にシリコン化合物）を良好に溶解できるという観点や、低沸点で有機溶媒の除去が容易であるという観点から、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、アセトン、ブチルアルコール、1-プロパノール、イソプロパノール、クロロホルム、ジエチルエーテル、芳香族炭化水素、フッ素系溶媒が好ましく、*n*-ヘキサン、アセトンがより好ましい。これらの溶媒は、1種のみが単独で使用されてもよいし、2種以上が混合されて使用されてもよい。すなわち、本発明の好ましい一形態によると、有機溶媒が、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、アセトン、ブチルアルコール、1-プロパノール、イソプロパノール、クロロホルム、ジエチルエーテル、芳香族炭化水素およびフッ素系溶媒からなる群より選択される少なくとも1種である。すなわち、本発明のより好ましい一形態によると、有機溶媒は、*n*-ヘキサン、アセトン、または*n*-ヘキサンとアセトンとの組み合わせである。なお、シリコン化合物を溶解する溶媒の表面張力が70 dyn/cm未満となる限りにおいて、表面張力が70 dyn/cm以上の有機溶媒が含まれていても構わない。

[0038] コート液は、上記シリコン化合物および有機溶媒以外に、必要に応じて、添加剤を含んでもよい。添加剤としては、カルナバワックス、PDMS-PEG、架橋剤が挙げられる。

[0039] 本工程において、シリコン化合物、染色剤、および有機溶媒の混合順序は、特に制限されず、シリコン化合物および染色剤を有機溶媒に一括して

添加しても；シリコン化合物および染色剤をいずれかの順序で別々に（シリコン化合物後染色剤、または染色剤後シリコン化合物の順序で）有機溶媒に添加しても；シリコン化合物および染色剤を別々の有機溶媒に添加したものを混合しても；染色剤を予め有機溶媒に溶解したもの、およびシリコン化合物を同じまたは別の有機溶媒に添加しても；シリコン化合物を予め有機溶媒に溶解したもの、および染色剤を同じまたは別の有機溶媒に添加しても；いずれでもよい。これらの混合順序は、シリコン化合物や染色剤の溶解しやすさなどを考慮して適切に選択できる。なお、染色剤およびシリコン化合物を異なる有機溶媒に分散または溶解する場合には、これらの有機溶媒は同じであってもまたは異なるものであってもよいが、双方ともが表面張力が 70 dy n / c m 未満の有機溶媒であることが好ましい。

[0040] [工程 (i i)]

工程 (i i) では、中空糸膜の内表面に上記工程 (i) で調製したコート液を通液させて（中空糸膜の内表面を上記工程 (i) で調製したコート液と接触させて）、前記内表面にシリコン化合物および／またはシリコン化合物の架橋物（シリコン化合物／架橋物）ならびに染色剤を含むコート層を形成する。

[0041] ここで、中空糸膜は、通常人工肺に使用される中空糸膜が同様にして使用できる。このため、中空糸膜は、複数のガス交換用多孔質中空糸膜を有する人工肺の形態で使用されることができる。人工肺の形態では、中空糸膜は、内腔を形成する内表面と、外表面とを有しており、前記内表面にシリコン化合物（前記コート液の調製に用いられるシリコン化合物および／または当該シリコン化合物の架橋物）を含むコート層が形成され、前記外表面に抗血栓性高分子化合物を含む被膜が形成される。ここで、抗血栓性高分子化合物は、抗血栓性や生体適合性を有するものであれば、特開昭57-039851号公報、特開昭63-154180号公報、特開平02-305575号公報、特開平04-152952号公報、特開2018-149270号公報などに記載の公知の抗血栓性高分子化合物を同様にして用いることが

できる。また、外表面に抗血栓性高分子化合物を含む被膜の形成方法もまた特に制限されず、公知の方法が同様にしてまたは適宜修飾して適用できる。

[0042] 中空糸膜を備える人工肺の詳細を、図面を参照しながら以下で説明する。

[0043] 図 1 は、本発明の一実施形態に係る中空糸膜外部血液灌流型人工肺の断面図である。図 2 は、本発明の一実施形態に係る中空糸膜外部血液灌流型人工肺に使用されているガス交換用多孔質中空糸膜の拡大断面図である。なお、本明細書において、中空糸膜外部血液灌流型人工肺を単に「中空糸膜型人工肺」または「人工肺」とも称する。また、本明細書において、ガス交換用多孔質中空糸膜を、単に「多孔質中空糸膜」または「中空糸膜」とも称する。

[0044] 図 1 に示される実施形態において、中空糸膜外部血液灌流型人工肺 1 は、多数のガス交換用多孔質中空糸膜 3 がハウジング 2 内に収納されている。図 2 に示すように、中空糸膜 3 は、中央にガス室を形成する通路（内腔）3 d を備えている。加えて、中空糸膜 3 は、その外表面 3 a' と内表面 3 c' を連通する開口部 3 e、3 f を有している。酸素含有ガスが流れる中空糸膜 3 の内表面 3 c' には、シリコン化合物等を含むコート層 1 6 が形成されている。また、血液接触部となる中空糸膜 3 の外表面 3 a'（場合によっては、外表面 3 a' および外面層 3 a）には、抗血栓性高分子化合物を含む被膜 1 8 が形成されている。なお、コート層 1 6 はシリコン化合物等に加えて他の成分を含んでもよい。ここで、他の成分としては、特に制限されないが、ポリオレフィン、脂肪族炭化水素、無機微粒子、架橋剤などが挙げられる。好ましくは、コート層 1 6 はシリコン化合物等のみから構成される。同様に、被膜 1 8 は抗血栓性高分子化合物に加えて他の成分を含んでもよい。ここで、他の成分としては、特に制限されないが、他の抗血栓性物質（例えば、ヘパリン）、架橋剤、増粘剤、防腐剤、pH調整剤などが挙げられる。

[0045] シリコン化合物等を含むコート層 1 6 は、酸素含有ガスが流れる中空糸膜 3 の内表面 3 c' の少なくとも一部に形成されればよいが、長期間の使用におけるガス交換性能の維持（耐血漿リーク性の向上効果、ウェットラングの抑制効果）などの観点から、内表面 3 c' 全体に形成されることが好まし

い。なお、図2に示される実施形態において、シリコン化合物等を含むコート層16は、内表面3c'の全体に亘って内表面3c'側の細孔の開口部3fを塞ぐように形成されているが、シリコン化合物等を含むコート層16はガス透過性が高いため、十分なガス交換性能を有しうる。また、シリコン化合物等を含むコート層16は、中空糸膜3の内面層3c（場合によっては、内面層3cおよび内部層3b）に存在していてもよい。

[0046] 同様に、抗血栓性高分子化合物を含む被膜18は、中空糸膜3の血液接触部である外表面3a'の少なくとも一部に形成されればよいが、抗血栓性や生体適合（血小板の粘着／付着の抑制・防止効果、および血小板の活性化の抑制・防止効果）などの観点から、外表面3a'全体に形成されることが好ましい。なお、図2に示される実施形態において、抗血栓性高分子化合物を含む被膜18は、中空糸膜3の内部層3b（場合によっては、内部層3bおよび内面層3c）に存在してもよいが、中空糸膜3の内部層3b（場合によっては、内部層3bおよび内面層3c）には実質的に存在していないことが好ましい。抗血栓性高分子化合物が実質的に存在していないため、中空糸膜の内部層3bまたは内面層3cが膜の基材自身を持つ疎水性の特性がそのまま保持され、血漿成分の漏出（リーク）を有効に防止できる。本明細書において、「抗血栓性高分子化合物を含む被膜18が中空糸膜3の内部層3b（場合によっては、内部層3bおよび内面層3c）には実質的に存在していない」とは、中空糸膜3の内表面3c'（酸素含有ガスが流れる側の表面）付近に、抗血栓性高分子化合物の浸透が観察されないことを意味する。

[0047] 本実施形態に係る中空糸膜型人工肺1は、血液流入口6と血液流出口7とを有するハウジング2と、ハウジング2内に収納された多数のガス交換用多孔質中空糸膜3からなる中空糸膜束と、中空糸膜束の両端部をハウジング2に液密に支持する一对の隔壁4、5とを有し、隔壁4、5とハウジング2の内面および中空糸膜3の外表面間に形成された血液室12と、中空糸膜3の内部に形成されたガス室と、ガス室と連通するガス流入口8およびガス流出口9とを有するものである。

- [0048] 具体的には、本実施形態の中空糸膜型人工肺 1 は、筒状ハウジング 2 と、筒状ハウジング 2 内に収納されたガス交換用中空糸膜 3 の集合体と、中空糸膜 3 の両端部をハウジング 2 に液密に保持する隔壁 4, 5 とを有し、筒状ハウジング 2 内は、第 1 の流体室である血液室 1 2 と第 2 の流体室であるガス室とに区画され、筒状ハウジング 2 には血液室 1 2 と連通する血液流入口 6 および血液流出口 7 が設けられている。
- [0049] そして、筒状ハウジング 2 の端部である隔壁 4 の上方には中空糸膜 3 の内部空間であるガス室に連通する第 2 の流体流入口であるガス流入口 8 を有するキャップ状のガス流入側ヘッダー 1 0 が取り付けられている。よって、隔壁 4 の外面とガス流入側ヘッダー 1 0 の内面により、ガス流入室 1 3 が形成されている。このガス流入室 1 3 は、中空糸膜 3 の内部空間により形成されるガス室と連通している。
- [0050] 同様に、隔壁 5 の下方に設けられ中空糸膜 3 の内部空間に連通する第 2 の流体流出口であるガス流出口 9 を有するキャップ状のガス流出側ヘッダー 1 1 が取り付けられている。よって、隔壁 5 の外面とガス流出側ヘッダー 1 1 の内面により、ガス流出室 1 4 が形成されている。
- [0051] 中空糸膜 3 は、疎水性高分子材料からなる多孔質膜であり、公知の人工肺に使用される中空糸膜と同様のものが使用され、特に制限されない。このように中空糸膜（特に中空糸膜の内表面）が疎水性高分子材料からなることにより、血漿成分の漏出を抑制することができる。多孔質膜に使用される材質としては、公知の人工肺に使用される中空糸膜と同様の疎水性高分子材料が使用できる。具体的には、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリメチルペンテン等のポリオレフィン樹脂、ポリスルホン、ポリアクリロニトリル、ポリテトラフルオロエチレン、セルロースアセテート等の高分子材料などが挙げられる。これらのうち、ポリオレフィン樹脂が好ましく使用され、ポリプロピレン、ポリメチルペンテンがより好ましく、ポリプロピレンがさらに好ましい。すなわち、本発明の好ましい一形態によると、中空糸膜の少なくとも一部（好ましくは、中空糸膜の全部）は、ポリオレフィン樹脂で形成される

。本発明のより好ましい形態では、中空糸膜の少なくとも一部（好ましくは、中空糸膜の全部）は、ポリプロピレンまたはポリメチルペンテンで形成される。本発明のさらに好ましい形態では、中空糸膜の少なくとも一部（好ましくは、中空糸膜の全部）は、ポリプロピレンで形成される。

[0052] 中空糸膜の内径は、特に制限されないが、好ましくは $50\sim300\mu\text{m}$ 、より好ましくは $80\sim200\mu\text{m}$ である。中空糸膜の外径は、特に制限されないが、好ましくは $100\sim400\mu\text{m}$ 、より好ましくは $130\sim200\mu\text{m}$ である。中空糸膜の肉厚（膜厚）は、好ましくは $20\mu\text{m}$ 以上 $50\mu\text{m}$ 未満、より好ましくは $25\mu\text{m}$ 以上 $50\mu\text{m}$ 未満、さらにより好ましくは $25\sim45\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $25\sim40\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $25\sim35\mu\text{m}$ 、特に好ましくは $25\sim30\mu\text{m}$ である。なお、本明細書において、「中空糸膜の肉厚（膜厚）」とは、中空糸膜の内表面と外表面との間の肉厚を意図し、式： $[(\text{中空糸膜の外径}) - (\text{中空糸膜の内径})] / 2$ で算出される。中空糸膜の肉厚の下限を上記のようにすることによって、中空糸膜の強度を十分確保できる。また、製造上の手間やコストの点でも満足でき、大量生産の観点からも好ましい。また、中空糸膜の空孔率は、好ましくは $5\sim90$ 体積％、より好ましくは $10\sim80$ 体積％、特に好ましくは $30\sim60$ 体積％である。中空糸膜の細孔径は、好ましくは $0.01\sim5\mu\text{m}$ 、より好ましくは $0.05\sim1\mu\text{m}$ である。中空糸膜の製造方法は、特に制限されず、公知の中空糸膜の製造方法が同様にしてあるいは適宜修飾して適用できる。例えば、中空糸膜は、延伸法または固液相分離法により壁に微細孔が形成されてなることが好ましい。

[0053] なお、本明細書中、「中空糸膜の細孔径」とは、抗血栓性高分子化合物によって被覆される側（外表面側）の開口部の平均直径を指す。中空糸膜の細孔径は、以下に記載の方法によって測定される。

[0054] まず、走査型電子顕微鏡（SEM）で中空糸膜について、抗血栓性高分子化合物によって被覆される側（外表面）を撮影する。次に、得られたSEM像について画像処理を行い、細孔部分（開口部）を白く、それ以外を黒く反

転させ、白い部分のピクセル数を測定する。なお、二値化の境界レベルは、最も白い部分と最も黒い部分の差の中間の値とする。

[0055] 続いて、白く表示された細孔（開口部）のピクセル数を測定する。このようにして求めた各細孔のピクセル数およびSEM像の解像度（ μm ／ピクセル）に基づいて細孔面積を算出する。得られた細孔面積から、細孔を円形とみなして各細孔の直径を算出し、無作為に、統計学的に有意な数、例えば、500個の細孔の直径を抽出し、その算術平均を「中空糸膜の細孔径」とする。

[0056] 筒状ハウジング2を構成する材料もまた、公知の人工肺のハウジングに使用されるのと同様の材料が使用できる。具体的には、ポリカーボネート、アクリル・スチレン共重合体、アクリル・ブチレン・スチレン共重合体などの疎水性合成樹脂が挙げられる。ハウジング2の形状は、特に制限されないが、例えば円筒状であり、透明体であることが好ましい。透明体で形成することにより、内部の確認を容易に行うことができる。

[0057] 本実施形態における中空糸膜の収納量は、特に制限されず、公知の人工肺と同様の量が適用できる。例えば、ハウジング2内に、その軸方向に向けて並列に約5,000～100,000本の多孔質中空糸膜3が収納されている。さらに、中空糸膜3は、ハウジング2の両端に中空糸膜3の両端がそれぞれ開口した状態で隔壁4,5により液密状態に固定されている。隔壁4,5は、ポリウレタン、シリコンゴムなどのポッティング剤で形成される。ハウジング2内の上記隔壁4,5ではさまれた部分は、中空糸膜3の内部側のガス室と中空糸膜3の外側の血液室12とに仕切られている。

[0058] 本実施形態では、ガス流入口8を有するガス流入側ヘッダー10およびガス流出口9を有するガス流出側ヘッダー11が、ハウジング2に液密に取り付けられている。これらヘッダーも、いずれの材料で形成されてもよいが、例えば、上述のハウジングに用いられる疎水性合成樹脂により形成されうる。ヘッダーはいずれの方法によって取り付けられてもよいが、例えば、ヘッダーは、超音波、高周波、誘導加熱などを用いた融着、接着剤を用いた接着

または機械的に嵌合させることによって、ハウジング2に取り付けられる。

また、締め付けリング（図示しない）を用いて行ってもよい。中空糸膜型人工肺1の血液接触部（ハウジング2の内面、中空糸膜3の外表面）は、全て疎水性材料により形成されることが好ましい。

[0059] 本実施形態では、抗血栓性高分子化合物の被覆（被膜）は、中空糸膜の外表面（外部灌流型）に選択的に形成される。このため、血液（特に血漿成分）が中空糸膜の細孔内部に浸透しにくい、または浸透しない。ゆえに、中空糸膜からの血液（特に血漿成分）の漏出を有効に抑制・防止できる。特に抗血栓性高分子化合物が中空糸膜の内部層3bおよび中空糸膜の内面層3cに実質的に存在しない場合には、中空糸膜の内部層3bおよび中空糸膜の内面層3cは、素材の疎水性状態を維持しているため、高い血液（特に血漿成分）の漏出（リーク）をさらに有効に抑制・防止できる。したがって、本発明の方法により得られる人工肺は、高いガス交換能を長期間にわたって維持できる。

[0060] 本実施形態に係る抗血栓性高分子化合物の被覆は、人工肺の中空糸膜の外表面に必須に形成されるが、外表面に加えて、他の構成部材（例えば、血液接触部全体）に形成されてもよい。当該構成をとることにより、人工肺の血液接触部全体において、血小板の粘着／付着および活性化をさらにより有効に抑制・防止できる。また、血液接触面の接触角が低くなるので、プライミング作業が容易となる。なお、この場合には、本発明に係る抗血栓性高分子化合物の被覆は血液が接触する他の構成部材に形成されることが好ましいが、血液接触部以外の中空糸膜もしくは中空糸膜の他の部分（例えば、隔壁中に埋没する部分）には、抗血栓性高分子化合物が被覆されていなくてもよい。このような部分は、血液と接触しないので、抗血栓性高分子化合物を被覆しなくても特に問題とならない。

[0061] また、本発明の方法により得られる人工肺は、図3に示すようなタイプのものであってもよい。図3は、本発明の方法により得られる人工肺の他の実施形態を示す断面図である。また、図4は、図3のA-A線断面図である。

[0062] 図3において、人工肺（中空糸膜外部血液灌流型人工肺）20は、側面に血液流通用開口32を有する内側筒状部材31と、内側筒状部材31の外面に巻き付けられた多数のガス交換用多孔質中空糸膜3からなる筒状中空糸膜束22と、筒状中空糸膜束22を内側筒状部材31とともに収納するハウジング23と、中空糸膜3の両端を開口した状態で、筒状中空糸膜束22の両端部をハウジングに固定する隔壁25、26と、ハウジング23内に形成された血液室17と連通する血液流入口28および血液流出口29a、29bと、中空糸膜3の内部と連通するガス流入口24およびガス流出口27とを有するものである。

[0063] 本実施形態の人工肺20は、図3および図4に示されるように、ハウジング23は、内側筒状部材31を収納する外側筒状部材33を備え、筒状中空糸膜束22は内側筒状部材31と外側筒状部材33間に収納されており、さらに、ハウジング23は、内側筒状部材内と連通する血液流入口または血液流出口の一方と、外側筒状部材内部と連通する血液流入口または血液流出口の他方とを備えている。

[0064] 具体的には、本実施形態の人工肺20では、ハウジング23は、外側筒状部材33、内側筒状部材31内に収納され、先端が内側筒状部材31内で開口する内筒体35を備える。内筒体35の一端（下端）には、血液流入口28が形成されており、外側筒状部材33の側面には、外方に延びる2つの血液流出口29a、29bが形成されている。なお、血液流出口は、一つであってもまたは複数であってもよい。

[0065] そして、筒状中空糸膜束22は、内側筒状部材31の外面に巻き付けられている。つまり、内側筒状部材31が筒状中空糸膜束22のコアとなっている。内側筒状部材31の内部に収納された内筒体35は、先端部が第1の隔壁25付近にて開口している。また、内側筒状部材31より、突出する下端部に血液流入口28が形成されている。

[0066] そして、内筒体35、中空糸膜束22が外面に巻き付けられた内側筒状部材31、さらに、外側筒状部材33は、それぞれがほぼ同心的に配置されて

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

[0067] また、内筒体 3 5 の血液流入口 2 8 より若干上方となる部分、中空糸膜束 2 2 が外面に巻き付けられた内側筒状部材 3 1 の他端（下端）および外側筒状部材 3 3 の他端（下端）は、第 2 の隔壁 2 6 により、両者の同心的位置関係が維持されるとともに、内筒体 3 5 と内側筒状部材 3 1 との間に形成される空間および外側筒状部材 3 3 と中空糸膜の外面との間により形成される空間が外部と連通しない液密状態となっている。また、隔壁 2 5, 2 6 は、ポリウレタン、シリコンゴムなどのポッティング剤で形成される。

[0068] よって、本実施形態の人工肺 2 0 では、内筒体 3 5 の内部により形成される血液流入口 1 7 a、内筒体 3 5 と内側筒状部材 3 1 との間に形成される実質的に筒状空間となっている第 1 の血液室 1 7 b、中空糸膜束 2 2 と外側筒状部材 3 3 との間に形成される実質的に筒状空間となっている第 2 の血液室 1 7 c を備え、これらにより血液室 1 7 が形成されている。

[0069] そして、血液流入口 2 8 から流入した血液は、血液流入口 1 7 a 内に流入し、内筒体 3 5（血液流入口 1 7 a）内を上昇し、内筒体 3 5 の上端 3 5 a（開口端）より流出し、第 1 の血液室 1 7 b 内に流入し、内側筒状部材 3 1 に形成された開口 3 2 を通過して、中空糸膜に接触し、ガス交換がなされた後、第 2 の血液室 1 7 c に流入し、血液流出口 2 9 a, 2 9 b より流出する。

[0070] また、外側筒状部材 3 3 の一端には、ガス流入口 2 4 を備えるガス流入用部材 4 1 が固定されており、同様に、外側筒状部材 3 3 の他端には、ガス流出口 2 7 を有するガス流出用部材 4 2 が固定されている。なお、内筒体 3 5 の血液流入口 2 8 は、このガス流出用部材 4 2 を貫通して外部に突出している。

[0071] 外側筒状部材 33 としては、特に制限されないが、円筒体、多角筒、断面が楕円状のものなどが使用できる。好ましくは円筒体である。また、外側筒状部材の内径は、特に制限されず、公知の人工肺に使用される外側筒状部材の内径と同様でありうるが、32～164 mm 程度が好適である。また、外側筒状部材の有効長（全長のうち隔壁に埋もれていない部分の長さ）もまた、特に制限されず、公知の人工肺に使用される外側筒状部材の有効長と同様でありうるが、10～730 mm 程度が好適である。

[0072] また、内側筒状部材 31 の形状は、特に制限されないが、例えば、円筒体、多角筒、断面が楕円状のものなどが使用できる。好ましくは円筒体である。また、内側筒状部材の外径は、特に制限されず、公知の人工肺に使用される内側筒状部材の外径と同様でありうるが、20～100 mm 程度が好適である。また、内側筒状部材の有効長（全長のうち隔壁に埋もれていない部分の長さ）もまた、特に制限されず、公知の人工肺に使用される内側筒状部材の有効長と同様でありうるが、10～730 mm 程度が好適である。

[0073] 内側筒状部材 31 は、側面に多数の血液流通用開口 32 を備えている。開口 32 の大きさは、筒状部材の必要強度を保持する限り、総面積が大きいことが好ましい。このような条件を満足するものとしては、例えば、正面図である図 5、図 5 の中央縦断面図である図 6、さらに図 5 の B-B 線断面図である図 7 に示されるように、開口 32 を筒状部材の外周面に等角度間隔で複数（例えば、4～24 個、図では、長手方向に 8 個）設けた環状配置開口を、筒状部材の軸方向に等間隔で複数組（図では、8 組／周）設けたものが好適である。さらに、開口形状は、丸、多角形、楕円形などでもよいが、図 5 に示すような、長円形状のものが好適である。

[0074] また、内筒体 35 の形状は、特に制限されないが、例えば、円筒体、多角筒、断面が楕円状のものなどが使用できる。好ましくは円筒体である。また、内筒体 35 の先端開口と第 1 の隔壁 25 との距離は、特に制限されず、公知の人工肺に使用されるのと同様の距離が適用できるが、20～50 mm 程度が好適である。また、内筒体 35 の内径もまた、特に制限されず、公知の

人工肺に使用される内筒体の内径と同様でありうるが、10～30mm程度が好適である。

[0075] 筒状中空糸膜束22の厚さは、特に制限されず、公知の人工肺に使用される筒状中空糸膜束の厚さと同様でありうるが、5～35mmが好ましく、特に10mm～28mmであることが好ましい。また、筒状中空糸膜束22の外側面と内側面間により形成される筒状空間に対する中空糸膜の充填率もまた、特に制限されず、公知の人工肺における充填率が同様にして適用できるが、40～85%が好ましく、特に45～80%が好ましい。また、中空糸膜束22の外径は、公知の人工肺に使用される中空糸膜束の外径と同様でありうるが、30～170mmが好ましく、特に、70～130mmが好ましい。ガス交換膜としては、上述したものが使用される。

[0076] そして、中空糸膜束22は、内側筒状部材31に中空糸膜を巻き付けること、具体的には、内側筒状部材31をコアとして、中空糸膜ボビンを形成させ、形成された中空糸膜ボビンの両端を、隔壁による固定の後、コアである内側筒状部材31とともに中空糸膜ボビンの両端を切断することにより、形成することができる。なお、この切断により、中空糸膜は、隔壁の外面上において開口する。なお、中空糸膜の形成方法は、上記方法に限定されるものではなく、他の公知の中空糸膜の形成方法を同様にしてあるいは適宜修飾して使用してもよい。

[0077] 特に、中空糸膜は、1本あるいは複数本同時に、実質的に平行でかつ隣り合う中空糸膜が実質的に一定の間隔となるように内側筒状部材31に巻きつけられることが好ましい。これにより、血液の偏流をより有効に抑制できる。また、中空糸膜は、隣り合う中空糸膜との距離が、以下に制限されないが、中空糸膜の外径の1/10～1/1となっていることが好ましい。さらに、中空糸膜は、隣り合う中空糸膜との距離が、30～200μmであると好ましい。

[0078] さらに、中空糸膜束22は、中空糸膜が、1本あるいは複数本（好ましくは、2～16本）同時に、かつ隣り合うすべての中空糸膜が実質的に一定の

間隔となるように内側筒状部材 31 に巻きつけられることによって、形成されたものであるとともに、中空糸膜を内側筒状部材上に巻き付ける際に、内側筒状部材 31 を回転させるための回転体と中空糸膜を編み込むためのワインダーとが、下記式 (1) の条件で動くことによって内側筒状部材 31 に巻きつけられることにより形成されたものであることが好ましい。

[0079] [数1]

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

[0080] 上記条件とすることによって、血液偏流の形成をより少ないものとすることができる。このときの巻取り用回転体の回転数とワインダー往復数の関係である n は、特に制限されないが、通常、1～5であり、好ましくは2～4である。

[0081] また、中空糸膜型人工肺 20 においても、図 2 に示すように、酸素含有ガスが流れる中空糸膜 3 の内表面 3c' には、シリコン化合物等を含むコート層 16 が形成されている。また、血液接触部となる中空糸膜 3 の外表面 3a' (場合によっては、外表面 3a' および外面層 3a) には、抗血栓性高分子化合物を含む被膜 18 が形成されている。ここで、中空糸膜の好ましい形態(内径、外径、肉厚、空孔率、細孔の孔径など)は、特に制限されないが、上記図 1 において記載したものと同様の形態が採用できる。

[0082] 本工程では、中空糸膜(または人工肺の中空糸膜; 以下、同様)の内表面とコート液とを接触させるが、中空糸膜内表面とコート液との接触方法は、中空糸膜の内腔にコート液を通液できる方法であれば特に制限されない。中空糸膜内腔におけるコート液の通液のしやすさなどを観点から、50 hPa 以上 150 hPa 以下の陰圧下で、中空糸膜の内表面をコート液と接触させる(中空糸膜内腔にコート液を通液させる)ことが好ましい。なお、本工程は、必要に応じてその他の操作を含みうる。

[0083] 中空糸膜の内表面にコート液を通液する際に、中空糸膜の内腔を 50 hPa 以上 150 hPa 以下、好ましくは 50 hPa 以上 100 hPa 下の陰圧

下とする。陰圧とする方法は特に制限されないが、例えば、真空ポンプ（例えば、ダイヤフラムポンプ）と中空糸膜の一方の末端を気密に接続し、真空ポンプを作動させることにより陰圧とすることができる。なお、後述の実施例に記載するように、気圧は真空ポンプの表示圧力の値を採用するものとする。

[0084] このように、中空糸膜の内腔を所定の陰圧下とした状態で中空糸膜の内表面にコート液と通液させる（中空糸膜の内表面をコート液と接触させる）。コート液の通液方法（コート液と接触させる方法）は特に制限されないが、真空ポンプと接続した状態の中空糸膜の他方の末端（真空ポンプと接続されていない方の末端）からコート液を注液する方法が挙げられる。この方法によると、コート液が真空ポンプが接続されている側の末端へと移動することにより、中空糸膜の内表面と接触する。コート液の通液時間（中空糸膜の内表面とコート液との接触時間）は、特に制限されないが、好ましくは5～180秒間であり、より好ましくは15～120秒間であり、さらに好ましくは30～60秒間である。

[0085] 中空糸膜の内腔と接触させるコート液の量（コート液の通液量）は、所望の厚さのコート層を形成する観点から、膜面積あたり、10～10,000 mL/m²であることが好ましく、30～1000 mL/m²であることがより好ましく、40～200 mL/m²であることがさらに好ましい。

[0086] その後、必要に応じて、塗膜に含まれる有機溶媒を乾燥させる。乾燥方法は特に制限されないが、例えば、減圧乾燥、常圧における高温乾燥といった方法が挙げられる。高温乾燥における乾燥温度は、45～80℃が好ましい。また、高温乾燥における乾燥時間は、1～48時間が好ましい。本工程に用いられる乾燥装置は通常用いられる装置でよく、例えば、オーブン、熱風乾燥機等が挙げられる。これらの乾燥装置は、複数個を組み合わせで使用することもできる。

[0087] 乾燥後のコート層の膜厚は、特に制限されないが、好ましくは0.1～10 μmであり、より好ましくは0.5～7 μmであり、さらに好ましくは1

～5 μm である。コート層の膜厚が0.1 μm 以上であると、十分な耐血漿リーク性が得られる。コート層の膜厚が10 μm 以下であると、ガス交換性能の低下を防ぐことができる。

[0088] 通液操作（中空糸膜の内表面をコート液との接触操作、好ましくは、50 hPa以上150 hPa以下の陰圧下での中空糸膜の内表面をコート液と接触させる操作）は、1回のみであってもよいし、複数回であってもよい。前述したように、コート液中のシリコン化合物の濃度が低い場合には、当該操作を複数回行うことにより、十分な厚さのコート層を形成できる。当該操作を複数回行う場合は、当該操作の後、有機溶媒を乾燥させるというサイクルを1サイクルとして、当該サイクルを複数回繰り返すことが好ましい。なお、上記操作を複数回行う場合の回数は、特に制限されないが、2～5回が好ましく、2～4回がより好ましく、2または3回がさらに好ましい。

[0089] [工程 (i i i)]

工程 (i i i) では、上記工程 (i i) でコート層が形成された中空糸膜のコート液通液開始側の中空糸膜端面1およびコート液通液終了側の中空糸膜端面2の染色状態を観察して、シリコン化合物／架橋物の被覆状態を評価する。

[0090] 上記工程 (i i) ではシリコン化合物および染色剤を含むコート液を中空糸膜内腔に通液させる。この際、コート液中では、シリコン化合物及び染色剤は双方とも均一に存在している。すなわち、コート液通液後の中空糸膜内腔にシリコン化合物等および染色剤は同様に存在している（すなわち、染色剤が存在する場所にはシリコン化合物も存在する）ため、染色された中空糸膜部分はシリコン化合物等による被膜が形成される位置に相当するとみなすことができる。ゆえに、コート液通液終了側の中空糸膜端面2全体が染色された中空糸膜は、シリコン化合物等による被膜が中空糸膜内表面全体形成されていると判断できる。また、コート液通液開始側の中空糸膜は全てコート液と接触するため、コート液通液開始側の中空糸膜端面1が染色された中空糸膜の数は、全中空糸膜数に相当する。中空糸膜の全本数

（コート液通液開始側の中空糸膜端面 1（好ましくは端面における中空糸膜断面全面）が染色された中空糸膜数）に対する、コート液通液終了側の中空糸膜端面 2（好ましくは端面における中空糸膜断面全面）が染色された中空糸膜数の割合（以下、単に「染色割合」とも称する）が、シリコン化合物等を含むコート層の形成状態を評価する（製品の合否を判定する）上での指標となりうる。ここで、染色割合は、要求される人工肺（中空糸膜）の性能に応じて、製造社が適切に（例えば、90%以上、95%超、99%以上など）設定できる。なお、本工程では、コート液通液開始側の中空糸膜端面 1 が染色された中空糸膜数（全中空糸膜数）に対する、コート液通液終了側の中空糸膜端面 2 が染色された中空糸膜数の割合を指標とすることができる。これは、コート液通液開始側の中空糸膜端面 1 はコート液と直接接触するため、実質的に全ての中空糸膜が染色剤で染色される。一方、コート液通液終了側の中空糸膜端面 2 はコート液が中空糸膜の長手方向に通液しきる部分である。このため、計測する対象を、コート液通液開始側の中空糸膜端面 1 が染色された中空糸膜およびコート液通液終了側の中空糸膜端面 2 が染色された中空糸膜を対象とすることにより、中空糸膜内腔全面におけるコート層の被覆状態を評価できる。

[0091] コート液通液終了側の中空糸膜端面 2 が染色された中空糸膜数の測定方法は、特に制限されない。具体的には、中空糸膜のコート液通液開始側の中空糸膜端面 1 およびコート液通液終了側の中空糸膜端面 2 からそれぞれ 0.5 ～ 3 mm 離間した箇所を切断し、新しく露出した端面から 0.5 ～ 3 mm の幅でスライスして、コート液通液開始側およびコート液通液終了側の中空糸膜切片（サンプル）を作製する。次に、これらの中空糸膜切片（サンプル）を可視光下で必要であれば顕微鏡を用いて染色された（好ましくは中空糸膜断面全面が染色された）中空糸膜の数を計測する（コート液通液開始側の染色中空糸膜の数 = A 本；コート液通液終了側の染色中空糸膜の数 = B 本）。コート液通液終了側の染色中空糸膜の数（B 本）をコート液通液開始側の染色中空糸膜の数（A 本）で除した値をパーセントで表わし（ $B \times 100 / A$

(%))、この割合を指標としてもよい。または、コート液通液終了側の染色中空糸膜の数 (B 本) を全中空糸膜の数 (A' 本) で除した値をパーセントで表わし ($B \times 100 / A'$ (%))、この割合を指標としてもよい。なお、上記「 $B \times 100 / A$ (%)」および「 $B \times 100 / A'$ (%)」は、実質的に同じである。または、染色剤が蛍光色素である場合には、必要であれば上記可視光下で観察した後、中空糸膜切片 (サンプル) に、所定の波長の光 (例えば、ローダミン B の場合には 550 nm の緑色励起光) を照射して、(好ましくは中空糸膜断面全面で) 蛍光を発生した中空糸膜の数を計測する (コート液通液開始側の蛍光中空糸膜の数 = X_1 本; コート液通液終了側の蛍光中空糸膜の数 = Y_1 本)。コート液通液終了側の蛍光中空糸膜の数 (Y_1 本) をコート液通液開始側の蛍光中空糸膜の数 (X_1 本) で除した値をパーセントで表わし ($Y_1 \times 100 / X_1$ (%))、この割合を指標としてもよい。または、コート液通液終了側の蛍光中空糸膜の数 (Y_1 本) を全中空糸膜の数 (X' 本) で除した値をパーセントで表わし ($Y_1 \times 100 / X'$ (%))、この割合を指標としてもよい。なお、上記「 $Y_1 \times 100 / X_1$ (%)」および「 $Y_1 \times 100 / X'$ (%)」は、実質的に同じである。または、染色剤が蛍光色素である場合には、必要であれば上記と同様にして蛍光を発生させた後、蛍光下での画像を二値化処理し、輝度の閾値設定により二値化像コントラストを得、二値化像コントラストに基づき、黒色円環の計測により染色した中空糸膜の数を計測する (コート液通液開始側の染色中空糸膜の数 = X_2 本; コート液通液終了側の染色中空糸膜の数 = Y_2 本)。コート液通液終了側の染色中空糸膜の数 (Y_2 本) をコート液通液開始側の染色中空糸膜の数 (X_2 本) で除した値をパーセントで表わし ($Y_2 \times 100 / X_2$ (%))、この割合を指標としてもよい。または、コート液通液終了側の染色中空糸膜の数 (Y_2 本) を全中空糸膜の数 (X' 本) で除した値をパーセントで表わし ($Y_2 \times 100 / X'$ (%))、この割合を指標としてもよい。なお、上記「 $Y_2 \times 100 / X_2$ (%)」および「 $Y_2 \times 100 / X'$ (%)」は、実質的に同じである。

[0092] 上述した方法により、中空糸膜の内表面へのシリコン化合物等を含むコート層の形成状態（シリコン化合物等による被覆状態）を簡易に評価できる。

実施例

[0093] 本発明の効果を、以下の実施例を用いて説明する。ただし、本発明の技術的範囲が以下の実施例のみに制限されるわけではない。なお、下記実施例において、特記しない限り、操作は室温（25℃）で行われた。また、特記しない限り、「%」および「部」は、それぞれ、「質量%」および「質量部」を意味する。

[0094] [実施例1～2、比較例1]

（中空糸膜の作製）

図8に示すように、ポリプロピレン製の多孔質中空糸膜51（外径：170μm、内径：112μm、肉厚：29μm、細孔径：0.05μm、空孔率：30体積%、総本数：300本、膜面積：0.05m²）の一方の末端に注液口52を接続し、他方の末端にダイヤフラムポンプ53を接続した回路50を組んだ。

[0095] （コート液の調製）

ローダミンB（染色剤）を濃度が10mg/mLになるようにアセトンに溶解し、染色液（飽和溶液）を調製した。

[0096] n-ヘキサン（表面張力：18.4dyn/cm）に、ポリジメチルシロキサン（ビニル末端PDMS、SYLGARD（登録商標）184）（シリコン化合物）を濃度が100mg/mLとなるように、および上記にて調製した染色液をローダミンBの濃度が0.075mg/mLとなるように、それぞれ、添加・溶解して、コート液（1）を調製した（実施例1）。なお、コート液（1）中、シリコン化合物およびローダミンBは均一に分散していた。また、ポリジメチルシロキサン（ビニル末端PDMS、SYLGARD（登録商標）184）は、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁸がメチル基であり、R²、R⁷がビニルオキシ基（-O-CH=CH₂）である上記式（

1) の構造を有する。

[0097] n -ヘキサン（表面張力：18.4 dy n / c m）に、ポリジメチルシロキサン（ビニル末端PDMS、SYLGARD（登録商標）184）（シリコン化合物）を濃度が200 mg / mLとなるように、および上記にて調製した染色液をローダミンBの濃度が0.075 mg / mLとなるように、それぞれ、添加・溶解して、コート液（2）を調製した（実施例2）。なお、コート液（2）中、シリコン化合物およびローダミンBは均一に分散していた。

[0098] ポリジメチルシロキサン（ビニル末端PDMS、SYLGARD（登録商標）184）（シリコン化合物）を濃度が100 mg / mLとなるよう n -ヘキサン（表面張力：18.4 dy n / c m）に添加・溶解して、コート液（3）を調製した（比較例1）。なお、コート液（3）中、シリコン化合物は均一に分散していた。

[0099] （コート層の形成）

図8の回路50において、上記で調製したコート液（1）～（3）を、それぞれ、注液口52に注ぎ、ダイヤフラムポンプ53の表示圧力が50 h P aとなるように減圧を行った。これにより中空糸膜51の内腔を50 h P aの陰圧とし、内腔に各コート液を30秒間かけて通液させた。通液後のコート液はトラップ55にて回収された。上記により、コート液（1）～（3）は、中空糸膜51の内腔に膜面積あたり、40 mL / m²の量、塗布された。

[0100] 通液後、中空糸膜51を回路から外し、中空糸膜を60℃のオーブン中で12時間放置することで、中空糸膜の内腔に残った溶媒を乾燥させ、シリコン化合物の架橋反応を行い、膜厚4 μ mのコート層を有する中空糸膜（1）～（3）を得た。

[0101] 得られた中空糸膜（1）～（3）の両端面から1 mm離間した箇所をそれぞれ切断し、新しく露出した端面から1 mmの幅でスライスして、コート液注入部（入口部）側の切片（入口部サンプル）およびコート液流出部（出口部）側の切片（出口部サンプル）を作製した。これらのサンプル（入口部サ

ンプルおよび出口部サンプル）を可視光下で観察した。結果を図9（可視光）に示す。また、これらの入口部サンプルおよび出口部サンプルに、暗室中で緑色励起光（波長：550nm）を照射し、蛍光の有無を確認した。結果を図9（蛍光）に示す。次に、上記にて得られた蛍光下での画像を二値化処理し（図9中の蛍光像二値化）、輝度の閾値設定により二値化像コントラストを得た（図9中の二値化像コントラスト）。

[0102] 中空糸膜（1）および（2）に関し、それぞれ、出口部サンプルの二値化像コントラストに基づき、黒色円環数を計測することにより、中空糸膜のコート液流出部（出口部）全断面が染色された中空糸膜数を計測し（ X_1 本）、これ（ X_1 本）を中空糸膜のコート液流入部（入口部）全断面が染色された中空糸膜数（ X_0 本）で除して、中空糸膜を構成する全中空糸膜数（ X_0 本）に対する、コート液流出部側全体が染色された中空糸膜数（ X_1 本）のパーセント割合（ $X_1 \times 100 / X_0$ （%）； X_1 / X_0 比）を求めた。その結果、中空糸膜（1）の X_1 / X_0 比は100%であり、中空糸膜の（2）の X_1 / X_0 比は中空糸膜（1）の X_1 / X_0 比より低かった。また、各中空糸膜（1）、（2）のコート液流入部（入口部）では、すべての中空糸膜全断面が染色されていた。

[0103] ローダミンBおよびシリコン化合物は均一にコート液（1）、（2）中に分散していた。このため、シリコン化合物もまたローダミンBと同様にコート液流出部まで全体にわたって通液しているため、コート液流出部全断面が染色された中空糸膜は、シリコン化合物等による被膜が中空糸膜の内腔全体に形成されたと判定できる。上記考察から、中空糸膜（1）では、すべての中空糸膜がコート液流出部まで染色されたため、シリコン化合物等による被膜が全中空糸膜の内腔全面にわたって形成された（合格）と判断できる。一方、中空糸膜（2）では、一部の中空糸膜の染色が確認できず、塗りムラがある（シリコン化合物等による被膜が内腔の一部にしか形成されない中空糸膜が存在した；不合格）と判断できる。これらの結果から、 X_1 / X_0 比は、シリコン化合物等の被覆状態（製品の可否）を評価する上での指

標となりうる。

[0104] 一方、シリコン化合物のみを含むコート液（３）を通液した中空糸膜（３）の中空糸膜は、図９に示されるように、緑色励起光照射下では中空糸膜の両端面とも可視化されない（蛍光像二値化が得られない）。このため、シリコン化合物の被膜が中空糸膜内腔に形成されたか否か（合否）の判断自体ができなかったまたは非常に困難であった。

[0105] 以上の結果から、本発明に係る方法が、シリコン化合物等による被膜が中空糸膜内腔に形成されたか否を判断する上での有効な指標となり、この指標が人工肺の性能を判断するのに使用できることが期待される。

[0106] 本出願は、２０２１年３月４日に出願された日本国特許出願番号２０２１－０３４２５１号に基づいており、その開示内容は、参照され、全体として、組み入れられている。

符号の説明

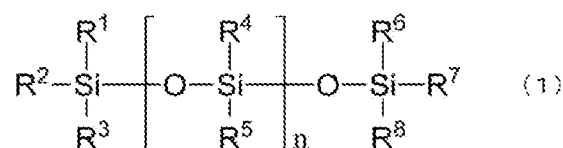
- [0107] １、２０ 中空糸膜外部血液灌流型人工肺、
２、２３ ハウジング、
３、５０ ガス交換用多孔質中空糸膜、
３ a 外面層、
３ a' 外表面、
３ b 内部層、
３ c 内面層、
３ c' 内表面、
３ d 通路（内腔）、
３ e 外表面側の開口部、
３ f 内表面側の開口部、
４、５ 隔壁、
６、１７ a、２８ 血液流入口、
７、２９ a、２９ b 血液流出口、
８、２４ ガス流入口、

9, 27 ガス流出口、
10 ガス流入側ヘッダー、
11 ガス流出側ヘッダー、
12、17 血液室、
13 ガス流入室、
14 ガス流出室、
16 コート層、
17b 第1の血液室、
17c 第2の血液室、
18 被膜、
22 筒状中空糸膜束、
25 第1の隔壁、
26 第2の隔壁、
31 内側筒状部材、
32 血液流通用開口、
33 外部筒状部材、
35 内筒体、
35a 上端、
41 ガス流入用部材、
42 ガス流出用部材、
50 回路、
52 注液口、
53 ダイアフラムポンプ、
55 トラップ。

請求の範囲

- [請求項1] シリコン化合物と、染色剤と、を有機溶媒に溶解して、コート液を調製し、
- 前記中空糸膜の内表面に前記コート液を通液させて、前記内表面に前記シリコン化合物および／または当該シリコン化合物の架橋物ならびに染色剤を含むコート層を形成し、
- 前記コート層が形成された中空糸膜のコート液通液開始側の中空糸膜端面 1 およびコート液通液終了側の中空糸膜端面 2 の染色状態を観察して、前記シリコン化合物／架橋物の被覆状態を評価する、ことを有する、シリコン化合物の被覆状態の評価方法。
- [請求項2] 前記染色剤がローダミン B、ローダミン 6 G、ローダミン 6 G P、ローダミン 3 G O、ローダミン 1 2 3、フルオレセインおよびその誘導体、ならびに、これらの分子を側鎖および末端の少なくとも一方に有する高分子から選択される、請求項 1 に記載の方法。
- [請求項3] 前記有機溶媒の表面張力が 70 dy n / c m 未満である、請求項 1 または 2 に記載の方法。
- [請求項4] 前記有機溶媒が、n-ヘキサン、シクロヘキサン、アセトン、ブチルアルコール、1-プロパノール、イソプロパノール、クロロホルム、ジエチルエーテル、芳香族炭化水素およびフッ素系溶媒からなる群より選択される少なくとも 1 種である、請求項 3 に記載の方法。
- [請求項5] 前記中空糸膜の少なくとも一部がポリプロピレンまたはポリメチルペンテンで形成される、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。
- [請求項6] 前記シリコン化合物は、下記式 (1) :

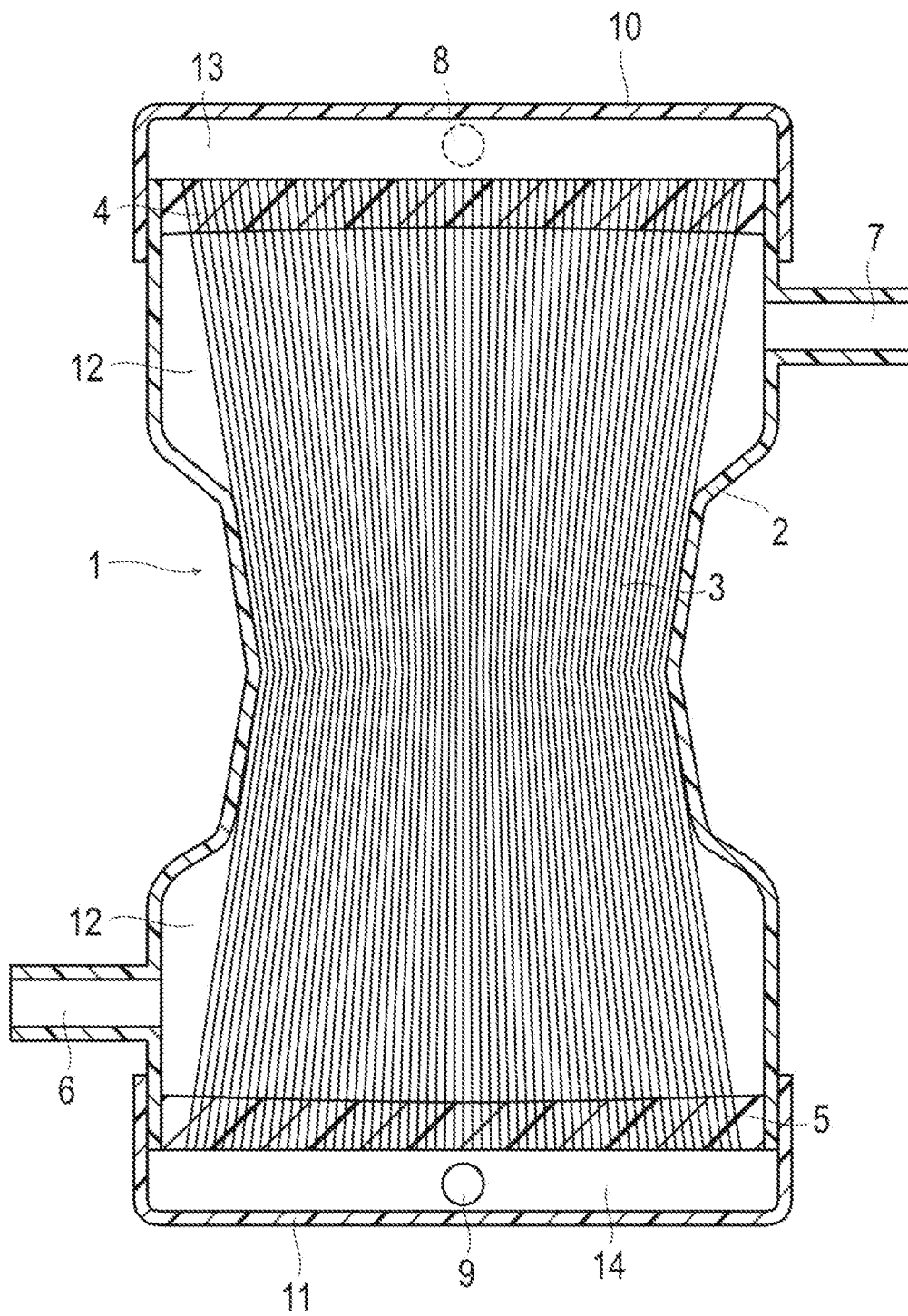
[化1]



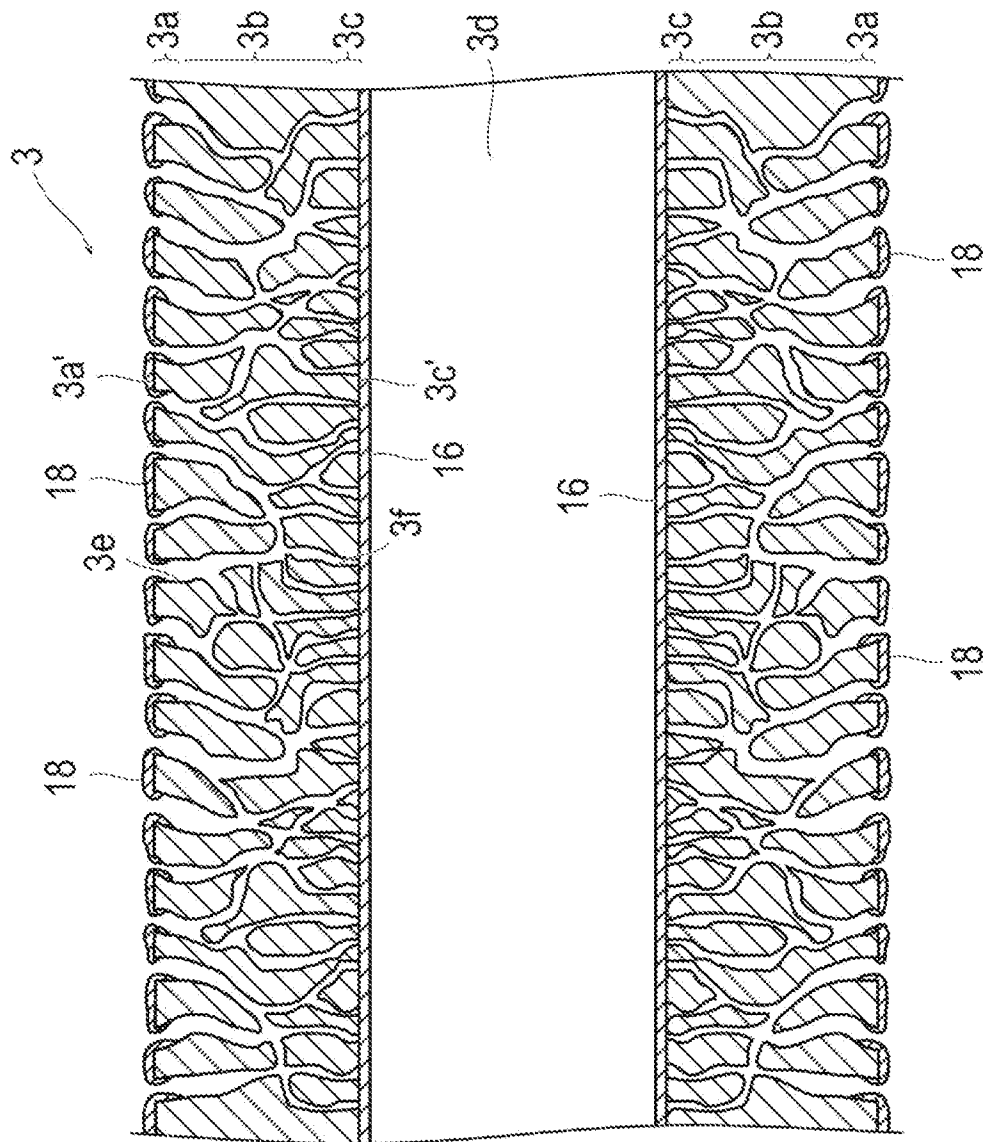
上記式 (1) 中、R¹～R⁸は、それぞれ独立して、炭素数 1 以上

6以下のアルキル基、炭素数6以上30以下の芳香族炭化水素基、または、炭素数1以上6以下のエチレン性不飽和結合含有基、アミノ基含有基、水酸基含有基、カルボキシ基含有基、マレイミド基含有基、チオール基含有基およびハロゲン基からなる群から選択される反応性基を表わし；nは、1以上100,000以下である、
で示される、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

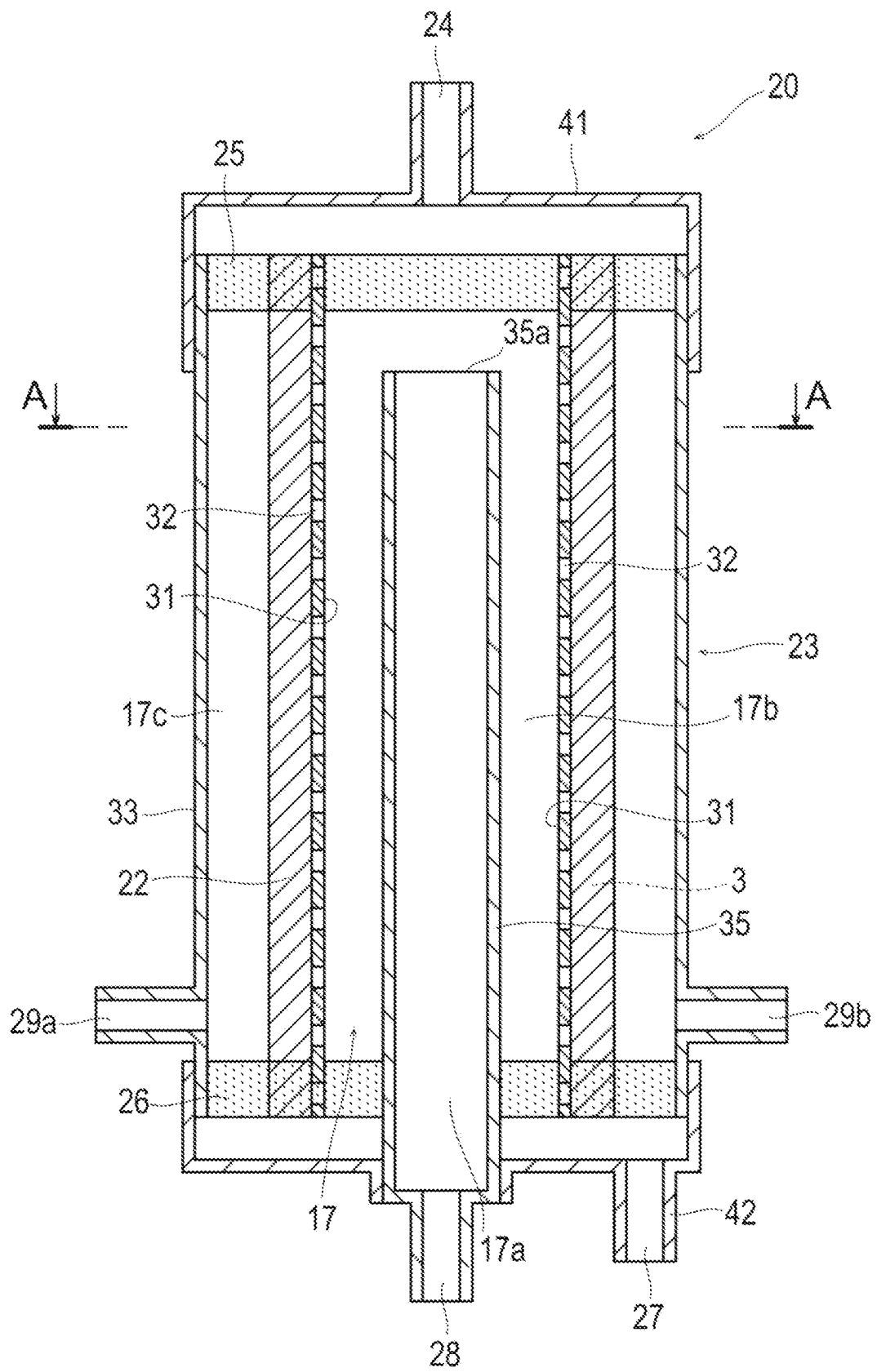
[図1]



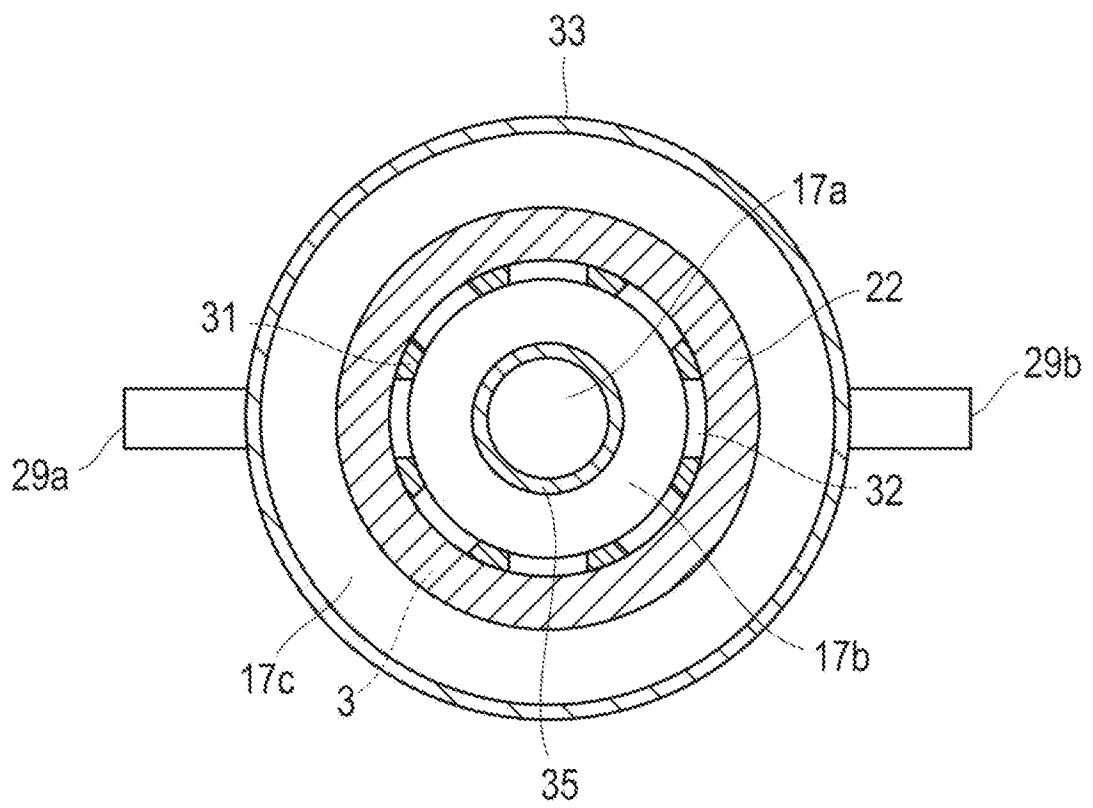
[図2]



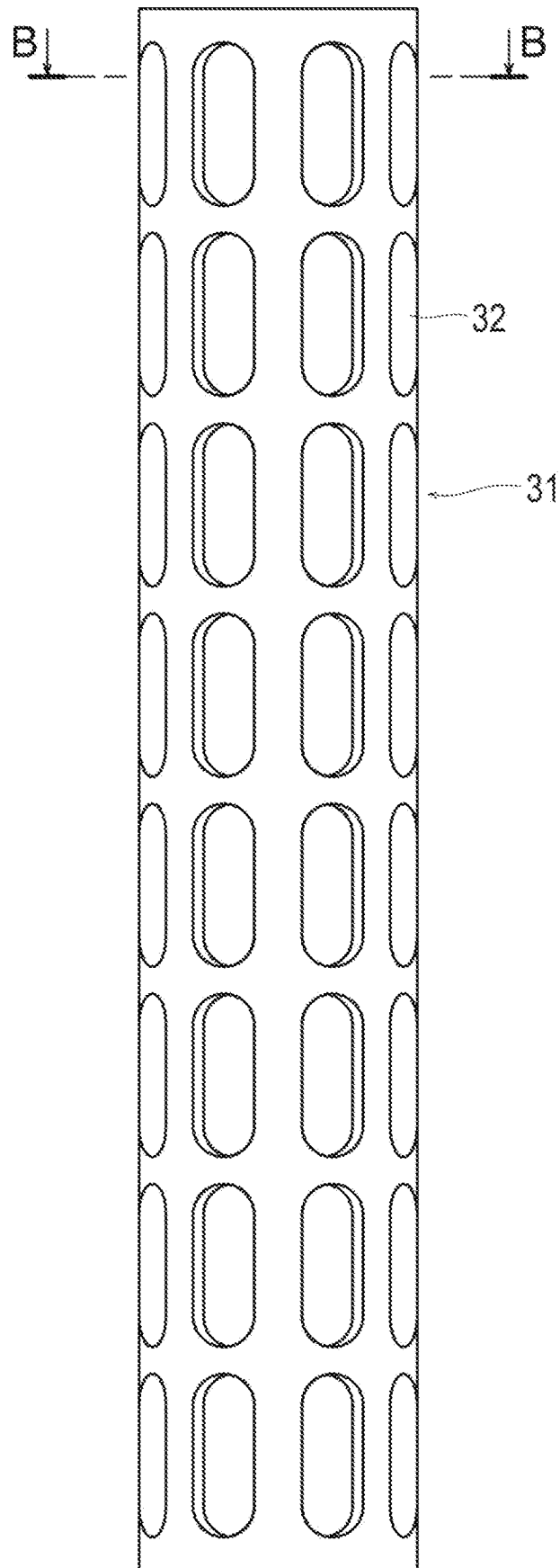
[図3]



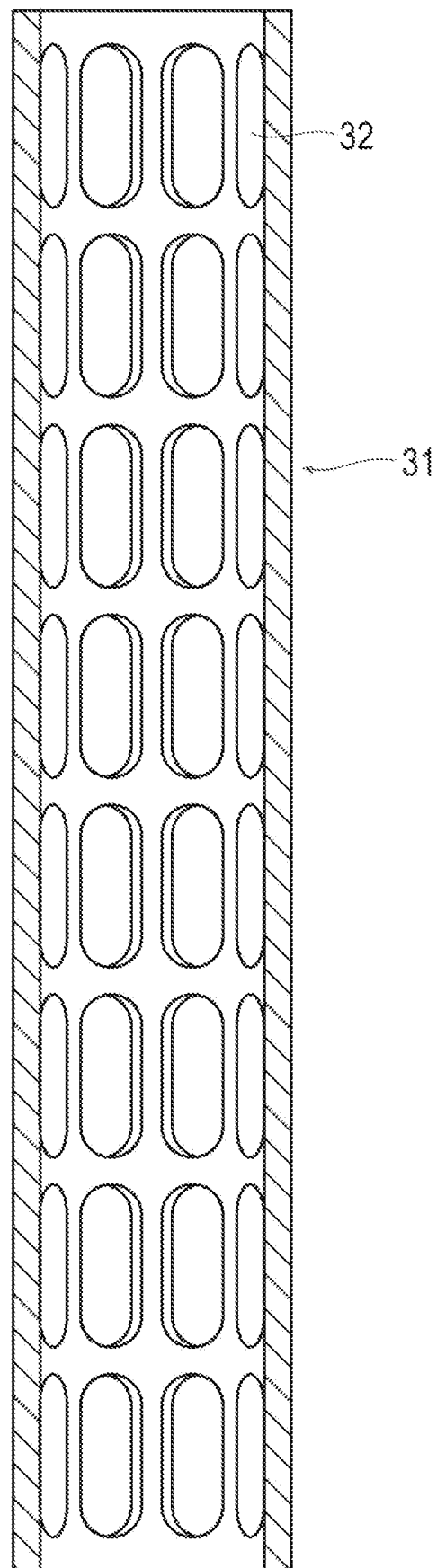
[図4]



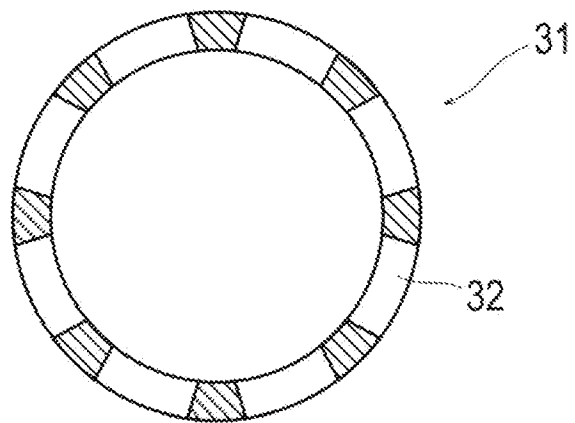
[図5]



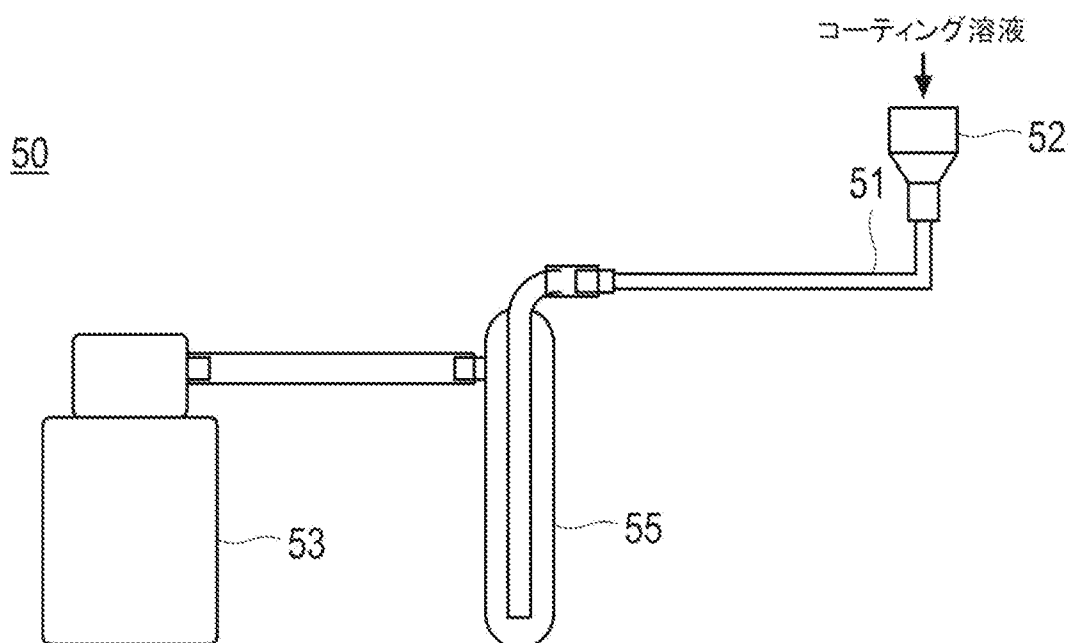
[図6]



[図7]

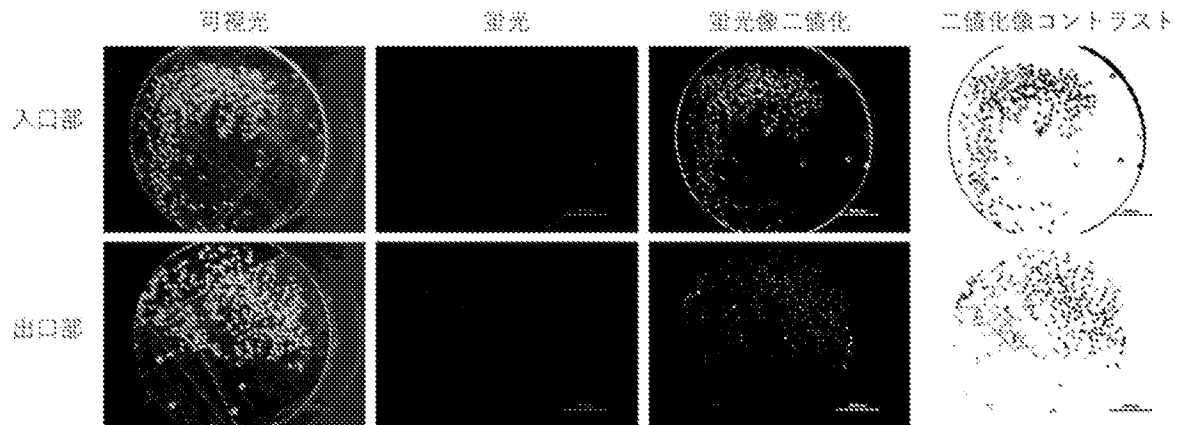


[図8]

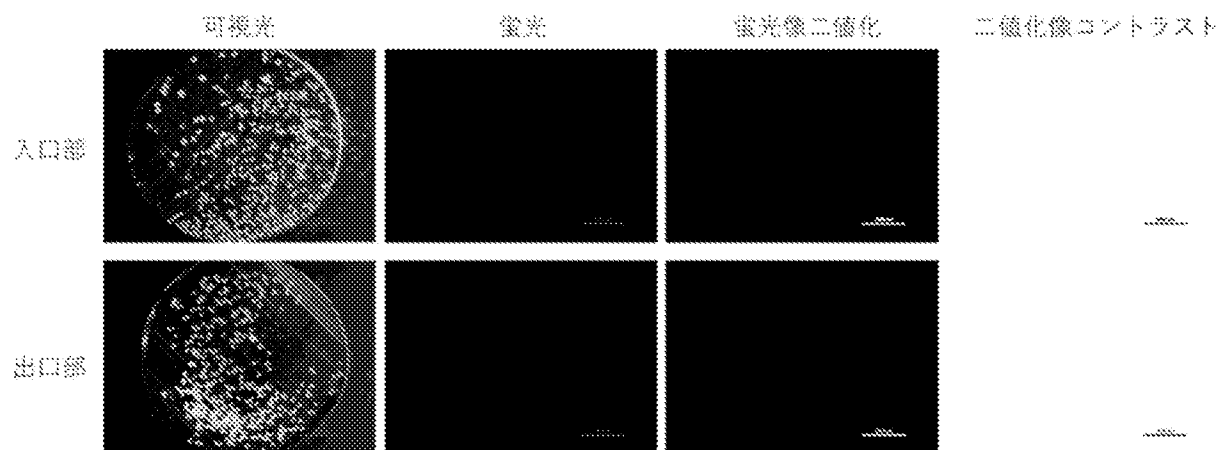


[図9]

中空系膜(1)(実施例1)



中空系膜(3)(比較例1)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/006839

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**A61M 1/18**(2006.01)i

FI: A61M1/18 500; A61M1/18 525

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61M1/18

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022

Registered utility model specifications of Japan 1996-2022

Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/143751 A1 (TERUMO CORP) 15 September 2016 (2016-09-15) entire text, all drawings	1-6
A	JP 2009-125600 A (MITSUBISHI RAYON ENG CO LTD) 11 June 2009 (2009-06-11) entire text, all drawings	1-6
A	KR 10-2011-0066376 A (KOLON CONSTRUCTION CO., LTD.) 17 June 2011 (2011-06-17) entire text, all drawings	1-6
P, A	JP 2021-142163 A (TERUMO CORP) 24 September 2021 (2021-09-24) entire text, all drawings	1-6
P, A	WO 2021/177095 A1 (TERUMO CORP) 10 September 2021 (2021-09-10) entire text, all drawings	1-6



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

07 April 2022

Date of mailing of the international search report

26 April 2022

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/006839

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2016/143751	A1	15 September 2016	US 2018/0036468 A1	
JP	2009-125600	A	11 June 2009	(Family: none)	
KR	10-2011-0066376	A	17 June 2011	(Family: none)	
JP	2021-142163	A	24 September 2021	(Family: none)	
WO	2021/177095	A1	10 September 2021	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61M 1/18(2006.01)i FI: A61M1/18 500; A61M1/18 525		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61M1/18		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2022年 日本国実用新案登録公報 1996-2022年 日本国登録実用新案公報 1994-2022年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2016/143751 A1（テルモ株式会社）15.09.2016（2016-09-15） 全文, 全図	1-6
A	JP 2009-125600 A（三菱レイヨン・エンジニアリング株式会社）11.06.2009（2009-06-11） 全文, 全図	1-6
A	KR 10-2011-0066376 A（KOLON CONSTRUCTION CO., LTD.）17.06.2011（2011-06-17） 全文, 全図	1-6
P, A	JP 2021-142163 A（テルモ株式会社）24.09.2021（2021-09-24） 全文, 全図	1-6
P, A	WO 2021/177095 A1（テルモ株式会社）10.09.2021（2021-09-10） 全文, 全図	1-6
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 07.04.2022		国際調査報告の発送日 26.04.2022
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 沼田 規好 3S 3930 電話番号 03-3581-1101 内線 3398

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/006839

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2016/143751	A1	15.09.2016	US 2018/0036468 A1	
JP	2009-125600	A	11.06.2009	(ファミリーなし)	
KR	10-2011-0066376	A	17.06.2011	(ファミリーなし)	
JP	2021-142163	A	24.09.2021	(ファミリーなし)	
WO	2021/177095	A1	10.09.2021	(ファミリーなし)	