



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109641097 B

(45) 授权公告日 2022.04.26

(21) 申请号 201780051996.0
 (22) 申请日 2017.08.22
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 109641097 A
 (43) 申请公布日 2019.04.16
 (30) 优先权数据
 2016-169559 2016.08.31 JP
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2019.02.18
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/JP2017/029938 2017.08.22
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02018/043209 JA 2018.03.08
 (73) 专利权人 东丽株式会社
 地址 日本东京都
 (72) 发明人 鹤城俊 林昭浩 上野良之
 (74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
 72001
 代理人 郭煜 杨戩

(51) Int.Cl.
 A61M 1/18 (2006.01)
 A61L 33/06 (2006.01)
 (56) 对比文件
 CN 103998116 A, 2014.08.20
 US 2010069595 A1, 2010.03.18
 US 4376114 A, 1983.03.08
 CN 105820455 A, 2016.08.03
 JP 2003320229 A, 2003.11.11
 CN 102015081 A, 2011.04.13
 EP 0614923 A1, 1994.09.14
 M Tijink et al. Development of novel membranes for blood purification therapies based on copolymers of N-vinylpyrrolidone and n-butylmethacrylate. 《Journal of materials chemistry B》. 2013, 第1卷(第44期), 6066-6076.

审查员 贾亚茹

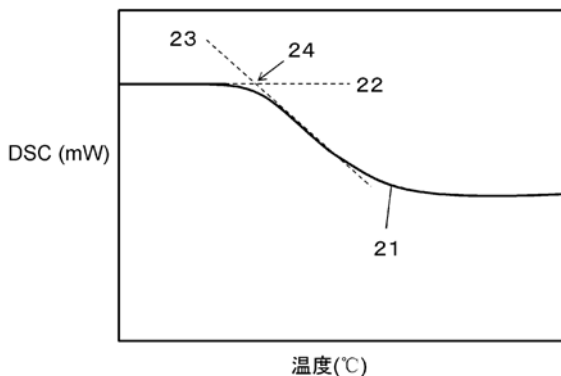
权利要求书1页 说明书20页 附图2页

(54) 发明名称

医疗用材料、医疗用分离膜、和血液净化器

(57) 摘要

本发明的目的在于,提供即使长时间与血液等生物体成分接触,也能够抑制血小板、蛋白质的附着的医疗用材料。本发明提供医疗用材料,其是包含疏水性单元和亲水性单元的共聚物,上述疏水性单元在侧链上具有碳原子数为2~20的末端烷基,上述共聚物中的水的静态接触角是30度以上且低于70度,在45℃以上且低于90℃的范围中仅存在一个上述共聚物的玻璃化转变温度。



1. 医疗用材料,其是包含疏水性单元和亲水性单元的共聚物,
所述疏水性单元包含选自丙烯酸乙酯单元、丁酸乙酯单元、戊酸乙酯单元、特戊酸乙酯单元、2-乙基己酸乙酯单元中的一种以上,
所述共聚物中的水的静态接触角是30度以上且低于70度,
在45°C以上且低于90°C的范围中仅存在一个所述共聚物的玻璃化转变温度。
2. 根据权利要求1所述的医疗用材料,其中,所述亲水性单元是乙烯基吡咯烷酮单元。
3. 根据权利要求1或2所述的医疗用材料,其中,
所述共聚物中的水的静态接触角是34度以上且低于50度,
在70°C以上且低于88°C的范围中仅存在一个所述共聚物的玻璃化转变温度。
4. 根据权利要求1或2所述的医疗用材料,其中,所述共聚物的数均分子量为1,000以上且1,000,000以下。
5. 根据权利要求1或2所述的医疗用材料,其中,所述共聚物是选自乙烯基吡咯烷酮/己酸乙酯无规共聚物、乙烯基吡咯烷酮/丙酸乙酯无规共聚物、乙烯基吡咯烷酮/丁酸乙酯无规共聚物和乙烯基吡咯烷酮/2-乙基己酸乙酯无规共聚物中的一种以上的共聚物。
6. 医疗用分离膜,其中,权利要求1~5中任一项所述的医疗用材料结合或粘接于包含疏水性高分子的膜的表面。
7. 根据权利要求6所述的医疗用分离膜,其中,
所述疏水性高分子中的水的静态接触角是70度以上且低于160度,
所述疏水性高分子的玻璃化转变温度是50°C以上且低于250°C。
8. 根据权利要求6或7所述的医疗用分离膜,其中,所述疏水性高分子包含选自聚砜系高分子、聚甲基丙烯酸酯系高分子、聚丙烯酸酯系高分子、聚酯系高分子和聚苯乙烯系高分子中的高分子。
9. 血液净化器,其具有权利要求6~8中任一项所述的医疗用分离膜。

医疗用材料、医疗用分离膜、和血液净化器

技术领域

[0001] 本发明涉及医疗用材料、医疗用分离膜、和血液净化器。

背景技术

[0002] 以往的医疗设备对生物体成分而言被识别为异物,引起血小板、蛋白质的附着、进一步引起生物体反应,成为严重的问题。例如,以往的人工肾脏用模块等血液净化器中,因血小板、蛋白质在血液净化器中的材料表面附着,引发分级性能、透水性能的降低。此外,支架、人工血管中,需要半永久性的连续使用,因此重要的是抑制了血小板、蛋白质的附着、能够耐受长时间使用的规格。

[0003] 专利文献1中,公开了聚砜系亲水性膜,其通过含有作为亲水性高分子的聚乙烯基吡咯烷酮、将膜表面的水的静态接触角控制为10度以上且65度以下,从而抑制污垢。

[0004] 专利文献2中,公开了聚砜系高分子的分离膜,其形成有覆膜层,所述覆膜层是在与聚乙烯基吡咯烷酮等亲水性高分子溶液接触后通过放射线交联而不溶化而得到的。

[0005] 专利文献3中,公开了含有聚乙烯基吡咯烷酮和聚乙酸乙烯酯的共聚物所代表的玻璃化转变温度为90℃以上的水溶性高分子的分离膜,记载了通过使乙酸乙烯酯单元与疏水性的基材发生相互作用,共聚物的导入效率提高,能够高效地进行亲水化。

[0006] 专利文献4中,公开了医疗用材料,其在表面上导入了(甲基)丙烯酸烷基酯和甲氧基聚乙二醇(甲基)丙烯酸酯共聚物,记载了通过导入(甲基)丙烯酸烷基酯和甲氧基聚乙二醇(甲基)丙烯酸酯共聚物,提高了血液适应性。

[0007] 现有技术文献

[0008] 专利文献

[0009] 专利文献1:日本特开2004-59621号公报

[0010] 专利文献2:日本特开平6-238139号公报

[0011] 专利文献3:日本特开2011-72987号公报

[0012] 专利文献4:日本专利第4100452号说明书。

发明内容

[0013] 发明所要解决的课题

[0014] 然而,专利文献1和2中,仅进行材料表面的亲水化,针对材料表面的高分子的运动性,没有进行研究。本发明人等在制作专利文献1和2中记载的膜、分离膜时,发现该膜、该分离膜在与血液接触时的血小板、蛋白质的附着抑制差。

[0015] 此外,专利文献3的分离膜中,使用作为市售高分子的乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物,完全没有研究适合于抑制血小板、蛋白质的附着的结构设计。本发明人等在制作专利文献3中记载的分离膜时,发现该分离膜如果长时间与血液等生物体成分接触,则蛋白质附着。

[0016] 进一步,专利文献4的医疗用材料的共聚物的玻璃化转变温度为-100℃~20℃的范

围,因此现状是室温下的高分子形态的稳定性差,在处理性方面存在课题。

[0017] 因此,本发明的目的在于,提供即使长时间与血液等生物体成分接触,也能够抑制血小板、蛋白质的附着的医疗用材料。

[0018] 解决课题的手段

[0019] 血液等生物体成分中包含的蛋白质容易附着于疏水性表面,因此据信重要的是医疗设备的接触表面整体具有亲水性。其原因可以认为是,因蛋白质接近材料表面,导致蛋白质的高级结构发生变化,位于蛋白质内部的疏水性部位露出,所述疏水性部位与材料表面发生疏水性相互作用。

[0020] 另一方面,已知用聚乙二醇、聚乙烯醇那样的亲水性高分子来覆盖医疗设备的接触表面的情况中,无法抑制蛋白质等附着。其理由可以认为在于,如果医疗设备的接触表面的亲水性过强,则蛋白质的结构变得不稳定,因此无法充分抑制蛋白质的附着。

[0021] 本发明人等为了解决上述课题而进行深入研究的结果是,发现了以下的医疗用材料、使用该医疗用材料的医疗用分离膜、和具有该医疗用分离膜的血液净化器,所述医疗用材料显著抑制了血小板、蛋白质的附着,即使长时间与血液等生物体成分接触也能够使用。

[0022] (1) 医疗用材料,其是包含疏水性单元和亲水性单元的共聚物,上述疏水性单元在侧链上具有碳原子数为2~20的末端烷基,上述共聚物中的水的静态接触角为30度以上且低于70度,在45℃以上且低于90℃的范围中仅存在一个上述共聚物的玻璃化转变温度。

[0023] (2) 根据(1)所述的医疗用材料,其中,上述疏水性单元是烷基羧酸乙烯基酯单元。

[0024] (3) 根据(1)或(2)所述的医疗用材料,其中,上述亲水性单元是乙烯基吡咯烷酮单元。

[0025] (4) 根据(1)~(3)中任一项所述的医疗用材料,其中,上述共聚物中的水的静态接触角是34度以上且低于50度,在70℃以上且低于88℃的范围中仅存在一个上述共聚物的玻璃化转变温度。

[0026] (5) 医疗用分离膜,其中,(1)~(4)中任一项所述的医疗用材料结合或粘接于包含疏水性高分子的膜的表面。

[0027] (6) 根据(5)所述的医疗用分离膜,其中,上述疏水性高分子中的水的静态接触角是70度以上且低于160度,上述疏水性高分子的玻璃化转变温度是50℃以上且低于250℃。

[0028] (7) 根据(5)或(6)所述的医疗用分离膜,其中,上述疏水性高分子包含选自聚砜系高分子、聚甲基丙烯酸酯系高分子、聚丙烯酸酯系高分子、聚酯系高分子和聚苯乙烯系高分子中的高分子。

[0029] (8) 血液净化器,其具有(5)~(7)中任一项所述的医疗用分离膜。

[0030] 发明的效果

[0031] 本发明的医疗用材料、医疗用分离膜、和血液净化器即使长时间与血液等生物体成分接触,也能够抑制血小板、蛋白质的附着。

附图说明

[0032] 图1是水的静态接触角的测定的概略图。

[0033] 图2是DSC曲线和玻璃化转变温度的概略图。

[0034] 图3是中空纤维膜模块的概略图。

具体实施方式

[0035] 以下,针对本发明,详细说明。

[0036] 本发明的医疗用材料是包含疏水性单元和亲水性单元的共聚物,上述疏水性单元在侧链上具有碳原子数为2~20的末端烷基,上述共聚物中的水的静态接触角是30度以上且低于70度,在45℃以上且低于90℃的范围中仅存在一个上述共聚物的玻璃化转变温度。

[0037] “医疗用材料”是指与生物体成分接触而使用的材料。作为所述医疗用材料,可以举出例如粉体材料、微粒材料或结合或粘接于医疗设备表面的覆盖用的材料,优选为被覆盖用的材料。作为将所述材料用作覆盖用的材料的方法,可以举出例如将平膜、中空纤维膜等分离膜的表面用上述医疗用材料覆盖的方法。并且,作为使用该医疗用材料的医疗设备,可以举出例如内藏有上述分离膜的人工肾脏模块或血浆分离器所代表的血液净化器、血液回路、血液保存袋、导管、支架或接触式镜片、生物传感器等,优选为血液净化器。作为使用该医疗用材料的医疗设备的例子,可以进一步举出与糖蛋白接触而使用的食品用和饮料用的分离膜、抗体药物的提纯中使用的分离膜。

[0038] “生物体成分”是指糖、蛋白质、血小板、抗体等源自生物的成分的物质。生物体成分优选为血液、泪液、髓液等体液中包含的物质,特别优选以血液中包含的物质作为对象。

[0039] “单元”是指将单体聚合而得到的均聚物或共聚物中的重复单元。例如,羧酸乙烯基酯单元是指将羧酸乙烯基酯单体聚合而得到的均聚物中的重复单元、或将羧酸乙烯基酯单体共聚而得到的共聚物之中源自羧酸乙烯基酯单体的重复单元。

[0040] “疏水性单元”是指其均聚物(数均分子量为1,000以上且50,000以下)的情况中难溶或不溶于水的重复单元。在此,难溶或不溶于水是指相对于20℃的纯水100g的溶解度为1g以下。

[0041] “亲水性单元”是指其均聚物(数均分子量为1,000以上且50,000以下)的情况中易溶于水的重复单元。在此,易溶于水是指相对于20℃的纯水100g的溶解度大于1g,优选为10g以上。

[0042] “侧链”是指从该高分子的单元的主链分枝出的分子链。例如,如果是丁酸乙烯酯单元,则是指 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$,如果是甲基丙烯酸甲酯单元,则是指 CH_3 和 CH_3OCO 。

[0043] “碳原子数为2~20的末端烷基”是指在从主链分枝出的分子链的末端存在的碳原子数为2~20的直链状、支链状或环状的烷基。例如,如果是丁酸乙烯酯单元,则是指 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$,如果是甲基丙烯酸甲酯单元,则是指 CH_3 和键合于(OCO)的 CH_3 。此外,不仅可以是直链状烷基,也可以是支链状烷基、环状烷基,从获取性的观点出发,优选为直链状烷基。从烷基的疏水性不会过高的观点出发,末端烷基是优选的,更优选碳原子数为2~9的烷基,从提高共聚物的运动性的观点出发,是碳原子数为2~9的直链状烷基,进一步优选碳原子数为2~5的烷基,最优选碳原子数为2~5的直链状烷基。

[0044] “碳原子数”是指构成该官能团、在此为末端烷基的碳原子的数量。例如,分别地,乙酸乙烯酯单元的情况中,具有碳原子数为1的末端烷基,丁酸乙烯酯单元的情况中,具有碳原子数为3的末端烷基,丙烯酸甲酯单元的情况中,具有碳原子数为1的末端烷基,丙烯酸己酯单元的情况中,具有碳原子数为6的末端烷基,1-戊烯单元的情况中,具有碳原子数为3的末端烷基。另一方面,丙烯酸2-羟基乙酯单元的情况中,在侧链存在但在末端不存在亚乙基,因此不具有末端烷基。

[0045] 应予说明,在1个单元内存在多个侧链烷基的情况中,“碳原子数”是指各个烷基的碳原子数。所述情况中,如果多个侧链烷基之中至少1个侧链烷基的碳原子数为2~20,则视为具有“碳原子数为2~20的末端烷基”。例如,甲基丙烯酸乙酯单元的情况中,碳原子数为1和2,因此具有碳原子数为2~20的末端烷基,但在乙酸异丙烯酯单元的情况中,碳原子数为1和1,因此不具有碳原子数为2~20的末端烷基。

[0046] 作为在侧链上具有碳原子数为2~20的末端烷基的疏水性单元,可以举出例如烷基羧酸乙酯单元、丙烯酸烷基酯单元、甲基丙烯酸烷基酯单元等。

[0047] “水的静态接触角”是指将共聚物等高分子制膜为膜状并滴加水滴时,高分子-水滴的界面与水滴-空气的界面所成的角。

[0048] 如聚乙二醇、聚乙烯醇、聚丙烯酰胺、包含其的共聚物那样亲水性高的高分子的水的接触角小,一般而言低于30度。另一方面,聚苯乙烯、聚丙烯、包含其的疏水性高的高分子的水的接触角大,一般而言达到70度以上。

[0049] 上述共聚物重要的是取得亲水性与疏水性的平衡。如果高分子的亲水性过高,则血小板、蛋白质的结构变得不稳定。另一方面,如果高分子的疏水性过高,则与血小板、蛋白质的疏水性部位发生相互作用,附着变多。上述共聚物中的水的静态接触角为30度以上且低于70度、优选为32度以上且低于60度、进一步优选为34度以上且低于50度。任意优选的下限值也可以与任意优选的上限值组合。

[0050] “玻璃化转变温度”是表示高分子由玻璃状态软化为橡胶状态的温度,成为高分子的运动性的指标。含有直链烷基链、乙二醇链、硅氧烷链的高分子的运动性高,因此玻璃化转变温度为30℃以下,根据情况达到0℃以下。另一方面,含有萘基、联苯基那样的刚直链的高分子的运动性低,因此玻璃化转变温度为90℃以上,根据情况达到100℃以上。

[0051] 上述共聚物的运动性低时,血小板、蛋白质即使接近也无法排除,因此可以认为在上述共聚物上血小板、蛋白质变得容易附着。另一方面,运动性过高、即玻璃化转变温度过低也是不优选。如果共聚物的运动性高,则不仅使蛋白质的结构变得不稳定,在室温下引起共聚物本身的变形、凝集,无法发挥材料原本的性能。上述共聚物的玻璃化转变温度为45℃以上且低于90℃、优选为50℃以上且低于89℃、进一步优选为70℃以上且低于88℃。任意优选的下限值也可以与任意优选的上限值组合。应予说明,上述优选的水的静态接触角和上述优选的玻璃化转变温度可以任意组合。

[0052] “仅存在一个”是指在除了该一个温度之外的温度下不引发玻璃化转变。上述玻璃化转变温度重要的是以共聚物整体协同地运动。可以推测的是,如果高分子的运动性中存在分布,则以运动性高的部位或低的部位作为起点,引起血小板、蛋白质的附着。因此,对于共聚物,与接枝共聚物、嵌段共聚物相比,期望是无规共聚物、交替共聚物。

[0053] 此外,根据相同的理由,共聚物的共聚比率也优选偏差少。具体而言,一种单元的摩尔分数优选为5%以上且95%以下、更优选为10%以上且90%以下、进一步优选为20%以上且80%以下。任意优选的下限值也可以与任意优选的上限值组合。

[0054] 应予说明,本发明中,相对于共聚物整体的单元的摩尔分数可以通过核磁共振(NMR)测定、元素分析而算出。

[0055] 本发明的医疗用材料中,更优选上述共聚物中的水的静态接触角为34度以上且低于50度,在70℃以上且低于88℃的范围中仅存在一个上述共聚物的玻璃化转变温度。通过

使共聚物中的水的性的接触角和共聚物的玻璃化转变温度均为上述范围,取得了共聚物的亲水疏水性的平衡,也容易适度保持共聚物的运动性。

[0056] 上述共聚物的数均分子量如果过小,则有时无法充分发挥血小板、蛋白质的附着抑制效果,因此优选为1,000以上、更优选为5,000以上。另一方面,针对共聚物的数均分子量的上限,没有特别限制,如果数均分子量过大,则有时溶解性降低,因此优选为1,000,000以下、更优选为500,000以下、进一步优选为100,000以下。应予说明,共聚物的数均分子量如后述那样,可以通过凝胶渗透色谱(GPC)而测定。

[0057] 上述共聚物可以通过乙烯基单体的连续链式聚合而合成,也可以通过二官能性单体的逐次聚合而合成。由于疏水性单元与亲水性单元的共聚比率的制备容易,因此上述共聚物优选通过乙烯基单体的连续链式聚合而合成。在此,乙烯基单体是指具有乙烯基的单体。

[0058] 上述疏水性单元优选为烷基羧酸乙烯基酯单元。烷基羧酸乙烯基酯单元是指将酯基的碳原子上键合有烷基的羧酸乙烯基酯单体聚合而得到的均聚物或共聚物中的重复单元。包含烷基羧酸乙烯基酯单元的共聚物除了抑制血小板、蛋白质的附着之外,生物学上的安全性也容易提高。

[0059] 作为上述烷基羧酸乙烯基酯单元,可以举出例如丙酸乙烯酯单元(侧链的末端烷基的碳原子数为2)、丁酸乙烯酯单元(侧链的末端烷基的碳原子数为3)、戊酸乙烯酯单元(侧链的末端烷基的碳原子数为4)、特戊酸乙烯酯单元(侧链的末端烷基的碳原子数为4)、2-乙基己酸乙烯酯单元(侧链的末端烷基的碳原子数为7)、棕榈酸乙烯酯单元(侧链的末端烷基的碳原子数为15)等。其中,优选为丙酸乙烯酯单元、丁酸乙烯酯单元、戊酸乙烯酯单元、特戊酸乙烯酯单元、2-乙基己酸乙烯酯单元,更优选为丙酸乙烯酯单元、丁酸乙烯酯单元、戊酸乙烯酯单元、特戊酸乙烯酯单元,进一步优选为丙酸乙烯酯单元、丁酸乙烯酯单元。

[0060] 作为亲水性单元,没有特别限定,可以举出例如甲基丙烯酸单元、丙烯酸单元、甲基丙烯酸2-羟基乙酯单元、丙烯酸2-羟基乙酯单元、乙烯基吡咯烷酮单元、乙烯醇单元、丙烯酰胺单元、烷基丙烯酰胺单元、乙烯基酰胺单元、乙二醇单元。这些之中,从亲水性不会过强、容易与羧酸乙烯基酯单元进行共聚反应的观点出发,优选为烷基丙烯酰胺单元、乙烯基酰胺单元、乙烯基吡咯烷酮单元,从进一步提高生物学上的安全性的观点出发,进一步优选为乙烯基吡咯烷酮单元。在此,烷基丙烯酰胺单元是指在丙烯酰胺的氮原子上键合的氢原子被烷基替代而得到的单元。作为烷基丙烯酰胺单元,可以举出例如N-异丙基丙烯酰胺单元、N,N-二甲基丙烯酰胺单元等。另一方面,作为乙烯基酰胺单元,可以举出N-乙烯基乙酰胺单元、N-甲基-N-乙烯基乙酰胺单元等。

[0061] 上述疏水性单元和上述亲水性单元优选不具有磺酸基那样的阴离子性基团、氨基那样的阳离子性基团。其理由在于,阴离子性基团、阳离子性基团存在补体活化等使生物体成分活化或改性的可能性。另一方面,酰胺基、酯基、醚基那样的非离子性基团能够进一步减少对生物体的影响,因此疏水性单元和上述亲水性单元优选具有上述非离子性基团。上述共聚物中,上述优选的疏水性单元和上述优选的亲水性单元可以任意组合。例如,优选上述疏水性单元为烷基羧酸乙烯基酯单元,上述亲水性单元为乙烯基吡咯烷酮单元。此外,可以是上述疏水性单元为丙烯酸烷基酯单元,上述亲水性单元为丙烯酰胺单元或烷基丙烯酰胺单元。

[0062] 上述共聚物优选在水、乙醇、异丙醇中任一者中溶解10重量%以上。其理由在于，共聚物的疏水性不会过高，意味着血小板、蛋白质的附着少，在此基础上，将共聚物溶解于溶液中而成型时，能够制备对生物体成分刺激少的溶液。

[0063] 上述共聚物可以是非晶性的，也可以是结晶性的，但在结晶性的情况中，根据共聚物的高级结构，血小板、蛋白质的附着抑制效果变化，有时需要控制结构，因此优选为非晶性的。“结晶性”是指将共聚物从熔化的状态降温时，在熔点以下形成晶体。作为结晶性的聚合物，可以举出例如聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯。“非晶性”是指不形成晶体。作为非晶性的聚合物，可以举出例如聚乙酸乙烯酯、聚丁酸乙烯酯、聚乙烯基吡咯烷酮。

[0064] 上述共聚物可以是非生物分解性的，也可以是生物分解性的，但在生物分解性的情况中，有时共聚物的长期保管稳定性差，因此优选是非生物分解性的。“生物分解性”是指被微生物分解。作为生物分解性的聚合物，可以举出例如聚乳酸。“非生物分解性”是指不被微生物分解。作为非生物分解性的聚合物，可以举出例如聚己酸乙烯酯、聚丁酸乙烯酯、聚乙烯基吡咯烷酮。

[0065] 应予说明，在不阻碍共聚物的作用和功能的程度下，可以共聚有其他单体、例如包含羟基、羧基、缩水甘油基那样的反应性基团的单体。

[0066] 上述共聚物可以通过例如以使用偶氮系引发剂的自由基聚合法为代表的连续链式聚合法而合成，但合成方法不限于此。

[0067] 上述共聚物可以通过例如以下的制造方法而制造，但不限于该方法。

[0068] 将单体与聚合溶剂和聚合引发剂混合，在氮气氛围下在规定温度下搅拌规定时间，同时进行混合，发生聚合反应。将反应液冷却至室温而终止聚合反应，投入己烷等溶剂中。回收析出的沉淀物，减压干燥，由此可以得到共聚物。

[0069] 上述聚合反应的反应温度优选为30~150℃、更优选为50~100℃、进一步优选为70~80℃。

[0070] 上述聚合反应的压力优选为常压。

[0071] 上述聚合反应的反应时间根据反应温度等条件而适当选择，优选为1小时以上、更优选为3小时以上、进一步优选为5小时以上。如果反应时间短，则有时在高分子中容易残留大量的未反应单体。另一方面，反应时间优选为24小时以下、更优选为12小时以下。如果反应时间变长，则容易引起二聚体的生成等副反应，有时难以控制分子量。

[0072] 上述聚合反应中使用的聚合溶剂只要是与单体相容的溶剂，则没有特别限定，可以使用例如二氧杂环己烷或四氢呋喃等醚系溶剂、N,N-二甲基甲酰胺等酰胺系溶剂、二甲基亚砜等亚砜系溶剂、苯或甲苯等芳族烃系溶剂、甲醇、乙醇、异丙醇、戊醇或己醇等醇系溶剂或水等，从毒性的观点出发，优选使用醇系溶剂或水。

[0073] 作为上述聚合反应的聚合引发剂，使用例如光聚合引发剂、热聚合引发剂。可以使用产生自由基、阳离子、阴离子中任一者的聚合引发剂，从难以进行引起单体的分解的观点出发，适合使用自由基聚合引发剂。作为自由基聚合引发剂，可以使用例如、偶氮双异丁腈、偶氮双(二甲基戊腈)或偶氮双(异丁酸)二甲酯等偶氮系引发剂、或者过氧化氢、过氧化苯甲酰、二叔丁基过氧化物或过氧化二异丙苯等过氧化物引发剂。

[0074] 聚合反应终止后，作为投入聚合反应溶液的溶剂，只要是共聚物沉淀的溶剂则没有特别限制，可以使用例如戊烷、己烷、庚烷、辛烷、壬烷或癸烷等烃系溶剂、或者二甲基醚、

乙基甲基醚、二乙基醚或二苯基醚等醚系溶剂。

[0075] 本发明中,共聚物中的水的静态接触角通过后述的液滴法而测定。例如,通过液滴法而进行共聚物中的水的静态接触角的测定时,按照以下的流程进行。将共聚物溶解于氯仿中,制备1重量%溶液。在2cm×2cm的大小的盖玻片(图1的11)上,以1000rpm、30秒进行旋涂,如图1的12所示那样,涂布共聚物。通过自动接触角计,通过曲线拟合法,对从沾水起2秒后的纯水的接触角进行图像解析,求出水滴端部处的共聚物(12)-水滴(13)的界面(14)与水滴(13)-空气(15)的界面(16)所成的角 θ (17)。如果从沾水起的时间变长,则有时共聚物溶解于纯水中,需要注意。25℃的空气中,用同一试样进行3个测定,将角 θ 的平均值作为共聚物中的水的静态接触角而算出。

[0076] 本发明中,玻璃化转变温度通过后述的差示扫描量热分析(DSC)而测定。例如,通过DSC而对共聚物的玻璃化转变温度进行测定时,按照以下的流程进行。将共聚物约10mg加入铝制试样容器中并密闭,作为测定样品。作为参比,准备空的铝制容器。进行2个循环的升温过程和冷却过程。图2的21示出DSC曲线,图2的横轴表示试样容器的温度,纵轴表示每单位时间对测定样品与参比所施加的热量之差DSC(mW)。第2循环的升温过程中,将DSC曲线的基线的延长线(22)与基线偏移的曲线的切线(23)的交点、即截点(24)的温度记作高分子的玻璃化转变温度。

[0077] 此外,本发明的医疗用分离膜中,本发明的医疗用材料结合或粘接于包含疏水性高分子的膜的表面。

[0078] “分离膜”是指将血液、水溶液等要处理的液体中包含的特定物质通过吸附或物质的大小等而选择性地去除的膜。作为分离膜的形态,可以举出平膜、中空纤维膜等,从血液净化的效率的观点出发,作为医疗用分离膜,优选为中空纤维膜。

[0079] 上述医疗用材料的使用方法各种各样,但优选结合或粘接于包含疏水性高分子的膜的表面。即,通过结合或粘接于与血液等生物体成分接触的表面,发挥出血小板、蛋白质的附着抑制效果。在此,与生物体成分接触的表面是指与血液等生物体成分接触的至深度为10nm为止的最外表面。

[0080] 上述医疗用材料可以以单独体用作医疗用分离膜,但上述医疗用材料的亲水性高时,有可能在血液等中溶出,因此优选使上述医疗用材料相容、结合或粘接于疏水性高分子、金属等的表面而使用。其中,疏水性高分子的成型容易,上述医疗用材料的结合或粘接也容易,溶出的担心少,因此上述医疗用材料优选结合或粘接于例如包含疏水性高分子的膜的表面。

[0081] 应予说明,上述医疗用材料结合或粘接于包含疏水性高分子的膜的表面可以通过XPS测定、TOF-SIMS测定等表面分析而解析。

[0082] “疏水性高分子”是指相对于20℃的纯水100g的溶解度为1g以下的高分子。

[0083] “结合或粘接”是指进行组成分析等时,检测到源自该医疗用材料中的共聚物的信号。例如,在对存在含酯基的共聚物的表面通过X射线光电子能谱法(XPS)进行分析时,在检测到源自酯基的碳峰的情况中,可以称为存在。上述共聚物在与生物体成分接触的表面存在,因此优选通过XPS、飞行时间型二次离子质谱(TOF-SIMS)而分析从而检测。应予说明,通过多种方法进行分析时,只要通过这些方法之中的至少一种方法检测到源自该医疗用材料中的共聚物的信号,则判断为“结合或粘接”。

[0084] 为了减少上述疏水性高分子在血液等中的溶出,上述疏水性高分子中的水的静态接触角优选为70度以上且低于160度、更优选为80度以上且低于140度、进一步优选为90度以上且低于120度。任意优选的下限值也可以与任意优选的上限值组合。此外,从上述共聚物的相容、结合或粘接的容易性的观点出发,共聚物中的水的静态接触角与疏水性高分子中的水的静态接触角之差优选低于100度、更优选低于90度、进一步优选低于80度。

[0085] 上述疏水性高分子的玻璃化转变温度低,则有时无法确保充分的强度。另一方面,如果玻璃化转变温度过高,则高分子的溶解性、成型性恶化。上述疏水性高分子的玻璃化转变温度优选为50℃以上且低于250℃、更优选为70℃以上且低于200℃、进一步优选为90℃以上且低于150℃。任意优选的下限值也可以与任意优选的上限值组合。

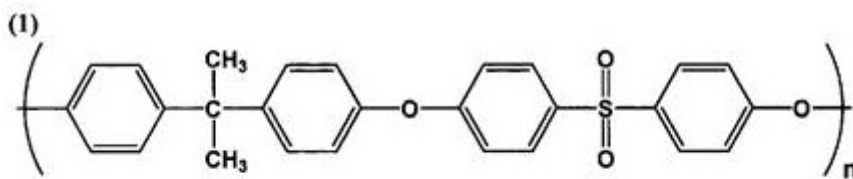
[0086] 本发明的医疗用分离膜中,优选上述疏水性高分子中的水的静态接触角为70度以上且低于160度,上述疏水性高分子的玻璃化转变温度为50℃以上且低于250℃。其理由在于,通过上述疏水性高分子中的水的静态接触角和上述疏水性高分子的玻璃化转变温度均处于上述范围,能够兼顾血液等中的非溶出性和充分的力学强度。

[0087] 作为上述疏水性高分子,优选包含选自聚砜系高分子、聚甲基丙烯酸酯系高分子、聚丙烯酸酯系高分子、聚酯系高分子和聚苯乙烯系高分子中的高分子。在此,聚砜系高分子是指在主链中具有芳香环、磺酰基和醚基的高分子,可以举出例如聚砜、聚醚砜、聚芳基醚砜等。对于聚甲基丙烯酸酯系高分子,可以举出聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸己酯等。对于聚丙烯酸酯系高分子,可以举出聚丙烯酸乙酯、聚丙烯酸辛酯等。对于聚酯系高分子,可以举出聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚对苯二甲酸丁二醇酯等。对于聚苯乙烯系高分子,可以举出聚苯乙烯、聚(对甲基苯乙烯)、聚 α -甲基苯乙烯等。

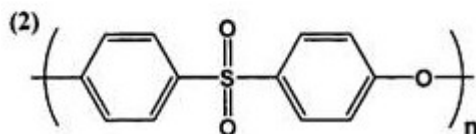
[0088] 特别地,聚砜系高分子的成型性好,此外,由于容易结合或粘接,故而适合使用上述医疗用材料。

[0089] 作为包含上述疏水性高分子的膜的主原料,适合使用例如下述式(1)和/或(2)的化学式所示的聚砜系高分子,但不限于此。式中的n为1以上的整数、优选为30~100、更优选为50~80。应予说明,n具有分布时,将其平均值记作n。在此,“主原料”是指相对于医疗用分离膜整体包含90重量%以上的原料。

[0090] [化1]



[0091]



[0092] [式中,n表示1以上的整数]。

[0093] 能够用于上述医疗用分离膜的聚砜系高分子适合为仅由上述式(1)和/或(2)所示的重复单元组成的高分子,但在不妨碍本发明的效果的范围内,可以为与除了源自上述式

(1) 和/或(2)所示的重复单元的单体之外的其他单体共聚而得到的共聚物、改性体。上述与其他单体共聚得到的共聚物中的上述其他单体的共聚比率相对于聚砜系高分子整体优选为10重量%以下。

[0094] 作为上述医疗用分离膜中能够使用的聚砜系高分子,可以举出例如ユーデルポリスルホンP-1700、P-3500(ソルベイ公司制)、ウルトラゾーン(注册商标)S3010、S6010(BASF公司制)、ビクトレックス(住友化学公司制)、レーデル(注册商标)A(ソルベイ公司制)或ウルトラゾーン(注册商标)E(BASF公司制)等聚砜系高分子。

[0095] 上述疏水性高分子由于疏水性高,因此分离膜中除了上述共聚物之外,有时还含有亲水性高分子,制成医疗用分离膜。上述亲水性高分子可以在医疗用分离膜的成型时含有,也可以在医疗用分离膜的成型后含有。

[0096] 上述亲水性高分子优选在其重复单元的结构中包含酰胺键。

[0097] 作为包含酰胺键的亲水性高分子,可以举出例如聚乙烯基己内酰胺、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯基乙酰胺、聚丙烯酰胺或它们的衍生物。其中,从与聚砜系高分子等的成型性·纺丝性良好、形成中空纤维膜时还发挥造孔剂的作用的观点出发,适合使用聚乙烯基吡咯烷酮。

[0098] 在此,“亲水性高分子”是指相对于20℃的纯水100g的溶解度大于1g的高分子,优选为10g以上。

[0099] 存在包含酰胺键的亲水性高分子是指可以通过例如在ATR-IR测定中在1617~1710 cm^{-1} 的范围中观测到峰而确认。

[0100] 上述医疗用材料可以用作粉体材料、微粒材料,也可以用作作用于在平膜或中空纤维膜等分离膜等医疗设备的表面上结合或粘接的覆盖用的材料。例如,对人工血管等中使用的聚对苯二甲酸乙二醇酯的平膜浸渍作为医疗用材料的共聚物的水溶液,进行放射线照射,由此进行交联固定化,用作医疗用分离膜。从抑制血小板的附着的观点出发,上述共聚物的水溶液的浓度优选为0.01ppm以上、更优选为0.1ppm以上。血小板的附着数优选每 $4.3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$ 面积为20个以下、更优选为10个以下。血小板附着数的测定可以通过后述方法而进行。此外,血液回路的情况中,优选在构成回路的管等中的主要是血液等所接触的内表面上结合或粘接医疗用材料而使用。导管、支架等中,也可以考虑在主要是血液等所接触的(金属)材料的表面上结合或粘接医疗用材料。

[0101] 此外,作为形成医疗用分离膜的一种成分,为了抑制血液成分的附着,优选在膜的表面(特别是与血液接触多的内表面)上结合或粘接上述医疗用材料。

[0102] 此外,本发明提供具有本发明的医疗用分离膜的医疗设备、特别是血液净化器。即,本发明的血液净化器具有本发明的医疗用分离膜。

[0103] “血液净化器”是指使血液在体外循环,以去除血液中的废物、有害物质为目的的具有医疗用分离膜的制品。作为血液净化器,可以举出例如慢性肾衰竭的治疗中使用的人工肾脏用模块、急性肾衰竭的治疗中使用的持续肾脏替代式血液过滤器、外毒素吸附柱等。

[0104] “模块”是指内藏于壳体中的设备。例如,医疗用分离膜模块是指在壳体中内藏有医疗用分离膜的设备。

[0105] 血液净化器如果是用于治疗慢性肾功能衰竭的人工肾脏模块,则为约4时间,如果是用于治疗急性肾功能衰竭的连续肾脏替代式血液过滤器,则为1天至数天,在长时间与血

液接触的状态下使用。因此,因血小板、蛋白质的附着,发生分级性能、透水性能的降低。进一步,人工肾脏模块、连续肾脏替代式血液过滤器为了去除血液中的废物、有害物质,从中空纤维膜的内侧向外侧施加过滤,因此特别容易引起血小板、蛋白质的附着。

[0106] 作为在医疗用分离膜上结合或粘接上述共聚物的方法,优选为例如在形成膜后结合或粘接上述共聚物的方法,使用将共聚物作为溶液(优选为水溶液)而与膜的表面接触的方法。更具体而言,可以举出将共聚物的溶液以规定流量流通的方法、在上述溶液中浸渍膜的方法。此外,还可以举出在向形成膜的原液中添加共聚物并进行纺丝的方法中,有意识地设定条件以使得共聚物于膜表面的方法。

[0107] 作为制造上述医疗用分离膜模块的方法,根据其用途有各种各样的方法。作为其一个方式,可以分为医疗用分离膜的制造步骤、和将该医疗用分离膜组装为模块的步骤。医疗用在分离膜模块的制造中,利用放射线照射的处理可以在将医疗用分离膜组装为模块的步骤前进行,也可以在将分离膜组装为模块的步骤后进行。本发明中的医疗用分离膜模块用于医疗,因此在还能够同时进行灭菌的方面,优选在组装为模块的步骤后,作为利用放射线照射的处理而进行利用 γ 射线照射的处理。

[0108] 图3中,示出表示上述医疗用分离膜模块的形态之一、即中空纤维膜模块(47)的相对于长度方向而言水平的截面的概略图。中空纤维膜模块具有下述结构:裁切为规定长度的多根中空纤维膜(42)在筒状的壳体(41)内被捆扎的状态下存在,分别用灌封剂(46)固定其两端。中空纤维膜(42)的两个端部开口。中空纤维膜模块的两端安装顶部(43A和43B),顶部具有中空纤维膜血液侧入口(44A)和中空纤维膜血液侧出口(44B)。此外,筒状的壳体(41)具有中空纤维膜透析液侧入口(45A)和中空纤维膜透析液侧出口(45B)。

[0109] 作为制造医疗用分离膜模块的方法的具体例,示出针对血液净化器中使用的中空纤维膜模块的制造方法的一例。

[0110] 作为内藏于血液净化器中的中空纤维膜的制造方法,例如有下述方法。即,从双重环状头孔喷出使聚砜与聚乙烯基吡咯烷酮(重量比率优选为20:1~1:5、更优选为5:1~1:1)溶解于聚砜的良溶剂(优选为N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二氧杂环己烷等)和不良溶剂(优选为水、乙醇、甲醇、丙三醇等)的混合溶液中而得到的原液(浓度优选为10~30重量%、更优选为15~25重量%)时,在内侧流通注入液,导入使干式部分行进的后凝固浴。此时,干式部分的湿度造成影响,因此在干式部分行进的过程中从膜外表面进行水分补给,由此加速在外表面附近的相分离行为,孔径扩大,其结果是,还能够减少透析时的透过·扩散阻抗。但是,如果相对湿度过高,则在外表面的原液凝固成为支配性的,反而孔径变小,其结果是存在增大透析时的透过·扩散阻抗的倾向。因此,作为相对湿度,适合为60~90%。此外,作为注入液组成,从加工适应性出发,优选使用包含以原液中使用的溶剂为基础的组成的物质。作为注入液浓度,例如使用N,N-二甲基乙酰胺时,适合使用45~80重量%、更适合使用60~75重量%的水溶液。

[0111] 在此,良溶剂是指在20℃下溶解10重量%以上的成为对象的高分子的溶剂。不良溶剂是指在20℃下,成为对象的高分子溶解低于10重量%的溶剂。

[0112] 作为将中空纤维膜内藏于模块中的方法,没有特别限定,例如有下述方法。首先,将中空纤维膜裁切为所需的长度,捆扎所需根数后,装入筒状壳体中。其后,将两端预先加盖,向中空纤维膜两个端部加入灌封剂。此时,在用离心机旋转模块的同时加入灌封剂的方

法由于均匀填充灌封剂,因此是优选的方法。灌封剂固化后,裁切两个端部以使得中空纤维膜的两端开口,得到中空纤维膜模块。

[0113] 中空纤维膜的主原料中使用的聚砜系高分子总体而言疏水性强,因此如果直接用作中空纤维膜,则蛋白质等有机物容易附着。因此,适合使用在内表面导入了上述共聚物的中空纤维膜。特别地,从提高内表面的亲水性的观点出发,适合使用含有羧酸乙烯基酯单元的共聚物。作为在内表面上结合共聚物的方法或粘接共聚物的方法,可以举出例如使溶解了共聚物的溶液与模块内的中空纤维膜接触的方法;在中空纤维膜纺丝时使包含共聚物的注入液与中空纤维膜内侧接触的方法。

[0114] 使溶解了上述共聚物的水溶液在模块内的中空纤维膜中通液从而在表面上结合或粘接时,如果水溶液的共聚物的浓度过小,则无法在表面上结合或粘接充分量的共聚物。因此,上述水溶液中的共聚物浓度优选为10ppm以上、更优选为100ppm以上、进一步优选为300ppm以上。但是,如果水溶液的共聚物浓度过大,则存在来自模块的溶出物增加的担忧,因此上述水溶液中的共聚物浓度优选为100,000ppm以下、更优选为10,000ppm以下。

[0115] 应予说明,上述共聚物未在水中溶解规定的浓度时,可以在不溶解中空纤维膜的有机溶剂、或与水相容且不溶解中空纤维膜的有机溶剂和水的混合溶剂中溶解。作为上述有机溶剂或混合溶剂中使用的有机溶剂,可以举出例如甲醇、乙醇或丙醇等醇系溶剂,但不限于此。

[0116] 此外,如果上述混合溶剂中的有机溶剂的比例变多,则中空纤维膜溶胀,有时强度降低。因此,上述混合溶剂中的有机溶剂的重量分数优选为60%以下、更优选为10%以下、进一步优选为1%以下。

[0117] 进一步,从提高中空纤维膜整体的亲水性的观点出发,优选使聚砜系高分子与亲水性高分子混合并纺丝。

[0118] 上述医疗用分离膜为了防止所结合或粘接的共聚物在使用时溶出,优选在表面上结合或粘接共聚物后,进行放射线照射、热处理而不溶化。

[0119] 上述放射线照射可以使用 α 射线、 β 射线、 γ 射线、X射线、紫外射线或电子射线等。在此,人工肾脏等血液净化器的情况中,在出厂前有灭菌的义务,该灭菌近年来从残留毒性少、简便性的观点出发,常使用利用 γ 射线、电子射线的放射线灭菌法。因此,在使医疗用分离膜模块内的中空纤维膜与溶解了共聚物的水溶液接触的状态下使用放射线灭菌法,在灭菌的同时还能够实现该共聚物的不溶化,故而优选。

[0120] 在同时进行上述医疗设备的灭菌和改性时,放射线的照射剂量优选为15kGy以上、更优选为25kGy以上。其理由在于,为了将血液净化用模块等用 γ 射线灭菌,15kGy以上是有效的。此外,上述照射剂量优选为100kGy以下。其理由在于,如果照射剂量大于100kGy,则容易引起共聚物三维交联、分解等,有时血液适应性降低。

[0121] 为了抑制照射放射线时的交联反应,还可以使用抗氧化剂。抗氧化剂是指具有容易向其他分子给予电子的性质的物质,可以举出例如维生素C等水溶性维生素类、多酚类、或者甲醇、乙醇或丙醇等醇系溶剂,但不限于此。这些抗氧化剂可以单独使用,也可以混合使用2种以上。将抗氧化剂用于上述医疗用分离膜模块时,由于需要考虑安全性,因此适合使用乙醇、丙醇等毒性低的抗氧化剂。

[0122] 人工肾脏用模块等血液净化器的情况中,因血小板、蛋白质附着,不仅分级性能、

透水性能降低,而且以血液凝固为原因而导致在中空纤维膜内部血液无法流通,有时无法持续体外循环。血小板、蛋白质在中空纤维膜内部的附着可以通过测定使血液循环后在中空纤维膜内表面上的总蛋白质相对附着量而评价其性能。

[0123] 血液净化器的性能降低特别是参与蛋白质附着,总蛋白质相对附着量越少,则意味着性能降低越少。

[0124] 本发明中,总蛋白质相对附着量可以通过后述方法而测定。总蛋白质附着量为了不因血液而产生偏差,还同时进行作为对照的东レ公司制人工肾脏トレライト(注册商标)CX的中空纤维膜的测定,作为其相对附着率(%)而进行计算。

[0125] 长时间使用的医疗设备上的血小板、蛋白质的附着特别是在与血液接触起60分钟以内显著发生,因此通过测定使血液循环60分钟后的总蛋白质附着量,能够评价其性能。医疗设备的总蛋白质相对附着量从抑制性能降低的观点出发,优选为40%以下、更优选为30%以下、进一步优选为20%以下。

实施例

[0126] 以下,举出实施例来说明本发明,但本发明不因这些例子而受到限定。

[0127] <评价方法>

[0128] (1) 数均分子量

[0129] 制备水/甲醇=50/50(体积比)的0.1N LiNO₃溶液,作为GPC洗脱溶液。在该溶液2ml中溶解高分子2mg。将该高分子溶液100μL注入连接了柱(东ソー公司制,GMPW_{XL},内径7.8mm×30cm,粒径13μm)的GPC中。GPC的装置构成如下所述。

[0130] 泵:LC-20AD

[0131] 自动采样器:SIL-20AHT

[0132] 柱烘箱:CTO-20A。

[0133] 将流速设为0.5mL/min,测定时间设为30分钟。检测通过示差折射率检测器RID-10A(岛津制作所公司制)而进行,由溶出时间为15分钟附近处出现的源自高分子的峰,算出数均分子量。数均分子量将十位四舍五入而算出。标准曲线制作使用Agilent公司制聚环氧乙烷标准样品(0.1kD~1258kD)。

[0134] (2) 亲水性单元的摩尔分数

[0135] 将共聚物2mg溶解于99.7%的氘代氯仿(和光纯药工业公司制,具有0.05V/V%TMS)2ml中,装入NMR样品管,进行NMR(JEOL公司制,超导FTNMREX-270)测定。温度设为室温,累算次数设为32次。根据该测定结果,由在2.7~4.3ppm间确认到的源自乙烯基吡咯烷酮中与氮原子相邻的碳原子上键合的质子(3H)的峰和基线所包围的区域的面积: $3A_{PVP}$ 、以及在4.3~5.2ppm间确认到的源自羧酸乙烯基酯中与α位的碳键合的质子(1H)的峰和基线所包围的区域的面积: A_{VC} ,算出 $A_{PVP}/(A_{PVP}+A_{VC}) \times 100$ 的值,记作亲水性单元的摩尔分数。应予说明,本方法是在乙烯基吡咯烷酮与羧酸乙烯基酯的共聚物中算出摩尔分数的情况的例子,在由其他单体的组合形成的共聚物的情况中,适当选择源自适当的质子的峰来求出摩尔分数。摩尔分数将个位四舍五入而算出。

[0136] (3) 水的静态接触角

[0137] 将共聚物或疏水性高分子(以下总称为高分子)溶解于氯仿(和光纯药工业公司

制)中,制备1重量%溶液。在2cm×2cm的大小的盖玻片(图1的11)上,以1000rpm、30秒进行旋涂,如图1的12所示那样,涂布高分子。通过自动接触角计Drop Master DM 500(协和界面科学公司制),通过曲线拟合法,对从沾水起2秒后的纯水的接触角进行图像解析,求出水滴端部处的高分子(12)-水滴(13)的界面(14)与水滴(13)-空气(15)的界面(16)所成的角 θ (17)。如果从沾水起的时间变长,则有时高分子溶解于纯水中,需要注意。25℃的空气中,用同一试样进行3个测定,将角 θ 的平均值作为高分子中的水的静态接触角而算出。

[0138] (4) 玻璃化转变温度

[0139] 将共聚物或疏水性高分子(以下总称为高分子)约10mg加入铝制试样容器中并密闭,作为测定样品。作为参比,准备空的铝制容器。进行2个循环的升温过程和冷却过程。图2的21示出DSC曲线,图2的横轴表示试样容器的温度,纵轴表示每单位时间对测定样品与参比所施加的热量之差DSC(mW)。第2循环的升温过程中,将DSC曲线的基线的延长线(22)与基线偏移的曲线的切线(23)的交点、即截点(24)的温度记作高分子的玻璃化转变温度。测定条件如下所述。

[0140] DSC装置:SII EXSTAR6000 差示扫描量热计DSC6200

[0141] 测定温度范围:-20~200℃

[0142] 升温速度:10℃/min。

[0143] (5) 平膜的血小板附着试验方法

[0144] 在18mm ϕ 的聚苯乙烯制的圆形上贴附双面胶带,在其上固定切取为0.5cm见方的平膜。如果平膜表面上存在污垢、损伤、折痕等,则在该部分血小板附着,有时无法进行正确评价,因此使用不存在污垢、损伤、折痕的平膜。在裁切为筒状的Falcon(注册商标)管(18mm ϕ , No.2051)中,安装该圆形板以使得贴附了平膜的表面朝向圆筒内部,用Parafilm填埋间隙。将该圆筒管内用生理食盐水清洗后,用生理食盐水充满。采集人的静脉血后,立刻添加肝素以达到50U/ml。废弃上述圆筒管内的生理食盐水后,将上述血液在采血后10分钟以内向圆筒管内加入1.0ml,在37℃下振荡1小时。其后,将平膜用10ml的生理食盐水清洗,用2.5%戊二醛生理食盐水进行血液成分的固定,用20ml的蒸馏水清洗。将经清洗的平膜在20℃、0.5Torr下减压干燥10小时。将该平膜用双面胶带安装于扫描型电子显微镜的试样台上。其后,通过溅射,在平膜表面上形成Pt-Pd的薄膜,制成试样。对该平膜的表面,用场发射型扫描型电子显微镜(日立公司制S800),以1500倍的倍率观察试样的内表面,对1个视野中($4.3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)的附着血小板数进行计数。附着50个以上的情况记作没有血小板附着抑制效果,附着数记作50个。在平膜中央附近,将20个不同视野中的附着血小板数的平均值记作血小板附着数(个/ $4.3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)。应予说明,除了平膜之外的情况中,也适当露出材料的表面,接触上述血液,对血小板附着数计数即可。此外,使用视野面积不同的电子显微镜时,适当换算以得到血小板附着数(个/ $4.3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)即可。

[0145] (6) 总蛋白质相对附着量测定

[0146] 使添加了15%的ACD-A液的人新鲜血液4mL以1mL/min的流速在中空纤维膜模块中循环1小时。将磷酸缓冲溶液(PBS)通液并进行20分钟清洗后,从中空纤维膜模块中切出10cm等效的中空纤维,切碎为约2mm长,装入微量离心管(Eppendorf tube)。用PBS清洗(1mL×3次,残留血液时反复进行)。去除水分后,添加BCA试剂1mL,立刻通过微型混合机在室温下搅拌2小时。将显色的BCA试剂通过自动移液器取出至吸收池中,测定562nm的吸光度。针对标

准曲线样品(将白蛋白标准试样(Albumin standard,和光纯药工业公司制)用生理食盐水稀释,调整至31.25~2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$),也同样进行测定。由标准曲线样品的吸光度,求出对象样品的总蛋白质附着量Tps。

[0147] 由对照(トセライト(注册商标)CX)的附着量Tpc和对象样品的附着量Tps,通过下述式求出总蛋白质相对附着量(%)。

[0148] 总蛋白质相对附着量(%)=Tps/Tpc \times 100。

[0149] 应予说明,进行除了中空纤维膜之外的总蛋白质的相对附着量测定时,通过在血液中浸渍等方法,使样品的功能层与人新鲜血4mL接触1小时,使用磷酸缓冲溶液(PBS)来清洗样品。其后,与中空纤维膜同样地,测定吸光度,算出总蛋白质的相对附着量。对照使用在表面上将本发明的共聚物进行固定化前的材料。

[0150] <平膜的制造方法>

[0151] 将膜厚5 μm 的聚苯乙烯的膜(PSジャパン公司制)在加热板上整形为半径1cm的圆盘状,加入15mL的离心沉淀管(アズワン公司制)中。将离心沉淀管内用浓度10ppm的共聚物或高分子水溶液充满,加盖,照射25kGy的 γ 射线,得到平膜。相当于疏水性高分子的聚苯乙烯的水的静态接触角为90度,玻璃化转变温度为100 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0152] (实施例1)

[0153] 通过以下的方法,制作乙烯基吡咯烷酮/己酸乙烯酯无规共聚物。混合乙烯基吡咯烷酮单体(和光纯药工业公司制)16.2g、己酸乙烯酯单体(东京化成工业公司制)20.8g、作为聚合溶剂的异丙醇(和光纯药工业公司制)56g、作为聚合引发剂的偶氮双二甲基丁腈0.35g,在氮气氛围下、70 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌8小时。将反应液冷却至室温,浓缩后,将浓缩残渣投入己烷。回收析出的白色沉淀物,在50 $^{\circ}\text{C}$ 下进行12小时减压干燥,得到乙烯基吡咯烷酮/己酸乙烯酯无规共聚物25.0g。根据 $^1\text{H-NMR}$ 的测定结果,乙烯基吡咯烷酮单元的摩尔分数为60%。根据GPC的测定结果,数均分子量为2,200。所制作的共聚物的水的静态接触角为65度,玻璃化转变温度为50 $^{\circ}\text{C}$ 。使用所制作的乙烯基吡咯烷酮/己酸乙烯酯无规共聚物,制作平膜时,血小板附着数为2个。应予说明,将振荡时间延长至6小时,进行血小板附着数测定时,血小板附着数为3个。

[0154] (实施例2)

[0155] 替代乙烯基吡咯烷酮/己酸乙烯酯无规共聚物,使用乙烯基吡咯烷酮/丙酸乙烯酯无规共聚物(乙烯基吡咯烷酮单元的摩尔分数60%、数均分子量11,900、水的静态接触角38度、玻璃化转变温度为84 $^{\circ}\text{C}$),除此之外,以与实施例1相同的方式,制作平膜,进行血小板附着数测定。血小板附着数为1个。应予说明,将振荡时间延长至6小时,进行血小板附着数测定时,血小板附着数为1个。

[0156] (实施例3)

[0157] 替代乙烯基吡咯烷酮/己酸乙烯酯无规共聚物,使用乙烯基吡咯烷酮/丁酸乙烯酯无规共聚物(乙烯基吡咯烷酮单元的摩尔分数60%、数均分子量2,100、水的静态接触角50度、玻璃化转变温度为55 $^{\circ}\text{C}$),除此之外,以与实施例1相同的方式,制作平膜,进行血小板附着数测定。血小板附着数为0个。

[0158] (实施例4)

[0159] 替代乙烯基吡咯烷酮/己酸乙烯酯无规共聚物,使用乙烯基吡咯烷酮/2-乙基己酸

乙烯酯无规共聚物(乙烯基吡咯烷酮单元的摩尔分数80%、数均分子量4,500、水的静态接触角63度、玻璃化转变温度为75℃),除此之外,以与实施例1相同的方式,制作平膜,进行血小板附着数测定。血小板附着数为3个。

[0160] (实施例5)

[0161] 替代乙烯基吡咯烷酮/己酸乙烯酯无规共聚物,使用N-异丙基丙烯酰胺/丙烯酸乙酯无规共聚物(N-异丙基丙烯酰胺单元的摩尔分数50%、数均分子量、水的静态接触角45度、玻璃化转变温度为72℃),除此之外,以与实施例1相同的方式,制作平膜,进行血小板附着数测定。血小板附着数为1个。应予说明,将振荡时间延长至6小时,进行血小板附着数测定时,血小板附着数为2个。

[0162] (比较例1)

[0163] 替代乙烯基吡咯烷酮/己酸乙烯酯无规共聚物水溶液,使用纯水,除此之外,以与实施例1相同的方式制作平膜,进行血小板附着数测定。其结果是,血小板附着数为50个。应予说明,将振荡时间延长至6小时,进行血小板附着数测定时,血小板附着数为50个。

[0164] (比较例2)

[0165] 替代乙烯基吡咯烷酮/己酸乙烯酯无规共聚物,使用聚乙烯基吡咯烷酮(BASF公司制、K90、水的静态接触角11度、玻璃化转变温度176℃),除此之外,以与实施例1相同的方式,制作平膜,进行血小板附着数测定的结果是,血小板附着数为40个。

[0166] (比较例3)

[0167] 替代乙烯基吡咯烷酮/己酸乙烯酯无规共聚物,使用乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯无规共聚物(BASF公司制、LUVISKOL(注册商标)VA73W、乙烯基吡咯烷酮单元的摩尔分数70%、水的静态接触角15度、玻璃化转变温度117℃),除此之外,以与实施例1相同的方式,制作平膜,进行血小板附着数测定的结果是,血小板附着数为30个。

[0168] (比较例4)

[0169] 替代乙烯基吡咯烷酮/己酸乙烯酯无规共聚物,使用乙烯基吡咯烷酮/苯乙烯无规共聚物(ISP公司制、乙烯基吡咯烷酮单元的摩尔分数90%、水的静态接触角40度、玻璃化转变温度161℃),除此之外,以与实施例1相同的方式,制作平膜,进行血小板附着数测定的结果是,血小板附着数为50个。

[0170] (比较例5)

[0171] 替代乙烯基吡咯烷酮/己酸乙烯酯无规共聚物,使用乙烯基吡咯烷酮/苯乙烯接枝共聚物(日本触媒公司制、乙烯基吡咯烷酮单元的摩尔分数50%、水的静态接触角65度、玻璃化转变温度100℃),除此之外,以与实施例1相同的方式,制作平膜,进行血小板附着数测定的结果是,血小板附着数为50个。

[0172] (比较例6)

[0173] 将聚氯乙烯(和光纯药工业公司制、水的静态接触角83度、玻璃化转变温度87℃)的0.1重量%的浓度的氯仿溶液浸渍于上述聚苯乙烯膜后,取出,加入充满纯水的离心沉淀管内,加盖,照射25kGy的γ射线,得到平膜。进行血小板附着试验的结果是,血小板附着数为30个。

[0174] (比较例7)

[0175] 将聚(甲基丙烯酸2-羟基乙酯)(シグマ・アルドリッチ公司制、P3932,culture

tested、水的静态接触角26度、玻璃化转变温度55℃)的0.1重量%的浓度的甲醇溶液浸渍于上述聚苯乙烯膜后,取出,加入充满纯水的离心沉淀管内,加盖,照射25kGy的γ射线,得到平膜。进行血小板附着试验的结果是,血小板附着数为24个。

[0176] (比较例8)

[0177] 替代乙烯基吡咯烷酮/己酸乙烯酯无规共聚物,将聚乙酸乙烯酯(数均分子量4,600、水的静态接触角60度、玻璃化转变温度34℃)的50重量%的浓度的甲醇溶液浸渍于上述聚苯乙烯膜后,取出,加入充满纯水的离心沉淀管内,加盖,照射25kGy的γ射线,得到平膜。进行血小板附着数测定的结果是,血小板附着数为23个。

[0178] [表1]

[0179]

	高分子	水的静态接触角 (度)	玻璃化转变温度 (℃)	亲水性单元	疏水性单元	亲水性单元比率 (%)	血小板附着数 (个)
实施例 1	乙烯基吡咯烷酮/己酸乙烯酯 无规共聚物	65	50	乙烯基吡咯烷酮	己酸乙烯酯	60	2
实施例 2	乙烯基吡咯烷酮/丙酸乙烯酯 无规共聚物	38	84	乙烯基吡咯烷酮	丙酸乙烯酯	60	1
实施例 3	乙烯基吡咯烷酮/丁酸乙烯酯 无规共聚物	50	55	乙烯基吡咯烷酮	丁酸乙烯酯	60	0
实施例 4	乙烯基吡咯烷酮/ 2-乙基己酸乙烯酯无规共聚物	63	75	乙烯基吡咯烷酮	2-乙基己酸 乙烯酯	80	3
实施例 5	N-异丙基丙烯酰胺/ 丙烯酸乙酯无规共聚物	45	72	N-异丙基丙烯酰胺	丙烯酸乙酯	50	1
比较例 1	-	-	-	-	-	-	50
比较例 2	聚乙烯基吡咯烷酮	11	176	乙烯基吡咯烷酮	-	100	40
比较例 3	乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯 无规共聚物	15	117	乙烯基吡咯烷酮	乙酸乙烯酯	70	30
比较例 4	乙烯基吡咯烷酮/苯乙烯 无规共聚物	40	161	乙烯基吡咯烷酮	苯乙烯	90	50
比较例 5	乙烯基吡咯烷酮/苯乙烯 接枝共聚物	65	100	乙烯基吡咯烷酮	苯乙烯	50	50
比较例 6	聚氯乙烯	83	87	-	氯乙烯	0	30
比较例 7	聚(甲基丙烯酸 2-羟基乙酯)	26	55	甲基丙烯酸 2-羟基乙酯	-	100	24
比较例 8	聚乙酸乙烯酯	60	34	-	乙酸乙烯酯	0	23

[0180] <中空纤维膜模块的制造方法>

[0181] 将16重量份的聚砜(アモコ公司制 Ude1-P3500)、2重量份的聚乙烯基吡咯烷酮(インターナショナルスペシャルプロダクツ公司制;以下简称为ISP公司制)K30、2重量份的聚乙烯基吡咯烷酮(ISP公司制、K90)加热溶解于N,N-二甲基乙酰胺79份、水1份中,制成制膜原液。

[0182] 将该制膜原液从环状狭缝部的外径0.3mm、内径0.2mm的孔型二重圆筒型口金的外侧的管喷出。作为注入液,将包含N,N-二甲基乙酰胺60重量份和水40重量份的溶液从内侧的管喷出。所喷出的制膜原液通过干式长度350mm、温度30℃、相对湿度78%RH的干式区域氛围后,导入水100%、温度40℃的凝固浴,将在60~75℃下通过90秒的水洗步骤、130℃下通过2分钟的干燥步骤、经过160℃的卷曲步骤而得到的中空纤维膜卷取,制成束。中空纤维膜的内径为200μm,外径为280μm。在塑料管中穿过中空纤维50根,将两端用粘接剂固定而制作有效长度100mm的中空纤维膜模块。相当于疏水性高分子的聚砜的水的静态接触角为90度,玻璃化转变温度为190℃。

[0183] 使溶解了上述共聚物(300ppm)的乙醇水溶液从上述中空纤维膜模块(图3)的血液侧入口(44A)向透析液侧入口(45A)通液。其后,将照射25kGy的γ射线而得到的中空纤维膜模块作为中空纤维膜模块。

[0184] (实施例6)

[0185] 使用实施例1中记载的乙烯基吡咯烷酮/己酸乙烯酯无规共聚物,制作中空纤维膜模块。向所得中空纤维膜模块中通液血液1小时,测定附着于膜的总蛋白质相对附着量。如表2所示那样,总蛋白质相对附着量为9%,可知蛋白质的附着被显著抑制。

[0186] (实施例7)

[0187] 使用实施例2中记载的乙烯基吡咯烷酮/丙酸乙烯酯无规共聚物,制作中空纤维膜模块。向所得中空纤维膜模块中通液血液1小时,测定附着于膜的总蛋白质相对附着量。如表2所示那样,总蛋白质相对附着量为5%,可知蛋白质的附着被显著抑制。

[0188] (实施例8)

[0189] 使用实施例3中记载的乙烯基吡咯烷酮/丁酸乙烯酯无规共聚物,制作中空纤维膜模块。向所得中空纤维膜模块中通液血液1小时,测定附着于膜的总蛋白质相对附着量。如表2所示那样,总蛋白质相对附着量为19%,可知蛋白质的附着被抑制。

[0190] (实施例9)

[0191] 使用乙烯基吡咯烷酮/丁酸乙烯酯无规共聚物(乙烯基吡咯烷酮单元比率70%、数均分子量3,600、水的静态接触角39度、玻璃化转变温度66℃),制作中空纤维膜模块。向所得中空纤维膜模块中通液血液1小时,测定附着于膜的总蛋白质相对附着量。如表2所示那样,总蛋白质相对附着量为15%,可知蛋白质的附着被抑制。

[0192] (实施例10)

[0193] 使用实施例5中记载的N-异丙基丙烯酰胺/丙烯酸乙酯无规共聚物(100ppm),制作中空纤维膜模块。向所得中空纤维膜模块中通液血液1小时,测定附着于膜的总蛋白质相对附着量。如表2所示那样,总蛋白质相对附着量为10%,可知蛋白质的附着被显著抑制。

[0194] (比较例9)

[0195] 使用比较例2中记载的聚乙烯基吡咯烷酮,制作中空纤维膜模块。向所得中空纤维

膜模块中通液血液1小时,测定附着于膜的总蛋白质相对附着量。如表2所示那样,总蛋白质相对附着量为88%,可知蛋白质的附着多。

[0196] (比较例10)

[0197] 使用乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯无规共聚物(BASF公司制、乙烯基吡咯烷酮单元比率50%、水的静态接触角25度、玻璃化转变温度96℃),制作中空纤维膜模块。向所得中空纤维膜模块中通液血液1小时,测定附着于膜的总蛋白质相对附着量。如表2所示那样,总蛋白质相对附着量为65%,可知蛋白质的附着多。

[0198] (比较例11)

[0199] 使用乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯嵌段共聚物(乙烯基吡咯烷酮单元比率60%、数均分子量4,600、水的静态接触角55度、玻璃化转变温度为35℃和140℃这2点),制作中空纤维膜模块。向所得中空纤维膜模块中通液血液1小时,测定附着于膜的总蛋白质相对附着量。如表2所示那样,总蛋白质相对附着量为78%,可知蛋白质的附着多。

[0200] (比较例12)

[0201] 使用乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯无规共聚物(BASF公司制、乙烯基吡咯烷酮单元比率60%、数均分子量3,900、水的静态接触角18度、玻璃化转变温度110℃) 10ppm的水溶液,制作中空纤维膜模块。向所得中空纤维膜模块中通液血液1小时,测定附着于膜的总蛋白质相对附着量。如表2所示那样,总蛋白质相对附着量为80%,可知蛋白质的附着多。

[0202] (比较例13)

[0203] 使用乙烯基吡咯烷酮/丙酸乙烯酯嵌段共聚物(乙烯基吡咯烷酮单元比率60%、数均分子量4,100、水的静态接触角57度、玻璃化转变温度为20℃和135℃这2点),制作中空纤维膜模块。向所得中空纤维膜模块中通液血液1小时,测定附着于膜的总蛋白质相对附着量。如表2所示那样,总蛋白质相对附着量为48%,可知蛋白质的附着多。

[0204] (比较例14)

[0205] 使用乙烯基吡咯烷酮/丁酸乙烯酯无规共聚物(乙烯基吡咯烷酮单元比率60%、数均分子量600、水的静态接触角41度、玻璃化转变温度25℃),制作中空纤维膜模块。向所得中空纤维膜模块中通液血液1小时,测定附着于膜的总蛋白质相对附着量。如表2所示那样,总蛋白质相对附着量为73%,可知蛋白质的附着多。

[0206] (比较例15)

[0207] 使用乙烯基吡咯烷酮/丁酸乙烯酯无规共聚物(乙烯基吡咯烷酮单元比率90%、数均分子量8,600、水的静态接触角29度、玻璃化转变温度146℃),制作中空纤维膜模块。向所得中空纤维膜模块中通液血液1小时,测定附着于膜的总蛋白质相对附着量。如表2所示那样,总蛋白质相对附着量为81%,可知蛋白质的附着多。

[0208] [表2]

[0209]

	高分子	水的静态接触角 (度)	玻璃化转变温度 (°C)	亲水性单元	疏水性单元	亲水性单元 比率 (%)	总蛋白质 相对附着量 (%)
实施例 6	乙烯基吡咯烷酮/己酸乙酯 无规共聚物	65	50	乙烯基吡咯烷酮	己酸乙酯	60	9
实施例 7	乙烯基吡咯烷酮/丙酸乙酯 无规共聚物	38	84	乙烯基吡咯烷酮	丙酸乙酯	60	5
实施例 8	乙烯基吡咯烷酮/丁酸乙酯 无规共聚物	50	55	乙烯基吡咯烷酮	丁酸乙酯	60	19
实施例 9	乙烯基吡咯烷酮/丁酸乙酯 无规共聚物	39	66	乙烯基吡咯烷酮	丁酸乙酯	70	15
实施例 10	N-异丙基丙烯酰胺/ 丙烯酸乙酯无规共聚物	45	72	N-异丙基丙烯酰胺	丙烯酸乙酯	50	10
比较例 9	聚乙烯基吡咯烷酮	11	176	乙烯基吡咯烷酮	-	100	88
比较例 10	乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙酯 无规共聚物	25	96	乙烯基吡咯烷酮	乙酸乙酯	50	65
比较例 11	乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙酯 嵌段共聚物	55	35, 140	乙烯基吡咯烷酮	乙酸乙酯	60	78
比较例 12	乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙酯 无规共聚物	18	110	乙烯基吡咯烷酮	乙酸乙酯	60	80
比较例 13	乙烯基吡咯烷酮/丙酸乙酯 嵌段共聚物	57	20, 135	乙烯基吡咯烷酮	丙酸乙酯	60	48
比较例 14	乙烯基吡咯烷酮/丁酸乙酯 无规共聚物	41	25	乙烯基吡咯烷酮	丁酸乙酯	60	73
比较例 15	乙烯基吡咯烷酮/丁酸乙酯 无规共聚物	29	146	乙烯基吡咯烷酮	丁酸乙酯	90	81

[0210] 表2中，“水的静态接触角”表示均聚物或共聚物中的水的静态接触角，“玻璃化转变温度”表示均聚物或共聚物的玻璃化转变温度。

[0211] 工业实用性

[0212] 本发明的医疗用材料的生物体适应性优异，能够抑制血小板、蛋白质的附着，因此

能够长时间使用。因此,能够用作在血液净化器等医疗设备中使用的医疗用分离膜。

- [0213] 附图标记说明
- [0214] 11 盖玻片
- [0215] 12 共聚物或疏水性高分子
- [0216] 13 水滴
- [0217] 14 共聚物或疏水性高分子与水滴的界面
- [0218] 15 空气
- [0219] 16 水滴与空气的界面
- [0220] 17 角 θ
- [0221] 21 DSC曲线
- [0222] 22 基线的延长线
- [0223] 23 基线偏移的曲线的切线
- [0224] 24 截点
- [0225] 41 筒状的壳体
- [0226] 42 中空纤维膜
- [0227] 43A顶部
- [0228] 43B 顶部
- [0229] 44A血液侧入口
- [0230] 44B 血液侧出口
- [0231] 45A透析液侧入口
- [0232] 45B 透析液侧出口
- [0233] 46 灌封剂
- [0234] 47 中空纤维膜模块。

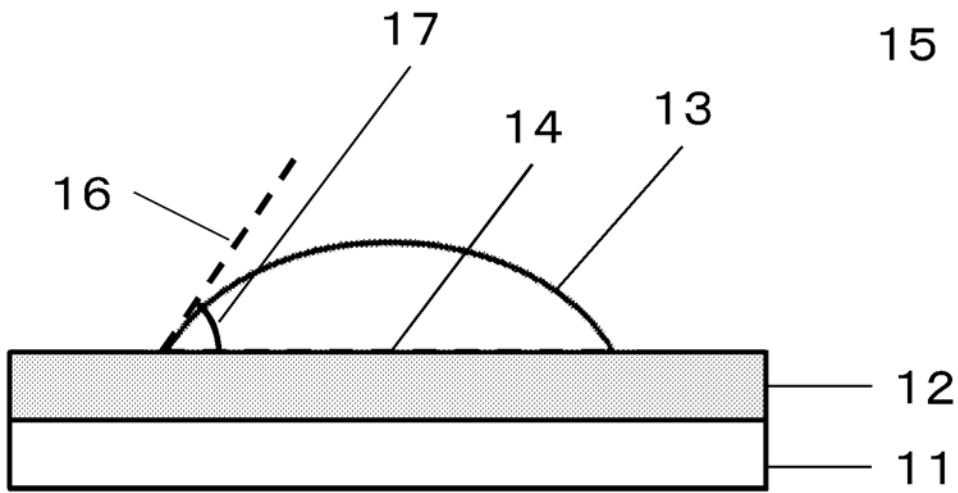


图 1

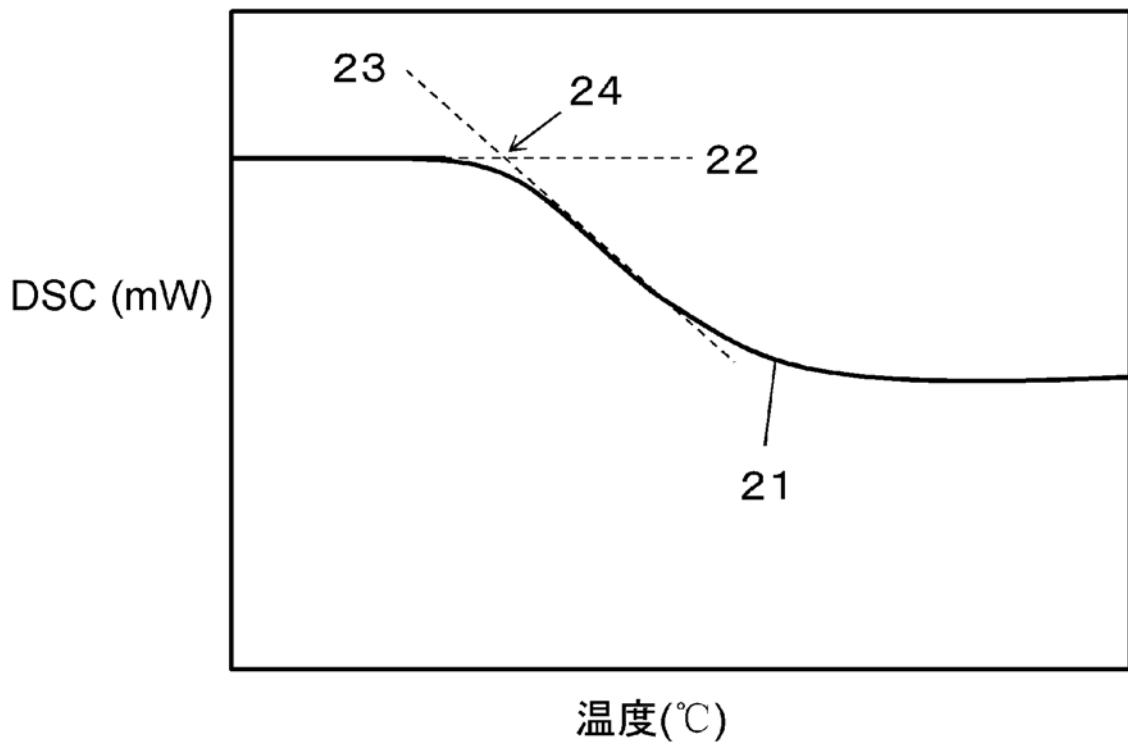


图 2

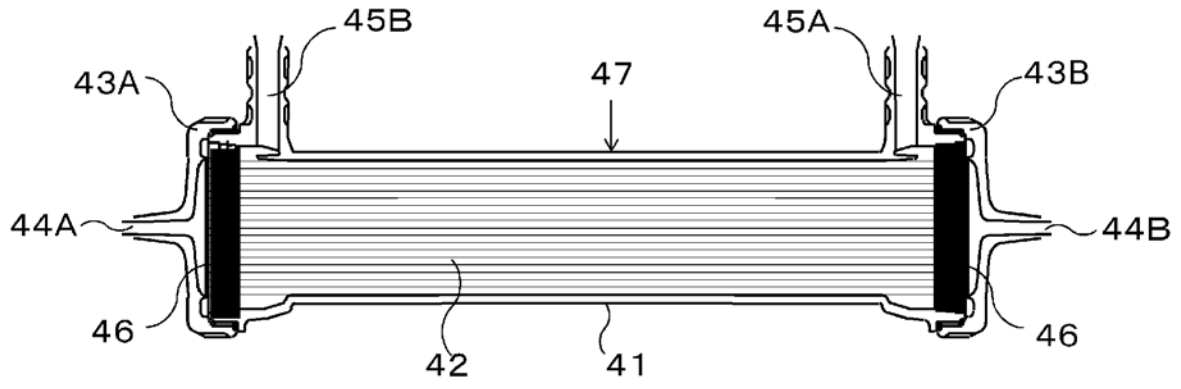


图 3