I507242

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I507242 B**

(45)公告日： 中華民國 104 (2015) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：102120850 (22)申請日： 中華民國 102 (2013) 年 06 月 11 日

(51)Int. Cl.： ***B01D71/68 (2006.01)*** ***C08J7/00 (2006.01)***

(30)優先權：2012/06/11 日本 2012-132275

(71)申請人：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：一貴浩 ICHI, TAKAHIRO (JP) ；小泉智德 KOIZUMI, TOSHINORI (JP) ；服部真貴子 HATTORI, MAKIKO (JP) ；坂部輝御 SAKABE, TERUMI (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

JP 2005-87945A JP 2010-233980A

JP 2012-6010A

審查人員：林春佳

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：2 共 44 頁

(54)名稱

血液處理用分離膜及裝有此膜之血液處理器

(57)摘要

本申請案之目的在於提供一種即便於乾燥狀態下進行放射線滅菌，血液相容性亦優異，且自內表面之硝酸離子之溶出得以降低之血液處理用分離膜及裝有此膜之血液處理器。

本發明提供一種血液處理用分離膜，其係至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮者，於使乾燥狀態之分離膜含水時之含水飽和到達時間點之存在於分離功能表面之水中佔有的中間水之存在比率為 40%以上，含水率為 10%以下，且分離膜經放射線滅菌。

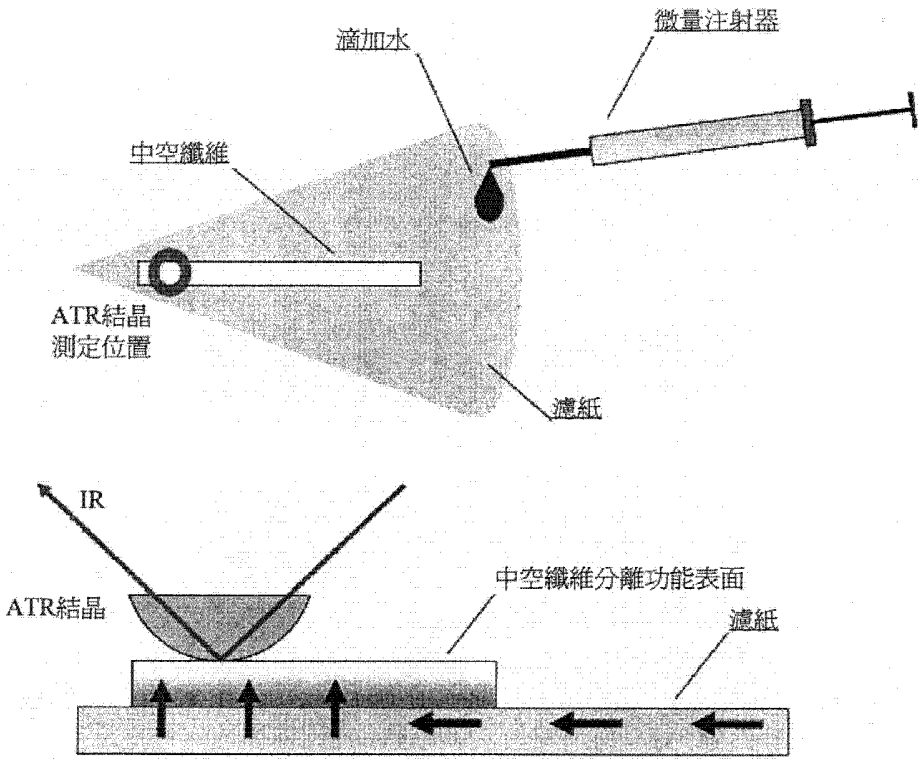


圖1

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】

血液處理用分離膜及裝有此膜之血液處理器

【技術領域】

本發明係關於一種血液處理用分離膜及裝有此膜之血液處理器。

【先前技術】

於體外循環療法中，廣泛地使用利用選擇性分離膜之中空纖維膜型血液處理器。例如於作爲對慢性腎功能衰竭患者之維持療法之血液透析中，於作爲對急性腎功能衰竭或敗血症等病情嚴重之患者之急性血液淨化療法之持續血液過濾、持續血液過濾透析、持續血液透析等中，又，於開心手術中之對血液之氧賦予或血漿分離等中，均使用中空纖維膜型血液處理器。

於該等用途中，作爲中空纖維膜，要求機械強度及化學穩定性優異，又，不僅透過性能之控制較容易，並且溶出物較少，與生物體成分之相互作用較少，對生物體較安全。

近年來，就機械強度或化學穩定性、透過性能之控制性之觀點而言，包含聚碸系樹脂之選擇性分離膜迅速普及。由於聚碸系樹脂爲疏水性高分子，故而於此狀態下，膜表面之親水性明顯不足，血液相容性較差，會引起與血液成分之相互作用，且亦容易引起血液之凝固等，進而由於蛋白成分之吸附，透過性能容易變差。

因此，爲了彌補該等缺點，一直研究藉由除聚碸系樹脂等疏水性高分子以外，亦含有聚乙烯吡咯啶酮(PVP)、聚乙烯醇、聚乙二醇等親水性高分子，而對選擇性分離膜賦予血液相容性。例如已知有藉

由使用摻合有疏水性高分子與親水性高分子之紡絲原液進行製膜，而提高膜之親水性，提高血液相容性之方法，或於乾濕式製膜之步驟中，藉由使用含有親水性高分子之中空內液進行製膜並使其乾燥，或於使所製造之膜與含有親水性高分子之溶液接觸後使其乾燥，而使親水性高分子覆蓋，從而賦予血液相容性之方法等。

於專利文獻1～3中，揭示有於膜表面之親水性高分子之豐度，但關於親水性高分子之存在狀態並未提及。

此外，於體外循環療法中，由於係使血液直接接觸於血液處理器中之選擇性分離膜而使用，故而必需於使用前使選擇性分離膜經滅菌處理。

於滅菌處理中，使用環氧乙烷氣體、高壓蒸氣、放射線等，但於環氧乙烷氣體滅菌及高壓蒸氣滅菌中，會有因殘留氣體所引起之過敏或滅菌裝置之處理能力、材料之熱變形等問題，而γ射線或電子束等放射線滅菌逐漸成爲主流。

另一方面，根據操作性、寒冷地區保管時之冷凍之問題等，作爲血液處理器，乾燥製品正成爲主流，但於利用放射線之滅菌步驟中，由於產生之自由基，而發生親水性高分子之交聯反應或分解、進而氧化劣化等，由此會引起膜素材之改性，而成爲血液相容性降低或溶出物增加之原因。

作爲防止此種膜素材之劣化之方法，於血液處理器並非乾燥製品之情形時，於專利文獻4中，揭示有藉由在膜組件中填充抗氧化劑溶液並進行γ射線滅菌而防止膜之氧化劣化之方法，或於專利文獻5中，揭示有藉由填充pH緩衝液或鹼性水溶液並進行滅菌而抑制填充液之氧化之方法。

另一方面，關於乾燥製品，於專利文獻6中，揭示有將滅菌時之氧濃度控制爲0.001%以上且0.1%以下之方法。然而，於專利文獻6之

技術中，必需利用惰性氣體對包裝袋內進行置換並進行滅菌，或於包裝袋內封入脫氧劑並經過一定時間後進行滅菌等，且即便氧濃度僅略微超過0.1%，若進行放射線滅菌，亦無法表現出充分之血液相容性。

於非專利文獻1中，關於聚(2-丙烯酸甲氧基乙酯)(PMEA)等高分子材料中所含有之水之狀態與生物體相容性，報告有「生物界面上組織化之水分子之功能」。

根據非專利文獻1，若使一般之高分子材料中含有水，則高分子中之水可分爲(1)由於與高分子之較強之相互作用而於-100℃下亦不會冷凍之「不凍水」，及(2)於0℃下溶解，但與高分子或不凍水發生較弱之相互作用之「自由水」，於生物體相容性優異之高分子中，進而存在(3)升溫過程中於較0℃更低之溫度下爲冷凍之水，且與高分子或不凍水發生中間之相互作用之「中間水」。並且，於生物體相容性較差之高分子中不存在「中間水」。

又，於非專利文獻1中，揭示有暗示高分子中之水中存在「中間水」與高分子表現出優異之生物體相容性有密切之關係的結果。

並且，作爲「中間水」對高分子之生物體相容性產生影響之機制，而考慮到以下情況。

「自由水」與未與高分子發生相互作用之所有水即體相水(bulk water)自由地交換，因此無法發揮覆蓋高分子材料表面之作用，而「不凍水」係以藉由與高分子材料之較強之相互作用而覆蓋高分子材料表面之方式存在。然而，「不凍水」由於會與在血液中形成水合殼且已穩定化之蛋白質等生物體成分之水合殼本身發生相互作用，而破壞水合殼之結構。由於水合殼被破壞，而生物體成分吸附於高分子材料表面等。因此，若使用僅存在「自由水」與「不凍水」之一般之高分子材料，則生物體成分會將高分子材料表面識別爲異物，從而成爲免疫反應之開端。

「中間水」藉由與「不凍水」之相互作用而與高分子材料鍵結並覆蓋「不凍水」表面，並且，由於不具有破壞生物體成分之水合殼之程度的特異之氫鍵結構，故而生物體成分無法對高分子材料表面進行異物識別。因此，推測含有「中間水」之高分子材料之血液相容性優異。

又，關於硝酸鹽攝取，其與健康危害之因果關係並不一定明確，但於非專利文獻2中，報告有硝酸鹽投予與對實驗動物等之影響，及硝酸鹽之大部分係自尿排泄。若考慮非專利文獻2之揭示內容，則認爲對於腎功能衰竭患者更應當降低硝酸鹽之攝取，且較佳爲於血液處理用分離膜及血液處理器中，亦降低硝酸離子之溶出。

先前技術文獻

專利文獻

專利文獻1：日本專利3551971號公報

專利文獻2：日本專利特開2002-212333號公報

專利文獻3：日本專利特開平6-296686號公報

專利文獻4：日本專利特開平4-338223號公報

專利文獻5：日本專利特開平7-194949號公報

專利文獻6：國際公開第2006/016575號

非專利文獻

非專利文獻1：田中 賢，生物界面上組織化之水分子之功能，Sakigake Live 2004，奈米技術領域聯合研究報告會「組織化與功能」領域講演要旨集(研究時間：2001-2004)，2005，p.24-33，URL:＜http://jstore.jst.go.jp/PDFView.html?type=research&id=3090&property=researchReportPdfList&index=0＞，[訪問日：2011年11月16日]

非專利文獻2：清涼飲料水評價書 硝酸性氮・亞硝酸性氮(案)，

食品安全委員會 化學物質・污染物質專門調查會，2012年5月，URL: <http://www.fsc.go.jp/iken-bosyu/pc1_ko_seiryo_nitrogen_240524.pdf>，[訪問日：2013年5月2日]

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

本發明之目的在於提供一種即便於乾燥狀態下進行放射線滅菌，血液相容性亦優異，且自內表面之硝酸離子溶出量降低之血液處理用分離膜及裝有此膜之血液處理器。

[解決問題之技術手段]

本發明者等爲了解決上述問題而進行了努力研究，結果明確：爲了對血液處理用分離膜賦予優異之血液相容性，並降低自內表面之硝酸離子之溶出，較重要的是將分離膜中之親水性高分子維持於適當之狀態。

具體而言，就血液相容性之觀點而言，對可實用之分離膜之與血液接觸之膜表面進行了努力研究，結果發現：若可將於使乾燥狀態之分離膜含水時之含水飽和到達時間點之中間水的比率設爲40%以上，並使中間水存在於分離功能表面，則可表現出充分之血液相容性，並且可降低自內表面之硝酸離子之溶出量，從而完成本發明。

即，本發明如下所述。

[1]

一種血液處理用分離膜，其係至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮者，

於使乾燥狀態之分離膜含水時之含水飽和到達時間點之存在於分離功能表面之水中佔有的中間水的存在比率爲40%以上，含水率爲10%以下，且分離膜經放射線滅菌。

[2]

如[1]之血液處理用分離膜，其中自內表面之硝酸離子之溶出量爲0.2 ppm以下。

[3]

如[1]或[2]之血液處理用分離膜，其中至少於分離功能表面含有具有抑制聚乙烯吡咯啶酮之放射線劣化之作用的聚合物。

[4]

如[1]至[3]中任一項之血液處理用分離膜，其中以15～50 kGy之照射劑量進行放射線滅菌。

[5]

如[3]或[4]之血液處理用分離膜，其中具有抑制聚乙烯吡咯啶酮之放射線劣化之作用之聚合物係選自由聚甲基丙烯酸羥烷基酯及多糖類之鈉鹽所組成之群中的至少1種。

[6]

一種血液處理器，其裝有如[1]至[5]中任一項之血液處理用分離膜。

[7]

一種血液處理用分離膜之製造方法，其係製造至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮之血液處理用分離膜之方法，且包括：

製造至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮之分離膜之步驟；

對永不乾之膜使用加熱水蒸氣進行乾燥以使分離膜之含水率成爲10%以下之步驟；及

對上述乾燥分離膜進行放射線滅菌之步驟。

[8]

一種血液處理用分離膜之製造方法，其係製造至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮之血液處理用分離膜之方法，且包括：

製造至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮之分離膜之步驟；

將分離膜之含水率乾燥至10%以下之步驟；及

對在分離功能表面含有具有抑制聚乙烯吡咯啶酮之放射線劣化之作用之聚合物的分離膜進行放射線滅菌之步驟。

[9]

如[8]之製造方法，其包括藉由使至少含有聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮之製膜紡絲原液及含有上述聚合物之中空內液噴出並進行紡絲，而將上述聚合物覆蓋於分離功能表面之步驟。

[10]

如[8]之製造方法，其包括藉由對至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮之分離膜注入含有上述聚合物之塗佈液，而將上述聚合物覆蓋於分離功能表面之步驟。

[發明之效果]

本發明之血液處理用分離膜及裝有此膜之血液處理器可實現如下效果：即便於在乾燥狀態下進行放射線滅菌之情形時，亦表現出良好之血液相容性，且自內表面之硝酸離子之溶出量降低。

【圖式簡單說明】

圖1表示算出於使乾燥狀態之分離膜含水時之含水飽和到達時間點之存在於分離功能表面之水中佔有的中間水之存在比率時之IR測定之樣本集方法。

圖2表示實驗光譜矩陣A之一例。

【實施方式】

以下，對用以實施本發明之形態(以下稱爲「本實施形態」)進行以下詳細說明。再者，本發明並不限定於以下之實施形態，可於其主旨之範圍內進行各種變形而實施。

本實施形態之血液處理用分離膜(以下，有時僅記爲「分離膜」)

係如下者：至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮，且於使乾燥狀態之分離膜含水時之含水飽和到達時間點之存在於分離功能表面之水中佔有的中間水之存在比率爲40%以上，含水率爲10%以下。又，分離膜經放射性滅菌。

本實施形態之分離膜係包含聚碸系樹脂作爲主體，且爲了對分離膜賦予血液相容性，進而包含聚乙烯吡咯啶酮作爲親水性高分子者。於本實施形態中，藉由將製膜紡絲原液中之聚碸系樹脂及聚乙烯吡咯啶酮之濃度調整爲如下述之濃度範圍，可將聚碸系樹脂設爲主體，而製成至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮之分離膜。此處，所謂「至少」意指於分離膜中，作爲其構成成分，包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮作爲必需成分，且意指亦可包含其他之構成成分。

＜聚碸系樹脂＞

所謂聚碸系樹脂係含有碸(-SO_2-)基之合成高分子，耐熱性及耐化學品性優異。

作爲聚碸系樹脂，可列舉聚苯碸、聚碸、聚芳醚碸、聚醚碸、及該等之共聚物等。

作爲聚碸系樹脂，可使用1種，亦可使用2種以上之混合物。

其中，就控制分餾性之觀點而言，較佳爲下述式(1)或下述式(2)所示之聚碸系高分子。

$(-Ar-SO_2-Ar-O-Ar-C(CH_3)_2-Ar-O-)_n$ (1)

$(-Ar-SO_2-Ar-O-)_n$ (2)

式(1)及式(2)中，Ar表示苯環，n表示單體單元之重複數。式(1)所示之聚碸例如由Solvay公司以「Udel(商標)」之名稱、由BASF公司以「Ultrason(商標)」之名稱而市售，又，式(2)所示之聚醚碸由住友化學股份有限公司以「Sumikaexcel(商標)」之名稱而市售，由於根據聚合度等而存在若干之種類，故而可適當利用該等。

＜聚乙烯吡咯啶酮＞

所謂聚乙烯吡咯啶酮係使N-乙烯基吡咯啶酮發生乙烯基聚合而成之水溶性之親水性高分子，可作爲親水化劑或孔形成劑而廣泛用作中空纖維膜之素材。

聚乙烯吡咯啶酮由BASF公司以「Luvitec(商標)」之名稱分別市售若干之分子量者，因此可適當利用該等。

作爲聚乙烯吡咯啶酮，可使用1種，亦可使用2種以上之混合物。

＜於使乾燥狀態之分離膜含水時之含水飽和到達時間點之存在於分離功能表面之水中佔有的中間水之存在比率＞

本實施形態之分離膜係於使乾燥狀態之分離膜含水時之含水飽和到達時間點，存在於分離功能表面之水中佔有的中間水之存在比率(以下，有時僅記爲「中間水之存在比率」)爲40%以上之膜。

於本實施形態之分離膜中，就血液相容性之觀點而言，除聚碸系樹脂以外，以永不乾之方式進行乾燥或賦予親水性高分子之後，進而，藉由將可實用之分離膜之與血液接觸之膜表面附近之分離功能表面上的中間水之存在比率設爲特定之範圍，而實現如下效果：即便於在乾燥狀態下進行放射線滅菌之情形時，亦表現出良好之血液相容性，且自內表面之硝酸離子之溶出量降低。

於本實施形態中，中間水之存在比率係藉由在使乾燥狀態之分離膜含水之過程中，實施分離膜之分離功能表面之全反射紅外線吸收(ATR-IR)測定，並解析時間變化而算出。

於本實施形態中，所謂「分離功能表面」意指利用ATR-IR所檢測之相當於血液接觸面之膜厚之區域。具體而言，所謂分離功能表面係利用ATR-IR進行測定時之可檢測區域，通常爲相當於距膜表面1 μm以下之膜厚之區域。

於本實施形態中，所謂「使乾燥狀態之分離膜含水時之含水飽和到達時間點」，意指利用ATR-IR所測定之相對於聚碸系樹脂之苯環(1485 cm^{-1}附近)之峰強度，對於乾燥狀態之分離膜於逐漸含水之過程中，觀察不到源自羥基(3000～3700 cm^{-1})之峰強度之增加的時間點。於本實施形態中，所謂「乾燥狀態」，如實施例中所例示，意指到達平衡含水率之狀態，所謂「使乾燥狀態之分離膜含水之過程」，如實施例中所例示，意指使水滲透於乾燥狀態之分離膜中之過程。

於本實施形態中，爲了對分離膜賦予生物體相容性，並降低自內表面之硝酸離子之溶出，聚乙烯吡咯啶酮必需保持如下性質：即便於放射線滅菌後之狀態下，使其自乾燥狀態而含水時，可以於其含水飽和到達時間點存在於分離功能表面之水中佔有的中間水之存在比率成爲40%以上之方式保持中間水之性質。

例如若對高分子照射放射線，則高分子上會產生自由基，或受到氧自由基之攻擊，因此根據產生部位、攻擊部位，可能引起高分子之主鏈之切斷或交聯、支鏈之斷鍵等。若血液淨化用分離膜之聚乙烯吡咯啶酮中發生主鏈之切斷，則由於低分子量化而聚乙烯吡咯啶酮變得容易溶出。又，若發生交聯或支鏈之斷鍵，則利用聚乙烯吡咯啶酮之分離膜之親水性降低。

作爲該等之結果，無法充分地發揮對分離膜賦予生物體相容性之效果，且自內表面之硝酸離子之溶出量增加。

自由基反應較爲複雜，最終產物可取各種形態，但認爲分離膜之生物體相容性與聚乙烯吡咯啶酮之微小之狀態變化有關。然而，藉由先前之分光學之方法，關於一般對醫療設備所實施之放射線滅菌強度(50 kGy以下)，無法直接檢測聚乙烯吡咯啶酮之與血液相容性相關之狀態變化。

於本實施形態中，明確有可藉由進行含水過程中之分時之ATR-

IR測定及其解析，而將存在於分離膜表面之聚乙烯吡咯啶酮之與血液相容性相關之狀態變化，作爲存在於分離功能表面之水中佔有的中間水之存在比率之變化而檢測。即，發現如下者：中間水之存在比率越降低，聚乙烯吡咯啶酮越變化爲不表示血液相容性之狀態，又同時自內表面溶出之硝酸離子之量越增加。

進而，本發明者等進行研究後，結果明確：爲了對分離膜賦予優異之生物體相容性，並降低自內表面溶出之硝酸離子之量，於使乾燥狀態之分離膜含水之過程中，於含水飽和到達時間點存在於分離功能表面之水中佔有的中間水之存在比率必需成爲40%以上。就血液相容性之觀點而言，中間水之存在比率較佳爲50%以上。

於本實施形態中，爲了將中間水之存在比率設爲40%以上，對於供於放射線滅菌之分離膜，例如於紡絲後，先使濕狀態之膜乾燥，即對永不乾之膜進行乾燥之情形時，使用加熱水蒸氣進行乾燥，或者，將具有抑制聚乙烯吡咯啶酮之放射線劣化之作用之聚合物覆蓋於分離功能表面。藉由該等方法，雖並未判明可將中間水之比率設爲40%以上之理由，但推測有以下之理由。乾燥時，藉由使水及聚合物之羥基等在猶如水存在於周圍般之狀態下乾燥・結構固定，而聚乙烯吡咯啶酮之配向及立體結構於接近水環境下之狀態下得以保持，容易保持中間水，又，可抑制自由基產生後之因自由基轉移所引起之支鏈的分解。其結果，可抑制存在於分離功能表面之聚乙烯吡咯啶酮之過剩分解反應，且不會導致賦予生物體相容性之效果之降低，可抑制蛋白質對分離膜之吸附及膜表面之活化，可製成血液相容性較高之分離膜，同時可降低自內表面之硝酸離子之溶出。

於本實施形態中，利用加熱水蒸氣而乾燥之方法係將分離膜於濕狀態下直接捲取之後，以捆束之形態包裝於PE等膜中之後，放入乾燥室中，導入加熱水蒸氣進行乾燥。此時，可爲常壓，亦可設爲減

壓，就乾燥時間之短時間化、抑制熱分解之觀點而言，加熱水蒸氣之溫度較佳爲反轉溫度(與濕度無關，蒸發速度成爲相等之點)以上且200℃以下。

＜具有抑制聚乙烯吡咯啶酮之因放射線照射所引起之劣化之作用的聚合物＞

於本實施形態中，作爲具有抑制聚乙烯吡咯啶酮之因放射線照射所引起之劣化之作用的聚合物(以下，有時僅記爲「聚合物」)，只要爲於放射線滅菌時，可覆蓋於聚乙烯吡咯啶酮之表面並抑制因放射線所引起之聚乙烯吡咯啶酮之分解及交聯的聚合物，則並無特別限定，爲了覆蓋並保護分離功能表面之聚乙烯吡咯啶酮，要求其爲溶解於水、紡絲原液、中空內液、或塗佈液中之聚合物，且，雖原因不明，但亦要求聚合物含有羥基。

作爲聚合物，若考慮對引發處理液之溶出，則較佳爲對水之溶解性爲不溶或難溶者，或即便溶出亦無影響者。作爲對水之溶解性爲不溶或難溶之聚合物，可較佳地使用聚甲基丙烯酸羥烷基酯。就對內表面之被覆形成能力之觀點而言，該聚合物之重量平均分子量較佳爲1萬以上，更佳爲10萬以上，進而較佳爲30萬以上。該聚合物之於20℃下對水100 g之溶解度較佳爲未達1 g，更佳爲0.8 g以下，進而較佳爲0.5 g以下。

另一方面，作爲溶解於水中之聚合物，可較佳地使用多糖類之鈉鹽，但更佳爲藉由引發而排出，因此可較佳地使用25℃下之0.1%水溶液之黏度爲100 mPa・s以下之聚合物。由於多糖類之鈉鹽係自天然物中提取精製，故而於黏度較高之情形時可進行酸水解而使用。

作爲聚合物，可使用1種，亦可使用2種以上之混合物。

於本實施形態中，關於聚合物之重量平均分子量，如例如以下之實施例中所記載，可藉由凝膠滲透層析法(GPC)等而測定。

又，於本實施形態中，關於聚合物之於25℃下之0.1%水溶液之黏度，如例如以下之實施例中所記載，可藉由黏度計等而測定。

作爲聚合物，例如可列舉聚甲基丙烯酸羥乙酯、聚甲基丙烯酸羥丙酯、聚甲基丙烯酸羥丁酯等聚甲基丙烯酸羥烷基酯，或海藻酸鈉、玻尿酸鈉、肝素鈉等多糖類之鈉鹽。聚甲基丙烯酸羥烷基酯係使甲基丙烯酸羥烷基酯作爲單體單元(共)聚合而成之合成高分子，係於側鏈上含有羥基之化合物。

關於聚合物，爲了提高對於分離膜之聚乙烯吡咯啶酮之滅菌時之保護效果，較理想爲大量賦予，但就透水性能等膜之分離特性控制、強伸度等力學物性之觀點而言，較佳爲少量賦予，因此必需對相互考慮兩者而適當賦予之量進行研究。

關於分離功能表面上之聚合物之存在量，就對於聚乙烯吡咯啶酮之保護效果、透水性能等膜之分離特性控制、強伸度等力學物性之觀點而言，較佳爲於分離膜功能表面上所檢測出之聚乙烯吡咯啶酮之量的0.9倍至5倍，更佳爲1倍至3倍。

於本實施形態中，分離功能表面上之聚合物之存在量可藉由以下之實施例中所記載之方法而測定。

於本實施形態中，作爲對分離膜賦予聚合物作爲分離膜基材之方法，可較佳地使用將聚合物混合溶解於分離膜製膜時之紡絲原液中進行紡絲之方法、將聚合物混合溶解於分離膜製膜時之中空內液中進行紡絲之方法、及將溶解有聚合物之塗佈液塗佈於分離膜上之方法等。

於該等方法中，就分離膜之力學特性之觀點而言，混合溶解於分離膜製膜時之中空內液中進行紡絲之方法或塗佈之方法較爲簡便，且可使聚合物之使用量較少地實施。

例如作爲於分離膜製膜時之中空內液中混合溶解聚合物而紡絲

之方法，藉由使溶解有聚合物之中空內液與包含聚碸系樹脂、聚乙烯吡咯啶酮、及溶劑之製膜紡絲原液同時自管中孔口型紡絲頭噴出，可使聚合物覆蓋於存在於分離功能表面之聚乙烯吡咯啶酮。

作爲將塗佈液塗佈於分離膜上之方法，藉由對於分離膜，較佳爲製造分離膜並裝入血液處理器中而成型之後，對於分離功能表面，通入溶解有聚合物之塗佈液而使其接觸，可使其覆蓋。

＜含水率＞

於本實施形態中，提供一種即便於乾燥狀態下進行放射線滅菌，血液相容性亦優異，且自內表面之硝酸離子之溶出量降低之血液處理用分離膜及裝有此膜之血液處理器，於本實施形態中，所謂乾燥狀態係指分離膜之含水率爲10%以下之狀態。就保存時之微生物及黴之產生等觀點而言，分離膜之含水率亦較佳爲10%以下。又，若分離膜之含水率超過10%，則亦有保存中顯示冷凝等之情形，外觀上欠佳。進而，質量亦變大，不適合於利用設施等收集而輸送時。

於本實施形態中，對於藉由紡絲而獲得之分離膜，藉由使用加熱水蒸氣進行乾燥，可將含水率設爲10%以下。又，對於覆蓋有具有抑制聚乙烯吡咯啶酮之因放射線照射所引起之劣化之作用之聚合物的分離膜，藉由利用使用熱風等之通常之方法進行乾燥，可將含水率設爲10%以下。

於本實施形態中，含水率可藉由以下之實施例中所記載之方法而測定。

又，於本實施形態中，藉由對永不乾之膜利用加熱水蒸氣進行乾燥之後，於含水率10%以下之乾燥狀態下進行放射線滅菌，或將具有抑制聚乙烯吡咯啶酮之放射線劣化之作用之聚合物覆蓋於分離功能表面，並於含水率10%以下之乾燥狀態下進行放射線滅菌，可獲得一種血液處理用分離膜，其係至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮

者，於自乾燥狀態使其含水時之含水飽和到達時間點之存在於分離功能表面之水中佔有的中間水之存在比率爲40%以上，且生物體相容性優異，自內表面之硝酸離子之溶出量較少。

＜血液處理器＞

本實施形態之血液處理器係裝有本實施形態之分離膜者，可用於血液透析、血液過濾、血液過濾透析、血液成分分餾、氧賦予、及血漿分離等體外循環式之血液淨化療法中。

若利用裝有於乾燥狀態下已實施放射線滅菌處理之分離膜且爲本實施形態之分離膜的血液處理器進行血液處理，則分離膜由於在使乾燥狀態之分離膜含水時之含水飽和到達時間點之存在於分離功能表面之水中佔有的中間水之存在比率爲40%以上，而血液相容性良好，且自內表面之硝酸離子之溶出量較少。

作爲血液處理器，可較佳地用於血液透析器、血液過濾器、血液過濾透析器等中，更佳爲用作作爲該等之持續之用途的持續式血液透析器、持續式血液過濾器、持續式血液過濾透析器。根據各用途而決定分離膜之尺寸及分餾性等詳細規格。

作爲裝入血液處理器中之分離膜之形狀，較佳爲具有中空形狀。又，就透過性能之觀點而言，進而較佳爲賦予有捲曲。

＜血液處理用分離膜之製造方法＞

本實施形態之血液處理用分離膜之製造方法包括：製造至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮之分離膜之步驟；對永不乾之膜使用加熱水蒸氣進行乾燥以使分離膜之含水率成爲10%以下之步驟；及進行放射線滅菌之步驟。

或者，本實施形態之血液處理用分離膜之製造方法包括：製造至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮之分離膜之步驟；將分離膜之含水率乾燥至10%以下之步驟；及對至少於分離功能表面含有具有抑

制聚乙烯吡咯啶酮之放射線劣化之作用之聚合物的分離膜進行放射線滅菌之步驟。

關於分離膜，使用至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮之製膜紡絲原液，利用通常之方法進行製膜而獲得分離膜。

作爲製膜紡絲原液，可藉由將聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮溶解於溶劑中而進行調整。

作爲該溶劑，例如可列舉二甲基乙醯胺、二甲基亞碸、N-甲基-2-吡咯啶酮、二甲基甲醯胺、環丁碸、及二㗁烷等。

作爲溶劑，可使用1種，亦可使用2種以上之混合溶劑。

關於製膜紡絲原液中之聚碸系樹脂之濃度，只要能製膜，且所獲得之膜具有作爲透過膜之性能的濃度之範圍，則並無特別限制，較佳爲5～35質量%，更佳爲10～30質量%。於達成較高之透水性能之情形時，聚碸系樹脂之濃度較低者較佳，進而較佳爲10～25質量%。

關於製膜紡絲原液中之聚乙烯吡咯啶酮之濃度，係以聚乙烯吡咯啶酮相對於聚碸系樹脂之混和比率成爲較佳爲27質量%以下、更佳爲18～27質量%、進而較佳爲20～27質量%之方式進行調整。

藉由將聚乙烯吡咯啶酮相對於聚碸之混和比率設爲27質量%以下，可抑制聚乙烯吡咯啶酮之溶出量。又，較佳爲藉由設爲18質量%以上，可將分離功能表面之聚乙烯吡咯啶酮之濃度控制於適當之範圍內，可提高抑制蛋白質吸附之效果，且血液相容性優異。

使用製膜紡絲原液，藉由通常所使用之方法而製成平板膜或中空纖維膜。若以中空纖維膜爲例進行說明，則使用管中孔口型之紡絲頭，自該紡絲頭之孔口使製膜紡絲原液與用以自管體使該製膜紡絲原液凝固之中空內液同時噴出至空中。中空內液可使用水或以水爲主體之液體，一般而言，較佳地使用製膜紡絲原液中所使用之溶劑與水之混合溶液。例如可使用20～70質量%之二甲基乙醯胺水溶液等。

藉由調整製膜紡絲原液噴出量與中空內液噴出量，可將中空纖維膜之內徑與膜厚調整爲所需之值。

關於中空纖維膜之內徑，於血液處理用途中一般可爲170～250 μm，較佳爲180～220 μm。就利用作爲透過膜之質傳阻力的低分子量物之擴散去除之效率的觀點而言，中空纖維膜之膜厚較佳爲50 μm以下。又，就強度之觀點而言，較佳爲10 μm以上。

對於自紡絲頭與中空內液一同噴出之製膜紡絲原液，使其移行於氣隙部，而導入至設置於紡絲頭下部之以水爲主體之凝固浴中，並且，浸漬一定時間而完成凝固。此時，以製膜紡絲原液噴出線速度與牽引速度之比所表示之拉伸比較佳爲1以下。

所謂氣隙意指紡絲頭與凝固浴之間之空間，製膜紡絲原液藉由自紡絲頭同時噴出之中空內液中之水等不良溶劑成分，而自內表面側開始凝固。於凝固開始時，爲了形成平滑之分離膜表面並使分離膜結構變得穩定，拉伸比較佳爲1以下，更佳爲0.95以下。

其次，藉由利用熱水等所進行之洗淨而去除殘留於中空纖維膜中之溶劑之後，將分離膜於濕狀態下直接捲取之後，以成爲所需之膜面積之方式，作爲已調整長度與根數之捆束而包裝於PE等之膜中，將分離膜捆束放入乾燥室中，並向乾燥室中導入加熱水蒸氣進行乾燥。

關於洗淨，爲了去除不需要之聚乙烯吡咯啶酮，較佳爲於60℃以上之熱水中實施120秒以上，更佳爲於70℃以上之熱水中洗淨150秒以上。

加熱水蒸氣可爲常壓，亦可設爲減壓而導入，就乾燥時間之短時間化、抑制熱分解之觀點而言，較佳爲反轉溫度(與濕度無關，蒸發速度成爲相等之點)以上且200℃以下。

爲了於後步驟中利用胺基甲酸酯樹脂進行包埋，又，於本實施

形態中，爲了於乾燥狀態下進行放射線滅菌，而將分離膜之含水率設爲10%以下。

將經過上述步驟所獲得之中空纖維膜捆束供至模組製造步驟。於該步驟中，將其填充於在側面之兩端部附近具有2根噴嘴之筒狀容器中，並將兩端部利用胺基甲酸酯樹脂進行包埋。其次，將已硬化之胺基甲酸酯部分切斷而加工成使中空纖維膜開口之端部。於該兩端部，裝填具有液體導入(導出)用之噴嘴之集管蓋而組合成血液處理器之形狀。

其次，對於裝有自永不乾之狀態利用加熱水蒸氣進行乾燥而獲得之中空纖維分離膜之血液處理器，實施放射線滅菌處理。於放射線滅菌法中，可使用電子束、γ射線、X射線等，且可使用任一者。關於放射線之照射劑量，於電子束或γ射線之情形時，通常爲15～50 kGy，較佳爲於20～40 kGy之劑量範圍進行照射。經過放射線滅菌等滅菌步驟，作爲血液處理器而完成。

另一方面，於本實施形態中，關於藉由對分離膜覆蓋聚合物而獲得之於分離功能表面含有聚合物的中空纖維分離膜之製造方法，可於用以使紡絲原液凝固之中空內液中，使具有抑制聚乙烯吡咯啶酮之放射線劣化之作用之聚合物以所需之濃度溶解而將聚合物覆蓋於聚乙烯吡咯啶酮。作爲聚合物之於中空內液中之濃度，若爲聚甲基丙烯酸羥丙酯或聚甲基丙烯酸羥乙酯等合成高分子，則作爲較佳之範圍，可爲中空內液之0.005質量%～1質量%，更佳爲0.01質量%～0.1質量%。另一方面，若爲海藻酸鈉、玻尿酸等天然高分子，則由於對水之溶解性高於上述合成高分子且覆膜形成能力較高，作爲較佳之範圍，可爲中空內液之0.001質量%～1質量%，更佳爲0.005質量%～0.1質量%。

於中空內液之黏度較高之情形時，可於使用前，使聚合物發生酸水解等調整分子量而使用。

藉由使含有聚合物之中空內液噴出，可使聚合物覆蓋於存在於內表面之聚乙烯吡咯啶酮。

關於中空纖維膜之內徑，於血液處理用途中，一般可爲170～250 μm，較佳爲180～220 μm。就利用作爲透過膜之質傳阻力的低分子量物之擴散去除之效率的觀點而言，中空纖維膜之膜厚較佳爲50 μm以下。又，就強度之觀點而言，較佳爲10 μm以上。

其次，藉由利用熱水等所進行之洗淨而去除殘留於中空纖維膜中之溶劑之後，連續地導入乾燥機內，可獲得利用熱風等已乾燥之中空纖維膜。自凝固至乾燥之步驟中，將存在於中空內液中之聚合物覆蓋於存在於分離功能表面之聚乙烯吡咯啶酮。

關於洗淨，爲了去除不需要之聚乙烯吡咯啶酮，較佳爲於60℃以上之熱水中實施120秒以上，更佳爲於70℃以上之熱水中洗淨150秒以上。

爲了於後步驟中利用胺基甲酸酯樹脂進行包埋，又，於本實施形態中，爲了於乾燥狀態下進行放射線滅菌，將分離膜之含水率設爲10%以下。

將經過上述步驟而獲得之中空纖維膜以成爲所需之膜面積之方式，作爲已調整長度與根數之捆束而供至模組製造步驟，將其填充於在側面之兩端部附近具有2根噴嘴之筒狀容器中，並將兩端部利用胺基甲酸酯樹脂進行包埋。其次，將已硬化之胺基甲酸酯部分切斷而加工成使中空纖維膜開口之端部。於該兩端部，裝填具有液體導入(導出)用之噴嘴之集管蓋而組合成血液處理器之形狀。

另一方面，於組裝模組之後，藉由使用含有聚合物之塗佈液並注入中空膜內，亦可將聚合物覆蓋於存在於分離功能表面之聚乙烯吡咯啶酮。於此情形時，使用不含有聚合物之中空內液進行製膜，除此以外，以與使用含有聚合物之內液進行製膜之情形同樣之步驟，組合

成血液處理器之形狀。

塗佈液只要爲不溶解聚碸之溶劑，且可溶解聚合物者，則並無特別限定，但就步驟之安全性或後續乾燥步驟中之操作之良好度而言，較佳爲水或醇水溶液。就沸點、毒性之觀點而言，可較佳地使用水及乙醇水溶液、異丙醇水溶液。塗佈液中聚合物之濃度可爲塗佈液之0.001質量%～1質量%，更佳爲0.005質量%～0.1質量%。

將塗佈液藉由具有噴嘴之集管蓋而注入，其次，使用壓縮空氣去除多餘之溶液。關於乾燥，其後，可進行減壓乾燥直至成爲恆量爲止，亦可進行加熱乾燥。加熱乾燥之溫度只要爲模組之構件不會劣化之溫度，則只有與步驟之時間平衡，因此可適當設定。

其次，對於裝有藉由對分離膜覆蓋聚合物而獲得之於分離功能表面含有聚合物之中空纖維分離膜的血液處理器，實施放射線滅菌處理。於放射線滅菌法中，可使用電子束、γ射線、X射線等，且可使用任一者。關於放射線之照射劑量，於電子束及γ射線之情形時，通常爲15～50 kGy，較佳爲於20～40 kGy之劑量範圍進行照射。經過放射線滅菌等滅菌步驟，作爲血液處理器而完成。

實施例

以下表示實施例及比較例，而具體地說明本發明，但本發明並不限定於該等實施例。再者，本實施例中所使用之測定方法如下所述。

[於使乾燥狀態之分離膜含水時之含水飽和到達時間點之存在於分離功能表面之水中佔有的中間水之存在比率之算出]

該中間水之存在比率之算出係以(1)IR測定、(2)含水飽和到達時間點之決定、(3)利用化學計量學之資料解析之程序而進行。

(1)IR測定

於表1記載之條件下實施時間分解IR測定。將取樣之程序設爲如

下所述。藉由將中空形狀分離膜之內表面利用蒸餾水每1.5 m^2以100 mL/min洗淨5分鐘之後，將中空形狀分離膜之外表面以500 mL/min洗淨2分鐘，而進行引發。對將引發後之血液處理器分解而取樣之中空形狀分離膜(試樣)預先進行冷凍乾燥，並於溫度23℃、濕度50%之恆溫恆濕室中靜置24小時以上，將達到平衡含水率者(設爲「乾燥狀態」)供於測定。

1)將直徑40 mmϕ之KIRIYAMA濾紙(No.5C，保留粒子1 μm)切割成1/8之扇型。

2)利用剃刀將試樣打開，將中空纖維分離功能表面朝上，如圖1所示放置於濾紙上。

3)使ATR結晶與中空纖維分離功能表面接觸，於扇型之濾紙之圓弧側之端，使用微量注射器，滴加蒸餾水13～15 μL，使水滲透至中空纖維中，實施時間分解IR測定直至OH峰達到飽和之時間點以後。

[表1]

時間分解IR測定之測定條件

裝置：	FTS-575C/UMA500(Varian製造)
測定法：	ATR法(Ge：30度)
分解能力：	8 cm^{-1}
時間分解能力：	0.2 sec

於測定時，爲了確認ATR結晶與試樣之接觸狀態，確認源自聚碸系樹脂之苯環(1485 cm^{-1}附近)之強度爲0.1以上。

再者，所謂OH峰達到飽和之時間點係相對於聚碸系樹脂之苯環(1485 cm^{-1}附近)之峰強度，觀察不到源自羥基(3000～3700 cm^{-1})之峰強度之增加的時間點。

(2)含水飽和到達時間點之決定

將所獲得之光譜資料以源自聚碸系樹脂之苯環(1485 cm^{-1}附近)之

強度進行標準化。於2700 cm^{-1}與3800 cm^{-1}設定基線，算出羥基之峰面積。

對於時間序列之羥基面積強度資料，作爲包含前後各4點之9點之資料的平均值而實行平滑化處理。對於平滑化處理後之資料點，包含其資料點而將以前之資料10點之平均之斜率(增加率)成爲0以下之點決定爲含水飽和到達時間點。

再者，於斜率成爲0之點以後，於30點(6 s)之間確認有5%以上面積增加之情形時，判斷爲未達到飽和，進而於以後之資料中，將滿足上述條件之點決定爲含水飽和到達時間點。

(3)利用化學計量學之資料解析

解析方法之基本係使用被稱爲交替最小次方(Alternating Least Square，ALS)法之化學計量學之方法之一，並使用下述軟體及計算機。

用於計算之軟體：Mathworks (Natick，MA) MATLAB ver. R2008a

計算機：富士通 FMV LIFEBOOK

以下說明具體之程序。

將自每0.2秒測定之光譜至1550～1800 cm^{-1}及2700～3800 cm^{-1}每波數之強度(每3.858 cm^{-1}，共計成爲351點數)存儲於列中，將每0.2秒測定之光譜排列於行中而製作實驗光譜矩陣A。將一例示於圖2。

其次，將該光譜矩陣A分解爲由不凍水(於本實施例中，由於分光學地檢測氫鍵區域，故而以下記爲「束縛水」)、中間水、自由水之3種化學成分及差分光譜構成之4種成分(純光譜矩陣K)，及分別對應之濃度矩陣C。此時，爲了可唯一地達成分解，而對矩陣設置限制。於ALS法中，藉由附加純光譜及濃度矩陣絕對不具有負要素之非負條件，而進行光譜分解。其係基於吸收光譜及濃度不會爲負之依

據。於妥協解計算之過程中出現負值時，強制性地將其替換爲零並重複回歸計算，藉由以所有矩陣要素均滿足非負條件之方式收斂，而求出光譜解、C及K。

$A = CK$　　式(1)

若將第1次之測定光譜表示爲A_1，將第2次之測定光譜表示爲A_2，…將自測定開始之時間t之光譜表示爲A_t，將束縛水、中間水、自由水及差分光譜置於K_1、K_2、K_3、K_4(於該時間點，K_1、K_2、K_3、K_4之何者爲何種成分不明)，將自測定開始之時間t時之4種成分的濃度比置於C_{1t}、C_{2t}、C_{3t}、C_{4t}，則式(1)可表示爲下述式(2)。

[數1]

$$\begin{pmatrix} A_1 \\ A_2 \\ \cdot \\ \cdot \\ A_t \\ \cdot \\ \cdot \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} C_{11}C_{21}C_{31}C_{41} \\ C_{12}C_{22}C_{32}C_{42} \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ C_{1t}C_{2t}C_{3t}C_{4t} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} K_1 \\ K_2 \\ K_3 \\ K_4 \end{pmatrix} \qquad \text{式(2)}$$

於式(2)之矩陣C中產生隨機數，根據濃度不會爲負之非負條件，將負值替換爲0之後，求出光譜K_1、K_2、K_3、K_4。其次，由於存在光譜不會爲負之非負條件，故而將光譜K之具有負值之成分以0進行替換，而求出C。進而，自該C附加非負條件，而求出K。重複該操作直至K與C之所有成分成爲0以上爲止，而求出解。

根據所獲得之K、C，濃度幾乎成爲零者爲差分光譜，除此以外之3個光譜中，將於1550～1800 cm^{-1}具有較大之峰，且於3100～3500 cm^{-1}幾乎不具有峰者歸屬爲束縛水，將於3400 cm^{-1}附近具有峰者歸屬爲中間水，將於3200、3400 cm^{-1}具有峰之範圍較寬之峰歸屬爲自由

水。

根據自飽和到達點6秒(30測定點)之C_{1t}、C_{2t}、C_{3t}、C_{4t}，減去差分光譜量並再次進行濃度比之計算，算出束縛水、中間水、自由水之各者之濃度之平均值，而求出中間水之存在比率。

[含水率之測定]

關於分離膜之含水率，對將未進行引發等預處理之血液處理器分解而取樣之中空形狀分離膜(試樣)取樣約1 g，並準確地進行秤量。其後，以60℃×12 hr進行真空乾燥之後，進行秤量，將重量減量部分作爲水分而算出含水率。若將乾燥前重量設爲W_1，將乾燥後重量設爲W_2，則含水率W(%)以下述式(3)表示。

[數2]

$$W(\%)=\frac{W_1-W_2}{W_1}\times 100 \qquad \text{式(3)}$$

[重量平均分子量之測定]

於所測定之聚合物中加入溶離液，並以聚合物濃度成爲1.0 mg/mL之方式進行製備，於室溫下攪拌後進而藉由靜置一晚使其溶解之後，利用0.45微米過濾器進行過濾，將所獲得之濾液設爲試樣。聚甲基丙烯酸羥烷基酯等合成高分子之凝膠滲透層析法之測定係於以下條件下進行。

資料處理：東曹GPC-8020

裝置：東曹HLC-8220GPC

管柱：TSKgel SuperAWM-H(6.0 mmID×15 cm) 2根

烘箱：40℃

溶離液：5 mmol/L LiBr在DMF中(0.6 mL/min)

試樣量：40 μL×1.0 mg/mL

檢測器：RI

校準曲線：聚苯乙烯(Agilent公司製造之EasiCal(PS-1))

[20℃下之對水100 g之溶解度之測定]

關於聚甲基丙烯酸羥烷基酯等合成高分子之於20℃下之對水100 g之溶解度，將水100 g與轉子加入燒瓶中，在恆溫槽中於設爲20℃之狀態下，投入所測定之聚合物5 g，並攪拌12小時以上。其後，使用No.5A之濾紙進行過濾，將濾紙上之不溶成分充分地水洗，於60℃下進行乾燥直至每張濾紙成爲恆量爲止，並秤量不溶成分之重量，測定投入量5 g與不溶成分重量之差量作爲對水100 g之溶解度。

[25℃下之0.1%水溶液之黏度之測定]

關於多糖類之鈉鹽等源自天然物之高分子之於25℃下之0.1%水溶液的黏度，將所測定之聚合物0.5 g加入水500 g中，在恆溫槽中於設爲25℃之狀態下，攪拌12小時以上而溶解之後，利用RION公司製造之黏度計Viscotester：VT-03F 4號轉子進行測定。

[分離功能表面上之聚合物之濃度之測定]

自血液處理器採取分離膜，並沿纖維軸切開而使分離功能表面露出，利用X射線光電子光譜法，於下述條件下測定分離功能表面上之聚合物之濃度。

測定裝置：Thermo Fisher ESCALAB250

激發源：單色化AlKα 15 kV×10 mA

分析尺寸：長軸約1 mm之橢圓

光電子脫出角度：0°(分光器之軸相對於試樣面而垂直)

掃描區域

Survey scan(勘查掃描)：0～1,100 eV

Narrow scan(窄帶掃描)：C1s、O1s、N1s、S2p、Na1s

Pass Energy(通路能量)

Survey scan：100 eV

Narrow scan：20 eV

關於分離功能表面上之聚合物之濃度，於聚甲基丙烯酸羥烷基酯之情形時，由於不含有硫及氮，故而根據硫量計算源自聚碸系樹脂量之碳及氧量，根據氮量計算源自聚乙烯吡咯啶酮之碳及氧量，並將差量之碳及氧量作爲源自聚合物者而進行重量濃度換算。於多糖類之鈉鹽之情形時，根據鈉量計算多糖類之量，根據結構計算氮及硫量，並根據差量之氮及硫算出聚乙烯吡咯啶酮及聚碸系樹脂量。於X射線光電子光譜法中，由於未檢測出氫，故而自計算中排除。碳量、氧量、氮量、硫量、鈉量係根據C1s、O1s、N1s、S2p、Na1s之面積強度，使用各元素之相對感度係數(C1s：1.00、O1s：2.72、N1s：1.68、S2p：1.98、Na1s：10.2)，作爲相對量(atomic%)而測定。

設爲(分離功能表面上之聚合物之重量濃度)/(分子功能表面上之聚乙烯吡咯啶酮之重量濃度)，而求出分離功能表面上之聚合物之豐度。

[乳酸脫氫酶(LDH)活性之測定]

分離膜之血液相容性係以血小板對膜表面之附著性進行評價，將附著於膜上之血小板中所含有之乳酸脫氫酶之活性作爲指標而定量化。

藉由在生理鹽水(大塚生食注，大塚製藥股份有限公司)中將中空形狀分離膜之內表面利用蒸餾水每1.5 m^2以100 mL/min洗淨5分鐘之後，將中空形狀分離膜之外表面以500 mL/min洗淨2分鐘，而進行引發。利用環氧樹脂對將引發後之血液處理器分解而採取之分離膜以有效長度爲15 cm、膜內表面之面積成爲5×10^{-3} m^2之方式加工兩端，而製作小型模組。對於該小型模組，將生理鹽水10 mL流過中空纖維內

側而進行洗淨。其後，使肝素加人血15 mL(肝素1000 IU/L)以1.3 mL/min之流速於37℃下於上述製作之小型模組中循環4小時。利用生理鹽水將小型模組之內側以10 mL、外側以10 mL分別洗淨。自洗淨後之小型模組採取全體之半數根長度7 cm之中空纖維膜之後，將其切碎並放入LDH測定用之尖底管中者設爲測定用試樣。

其次，將於磷酸緩衝溶液(PBS)(和光純藥工業股份有限公司)中溶解TritonX-100(nacalai tesque股份有限公司)而獲得之0.5容量%之TritonX-100/PBS溶液0.5 mL添加於LDH測定用之尖底管中後，進行60分鐘超音波處理而破壞附著於分離膜上之細胞(主要爲血小板)，並提取細胞中之LDH。分取該提取液0.05 mL，進而添加0.6 mM之丙酮酸鈉溶液2.7 mL、1.277 mg/mL之煙鹼醯胺腺嘌呤雙核苷酸(NADH)溶液0.3 mL並使其反應，立即分取其0.5 mL並測定340 nm之吸光度。使殘液進而於37℃下反應1小時後，測定340 nm之吸光度，並測定自剛反應後之吸光度之減少。同樣對未與血液發生反應之分離膜(空白樣品)亦測定吸光度，根據下述式(4)算出吸光度之差。於本方法中，該減少幅度越大，LDH活性越高，即意指血小板對膜表面之附著量越多。再者，將測定進行3次，記作平均值。

$\triangle_{340\ nm}$＝(樣品之剛反應後吸光度－樣品之60分鐘後吸光度)－(空白樣品之剛反應後吸光度－空白樣品之60分鐘後吸光度)　式(4)

作爲血液相容性優異之分離膜，較佳爲LDH活性爲40以下者。

[自內表面溶出之硝酸離子濃度之測定]

利用環氧樹脂對將未進行引發等預處理之血液處理器分解而取樣之中空形狀分離膜以有效長度爲15 cm、膜內表面之面積成爲12.2×10^{-3} m^2之方式加工兩端，而製作小型模組。對於該小型模組，以流動方向成爲自上至下之方式設置小型模組而使37℃之注射用蒸餾水(大塚製藥)以3 ml/min之速度流過中空纖維內側，並將流出之液體

於PS透明尖底管(已滅菌：AS ONE股份有限公司，編碼：2-466-01)中取樣5 ml。將該溶液中之硝酸離子濃度於表2記載之條件下藉由離子層析而定量。

[表2]

離子層析測定條件	
裝置：	東曹IC-2001
管柱：	TSKgel Super IC-AZ
溶離液：	6.3 mM $NaHCO_3$ + 1.7 mM Na_2CO_3
流速：	0.8 mL/min
壓力：	9.0 mPa

根據非專利文獻2，作爲硝酸性氮之無毒性量(NOAEL)爲1.5 mg/kg體重/日，但此爲口服攝取，若將安全係數設爲1000倍，假設體重60 kg之人每週透析3次，則每透析1次之容許量成爲0.21 mg/session。於使用具有2.5 m^2之膜面積之血液淨化器之情形時，本測定中之硝酸離子濃度之容許濃度經計算爲0.21 ppm。

[實施例1]

製膜紡絲原液係於二甲基乙醯胺(岸田化學公司製造，試劑特級)79質量份中，溶解聚碸(Solvay公司製造，P-1700)17質量份及聚乙烯吡咯啶酮(BASF公司製造，K-90)4質量份而製作。

中空內液係使用二甲基乙醯胺60質量%水溶液。

自管中孔口型之紡絲頭，使製膜紡絲原液及中空內液噴出。將噴出時之製膜紡絲原液之溫度設爲40℃。使噴出之製膜紡絲原液經過以濾罩覆蓋之落下部浸漬於由水組成之60℃之凝固浴中而凝固。將紡絲速度設爲30 m/min。

凝固後，進行水洗，以組合成模組時之有效膜面積成爲1.5 m^2之方式製作成捆束，並包裝於PE膜中之後，放入乾燥室中，導入180℃

之加熱水蒸氣進行乾燥而獲得中空形狀分離膜。將水洗溫度設爲90℃，將水洗時間設爲180秒。

再者，以乾燥後之膜厚成爲35 μm、內徑成爲185 μm之方式調整製膜紡絲原液及中空內液之噴出量。

由所獲得之分離膜組合有效膜面積爲1.5 m^2之模組，於大氣環境下，以25 kGy實施電子束滅菌而獲得血液處理器。

中間水之存在比率爲41%，含水率爲2.9%。LDH活性爲25[△abs/hr/m^2]，自內表面溶出之硝酸離子濃度爲0.12 ppm，爲良好之結果。

[實施例2]

製膜紡絲原液係於二甲基乙醯胺(岸田化學公司製造，試劑特級)79質量份中，溶解聚碸(Solvay公司製造，P-1700)17質量份及聚乙烯吡咯啶酮(BASF公司製造，K-90)4質量份而製作。

中空內液係於二甲基乙醯胺60質量%水溶液中，將聚甲基丙烯酸羥丙酯(Aldrich公司製造，重量平均分子量330,000，溶解度未達0.1 g)以成爲0.03質量%之方式溶解而製作。

自管中孔口型之紡絲頭，使製膜紡絲原液及中空內液噴出。將噴出時之製膜紡絲原液之溫度設爲40℃。使噴出之製膜紡絲原液經過以濾罩覆蓋之落下部浸漬於由水組成之60℃之凝固浴中而凝固。將紡絲速度設爲30 m/min。

凝固後，進行水洗及乾燥而獲得中空形狀分離膜。將水洗溫度設爲90℃，將水洗時間設爲180秒。

再者，以乾燥後之膜厚成爲35 μm、內徑成爲185 μm之方式調整製膜紡絲原液及中空內液之噴出量。

由所獲得之分離膜組合有效膜面積爲1.5 m^2之模組，於大氣環境下，以20 kGy實施電子束滅菌而獲得血液處理器。

中間水之存在比率爲53%，含水率爲0.6%，聚合物之豐度爲聚乙烯吡咯啶酮之2.2倍。LDH活性爲12[△abs/hr/m^2]，自內表面溶出之硝酸離子濃度爲0.08 ppm，爲良好之結果。

[實施例3]

使用於二甲基乙醯胺60質量%水溶液中，將聚甲基丙烯酸羥乙酯(Scientific Polymer Products, Inc公司製造，重量平均分子量350,000，溶解度未達0.1 g)以成爲0.1質量%之方式溶解而製作者作爲中空內液，除此以外，以與實施例2同樣之方式獲得中空形狀分離膜。

由所獲得之分離膜組合有效膜面積爲1.5 m^2之模組，於大氣環境下，實施50 kGy之電子束滅菌而獲得血液處理器。

中間水之存在比率爲45%，含水率爲1.0%，聚合物之豐度爲聚乙烯吡咯啶酮之2.9倍。LDH活性爲17[△abs/hr/m^2]，自內表面溶出之硝酸離子濃度爲0.18 ppm，爲良好之結果。

[實施例4]

使用於二甲基乙醯胺60質量%水溶液中，將聚甲基丙烯酸羥丙酯(Aldrich公司製造，重量平均分子量330,000，溶解度未達0.1 g)以成爲0.01質量%之方式溶解而製作者作爲中空內液，除此以外，以與實施例2同樣之方式獲得中空形狀分離膜。

由所獲得之分離膜組合有效膜面積爲1.5 m^2之模組，於大氣環境下，實施25 kGy之γ射線滅菌而獲得血液處理器。

中間水之存在比率爲61%，含水率爲0.8%，聚合物之豐度爲聚乙烯吡咯啶酮之1.3倍。LDH活性爲6[△abs/hr/m^2]，自內表面溶出之硝酸離子濃度爲0.07 ppm，爲良好之結果。

[實施例5]

使用二甲基乙醯胺60質量%水溶液作爲中空內液，除此以外，以與實施例2同樣之方式獲得中空形狀分離膜。

由所獲得之分離膜組合有效膜面積爲1.5 m^2之模組。

塗佈液係於異丙醇60質量%水溶液中，將聚甲基丙烯酸羥丙酯(Aldrich公司製造，重量平均分子量330,000，溶解度未達0.1 g)以成爲0.05質量%之方式溶解而製作。

藉由具有液體導入(導出)用之噴嘴之集管蓋將塗佈液100 mL以200 mL/min注入，其次，使用壓縮空氣去除多餘之溶液。

其後，進行減壓乾燥直至成爲恆量爲止。乾燥結束後，於大氣環境下，以25 kGy實施電子束滅菌而獲得血液處理器。

中間水之存在比率爲48%，含水率爲1.1%，聚合物之豐度爲聚乙烯吡咯啶酮之1.7倍。LDH活性爲15[△abs/hr/m^2]，自內表面溶出之硝酸離子濃度爲0.09 ppm，爲良好之結果。

[實施例6]

使用二甲基乙醯胺60質量%水溶液作爲中空內液，除此以外，以與實施例2同樣之方式獲得中空形狀分離膜。

由所獲得之分離膜組合有效膜面積爲1.5 m^2之模組。

塗佈液係於水中，將海藻酸鈉(Kimica公司製造，0.1%之黏度3 mPa・s)以成爲0.006質量%之方式溶解而製作。

藉由具有液體導入(導出)用之噴嘴之集管蓋將塗佈液100 mL以200 mL/min注入，其次，使用壓縮空氣去除多餘之溶液。

其後，進行減壓乾燥直至成爲恆量爲止。乾燥結束後，於大氣環境下，以25 kGy實施電子束滅菌而獲得血液處理器。

中間水之存在比率爲40%，含水率爲3.0%，聚合物之豐度爲聚乙烯吡咯啶酮之2.2倍。LDH活性爲37[△abs/hr/m^2]，自內表面溶出之硝酸離子濃度爲0.15 ppm，爲良好之結果。

[實施例7]

使用於二甲基乙醯胺(岸田化學公司製造，試劑特級)79質量份

中，溶解聚醚碸(住友化學公司製造，Sumikaexcel 4800P)17質量份及聚乙烯吡咯啶酮(BASF公司製造，K-90)4質量份而製作者作爲製膜紡絲原液，除此以外，以與實施例2同樣之方式獲得中空形狀分離膜。

由所獲得之分離膜組合有效膜面積爲1.5 m^2之模組，於大氣環境下，以25 kGy實施電子束滅菌而獲得血液處理器。

中間水之存在比率爲42%，含水率爲0.7%，聚合物之豐度爲聚乙烯吡咯啶酮之2.3倍。LDH活性爲19[△abs/hr/m^2]，自內表面溶出之硝酸離子濃度爲0.13 ppm，爲良好之結果。

[實施例8]

使用於二甲基乙醯胺60質量%水溶液中，將聚甲基丙烯酸羥乙酯(Scientific Polymer Products, Inc公司製造，重量平均分子量505,000，溶解度未達0.1 g)以成爲0.2質量%之方式溶解而製作者作爲中空內液，除此以外，以與實施例2同樣之方式獲得中空形狀分離膜。

由所獲得之分離膜組合有效膜面積爲1.5 m^2之模組，於大氣環境下，實施25 kGy之γ射線滅菌而獲得血液處理器。

中間水之存在比率爲55%，含水率爲1.3%，聚合物之豐度爲聚乙烯吡咯啶酮之2.2倍。LDH活性爲8[△abs/hr/m^2]，自內表面溶出之硝酸離子濃度爲0.08 ppm，爲良好之結果。

[實施例9]

使用於二甲基乙醯胺60質量%水溶液中，將聚甲基丙烯酸羥乙酯(Scientific Polymer Products, Inc公司製造，重量平均分子量1,300,000，溶解度未達0.1 g)以成爲0.2質量%之方式溶解而製作者作爲中空內液，除此以外，以與實施例2同樣之方式獲得中空形狀分離膜。

由所獲得之分離膜組合有效膜面積爲1.5 m^2之模組，於大氣環境下，實施25 kGy之γ射線滅菌而獲得血液處理器。

中間水之存在比率爲52%，含水率爲1.5%，聚合物之豐度爲聚乙烯吡咯啶酮之2.1倍。LDH活性爲9[△abs/hr/m^2]，自內表面溶出之硝酸離子濃度爲0.11 ppm，爲良好之結果。

[比較例1]

使用二甲基乙醯胺60質量%水溶液作爲中空內液，除此以外，以與實施例2同樣之方式獲得血液處理器。

中間水之存在比率爲12%，含水率爲0.7%。於比較例1中，由於在中空內液中不含有具有抑制聚乙烯吡咯啶酮之放射線劣化之作用的聚合物，且亦未使用塗佈液將該聚合物進行覆膜，故而分離功能表面之中間水量較低，LDH活性爲398[△abs/hr/m^2]而確認有較差之血小板附著。又，自內表面溶出之硝酸離子濃度較多，爲0.33 ppm。

[比較例2]

使用包含聚碸(Solvay公司製造，P-1700)17質量份、二甲基乙醯胺(岸田化學，試劑特級)83質量份之製膜紡絲原液，及於二甲基乙醯胺60質量%水溶液中，將聚甲基丙烯酸羥丙酯(Aldrich公司製造，重量平均分子量330,000，溶解度未達0.1 g)以成爲0.1質量%之方式溶解而製作之中空內液，除此以外，以與實施例2同樣之方式獲得血液處理器。

中間水之存在比率爲1.4%，硝酸離子濃度未達0.5 ppm，含水率爲0.5%。於比較例2中，於製膜紡絲原液中不含有聚乙烯吡咯啶酮，LDH活性爲393[△abs/hr/m^2]而確認有較差之血小板附著。但是，由於不含有聚乙烯吡咯啶酮，故而自內表面未檢測出硝酸離子之溶出。

[比較例3]

將電子束照射劑量設爲100 kGy，除此以外，以與實施例2同樣之方式獲得血液處理器。

中間水之存在比率爲15%，含水率爲0.6%，聚合物之豐度爲聚乙

烯吡咯啶酮之2.2倍。LDH活性爲72[△abs/hr/m^2]而確認有血小板附著。又，自內表面溶出之硝酸離子濃度較多，爲0.45 ppm。

[比較例4]

使用於水中，將甘油以成爲1質量%之方式溶解而製作者作爲塗佈液，除此以外，以與實施例6同樣之方式獲得血液處理器。

中間水之存在比率爲4.9%，含水率爲11%。LDH活性爲398[△abs/hr/m^2]而確認有較差之血小板附著。另一方面，硝酸離子因甘油之大量溶出而無法檢測出。

[比較例5]

作爲中空內液，係使用於二甲基乙醯胺60質量%水溶液中，將聚丙烯酸羥乙酯(Scientific Polymer Products公司製造，重量平均分子量260,000)以成爲0.1質量%之方式溶解而製作之中空內液，且將電子束照射劑量設爲25 kGy，除此以外，以與實施例2同樣之方式獲得血液處理器。

中間水之存在比率爲13%，含水率爲0.9%，聚合物之豐度爲聚乙烯吡咯啶酮之1.3倍。於比較例5中，由於聚丙烯酸羥乙酯不具有抑制聚乙烯吡咯啶酮之放射線劣化之作用，故而分離功能表面之中間水量較低，LDH活性爲375[△abs/hr/m^2]而確認有較差之血小板附著。又，自內表面溶出之硝酸離子濃度較多，爲0.31 ppm。

[比較例6]

使用聚(乙烯基吡咯啶酮-乙酸乙烯酯)(和光純藥工業公司製造)作爲聚合物。對水100 g之溶解度爲2.1 g，重量平均分子量爲51,000。

使用於二甲基乙醯胺60質量%水溶液中，將聚(乙烯基吡咯啶酮-乙酸乙烯酯)以成爲0.01質量%之方式溶解而製作之中空內液，除此以外，以與實施例3同樣之方式獲得血液處理器。

中間水之存在比率爲15%，含水率爲1.1%，聚合物豐度爲0.9

倍。分離功能表面之中間水量較低，LDH活性爲135[△abs/hr/m^2]而確認有血小板之附著。又，自內表面溶出之硝酸離子濃度爲0.25 ppm。

[比較例7]

中空內液中之聚甲基丙烯酸羥丙酯之濃度爲0.003%，除此以外，以與實施例2同樣之方式獲得血液處理器。

中間水之存在比率爲18%，含水率爲0.6%，聚合物之豐度爲聚乙烯吡咯啶酮之0.3倍。LDH活性爲65[△abs/hr/m^2]而確認有血小板附著。又，自內表面溶出之硝酸離子濃度較多，爲0.22 ppm。

[表3]

	實施例1	實施例2	實施例3	實施例4	實施例5	實施例6	實施例7	實施例8	實施例9
聚碸系樹脂	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PES	PS	PS
聚乙烯吡咯啶酮	○	○	○	○	○	○	○	○	○
乾燥	加熱水蒸氣	熱風	熱風	熱風	熱風	熱風	熱風	熱風	熱風
聚合物	無	聚甲基丙烯酸羥丙酯 PHPMA	聚甲基丙烯酸羥乙酯 PHEMA	聚甲基丙烯酸羥丙酯 PHPMA	聚甲基丙烯酸羥丙酯 PHPMA	海藻酸鈉	聚甲基丙烯酸羥丙酯 PHPMA	聚甲基丙烯酸羥乙酯 PHEMA	聚甲基丙烯酸羥乙酯 PHEMA
重量平均分子量	-	330,000	350,000	330,000	330,000	-	330,000	505,000	1,300,000
黏度(0.1%)	-	-	-	-	-	3 mPa·s	-	-	-
中間水之存在比率	41	53	45	61	48	40	42	55	52
含水率	2.9	0.6	1.0	0.8	1.1	3.0	0.7	1.3	1.5
自內表面溶出之硝酸離子濃度	0.12	0.08	0.18	0.07	0.09	0.15	0.13	0.08	0.11
添加對象	無	中空內液	中空內液	中空內液	塗佈液	塗佈液	中空內液	中空內液	中空內液
添加濃度	無	0.03質量% (300 ppm)	0.1質量% (1000 ppm)	0.01質量% (100 ppm)	0.05質量% (500 ppm)	0.006質量% (60 ppm)	0.03質量% (300 ppm)	0.02質量% (200 ppm)	0.02質量% (200 ppm)
滅菌	EB-25	EB-20	EB-50	γ-25	EB-25	EB-25	EB-25	γ-25	γ-25
LDH活性	25	12	17	6	15	37	19	8	9
聚合物/PVP	0	2.2	2.9	1.3	1.7	2.2	2.3	2.2	2.1

[表4]

	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7
聚碸系樹脂	PS	PS	PS	PS	PS	PS	PS
聚乙烯吡咯啶酮	○	-	○	○	○	○	○
乾燥	熱風	熱風	熱風	熱風	熱風	熱風	熱風
聚合物	-	聚甲基丙烯酸羥丙酯 PHPMA	聚甲基丙烯酸羥丙酯 PHPMA	甘油	聚丙烯酸羥乙酯 PHEA	聚(乙烯基吡咯啶酮-乙酸乙烯酯)	聚甲基丙烯酸羥丙酯 PHPMA
重量平均分子量	-	330,000	330,000	92	260,000	51,000	330,000
黏度	-	-	-	-	-	* 水溶解度2.1 g	-
中間水之存在比率	12	1.4	15	4.9	13	15	18
含水率	0.7	0.5	0.6	11	0.9	1.1	0.6
自內表面溶出之硝酸離子濃度	0.33	N.D.	0.45	無法檢測	0.31	0.25	0.22
添加者	-	中空內液	中空內液	塗佈液	中空內液	中空內液	中空內液
添加濃度	-	0.1質量% (1000 ppm)	0.03質量% (300 ppm)	1質量%	0.1質量% (1000 ppm)	0.01質量% (100 ppm)	0.003質量% (30 ppm)
滅菌	EB-20	EB-20	EB-100	EB-25	EB-25	EB-50	EB-20
LDH活性	398	393	72	398	375	135	65
聚合物/PVP	0	無PVP	2.2	0	1.3	0.9	0.3

本申請案係基於2012年06月11日提出申請之日本專利申請(日本專利特願2012-132275號)者，其內容作爲參照而併入本文中。

[產業上之可利用性]

本發明之血液處理用分離膜及裝有此膜之血液處理器係於乾燥狀態下進行放射線滅菌，且以乾燥狀態提供之血液處理用分離膜，並且可實現表現良好之血液相容性，降低自內表面之硝酸離子之溶出之效果，可較佳地用於血液透析、血液過濾、血液過濾透析、血液成分分餾、氧賦予、及血漿分離等體外循環療法中。

【符號說明】

無。

I507242

公告本

發明摘要

※ 申請案號：102120850　　B01D 71/68 (2006.01)

※ 申請日：102.6.11　　※IPC 分類：C08J 7/00 (2006.01)

【發明名稱】

血液處理用分離膜及裝有此膜之血液處理器

【中文】

本申請案之目的在於提供一種即便於乾燥狀態下進行放射線滅菌，血液相容性亦優異，且自內表面之硝酸離子之溶出得以降低之血液處理用分離膜及裝有此膜之血液處理器。

本發明提供一種血液處理用分離膜，其係至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮者，於使乾燥狀態之分離膜含水時之含水飽和到達時間點之存在於分離功能表面之水中佔有的中間水之存在比率爲40%以上，含水率爲10%以下，且分離膜經放射線滅菌。

【英文】

無

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

申請專利範圍

103. 12. 26 替換(換)正本

1. 一種血液處理用分離膜，其係至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮者，

於使乾燥狀態之分離膜含水時之含水飽和到達時間點之存在於分離功能表面之水中佔有的中間水之存在比率為40%以上，含水率為10%以下，且分離膜經放射線滅菌。

2. 如請求項1之血液處理用分離膜，其中自內表面之硝酸離子之溶出量為0.2 ppm以下。

3. 如請求項1之血液處理用分離膜，其中至少於分離功能表面含有具有抑制聚乙烯吡咯啶酮之放射線劣化之作用的聚合物。

4. 如請求項2之血液處理用分離膜，其中至少於分離功能表面含有具有抑制聚乙烯吡咯啶酮之放射線劣化之作用的聚合物。

5. 如請求項1至4中任一項之血液處理用分離膜，其中以15～50 kGy之照射劑量進行放射線滅菌。

6. 如請求項3或4之血液處理用分離膜，其中具有抑制聚乙烯吡咯啶酮之放射線劣化之作用之聚合物係選自由聚甲基丙烯酸羥烷基酯及多糖類之鈉鹽所組成之群中的至少1種。

7. 如請求項5之血液處理用分離膜，其中具有抑制聚乙烯吡咯啶酮之放射線劣化之作用之聚合物係選自由聚甲基丙烯酸羥烷基酯及多糖類之鈉鹽所組成之群中的至少1種。

8. 一種血液處理器，其裝有如請求項1至7中任一項之血液處理用分離膜。

9. 一種血液處理用分離膜之製造方法，其係製造至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮之血液處理用分離膜之方法，且包括：

製造至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮之分離膜之步

驟；

對永不乾之膜使用加熱水蒸氣進行乾燥以使分離膜之含水率成為10%以下之步驟；及

對上述乾燥分離膜進行放射線滅菌之步驟。

10. 一種血液處理用分離膜之製造方法，其係製造至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮之血液處理用分離膜之方法，且包括：

製造至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮之分離膜之步驟；

將分離膜之含水率乾燥至10%以下之步驟；及

對在分離功能表面含有具有抑制聚乙烯吡咯啶酮之放射線劣化之作用之聚合物的分離膜進行放射線滅菌之步驟。

11. 如請求項10之製造方法，其包括藉由使至少含有聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮之製膜紡絲原液及含有上述聚合物之中空內液噴出進行紡絲，而將上述聚合物覆蓋於分離功能表面之步驟。

12. 如請求項10之製造方法，其包括藉由對至少包含聚碸系樹脂與聚乙烯吡咯啶酮之分離膜注入含有上述聚合物之塗佈液，而將上述聚合物覆蓋於分離功能表面之步驟。