



(21) 申請案號：109134855 (22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 10 月 07 日

(51) Int. Cl. : **A61M1/00 (2006.01)** **A61M1/28 (2006.01)**
B01D61/18 (2006.01)

(30) 優先權：2019/10/10 日本 2019-186506
2020/10/02 日本 2020-167573

(71) 申請人：日商旭化成醫療股份有限公司 (日本) ASAHI KASEI MEDICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72) 發明人：森島奈月 MORISHIMA, NATSUKI (JP)；德永順子 TOKUNAGA, JUNKO (JP)；秦
洋介 HATA, YOSUKE (JP)

(74) 代理人：黃瑞賢

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：3 共 28 頁

(54) 名稱

腹水過濾濃縮裝置

(57) 摘要

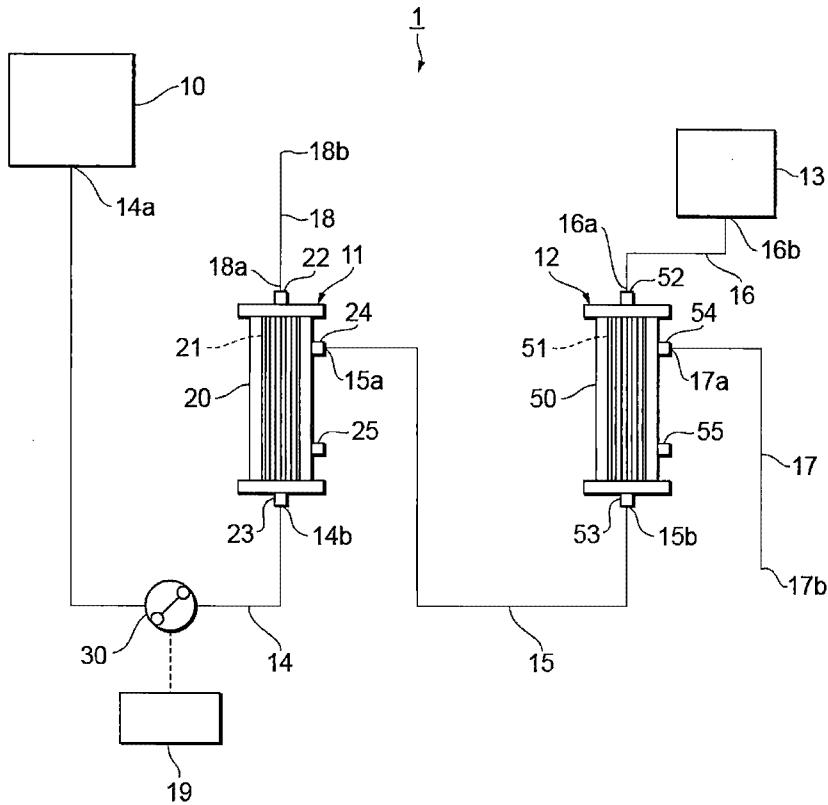
本發明係提供一種腹水過濾濃縮裝置，其可將高蛋白之大量腹水濃縮成含有必要蛋白質之高濃度蛋白質溶液並回收，並且可減低腹水中無用的蛋白質之回收率。

本發明之腹水過濾濃縮裝置 1，係具備：貯存容器 10；過濾用過濾器 11；纖維素系之中空纖維膜型濃縮用過濾器 12，係超過濾性能為 85mL/min/200mmHg 以上 300mL/min/200mmHg 以下；回收容器 13，係回收濃縮用過濾器 12 所濃縮之蛋白質溶液；第 1 通道 14，係第 1 端連接於貯存容器 10 且第 2 端連接於過濾用過濾器 11 之入口；第 2 通道 15，係第 1 端連接於過濾用過濾器 11 之過濾側的出口且第 2 端連接於濃縮用過濾器 12 之入口；第 3 通道 16，係第 1 端連接於濃縮用過濾器 12 之出口且第 2 端連接於回收容器 13；及第 4 通道 17，係連接於濃縮用過濾器 12 之排水側的出口。

The present invention provides an ascites filtration concentrator which can concentrate a large amount of ascitic fluid that contains high protein into a high-concentration protein solution with essential proteins and collect the solution, and reduce the collection rate of unnecessary proteins in the ascitic fluid.

The ascites filtration concentrator 1 of the present invention comprises: a storage container 10; a filtration filter 11; a cellulose-based hollow-fiber-membrane-type concentration filter 12 with an ultrafiltration performance ranging from 85mL/min/200mmHg to 300mL/min/200mmHg; a collection vessel 13 for collecting the protein solution concentrated by the concentration filter 12; the first flow path 14, where the first end connects the storage container 10 and the second end connects the inlet of the filtration filter 11; the second flow path 15, where the first end connects the outlet on the filtration-side of the filtration filter 11 and the second end connects the inlet of the concentration filter 12; the third flow path 16, where the first end connects the outlet of the concentration filter 12 and the second end connects the collection vessel 13; and the fourth flow path 17, which connects the outlet on the discharge-side of the concentration filter 12.

指定代表圖：



【圖 1】

符號簡單說明：

1:腹水過濾濃縮裝置

10:貯存容器

11:過濾用過濾器

12:濃縮用過濾器

13:回收容器

14:第 1 通道

14a:第 1 通道的第 1 端

14b:第 1 通道的第 2 端

15:第 2 通道

15a:第 2 通道的第 1 端

15b:第 2 通道的第 2 端

16:第 3 通道

16a:第 3 通道的第 1 端

16b:第 3 通道的第 2 端

17:第 4 通道

17a:第 4 通道的第 1 端

17b:第 4 通道的第 2 端

18:第 5 通道

18a:第 5 通道的第 1 端

18b:第 5 通道的第 2 端

19:控制裝置

20,50:筒狀容器

21,51:中空纖維膜

22,23,52,53:通往中空纖維膜之管內空間之出入口

24,25,54,55:通往中空
纖維膜之管外空間之
出入口

30:軟管泵

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

(中文) 腹水過濾濃縮裝置

(英文) ASCITES FILTRATION CONCENTRATOR

【中文發明摘要】

本發明係提供一種腹水過濾濃縮裝置，其可將高蛋白之大量腹水濃縮成含有必要蛋白質之高濃度蛋白質溶液並回收，並且可減低腹水中無用的蛋白質之回收率。

本發明之腹水過濾濃縮裝置 1，係具備：貯存容器 10；過濾用過濾器 11；纖維素系之中空纖維膜型濃縮用過濾器 12，係超過濾性能為 85mL/min/200mmHg 以上 300mL/min/200mmHg 以下；回收容器 13，係回收濃縮用過濾器 12 所濃縮之蛋白質溶液；第 1 通道 14，係第 1 端連接於貯存容器 10 且第 2 端連接於過濾用過濾器 11 之入口；第 2 通道 15，係第 1 端連接於過濾用過濾器 11 之過濾側的出口且第 2 端連接於濃縮用過濾器 12 之入口；第 3 通道 16，係第 1 端連接於濃縮用過濾器 12 之出口且第 2 端連接於回收容器 13；及第 4 通道 17，係連接於濃縮用過濾器 12 之排水側的出口。

【英文發明摘要】

The present invention provides an ascites filtration concentrator which can concentrate a large amount of ascitic fluid that contains high protein into a high-concentration protein solution with essential proteins and collect the solution, and

reduce the collection rate of unnecessary proteins in the ascitic fluid.

The ascites filtration concentrator 1 of the present invention comprises: a storage container 10; a filtration filter 11; a cellulose-based hollow-fiber-membrane-type concentration filter 12 with an ultrafiltration performance ranging from 85mL/min/200mmHg to 300mL/min/200mmHg; a collection vessel 13 for collecting the protein solution concentrated by the concentration filter 12; the first flow path 14, where the first end connects the storage container 10 and the second end connects the inlet of the filtration filter 11; the second flow path 15, where the first end connects the outlet on the filtration-side of the filtration filter 11 and the second end connects the inlet of the concentration filter 12; the third flow path 16, where the first end connects the outlet of the concentration filter 12 and the second end connects the collection vessel 13; and the fourth flow path 17, which connects the outlet on the discharge-side of the concentration filter 12.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖1

【本代表圖之符號簡單說明】：

1:腹水過濾濃縮裝置

10:貯存容器

11:過濾用過濾器

12:濃縮用過濾器

13:回收容器

14:第1通道

14a:第1通道的第1端

14b:第1通道的第2端

15:第2通道

15a:第2通道的第1端

15b:第2通道的第2端

16:第3通道

16a:第3通道的第1端

16b:第3通道的第2端

17:第4通道

17a:第4通道的第1端

17b:第4通道的第2端

18:第5通道

18a:第5通道的第1端

18b:第5通道的第2端

19:控制裝置

20,50:筒狀容器

21,51:中空纖維膜

22,23,52,53:通往中空纖維膜之管內空間之出入口

24,25,54,55:通往中空纖維膜之管外空間之出入口

30:軟管泵

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

(中文) 腹水過濾濃縮裝置

(英文) ASCITES FILTRATION CONCENTRATOR

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種腹水過濾濃縮裝置。

【先前技術】

【0002】 近年來，對肝硬化及癌患者實施使用腹水過濾濃縮再靜注法 (Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy) 之治療之情況正在增加。腹水過濾濃縮再靜注法，是自患者採取腹水，過濾該腹水並除去存在於腹水之蛋白質溶液中之癌細胞及細菌等細胞成分，接著，濃縮並回收含有白蛋白等必要蛋白質之該蛋白質溶液，然後再注入患者體內之治療法。

【0003】 如此之治療法，通常使用腹水過濾濃縮裝置；該腹水過濾濃縮裝置，例如具備如下之構成：依序串聯連接貯存腹水之貯存容器、過濾用過濾器、濃縮用過濾器及回收容器 (參照專利文獻1)。過濾用過濾器及濃縮用過濾器，一般使用中空纖維膜型過濾器。

【先前技術文獻】

【專利文獻】

【0004】

【專利文獻1】日本發明專利第5856821號公報

【發明內容】

【發明所欲解決之技術問題】

【0005】 然而，如上所述之腹水過濾濃縮裝置，需要將高蛋白之大量腹水，濃縮成含有白蛋白等必要蛋白質之高濃度蛋白質溶液並回收，惟此時濃縮用過濾器易賭塞。特別是癌患者之癌性腹水，由於高蛋白而黏性高，因此易於濃縮用過濾器發生賭塞，難以將大量腹水濃縮成高濃度。

【0006】 此外，腹水中含有如細胞激素之可能對患者的身體狀況產生不良影響之無用的蛋白質。腹水過濾濃縮裝置之濃縮用過濾器，理想為盡可能地除去此種無用的蛋白質以降低無用的蛋白質前往回收容器之回收率。然而，使用至今習知之聚砜系中空纖維膜型濃縮用過濾器處理高蛋白且大量的腹水之情形，回收液中亦會含有大量無用蛋白質。

【0007】 本發明係有鑑於如此情形而完成者，其目的之一在於提供一種腹水過濾濃縮裝置，其可將高蛋白之大量腹水濃縮成含有必要蛋白質之高濃度蛋白質溶液並回收，並且可減低腹水中無用的蛋白質之回收率。

【技術手段】

【0008】 本發明人們發現可藉由使用超過濾性能為85mL/min/200mmHg以上300mL/min/200mmHg以下之纖維素系之中空纖維膜型濃縮用過濾器解決上述課題，從而完成本發明。

亦即，本發明包含以下態樣。

(1) 一種腹水過濾濃縮裝置，其特徵係具備：

貯存容器，係貯存腹水；

中空纖維膜型過濾用過濾器，係可分離存在於該貯存容器內之腹水之蛋白質溶液中的細胞成分；

纖維素系之中空纖維膜型濃縮用過濾器，係可濃縮該過濾用過濾器所過濾之蛋白質溶液，且超過濾性能為 $85\text{mL}/\text{min}/200\text{mmHg}$ 以上 $300\text{mL}/\text{min}/200\text{mmHg}$ 以下；

回收容器，係回收該濃縮用過濾器所濃縮之蛋白質溶液；

第1通道，係第1端連接於該貯存容器，第2端連接於該過濾用過濾器之入口；

第2通道，係第1端連接於該過濾用過濾器之過濾側的出口，第2端連接於該濃縮用過濾器之入口；

第3通道，係第1端連接於該濃縮用過濾器之出口，第2端連接於該回收容器；及

第4通道，係連接於該濃縮用過濾器之排水側的出口。

(2) 如(1)所述之腹水過濾濃縮裝置，其中，該濃縮用過濾器，係構成將蛋白質溶液以 $50\text{mL}/\text{min}$ 濃縮5倍時中空纖維膜之線速度為 $2.8\text{m}/\text{hr}$ 以下。

(3) 如(1)或(2)所述之腹水過濾濃縮裝置，其中，該濃縮用過濾器之中空纖維膜之膜厚為 $45\mu\text{m}$ 以下。

(4) 如(1)或(2)所述之腹水過濾濃縮裝置，其中，該濃縮用過濾器之中空纖維膜之膜厚為 $30\mu\text{m}$ 以下。

(5) 如(1)至(4)中任一項所述之腹水過濾濃縮裝置，其中，該濃縮用過濾器之中空纖維膜之有效膜面積為 0.3m^2 以上。

(6) 如(1)至(5)中任一項所述之腹水過濾濃縮裝置，其中，該濃縮用過濾器之超過濾性能為 $95\text{mL}/\text{min}/200\text{mmHg}$ 以上 $300\text{mL}/\text{min}/200\text{mmHg}$ 以下。

(7) 如(1)至(5)中任一項所述之腹水過濾濃縮裝置，其中，該濃縮用過濾器之超過濾性能為 $110\text{mL}/\text{min}/200\text{mmHg}$ 以上 $300\text{mL}/\text{min}/200\text{mmHg}$ 以下。

【發明之功效】

【0009】 根據本發明，可將高蛋白之大量腹水濃縮成含有必要蛋白質之高濃度蛋白質溶液並回收，並且可減低腹水中無用的蛋白質之回收率。

【圖式簡單說明】

【0010】

〔圖1〕為表示腹水過濾濃縮裝置之構成之一例的說明圖。

〔圖2〕為表示中空纖維膜之尺寸之示意圖。

〔圖3〕為表示實施例之實驗結果的表。

【實施方式】

【0011】 以下，參照圖式說明本發明之理想實施型態。又，圖式之上下左右等位置關係，只要未事先聲明，即依據圖式所示之位置關係。圖式之

尺寸比例，並不限於圖示之比例。進一步地，以下之實施型態係用以說明本發明之例示，其宗旨並非僅將本發明限於該實施型態。此外，本發明只要不脫離其要旨，可進行各式各樣的變形。

【0012】 圖1為表示本實施型態之腹水過濾濃縮裝置1之構成之一例的說明圖。腹水過濾濃縮裝置1，例如係具備：貯存容器10、過濾用過濾器11、濃縮用過濾器12、回收容器13、第1通道14、第2通道15、第3通道16、第4通道17、第5通道18、及控制裝置19等。

【0013】 貯存容器10，例如為聚氯乙烯等軟質性樹脂所成之容器，可收容採取自患者之腹水。貯存容器10，例如具備1L以上之容量，理想為具備3L以上之容量。

【0014】 過濾用過濾器11，例如為中空纖維膜型過濾器。例如，過濾用過濾器11具有筒狀容器20，筒狀容器20之內部，沿其長邊方向配置有許多條中空纖維膜21。中空纖維膜21，可自腹水之蛋白質溶液中分離癌細胞、細菌等細胞成分。筒狀容器20之上部及下部，設有通往中空纖維膜21之管內空間之出入口22、23；筒狀容器20之側面部，設有通往中空纖維膜21之管外空間之2個出入口24、25。出入口22通往第5通道18，出入口23通往第1通道14。出入口24通往第2通道15，出入口25為封閉狀態。

【0015】 第1通道14，例如為聚氯乙烯等之軟質性管。第1通道14的第1端14a連接於貯存容器10，第2端14b連接於過濾用過濾器11。本實施型態中，第2端14b，係連接於過濾用過濾器11下部之通往中空纖維膜21之管內空間之出入口23。第1通道14，例如設有軟管泵30，可將貯存容器10之腹水，通過過濾用過濾器11、濃縮用過濾器12送至回收容器13。又，亦可不於第1

通道14設置軟管泵30，而藉由重力落下將貯存容器10之腹水供給至過濾用過濾器11。

【0016】 濃縮用過濾器12，例如為纖維素系之中空纖維膜型過濾器。例如，濃縮用過濾器12係具有筒狀容器50，筒狀容器50之內部，沿其長邊方向配置有許多條中空纖維膜51。筒狀容器50之上部及下部，設有通往中空纖維膜51之管內空間之出入口52、53；筒狀容器50之側面部，設有通往中空纖維膜51之管外空間之2個出入口54、55。出入口52通往第3通道16，出入口53通往第2通道15。出入口54通往第4通道17，出入口55為封閉狀態。

【0017】 中空纖維膜51，係由纖維素系之材質所構成。中空纖維膜51之材質，例如係使用三醋酸纖維素、二醋酸纖維素等之醋酸纖維素、再生纖維素、表面改質纖維素、醋酸纖維素。

【0018】 濃縮用過濾器12（中空纖維膜51），係具有85mL/min/200mmHg以上、300mL/min/200mmHg以下之超過濾性能。濃縮用過濾器12之超過濾性能，理想為95mL/min/200mmHg以上、200mL/min/200mmHg以下；進一步理想為110mL/min/200mmHg以上、200mL/min/200mmHg以下。若濃縮用過濾器12之超過濾性能為85mL/min/200mmHg以上、300mL/min/200mmHg以下，則能夠以5倍濃縮處理5L以上之高濃度腹水。若濃縮用過濾器12之超過濾性能為95mL/min/200mmHg以上，即使進一步提升濃縮倍率亦可處理高濃度腹水。若濃縮用過濾器12之超過濾性能為200mL/min/200mmHg以下，則可維持蛋白質不漏出之孔徑，並在能夠防止蛋白質堆積於中空纖維膜之內表面所造成之堵塞的線速度範圍內進行產品設計，並且可將回收液之蛋白質濃度濃

縮至10g/dL以上。此外，濃縮用過濾器12之超過濾性能，亦可為85mL/min/200mmHg以上200mL/min/200mmHg以下，95mL/min/200mmHg以上300mL/min/200mmHg以下，110mL/min/200mmHg以上300mL/min/200mmHg以下。

【0019】 超過濾性能，係由如以下所示之試驗所規定。準備蛋白質濃度調整至6g/dL之牛血漿，並藉由滾子泵以每分鐘200mL之定速送液至濃縮用過濾器。此時，濃縮用過濾器之排水側（排出被除去之除水液之側）的出口（本實施型態之出入口54）為開放狀態。壓迫連接於濃縮用過濾器之回收液排出側（排出水分被除去之回收液之側）的出口（本實施型態之出入口52）之迴路以進行調整，使施加在濃縮用過濾器之如圖2所示之中空纖維膜51的管內空間R1及管外空間R2的壓力差（以下亦稱為「TMP」）為200mmHg。此時，測定自排水側出口排出之除水液的每單位時間的容積。TMP之算出方法如下。

$$\text{TMP} = (\text{過濾器之入口側 (本實施型態之出入口53) 壓力} + \text{過濾器之出口側 (本實施型態之出入口52) 壓力}) / 2 - \text{排水側 (本實施型態之出入口54) 壓力}$$

【0020】 如圖2所示，濃縮用過濾器12，將蛋白質溶液以50mL/min濃縮5倍時中空纖維膜51之線速度V為2.8m/hr以下，理想為2.5m/hr以下，更理想為1.0m/hr以上2.5m/hr以下而構成。線速度V係藉由下式算出。

$$\text{線速度V (m/hr)} = (\text{自過濾器之入口 (本實施型態之出入口53) 至出口 (本實施型態之出入口52) 的流量 (m}^3\text{/hr)}) / (\text{開孔面積 (m}^2\text{)})$$

$$\text{開孔面積 (m}^2\text{)} = (\text{中空纖維內徑}/2)^2 \times \pi \times \text{中空纖維的條數}$$

【0021】 速度 V 為 2.8m/hr 以下之情形，蛋白質對中空纖維膜51的吸附性提升，可降低無用的蛋白質之回收率。此外，可抑制中空纖維膜51之TMP因流速的影響而上升。線速度 V 為 1.0m/hr 以上之情形，可抑制蛋白質堆積於中空纖維膜51之內壁的量增加，並可抑制細孔之阻塞所造成之中空纖維膜51之堵塞。

【0022】 濃縮用過濾器12之中空纖維膜51之膜厚 D 係設定為 $45\mu\text{m}$ 以下，理想為 $30\mu\text{m}$ 以下，更理想為 $10\mu\text{m}$ 以上 $25\mu\text{m}$ 以下。中空纖維膜51之膜厚 D 為 $45\mu\text{m}$ 以下之情形，中空纖維膜51之TMP變小，可減少通過中空纖維膜51之必要蛋白質漏出。此外，若中空纖維膜51之膜厚 D 為 $45\mu\text{m}$ 以下，則於增大膜面積以提升超過濾性能之情形，可將容器尺寸控制在容許範圍內。中空纖維膜51之膜厚 D 為 $10\mu\text{m}$ 以上之情形，可保持中空纖維膜51之強度，並可安定地進行中空纖維膜51之製造。

【0023】 濃縮用過濾器12之中空纖維膜51之有效膜面積 E 係設定為 0.3m^2 以上，理想為 1.0m^2 以上，更理想為 1.5m^2 以上 3.0m^2 以下。中空纖維膜51之有效膜面積 E ，係藉由中空纖維膜51之內周長（中空纖維膜51之內徑 $d \times \pi$ ） \times 開口端面間距離 $L \times$ 中空纖維膜的條數之算式算出。中空纖維膜51之有效膜面積 E 為 0.3m^2 以上之情形，可進行維持小的中空纖維膜51孔徑之設計，其結果可減少必要蛋白質之漏出。此外，中空纖維膜51之有效膜面積 E 為 3.0m^2 以下之情形，可維持不會引起堵塞之線速度 V 。

【0024】 進一步地，中空纖維膜51之內徑，係設定為 $100\mu\text{m}$ 以上，理想為 $185\mu\text{m}$ 以上，更理想為 $185\mu\text{m}$ 以上 $300\mu\text{m}$ 以下。中空纖維膜51之內徑為 $100\mu\text{m}$ 以上、 $300\mu\text{m}$ 以下之情形，可在理想的線速度 V 範圍內施行濃縮。此

外，若中空纖維膜51之內徑為300 μm 以下，則可安定地進行中空纖維膜51之製造。

【0025】 中空纖維膜51之有效長(全長L)，係設定為10cm以上，理想為15cm以上，更理想為15cm以上28cm以下。若中空纖維膜51之有效長為10cm以上，則可在用以獲得必要的超過濾性能之中空纖維的條數下，以不易發生局部流動的頭部容量進行製造。此外，若中空纖維膜51之有效長為10cm以上、28cm以下，則可獲得理想的中空纖維膜內的線速度。

【0026】 中空纖維膜51，以被賦予皺褶結構為佳。皺褶，係指中空纖維膜被賦予之波狀之形狀。於中空纖維膜51具有皺褶結構之情形，皺褶之振幅(於與長方向垂直的方向上擺動的大小)，例如設定為0.1mm以上1.0mm以下，理想為0.4mm以上0.6mm以下。若皺褶之振幅為0.1mm以上，則可減低中空纖維膜51彼此的接觸，並可於製造上安定地進行皺褶之賦予。若皺褶之振幅為1.0mm以下，則可減低製造時中空纖維膜51之倒塌，並良好地保持將纖維束插入筒狀容器50內時之插入性，因此可安定地製造濃縮用過濾器12。

【0027】 皺褶之波長(長方向之重複的寬度)，例如設定為3.0mm以上16mm以下，理想為6.0mm以上。若皺褶之波長為3.0mm以上16mm以下，則可達到減低中空纖維膜51彼此的接觸以提升中空纖維膜51之性能。若皺褶波長為3.0mm以上，則可避免製造時中空纖維膜51之倒塌，而安定地製造中空纖維膜51。

【0028】 中空纖維膜51之填充率，例如設定為30%以上95%以下，理想為50%以上70%以下。若中空纖維膜51之填充率為30%以上95%以下，則

可抑制因中空纖維膜51彼此接觸而妨礙流動的情況，並可發揮必要的過濾能力。

【0029】 圖1所示之第2通道15，例如為聚氯乙烯等之軟質性管。第2通道15之第1端15a，係連接於過濾用過濾器11之側部上側之通往中空纖維膜21之管外空間之出入口24。第2通道15之第2端15b，係連接於濃縮用過濾器12之下部之通往中空纖維膜51之管內空間R1之出入口53。

【0030】 回收容器13，例如為聚氯乙烯等軟質性樹脂所成之容器，可收容濃縮用過濾器12所濃縮之含有必要蛋白質之蛋白質溶液（回收液）。回收容器13，例如具備比貯存容器10小的容量。

【0031】 第3通道16，例如為聚氯乙烯等之軟質性管。第3通道16之第1端16a，係連接於濃縮用過濾器12之上部之通往中空纖維膜51之管內空間R1之出入口52。第3通道16之第2端16b，係連接於回收容器13。

【0032】 第4通道17，例如為聚氯乙烯等之軟質性管。第4通道17之第1端17a，係連接於濃縮用過濾器12之側面上部之通往中空纖維膜51之管外空間R2之出入口54。第4通道17之第2端17b，係連接於自蛋白質溶液除水之除水液的廢液部（未圖示）。

【0033】 第5通道18，例如為聚氯乙烯等之軟質性管。第5通道18之第1端18a，係連接於過濾用過濾器11之上部之通往中空纖維膜21之管內空間之出入口22。第5通道18之第2端18b，係連接於含有自蛋白質溶液分離之細胞成分之廢液的廢液部（未圖示）。

【0034】 控制裝置19，例如為電腦，例如可藉由以CPU執行記錄於記錄部的程式，控制軟管泵30的動作，以調整過濾用過濾器11之蛋白質溶液之

流量及濃縮用過濾器12之蛋白質溶液之流量等。

【0035】 接著，說明上述腹水過濾濃縮裝置1之運作方法。

【0036】 首先，收容採取自患者的、例如3L以上的腹水之貯存容器10連接於第1通道14。腹水，例如為採取自癌患者之癌性腹水，為含有癌細胞及細菌等細胞成分之高濃度蛋白質溶液。蛋白質溶液中，含有白蛋白等必要蛋白質、及細胞激素等無用蛋白質。腹水，例如具有 $1.0\text{mPa}\cdot\text{s}$ 以上的黏性，更甚者具有 $1.5\text{mPa}\cdot\text{s}$ 以上的黏性。

【0037】 接著，軟管泵30運作，貯存容器10之腹水，通過第1通道14從過濾用過濾器11之出入口23被供給至中空纖維膜21之管內空間。腹水，從中空纖維膜21之管內空間通過中空纖維膜21流入管外空間，此時，存在於蛋白質溶液中之癌細胞及細菌等細胞成分被分離。通過中空纖維膜21而被過濾之蛋白質溶液（濾液），從過濾用過濾器11之出入口24流出，並通過第2通道15從濃縮用過濾器12之出入口53被供給至中空纖維膜51之管內空間R1。

【0038】 當蛋白質溶液流入至濃縮用過濾器12之中空纖維膜51之管內空間R1，蛋白質溶液的水分通過中空纖維膜51流出至中空纖維膜51之管外空間R2。此時，一部分的細胞激素等無用蛋白質可與水分一同流出。一部分的無用蛋白質，可被中空纖維膜51吸附。流出至中空纖維膜51之管外空間R2之水分及蛋白質（除水液），從濃縮用過濾器12之出入口54流出，並通過第4通道17被排出至廢液部。

【0039】 於濃縮用過濾器12之中空纖維膜51之管內空間R1除去水分及一部分的無用蛋白質之蛋白質溶液（回收液），從濃縮用過濾器12之出入口52流出，並通過第3通道16被回收至回收容器13。此蛋白質溶液中，含有

大量白蛋白等必要蛋白質。

【0040】 根據本實施型態，藉由使用超過濾性能為 85mL~300mL/min/200mmHg 之纖維素系之中空纖維膜型濃縮用過濾器12，濃縮用過濾器12之過濾能力提升，可將高蛋白之大量腹水濃縮成含有白蛋白等必要蛋白質之高濃度蛋白質溶液並回收。此外，纖維素系之材質具有吸附蛋白質之性質，因此可減低回收液中無用蛋白質之絕對量。藉此，可抑制被視為起因於無用蛋白質之發燒及腎損傷等副作用。

【0041】 順帶一提，欲以高倍率處理全部大量腹水，需提升超過濾性能。提升超過濾性能之方法，有增加中空纖維膜的條數，或增大中空纖維膜之孔徑。於使用聚砜系之中空纖維膜之情形，膜厚會變厚，因此若增加中空纖維膜的條數會使過濾器容器變大，發生流動不均的可能性變高。此外，若欲使容器小型化而提升填充率，則會因中空纖維彼此接觸而變得無法發揮過濾能力。若增大中空纖維膜之孔徑則會增加往過濾側之漏出，使必要蛋白質之回收率下降。並且，若使用在維持孔徑的狀態下增加中空纖維膜的條數以提高超過濾性能之過濾器進行處理，則亦會回收多量無用的蛋白質。根據本實施型態，藉由使用纖維素系之中空纖維膜型濃縮用過濾器12，與聚砜系之中空纖維膜相比膜厚較薄，因此即便中空纖維膜的條數增加，與聚砜相比亦可將容器設計為較小，其結果，可藉由增加中空纖維膜的條數而提升超過濾性能。

【0042】 本實施型態之腹水過濾濃縮裝置1，特別於濃縮癌性腹水時係有效。在發明人們所為之臨床數據中，肝性及癌性之TP（總蛋白質）濃度，肝性腹水TP濃度為平均1g/dL左右（Max 2.5g/dL），而癌性腹水TP濃度

則為平均3g/dL左右 (Max 9g/dL)，一般而言，癌性腹水與肝性腹水相比TP濃度較高，濃縮變得困難。在此，發明人們發現，藉由如本實施型態使超過濾性能為85mL/min/200mmHg以上，即便為癌性腹水亦能夠以5倍濃縮處理3L之腹水。此外，癌性腹水與肝性腹水相比，不僅TP濃度較高，無用蛋白質之含量(絕對量)亦較多。在此，發明人們發現，藉由使用具有吸附蛋白質之性質之纖維素膜作為癌性腹水之濃縮用過濾器，以減低回收液中無用蛋白質之絕對量。亦即，迄今於肝性腹水之情形，纖維素膜因蛋白質之回收量減少而不受喜愛，惟發明人們發現，藉由對癌性腹水使用纖維素膜作為濃縮用過濾器，對蛋白質之回收量的影響係在小範圍內，並可減少與肝性腹水相比大量含於癌性腹水中之無用蛋白質之絕對量之新效果。

【0043】 濃縮用過濾器12，係構成為將蛋白質溶液以50mL/min濃縮5倍時中空纖維膜51之線速度為2.8m/hr以下為佳。藉此，可提升細胞激素等無用蛋白質對中空纖維膜51之吸附量，並降低無用蛋白質之回收率。

【0044】 濃縮用過濾器12之中空纖維膜51之膜厚D係45 μ m以下為佳。藉此，中空纖維膜51之TMP變小，可減少通過中空纖維膜51之必要蛋白質漏出。

【0045】 濃縮用過濾器12之中空纖維膜51之有效膜面積E係0.3m²以上為佳。藉此，即便獲得85mL~300mL/min/200mmHg之超過濾性能，亦可維持小的中空纖維膜51之孔徑，其結果，可減少通過中空纖維膜51之必要蛋白質漏出。

【0046】 以上，參照所附圖式說明本發明之合適實施型態，惟本發明並不限於如此示例。本發明所屬技術領域中具有通常知識者，明顯可在申請

專利範圍所記載之思想範疇內，思及各種變更例或修正例，應可理解其等自然亦屬於本發明之技術範圍。

【0047】 例如，上述實施型態之腹水過濾濃縮裝置1之構成，亦可不限於此而具有其他構成。例如，泵可不僅設於第1通道14，亦可設於第2通道15等其他通道。此外，泵亦可不設於第1通道14，而設於第2通道15。第4通道17，亦可設有負壓產生裝置。進一步地，將蛋白質溶液從貯存容器10送至回收容器13時，亦可不使用泵而使用落差壓。腹水過濾濃縮裝置1之過濾方法，亦可使用外壓過濾法。例如，亦可將第1通道14連接於過濾用過濾器11之出入口24，並將第2通道15連接於過濾用過濾器11之出入口23，使腹水從中空纖維膜21之外側通過至內側。濃縮用過濾器12，亦可並聯或串聯連接複數支使用。此外，腹水過濾濃縮裝置1及濃縮用過濾器12等之製造方法，係使用習知之乾濕式製膜技術而適宜選擇者，並無特別限定。

【實施例】

【0048】 以下表示確認本發明可將高蛋白之大量腹水濃縮成高濃度並回收，並且可減低腹水中無用的蛋白質之回收率的實驗結果。

【0049】 <濃縮用過濾器>

濃縮用過濾器之超過濾性能，係藉由控制膜面積（中空纖維膜束、有效長）或孔徑（製造條件：自雙紡絲嘴擠出之原液及內液之濃度、溫度等），並製造而調整。線速度，係藉由控制膜面積（中空纖維膜束）或中空纖維內徑（製造條件：內液輸送壓力等），並製造而調整。

【0050】 <實驗方法>

準備蛋白質濃度調整至3g/dL之模擬腹水5L，並作為細胞激素之指標，添加同一低分子量區域之蛋白質 α 1-MG (α 1-微球蛋白) 1mg/L。本模擬腹水可視為已通過過濾器且不具細胞成分者，因此以省略過濾用過濾器之方法實施。將泵之流量調整為模擬腹水5L以每分鐘50mL導入濃縮用過濾器，且回收液以每分鐘10mL回收至回收容器（除水液以每分鐘40mL除水），而將模擬腹水濃縮5倍。測定回收至回收容器之回收液之蛋白質濃度（回收液TP濃度）、回收液中與細胞激素同一低分子量區域之蛋白質（ α 1-MG）之回收率（貯存容器之腹水中之蛋白質（ α 1-MG）中，回收至回收容器之蛋白質（ α 1-MG）的比例）、及除水液之蛋白質之濃度（除水液TP濃度）。實驗之各種條件及結果表示於圖3之表。

【0051】 （實施例1）

使用超過濾性能為100mL/min/200mmHg之三醋酸纖維素（CTA）之中空纖維膜型濃縮用過濾器。濃縮用過濾器之中空纖維膜，係使用將蛋白質溶液以50mL/min濃縮5倍時之線速度為2m/hr，膜厚為15 μ m，有效膜面積為1.5m²者。

【0052】 （實施例2）

使用超過濾性能為100mL/min/200mmHg之三醋酸纖維素（CTA）之中空纖維膜型濃縮用過濾器。濃縮用過濾器之中空纖維膜，係使用將蛋白質溶液以50mL/min濃縮5倍時之線速度為3m/hr者。中空纖維膜之膜厚及有效膜面積係與實施例1相同。

【0053】 （實施例3）

使用超過濾性能為86mL/min/200mmHg之三醋酸纖維素（CTA）之中空

纖維膜型濃縮用過濾器。濃縮用過濾器之中空纖維膜，係使用將蛋白質溶液以50mL/min濃縮5倍時之線速度為3m/hr，膜厚為50 μ m者。中空纖維膜之有效膜面積，係與實施例1相同。

【0054】 （實施例4）

使用超過濾性能為86mL/min/200mmHg之三醋酸纖維素（CTA）之中空纖維膜型濃縮用過濾器。濃縮用過濾器之中空纖維膜，係使用膜厚為50 μ m者。中空纖維膜之線速及有效膜面積，係與實施例1相同。

【0055】 （實施例5）

使用超過濾性能為100mL/min/200mmHg之三醋酸纖維素（CTA）之中空纖維膜型濃縮用過濾器。濃縮用過濾器之中空纖維膜，係使用將蛋白質溶液以50mL/min濃縮5倍時之線速度為3m/hr，膜厚為50 μ m，有效膜面積為0.2m²者。

【0056】 （實施例6）

使用超過濾性能為100mL/min/200mmHg之三醋酸纖維素（CTA）之中空纖維膜型濃縮用過濾器。濃縮用過濾器之中空纖維膜，係使用有效膜面積為0.2m²者。中空纖維膜之線速及膜厚，係與實施例1相同。

【0057】 （實施例7）

使用超過濾性能為125mL/min/200mmHg之三醋酸纖維素（CTA）之中空纖維膜型濃縮用過濾器。濃縮用過濾器之中空纖維膜之有效膜面積、線速及膜厚，係與實施例1相同。

【0058】 （比較例1）

使用超過濾性能為107mL/min/200mmHg之聚砜（PSF）之中空纖維膜型

濃縮用過濾器。濃縮用過濾器之中空纖維膜，係使用將蛋白質溶液以50mL/min濃縮5倍時之線速度為2m/hr，膜厚為45 μ m，有效膜面積為1.5m²者。

【0059】 （比較例2）

使用超過濾性能為350mL/min/200mmHg之聚砜（PSF）之中空纖維膜型濃縮用過濾器。濃縮用過濾器之中空纖維膜，係使用將蛋白質溶液以50mL/min濃縮5倍時之線速度為1.1m/hr，膜厚為43 μ m，有效膜面積為2.6m²者。

【0060】 （比較例3）

使用超過濾性能為40mL/min/200mmHg之三醋酸纖維素（CTA）之中空纖維膜型濃縮用過濾器。濃縮用過濾器之中空纖維膜，係使用將蛋白質溶液以50mL/min濃縮5倍時之線速度為5m/hr，膜厚為15 μ m，有效膜面積為0.7m²者。

【0061】 （比較例4）

使用超過濾性能為330mL/min/200mmHg之三醋酸纖維素（CTA）之中空纖維膜型濃縮用過濾器。濃縮用過濾器之中空纖維膜，係使用將蛋白質溶液以50mL/min濃縮5倍時之線速度為1.0m/hr，膜厚為15 μ m，有效膜面積為3.0m²者。

【0062】 例如由實施例1~7及比較例1~4可證實，若使用超過濾性能為100mL/min/200mmHg之三醋酸纖維素（CTA）之中空纖維膜型濃縮用過濾器，則可在中途不引起阻塞之情況下處理5L以上之蛋白質濃度為3g/dL之高蛋白模擬腹水，能夠以1次濃縮處理將回收液之蛋白質溶液濃縮成5g/dL以上之高濃度，並使細胞激素分子區域之 α 1-MG之回收率為30%以下。

【0063】 例如由實施例1及實施例2可證實，若將蛋白質溶液以50mL/min濃縮5倍時之中空纖維膜之線速度為2.8m/hr以下，則在將回收液之蛋白質溶液濃縮成5g/dL以上之高濃度的同時，細胞激素分子區域之 α 1-MG之回收率下降。

【0064】 例如由實施例1及實施例4可證實，若中空纖維膜之膜厚D為45 μ m以下，則在使細胞激素分子區域之 α 1-MG之回收率為30%以下的同時，回收液之蛋白質溶液之濃度提升。此外，可證實除水液之蛋白質濃度下降。亦即，可證實抑制了通過中空纖維膜之必要蛋白質之漏出，及促進了細胞激素分子區域之 α 1-MG對中空纖維膜之吸附。

【0065】 例如由實施例1及實施例6可證實，若膜面積為0.3m²以上，則在將回收液之蛋白質溶液濃縮成5g/dL以上之高濃度，並使細胞激素分子區域之 α 1-MG之回收率為30%以下的同時，除水液之蛋白質濃度變為0.20g/dL以下。亦即，可證實抑制了通過中空纖維膜之必要蛋白質之漏出，及促進了細胞激素分子區域之 α 1-MG對中空纖維膜之吸附。

【產業利用性】

【0066】 本發明於提供一種可將高蛋白之大量腹水濃縮成含有必要蛋白質之高濃度蛋白質溶液並回收，並且可減低腹水中無用的蛋白質之回收率之腹水過濾濃縮裝置時係有用。

【符號說明】

【0067】

1:腹水過濾濃縮裝置

10:貯存容器

11:過濾用過濾器

12:濃縮用過濾器

13:回收容器

14:第1通道

14a:第1通道的第1端

14b:第1通道的第2端

15:第2通道

15a:第2通道的第1端

15b:第2通道的第2端

16:第3通道

16a:第3通道的第1端

16b:第3通道的第2端

17:第4通道

17a:第4通道的第1端

17b:第4通道的第2端

18:第5通道

18a:第5通道的第1端

18b:第5通道的第2端

19:控制裝置

20,50:筒狀容器

21,51:中空纖維膜

22,23,52,53:通往中空纖維膜之管內空間之出入口

24,25,54,55:通往中空纖維膜之管外空間之出入口

30:軟管泵

申請專利範圍

【請求項1】 一種腹水過濾濃縮裝置，其特徵係具備：

貯存容器，係貯存腹水；

中空纖維膜型過濾用過濾器，係可分離存在於該貯存容器內之腹水之蛋白質溶液中的細胞成分；

纖維素系之中空纖維膜型濃縮用過濾器，係可濃縮該過濾用過濾器所過濾之蛋白質溶液，且超過濾性能為 85mL/min/200mmHg 以上 300mL/min/200mmHg以下；

回收容器，係回收該濃縮用過濾器所濃縮之蛋白質溶液；

第1通道，係第1端連接於該貯存容器，第2端連接於該過濾用過濾器之入口；

第2通道，係第1端連接於該過濾用過濾器之過濾側的出口，第2端連接於該濃縮用過濾器之入口；

第3通道，係第1端連接於該濃縮用過濾器之出口，第2端連接於該回收容器；

及

第4通道，係連接於該濃縮用過濾器之排水側的出口。

【請求項2】 如請求項1所述之腹水過濾濃縮裝置，其中，該濃縮用過濾器，係構成為將蛋白質溶液以 50mL/min 濃縮 5 倍時中空纖維膜之線速度為 2.8m/hr 以下。

【請求項3】 如請求項1或2所述之腹水過濾濃縮裝置，其中，該濃縮用過濾器之中空纖維膜之膜厚為 45 μ m 以下。

【請求項4】 如請求項1或2所述之腹水過濾濃縮裝置，其中，該濃縮用過濾

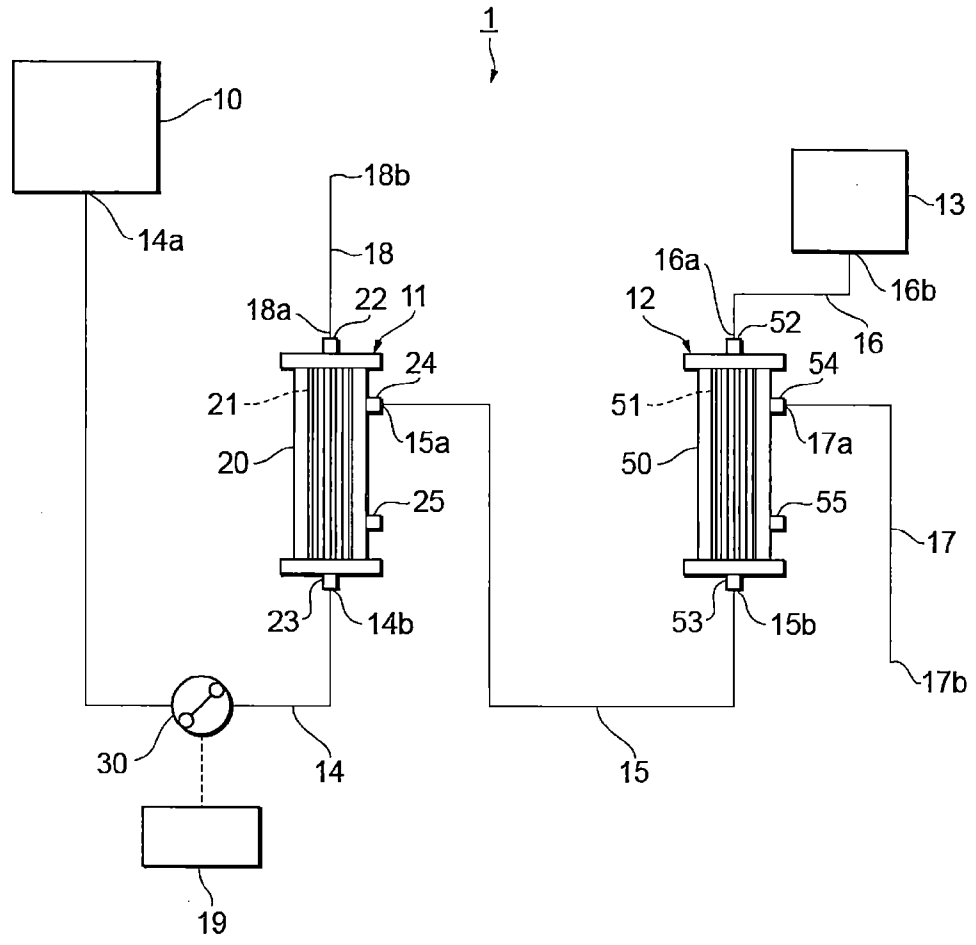
器之中空纖維膜之膜厚為30 μm 以下。

【請求項5】 如請求項1至4中任一項所述之腹水過濾濃縮裝置，其中，該濃縮用過濾器之中空纖維膜之有效膜面積為0.3 m^2 以上。

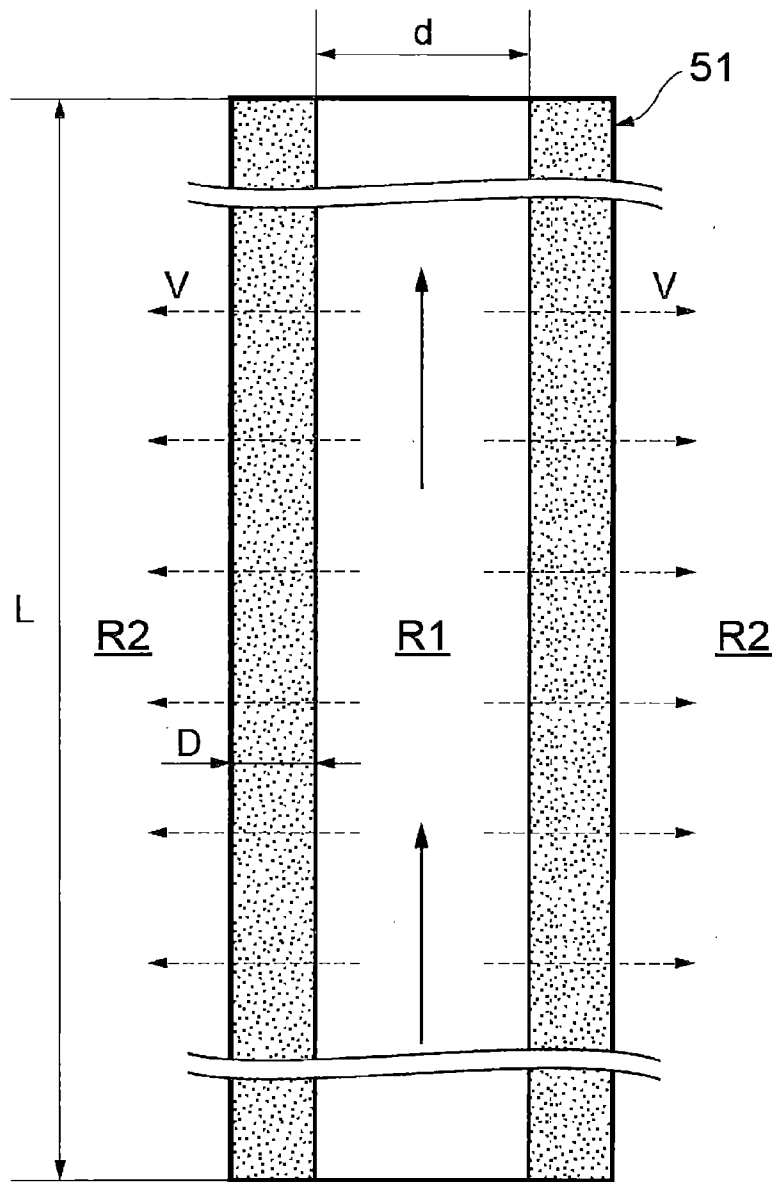
【請求項6】 如請求項1至5中任一項所述之腹水過濾濃縮裝置，其中，該濃縮用過濾器之超過濾性能為95 $\text{mL}/\text{min}/200\text{mmHg}$ 以上300 $\text{mL}/\text{min}/200\text{mmHg}$ 以下。

【請求項7】 如請求項1至5中任一項所述之腹水過濾濃縮裝置，其中，該濃縮用過濾器之超過濾性能為110 $\text{mL}/\text{min}/200\text{mmHg}$ 以上300 $\text{mL}/\text{min}/200\text{mmHg}$ 以下。

圖式



【圖 1】



【圖 2】

濃縮用過濾器	實施例							比較例			
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4
中空纖維膜的種類 (非纖維素膜：(斜線))	CTA	CTA	CTA	CTA	CTA	CTA	CTA	PSF	PSF	CTA	CTA
超過濾性能 (85~300mL/min/200mmHg之範圍外： (斜線))	100	100	86	86	100	100	125	107	350	40	330
線速V (超過2.8m/hr：(斜線))	2	3	3	2	3	2	2	2	1.1	5	1.0
膜厚D (超過45μm：(斜線))	15	15	50	50	50	15	15	45	43	15	15
膜面積E (未滿0.3m ² ：(斜線))	1.5	1.5	1.5	1.5	0.2	0.2	1.5	1.5	2.6	0.7	3.0
α1-MG回收率 (超過30%：(斜線))	25	30	28	23	12	15	20	35	10	5L	7
回收液TP濃度 (未滿5g/dL：(斜線))	20	22	18	15	5	5.5	16	20	3.5	無法處理	3.0
除水液TP濃度 (超過0.20g/dL：(斜線))	0.15	0.1	0.15	0.2	1.0	0.8	0.19	0.2	1.0	0.8	0.8

【圖 3】