



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년11월18일
(11) 등록번호 10-0869203
(24) 등록일자 2008년11월11일

(51) Int. Cl.

B01D 69/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7013639
(22) 출원일자 2003년10월17일
심사청구일자 2007년01월17일
번역문제출일자 2003년10월17일
(65) 공개번호 10-2004-0020052
(43) 공개일자 2004년03월06일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2002/003883
국제출원일자 2002년04월18일
(87) 국제공개번호 WO 2002/087735
국제공개일자 2002년11월07일

(30) 우선권주장

JP-P-2001-00119817 2001년04월18일 일본(JP)
JP-P-2002-00081803 2002년03월22일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌

JP60087803 A
US 6183640 B1
JP62019205 A
JP04176330 A

전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 김대영

(54) 비대칭 다공질막 및 그의 제조 방법

(57) 요약

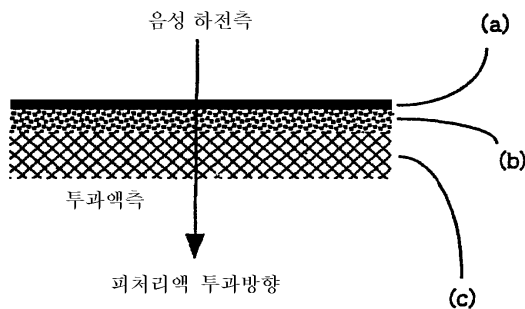
본 발명의 목적은 특히 혈장 단백질의 선택 분리성(분획성)이 우수하고, 또한 내인응고계, 보체계, 키닌계의 활성이 거의 없고, 생체 적합성이 매우 우수한 혈액 투석, 혈장 분리 등에 사용 가능한 비대칭 다공질막을 제공하는 것이다.

합성 중합체로 주로 구성되는 비대칭 구조의 다공질막에 있어서, 그의 단면 구조가 피처리액 부하측에는 적어도 최외측 표면에 실질적으로 하전을 갖지 않는 치밀층이 존재하고, 이 최외측 표면 이외의 막의 적어도 일부에는 음성 하전이 존재하도록 함으로써, 상기한 과제를 해결할 수 있었다.

본 발명에서는 적어도 최외측 표면에 하전을 갖지 않는 치밀층이 크기 배리어로서 기능하고, 최외측 표면 이외의 막 부분이 하전 배리어로서 기능한다.

또한, 본 발명은 비대칭 다공질막의 제조 방법에도 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

고이즈미, 도시노리

일본882-0863미야자끼깡노베오까시미도리가오까2쵸
메4반3-306

사이또, 마사또시

일본882-0043미야자끼깡노베오까시기온마찌1
쵸메UMK빌딩605

마니와, 순지

일본882-0866미야자끼깡노베오까시히라하라쵸2
쵸메1115반38

특허청구의 범위

청구항 1

합성 중합체가 구성성분의 50% 이상인 혈액 투석용, 혈액 여과막용 또는 양쪽 모두를 위한 비대칭 다공질막으로서, 그의 단면 구조가 피처리액 부하측에는 최외측 표면에 실질적으로 하전을 갖지 않는 치밀층이 존재하고, 실질적으로 하전을 갖지 않는다는 것은 pH=7.4에서의 ξ 전위가 -2 mV보다도 높고 +30 mV 이하인 하전을 갖는 것이고, 이 최외측 표면 이외의 막의 일부에는 음성 하전이 존재하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막.

청구항 2

제1항에 있어서, 치밀층 전체가 실질적으로 하전을 갖지 않는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막.

청구항 3

제2항에 있어서, 음성 하전이 치밀층 바로 아래에 고밀도로 존재하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막.

청구항 4

제2항에 있어서, 음성 하전이 치밀층을 제외한 전체에 존재하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막.

청구항 5

제1항에 있어서, 음성 하전이 다공질막을 구성하는 합성 중합체와는 상이한 고분자 하전 물질로부터 유래하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막.

청구항 6

제1항에 있어서, 음성 하전이 다공질막의 치밀층을 제외한 부분의 구성성분의 50% 이상인 합성 중합체로부터 유래하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막.

청구항 7

제1항에 있어서, 치밀층의 최외측 표면만이 실질적으로 하전을 갖지 않는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막.

청구항 8

제7항에 있어서, 음성 하전이 최외측 표면층 바로 아래에 고밀도로 존재하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막.

청구항 9

제7항에 있어서, 음성 하전이 치밀층의 최외측 표면층을 제외한 전체에 존재하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막.

청구항 10

제7항에 있어서, 음성 하전이 다공질막을 구성하는 합성 중합체와는 상이한 고분자 하전 물질로부터 유래하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막.

청구항 11

제7항에 있어서, 음성 하전이 다공질막의 치밀층의 최외측 표면을 제외한 부분의 구성성분의 50% 이상인 합성 중합체로부터 유래하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막.

청구항 12

제6항 또는 제11항에 있어서, 음성 하전을 갖는 합성 중합체가 이 중합체로부터 얻어지는 기재 막의 제타 전위를 측정했을 때에, pH=7.4에서 -2 mV 이하의 제타 전위를 나타내는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막.

청구항 13

제12항에 있어서, 음성 하전을 갖는 합성 중합체가 술폰화 폴리술폰계 중합체 및 지방족 폴리술폰계 중합체로부터 선택되는 1종 이상을 함유하여 이루어지는 폴리술폰계 중합체인 비대칭 다공질막.

청구항 14

제13항에 있어서, 술폰화 폴리술폰계 중합체가 술폰화 방향족 폴리술폰계 중합체, 술폰화 지방족 폴리술폰계 중합체 및 친수성 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체와의 공중합체의 술폰화체로부터 선택되는 1종 이상인 비대칭 다공질막.

청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 하전을 갖지 않는 층이 비하전 친수성 소재를 포함하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막.

청구항 16

제15항에 있어서, 비하전 친수성 소재가 친수성 중합체, 친수성 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체와의 혼합물, 친수성 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체와의 공중합체로부터 선택되는 1종 이상인 비대칭 다공질막.

청구항 17

제16항에 있어서, 친수성 중합체가 직쇄 또는 분지 알킬렌옥시계 중합체, 또는 폴리비닐피롤리돈인 비대칭 다공질막.

청구항 18

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 막이 피처리액 중에 존재하는 복수의 용질, 분산질 또는 양쪽 모두를 여과, 확산 또는 양쪽 모두에 의해 분리하기 위한 막인 비대칭 다공질막.

청구항 19

삭제

청구항 20

실질적으로 하전을 갖지 않는 (여기서, 실질적으로 하전을 갖지 않는다는 것은 pH=7.4에서의 ξ 전위가 -2 mV보다도 높고 +30 mV 이하인 하전을 갖는다는 것임) 합성 중합체가 구성성분의 50% 이상인 용액 부하측에 치밀층을 갖는 비대칭 구조의 다공질 기재 막에, 치밀층에 의해 지지될 수 있는 고분자 음성 하전 물질의 용액을 치밀층과 반대측에서 여과 또는 확산시킴으로써, 고분자 음성 하전 물질의 투과를 치밀층에서 지지하여 치밀층을 제외한 부분에 음성 하전을 도입하여, 음성 하전 물질을 치밀층을 제외한 부분에 고정하는 것을 특징으로 하는 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 비대칭 다공질막의 제조 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 고분자 음성 하전 물질을 치밀층 바로 아래에서 지지하고, 치밀층 바로 아래에 음성 하전을 고밀도로 도입하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막의 제조 방법.

청구항 22

음성 하전을 갖는 합성 중합체를 주성분으로 하는 중합체 용액으로부터 다공질의 기재 막을 형성한 후, 이 기재 막의 표면에 실질적으로 하전을 갖지 않는 (여기서, 실질적으로 하전을 갖지 않는다는 것은 pH=7.4에서의 ξ 전위가 -2 mV보다도 높고 +30 mV 이하인 하전을 갖는다는 것임) 합성 중합체 용액을 접촉시키고, 계속해서 응고시켜 실질적으로 하전을 갖지 않는 층을 형성하는, 제1항, 제2항, 제4항 및 제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 비대칭 다공질막의 제조 방법.

청구항 23

2중 원통 방사구의 외부통으로부터 음성 하전을 갖는 합성 중합체를 주성분으로 하는 중합체 용액을 토출하고, 상기 방사구의 내부통으로부터 상기 합성 중합체에 대해 응고 작용을 갖는 실질적으로 하전을 갖지 않는 (여기서, 실질적으로 하전을 갖지 않는다는 것은 pH=7.4에서의 ξ 전위가 -2 mV보다도 높고 +30 mV 이하인 하전을 갖는다는 것임) 합성 중합체 용액을 토출시키는, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 비대칭 다공질막의 제조 방법.

청구항 24

3중 원통 방사구를 사용하여, 이 3중 원통 방사구의 외부통으로부터 음성 하전을 갖는 합성 중합체를 주성분으로 하는 중합체 용액을 토출하고, 중간통으로부터 실질적으로 하전을 갖지 않는 (여기서, 실질적으로 하전을 갖지 않는다는 것은 pH=7.4에서의 ξ 전위가 -2 mV보다도 높고 +30 mV 이하인 하전을 갖는다는 것임) 합성 중합체 용액을 토출하며, 내부통으로부터는 상기 음성 하전을 갖는 합성 중합체 및 실질적으로 하전을 갖지 않는 합성 중합체에 대해 응고 작용을 갖는 용제를 토출시키는, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 비대칭 다공질막의 제조 방법.

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 액체로부터 특정한 용질 및(또는) 분산질을 분리하기 위한 비대칭 다공질막, 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.
- <2> 본 발명의 비대칭 다공질막은 피처리 액체 중의 용질 및(또는) 분산질간의 분리 성능이 비약적으로 향상되어 있고, 또한 생체 적합성이 우수한 막 구조이기 때문에 피처리액이 혈액인 경우에 특히 바람직하게 사용할 수 있고, 인공 투석 등의 체외 순환용 분리용 막으로서 가장 바람직하다.

배경기술

- <3> 여러 종류의 용질 및(또는) 분산질(이하, 단순히 "용질"이라고 함)이 용매 중에 존재하고 있는 다분산계의 액체로부터 특정한 용질을 분리하거나 농축하기 위해 막에 의한 분리법이 범용되고 있다. 분리 방법으로는 막에 일정한 크기의 세공을 설치함으로써 용질의 크기에 따라 분리하는 "크기 배리어(barrier)에 의한 분리"나, 막에 하전을 갖게 하여 하전막으로 함으로써 용질이 갖는 하전에 의해서 전기적으로 반발시켜 분리하는 "하전 배리어에 의한 분리"가 알려져 있다. 또한, 막에 의한 분리 방법으로는 막에 대한 용질의 흡착력 차이, 이온 교환 능력의 차이, 또는 용해-확산성의 차이에 기초한 분리 방법 등이 알려져 있고, 탈염, 수처리, 식품이나 의약의 제조, 가스 분리를 비롯한 산업 전반에 걸쳐 폭넓게 이용되고 있다.
- <4> 의학 영역에 있어서 혈액 정화 요법은 신부전이나 간부전과 같은 병의 용태 개선을 목적으로 혈액 중에 축적된 각종 독소를 제거하는 것이고, 여기에 막 분리 기술이 응용되어 왔다. 특히, 만성 또는 급성 신부전 치료에 사용되는 인공 신장에 있어서 그의 역사가 오래되고, 콜로디온(collodion)의 평막으로부터 합성 중합체를 막 소재로 하는 중공사막형의 인공 신장에 이르기까지 여러가지 인공 신장막이 실용화되어 왔다. 또한, 대공경의 혈액 처리막을 사용하는 방법이 혈장 교환 요법이나 혈장 성분 분획에 의한 혈액 정화법으로서 응용되고 있다.
- <5> 이들 체외 순환용 혈액 처리막에는 투석형, 여과형, 투석 여과형 등의 유형이 있다. 여과막을 사용한 혈액 처리에 있어서는, 혈장 단백질의 흡착에 의한 구멍의 폐색이나, 막과의 접촉에 의한 단백질의 변성을 억제하는 것이 제일 먼저 요구되는 과제이고, 그로 인해 혈액에 접하는 구멍을 포함한 막 표면을 친수화하는 것이 요구되고 있다.
- <6> 한편, 신기능 부전증 치료에 사용되는 인공 신장의 투석용 분리막에서는 혈중 노폐물을 효율적으로 제거하는 것이 본질적으로 필요하지만, 최근 제거하여야 할 노폐물의 동정, 및 장기, 단기 투석에 따르는 여러가지 합병증의 원인 물질의 해명이 더욱 진행되어 제거 대상이 종래의 요소, 암모니아 등의 저분자 물질은 물론 β 2미크로글로불린(이하, β 2 MG라고 함), 후기 당화 단백질(이하, AGE라고 함) 등의 저분자량 혈장 단백질까지 확대되어 왔다.
- <7> 이러한 상황을 감안하여 여러가지 고성능 혈액 처리용 막이 시판되고 있고, 천연 중합체인 재생 셀룰로오스나 그의 수식체, 아세트산 셀룰로오스 등의 셀룰로오스계 중합체, 합성 중합체인 폴리아크릴로니트릴계 중합체, 폴리메틸메타크릴레이트계 중합체, 폴리아미드계 중합체, 폴리술폰계 중합체, 에틸렌비닐 알코올 공중합체 등이

주된 막 소재로서 사용되고 있다.

- <8> 한편, 막의 구조로는 막 전체가 치밀한 균일막과, 치밀한 선택 분리층과 다공질 지지층을 포함하는 불균일막(비대칭막)으로 대별되지만, 물질 투과성의 관점에서 투과 저항을 될 수 있는 한 적게 하고, 지지층에서 물리적인 막 강도를 확보하는 후자의 유형이 유리하다고 생각되고 있다.
- <9> 이들 중에서도 수지 원료로서의 범용성, 구조 재료로서의 강도, 및 열이나 방사선 등의 내열균성, 게다가 막 제조에 의한 공경이나 막 구조의 조절성이 우수하다는 이유로 최근에는 소수성 고분자인 방향족 폴리술폰계 중합체가 가장 대표적인 막의 소재가 되고 있다. 단, 방향족 폴리술폰계 중합체는 소수성이 높고 혈액 응고제나 공기 누출 등에 영향을 주기 때문에 통상적으로는 친수성 고분자인 폴리비닐피롤리돈(이하, PVP라고 함)을 혼합한 재료가 중공 형상의 분리막으로 사용되고 있다. 이 막은 미처리의 셀룰로오스막 등으로 보고된 혈액과의 접촉에 의한 보체 활성화나, 음성 하전을 갖는 폴리아크릴니트릴막을 사용한 투석시의 특수한 조건하에 발생하는 브라디키닌 생성에 의한 과민증과 같은 인체에 부적합한 생리 활성 작용을 야기시키지 않는 것으로 되어 있다.
- <10> 이 PVP 혼합 폴리술폰막은 그의 습식 성형 공정에 있어서, 방향족 폴리술폰계 중합체와 수용성인 PVP와의 혼합 도핑액을 2중 방사구의 외부통으로부터 토출하여, 동시에 내부통으로부터 토출된 수계 응고제와 접촉시킴으로써 상분리시키고, 상분리 후 형성되는 PVP를 다량으로 포함하는 상을 계의 외부로 제거함으로써 제조되고 있다.
- <11> 이 방법에서는 혈액과 접하는 막 표면의 평균 공경은 수계 응고제의 조성을 변화함으로써 제어하는 것이 가능하지만, PVP의 분자량 분포나 도핑액내 중합체의 농도 변화, 또는 도핑액에 걸리는 토출에 따른 전단력 등에 따라서 얻어지는 분리막의 표면 공경의 분포폭이 확대되는 경향이 있다. 그 때문에 저분자량 혈장 단백질을 높은 분율로 제거하려고 하면 인체에서 유용한 혈장 단백질인 알부민도 필요 이상 제거되어 버리는 문제가 있었다.
- <12> 또한, PVP의 일부는 얻어지는 분리막내에 잔류하기 때문에 혈액 처리시 그의 용출을 막기 위해 막 제조 공정에 있어서 대량의 용제를 사용한 장시간의 세정이 필요하다는 등, 생성성, 및 대량의 폐액 처리 등의 면에서 제조 상 큰 문제가 되고 있다.
- <13> 이들 결점의 개량법 중 하나로서 신사구체 기저막을 모방하고, 막표면에 음성 하전기를 도입하여, 등전점이 다른 혈장 단백질을 분리하는 방법이 연구 개발되었다. 문헌[오카야마 의학지, 105권, 317페이지(1993)]에는 에틸렌비닐 알코올을 포함하는 투석용 막의 표면에 술폰산기를 부가한 음성 하전 막을 사용하여 분자량이 14,300 내지 66,000이고 등전점이 다른 3종의 혈장 단백질을 분리하려는 시도가 기재되어 있다. 이 논문에는 막 중의 음성 하전량을 늘림으로써 등전점이 다른 혈장 단백질의 체 계수가 변화하고, 음성 하전에 의한 투과 선택성이 향상되는 것이 기재되어 있다.
- <14> 또한, 일본 특허 공개 (평)5-131125호 공보에는 술폰화 방향족 폴리술폰계 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체를 혼합하여 얻어지는 혈액 투석용 막이 β2 MG에 대한 높은 체 계수와 동시에 알부민에 대한 낮은 체 계수를 나타내는 것이 보고되어 있다. 이와 같이, 음성 하전기를 혈액 접촉면에 갖는 한외여과막이 혈장 단백질의 높은 선택 투과성을 갖는 것은 알려져 있다.
- <15> 그러나, 음성 하전기와 혈액과의 접촉은 생리학적으로 잘 알려진 바와 같이 혈중 내인계 응고 인자 중의 하나인 제12인자(XII)를 활성화하여, 그 결과 발생하는 분절 XIIa가 고분자 키니노겐의 존재하에 제11인자(XI)를 활성화한다 (예를 들면, [E. Cenni, et. al, "Biomaterials and Bioengineering Handbook "Chap. 8, pp 205, D. L. Wise ed., Mercel Dekker, N.Y., (2000)]나 [Kidney Int 1999 Mar; 55(3) 11097-103]을 참조할 수 있음). 이 활성화가 혈액의 응고 내인계의 캐스케이드를 활성화하는 계기가 된다. 또한, 인자 XIIa는 프리칼리크레인을 칼리크레인으로 전환하고, 이 칼리크레인은 고분자 키니노겐에 작용하여 브라디키닌(이하, BKN이라고 함)을 생성한다. 이 생성된 BKN은 혈액 투석 치료에 있어서 화끈함, 손가락, 입술 등의 지각 마비 등의 소위 과민증 양상의 반응을 야기한다. 따라서, 혈액 투석에 있어서는 음성 하전기와 혈액이 직접 접촉하는 것은 피해야만 한다.
- <16> 또한, 일본 특허 공개 (평)08-505311호 공보에는 술폰화되어 있지 않은 폴리술폰계 중합체에 술폰화 방향족 폴리술폰계 중합체를 혼합한 막에 있어서, 술폰화 폴리술폰계 중합체의 술폰화도와 혼합물 중의 술폰화 폴리술폰계 중합체의 함량의 곱을 100 이하로 함으로써 브라디키닌의 생성량을 억제하는 방법이 개시되어 있다. 그러나, 술폰산 잔기의 총량을 감소시키는 이 방법에서는 단백질의 선택 투과성을 저하시키는 것이 되어 분획 성능의 저하는 피할 수 없다. 또한, 이 공보에 개시되어 있는 브라디키닌의 생성량의 억제는 술폰화 폴리술폰계 중합체의 혼합 함량이 높은 경우의 생성량과 대비하여 억제되는 것으로, 이 공보의 브라디키닌의 생성량이 생체에 대해 영향이 없는, 즉 인공 신장용으로 안전할 지의 여부는 불분명하다.

<17> 또한, 일본 특허 공개 (평)11-313886호 공보에는 음성 전하를 띤 폴리아크릴로니트릴을 베이스로 하는 투과용 반투막에 이 반투막과 접촉하는 혈액 또는 혈장을 접촉할 때의 활성화를 방지하기 위해 중성 또는 양 이온 중합체를 이용하는 방법이 개시되어 있다. 이 방법에 의하면, 중성 또는 양 이온 중합체에 의해 막 전체의 구멍 표면에 있는 음성 전하가 피복되기 때문에 브라디키닌의 생성은 처리 전과 비교하여 감소하는 것이 기대되지만, 폴리아크릴로니트릴을 베이스로 하는 투석용 반투과막은 음성 하전이 작기 때문에 분획 성능의 관점에서 충분하지 않았다.

<18> 이와 같이, 종래의 어느 방법에서도 음성 하전기와 혈액이 직접 접촉함으로써 발생하는 생체계에 대한 부작용을 억제하면서, 충분한 분획 성능을 갖는 분리막을 제공할 수 없었다.

발명의 상세한 설명

<19> 본 발명의 목적은 특히 혈장 단백질의 선택 분리성(분획성)이 우수하고, 또한 내인응고계, 보체계, 키닌계의 활성이 거의 없고 생체 적합성이 매우 우수한 혈액 투석, 혈장 분리 등에 사용 가능한 비대칭 다공질막을 제공하는 것이다. 특히, 본 발명의 목적은 분자량이 약 67,000인 인간 혈청 알부민과 AGE로 대표되는 분자량이 3 내지 4만인 단백질을 높은 정밀도로 선택 분리할 수 있는 합성 중합체를 베이스로 한 비대칭 다공질막을 제공하는 것이다.

<20> 또한, 본 발명의 제2 목적은 상기한 생체 적합성과 선택 분리성을 겸비한 비대칭 다공질막의 제조 방법을 제공하는 것이다.

<21> 상기한 문제점을 감안하여, 본 발명자들은 합성 중합체로 주로 구성되는 비대칭 구조의 다공질막에 대해서 예의 검토를 하였다. 그 결과, 단면 구조에 있어서 피처리액 부하측에는 적어도 최외측 표면에 실질적으로 하전을 갖지 않는 치밀층이 존재하고, 이 최외측 표면 이외의 막의 적어도 일부에는 음성 하전이 존재함으로써 상기 문제를 해결할 수 있는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

<22> 본 발명에 있어서는 적어도 최외측 표면에 실질적으로 하전을 갖지 않는 치밀층이 크기 배리어(분자 크기에 기초한 체 기능)로서 기능하고, 최외측 표면 이외의 막 부분이 하전 배리어(하전에 의한 반발에 기초한 체 기능)로서 기능한다.

<23> 즉, 본 발명은

<24> (1) 합성 중합체로 주로 구성되는 비대칭 다공질막으로서,

<25> 그의 단면 구조가 피처리액 부하측에는 적어도 최외측 표면에 실질적으로 하전을 갖지 않는 치밀층이 존재하고, 이 최외측 표면 이외의 막의 적어도 일부에는 음성 하전이 존재하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막,

<26> (2) 상기 (1)에 있어서, 치밀층 전체가 실질적으로 하전을 갖지 않는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막,

<27> (3) 상기 (2)에 있어서, 음성 하전이 치밀층 바로 아래에 고밀도로 존재하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막,

<28> (4) 상기 (2)에 있어서, 음성 하전이 치밀층을 제외한 전체에 존재하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막,

<29> (5) 상기 (1) 내지 (4) 중 어느 한 항에 있어서, 음성 하전이 다공질막을 구성하는 합성 중합체와는 상이한 고분자 하전 물질로부터 유래하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막,

<30> (6) 상기 (1) 내지 (4) 중 어느 한 항에 있어서, 음성 하전이 다공질막의 치밀층을 제외한 부분을 주로 구성하는 합성 중합체로부터 유래하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막,

<31> (7) 상기 (1)에 있어서, 치밀층의 최외측 표면만이 실질적으로 하전을 갖지 않는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막,

<32> (8) 상기 (7)에 있어서, 음성 하전이 최외측 표면층 바로 아래에 고밀도로 존재하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막,

<33> (9) 상기 (7)에 있어서, 음성 하전이 치밀층의 최외측 표면층을 제외한 전체에 존재하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막,

<34> (10) 상기 (7) 내지 (9) 중 어느 한 항에 있어서, 음성 하전이 다공질막을 구성하는 합성 중합체와는 상이한 고

분자 하전 물질로부터 유래하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막,

- <35> (11) 상기 (7) 내지 (9) 중 어느 한 항에 있어서, 음성 하전이 다공질막의 치밀층의 최외측 표면을 제외한 부분을 주로 구성하는 합성 중합체로부터 유래하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막,
- <36> (12) 상기 (6) 또는 (11)에 있어서, 음성 하전을 갖는 합성 중합체가 이 중합체로부터 얻어지는 기재 막의 제타 전위를 측정했을 때에, pH=7.4에서 -2 mV 이하의 제타 전위를 나타내는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막,
- <37> (13) 상기 (12)에 있어서, 음성 하전을 갖는 합성 중합체가 술폰화 폴리술폰계 중합체 및 지방족 폴리술폰계 중합체로부터 선택되는 1종 이상을 함유하여 이루어지는 폴리술폰계 중합체인 비대칭 다공질막,
- <38> (14) 상기 (13)에 있어서, 술폰화 폴리술폰계 중합체가 술폰화 방향족 폴리술폰계 중합체, 술폰화 지방족 폴리술폰계 중합체 및 친수성 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체와의 공중합체의 술폰화체로부터 선택되는 1종 이상인 비대칭 다공질막,
- <39> (15) 상기 (1) 내지 (14) 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 하전을 갖지 않는 층이 비하전 친수성 소재를 포함하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막,
- <40> (16) 상기 (15)에 있어서, 비하전 친수성 소재가 친수성 중합체, 친수성 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체와의 혼합물, 친수성 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체와의 공중합체로부터 선택되는 1종 이상인 비대칭 다공질막,
- <41> (17) 상기 (16)에 있어서, 친수성 중합체가 직쇄 또는 분지 알킬렌옥시계 중합체, 또는 폴리비닐피롤리돈인 비대칭 다공질막,
- <42> (18) 상기 (1) 내지 (17) 중 어느 한 항에 있어서, 막이 피처리액 중에 존재하는 복수의 용질 및(또는) 분산질을 여과 및(또는) 확산에 의해 분리하기 위한 막인 비대칭 다공질막,
- <43> (19) 상기 (18)에 있어서, 막이 혈액 투석 및(또는) 혈액 여과막인 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막,
- <44> (20) 실질적으로 하전을 갖지 않는 합성 중합체로 주로 구성되어 용액 부하층에 치밀층을 갖는 비대칭 구조의 다공질 기재 막에, 치밀층에 의해 저지될 수 있는 고분자 음성 하전 물질의 용액을 치밀층과 반대측에서 여과 또는 확산시킴으로써, 고분자 음성 하전 물질의 투과를 치밀층에서 저지하여 치밀층을 제외한 부분에 음성 하전을 도입하여, 음성 하전 물질을 치밀층을 제외한 부분에 고정하는 것을 특징으로 하는 상기 (1) 내지 (5) 중 어느 한 항에 기재된 비대칭 다공질막의 제조 방법,
- <45> (21) 상기 (20)에 있어서, 고분자 음성 하전 물질을 치밀층 바로 아래에서 저지하고, 치밀층 바로 아래에 음성 하전을 고밀도로 도입하는 것을 특징으로 하는 비대칭 다공질막의 제조 방법,
- <46> (22) 음성 하전을 갖는 합성 중합체를 주성분으로 하는 중합체 용액으로부터 다공질의 기재 막을 형성한 후, 이 기재 막의 표면에 실질적으로 하전을 갖지 않는 합성 중합체 용액을 접촉시키고, 계속해서 응고시켜 실질적으로 하전을 갖지 않는 층을 형성하는 상기 (1), (2), (4) 및 (6) 내지 (19) 중 어느 한 항에 기재된 비대칭 다공질막의 제조 방법,
- <47> (23) 2중 원통 방사구의 외부통으로부터 음성 하전을 갖는 합성 중합체를 주성분으로 하는 중합체 용액을 토출하고, 상기 방사구의 내부통으로부터 상기 합성 중합체에 대해 응고 작용을 갖는 실질적으로 하전을 갖지 않는 합성 중합체 용액을 토출시키는 상기 (1) 내지 (19) 중 어느 한 항에 기재된 비대칭 다공질막의 제조 방법, 및
- <48> (24) 3중 원통 방사구를 사용하여, 이 3중 원통 방사구의 외부통으로부터 음성 하전을 갖는 합성 중합체를 주성분으로 하는 중합체 용액을 토출하고, 중간통으로부터 실질적으로 하전을 갖지 않는 합성 중합체 용액을 토출하며, 내부통으로부터는 상기 음성 하전을 갖는 합성 중합체 및 실질적으로 하전을 갖지 않는 합성 중합체에 대해 응고 작용을 갖는 용제를 토출시키는 상기 (1) 내지 (19) 중 어느 한 항에 기재된 비대칭 다공질막의 제조 방법에 관한 것이다.

산업상 이용 가능성

<259> 본 발명의 비대칭 다공질막은 다분산 용액계로부터 특정한 용질 및(또는) 분산질을 분리하는 막으로서, 크기 배리어와 음성 하전의 하전 배리어를 겸비한 2중 배리어 구조를 갖는 막이다. 더구나, 음성 하전은 막 내부에 있

어서, 치밀층의 적어도 최외측 표면은 실질적으로 하전을 갖지 않는 구조로 되어 있다.

<260> 그 결과, 본 발명의 비대칭 다공질막은 이중 배리어 구조에 의해서 다용질 분산 용액계에서의 용질 및(또는) 분산질간의 분리 성능이 비약적으로 향상되어 있고, 또한 피처리 부하액이 하전과 직접적으로 생물 또는 화학 반응을 일으키는 것을 방지할 수 있다.

<261> 본 발명의 비대칭 다공질막은 피처리액이 혈액인 경우에 특히 바람직하게 사용되고, 혈액 응고, 보체 활성화, 브라디키닌 생성 등, 생체에 바람직하지 않은 생체 반응을 야기하지 않고 혈장 알부민의 누설을 최소한으로 하여 유전분증의 원인이 되는 저분자량 혈장 단백질이나 후기 당화 단백질 등을 바람직하게 분리 제거할 수 있다.

도면의 간단한 설명

<49> 도 1은 본 발명의 비대칭 다공질막의 하나의 양태를 나타내는 단면 모식도이다.

<50> 도 2는 본 발명의 비대칭 다공질막의 치밀층 바로 아래에 음성 하전을 도입하는 방법의 일례를 나타내는 모식도이다.

<51> 도 3은 각종 막에 있어서 α1-미크로글로불린의 체 계수 및 알부민의 체 계수를 나타내는 그래프이다.

<52> <발명의 실시의 최선의 형태>

<53> 본 발명에 있어서 비대칭 다공질막을 주로 구성하는 합성 중합체라 함은 분리용 막으로서 통상적으로 사용되는 합성 중합체이면 특별히 한정하지 않지만, 혈액의 처리에 바람직하게 사용되는 합성 중합체가 좋다. 구체적으로는, 폴리아크릴로니트릴계 중합체, 폴리메틸메타크릴레이트계 중합체, 폴리아미드계 중합체, 폴리술폰계 중합체, 에틸렌비닐 알코올 공중합체 중 어느 하나로부터 선택되는 것이 바람직하다. 그 중에서도, 수지 강도, 내열균성이 우수하고, 막 제조시의 공경이나 구조의 조절성도 우수하다는 이유로 폴리술폰계 중합체가 가장 바람직하다.

<54> 본 발명에 있어서, "...계 중합체"라 함은 이 중합체를 주성분으로 하는 합성 중합체인 것이다. 예를 들면, 본 발명에 있어서 폴리아크릴로니트릴계 중합체라고 할 때에는 폴리아크릴로니트릴을 주성분으로 하는 합성 중합체의 의미이다.

<55> 이들 합성 중합체는 예를 들면 음이온성기 등의 임의의 관능기를 갖는 단량체를 주요 성분 이외에 포함할 수도 있다. 또한 중합체의 일부가 화학적으로 수식되고, 음이온성기 등의 관능기가 도입된 것을 포함할 수도 있다.

<56> 또한, 이러한 합성 중합체는 막을 구성하는 주요 성분이기 때문에, 예를 들면 친수화 등을 목적으로 친수성 중합체를 병용하거나, 공경 형성제 등을 병용할 수 있다.

<57> 본 발명에 있어서, 막에 부하하는 액체라 함은 복수의 용질 및(또는) 분산질을 포함한 액체이다. 그 대표예는 저분자로부터 고분자의 여러가지 용질을 성분으로서 포함하고, 동시에 혈구세포를 분산 성분으로서 포함하는 혈액이다. 혈액은 전혈만이 아니라, 혈장이나 적혈구 등의 성분이 분리된 혈액도 포함한다. 따라서, 본 발명의 비대칭 다공질막은 혈액 투석, 혈액 여과, 혈장 분리 등에 사용 가능한 막이 대표예가 된다.

<58> 본 발명의 합성 중합체로 주로 구성되는 비대칭 구조의 다공질막은 그 단면 구조에 있어서, 피처리액 부하측에 치밀층을 갖고, 또한 내부는 이 치밀층보다도 공경이 크고, 피처리액 부하측과 반대 방향으로 향할수록 평균 공경이 증대하는 다공성 구조를 갖는 지지층으로부터 형성되는 비대칭 구조 다공질막이 바람직하다. 이러한 구조라면 평막이거나 증공사막일 수도 있고, 막의 형상은 특별히 한정되지 않는다.

<59> 이 치밀층의 두께가 얇은 경우는, 혈액 중의 유용한 단백질인 알부민이 투과되기 쉽고, 한편 치밀층을 두껍게 하면 투과 저항이 커져 전체 여과량이 감소하기 때문에 치밀층의 두께는 1 내지 20 μm 정도가 바람직하고, 보다 바람직하게는 2 내지 10 μm이다. 이 치밀층의 평균 공경은 투석 유전분증의 원인이 되는 저분자량 혈장 단백질이나 AGE 등의 투과성을 올리고, 혈장 알부민의 누설을 적게 할 수 있는 평균 공경으로 설정하는 것이 중요하다. 또한, 응고제 제12인자, 고분자 키니노젠, 프리칼리크레인, 음성 하전을 갖는 지지층과 접촉시키지 않는 평균 공경으로 설정하는 것이 더욱 중요하다. 따라서, 이 치밀층의 분획 분자량은 10 내지 100 kD 정도가 바람직하고, 보다 바람직하게는 30 내지 100 kD이다. 또한, 여기에서 의미하는 분획 분자량이라 함은 저지율이 90 %가 되는 텍스트란 분자의 평균 분자량으로 정의한다.

<60> 상기의 치밀층은 적어도 최외측 표면이 실질적으로 하전을 갖지 않는 것이 필요하다. 이 치밀층은 치밀층 전체

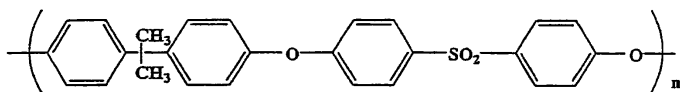
에 걸쳐 하전을 갖지 않는 것일 수도 있고, 치밀층의 최외측 표면만이 하전을 갖지 않는 것일 수도 있다. 여기에서 실질적으로 하전을 갖지 않는다는 것은 실시예에 기재된 ξ 전위 측정 방법에 있어서 pH=7.4에서의 ξ 전위가 -2 mV보다도 높고, +30 mV 이하의 하전을 갖는 것이다. 또한, 본 발명에서 의미하는 최외측 표면이라 함은 치밀층과 같이 막의 단면 사진 등에 의해서 눈으로 확인할 수 있는 것이 아니라, X선 광전자 분광법 등의 표면 해석 수단에 의해 해석할 수 있는 정도의 박층의 것이다.

- <61> 본 발명의 비대칭 다공질막은, 크기 배리어인 치밀층에 추가하여, 최외측 표면 이외의 막의 적어도 일부에 하전 배리어로서 기능하는 음성 하전이 존재하는 것이 필요하다.
- <62> 음성 하전의 분포에 대해서는 치밀층이 전체에 걸쳐 하전을 갖지 않는 경우에는 치밀층을 제외한 막 중 어느 부분 또는 전체에 걸쳐 음성 하전이 존재할 수도 있지만 적어도 그 일부가 하전 배리어로서 기능할 필요가 있다. 본 발명의 비대칭 다공질막은 피처리액 부하측에 대하여 반대측의 평균 공경이 큰 비대칭막이기 때문에, 평균 공경이 치밀층에 가까운 측에 적어도 음성 하전이 존재하면, 그 부분이 주로 하전 배리어로서 효과적으로 기능하는 것이 기대된다. 음성 하전이 치밀층의 바로 아래에 고밀도로 존재하면 하전 배리어로서 더욱 바람직하다. 또한, 혈액 투석에 있어서는, 내독소 등의 음성 하전을 갖는 생리 활성 물질의 역유입을 저지하는 의미에서 음성 하전은 치밀층을 제외한 막 전체에 걸쳐 존재하는 것이 바람직하다.
- <63> 한편, 치밀층의 최외측 표면만이 하전을 갖지 않는 경우는, 최외측 표면을 제외한 치밀층 전체 또는 최외측 표면을 제외한 막 전체에 걸쳐 음성 하전이 존재할 수도 있지만, 적어도 그 일부가 하전 배리어로서 기능하는 것이 필요하다. 치밀층의 최외측 표면을 제외한 부분에 적어도 음성 하전이 존재하면 그 부분이 주로 하전 배리어로서 효과적으로 기능하는 것이 기대된다. 또한, 혈액 투석에 있어서는 내독소 등의 음성 하전을 갖는 생리 활성 물질의 역유입을 저지하는 의미에서 음성 하전은 치밀층의 최외측 표면을 제외한 막 전체에 걸쳐 존재하는 것이 바람직하다.
- <64> 도 1에는 본 발명의 비대칭 다공질막의 한 양태를 나타내었다. 도 1에 나타낸 바와 같이 피처리액 투과 방향의 단면에 있어서, 피처리액과 접촉하는 측에 세공 크기가 가장 작은 치밀층(a)를 설치한다. 치밀층(a)는 투과 저항이 되기 때문에 수 μm 이하의 두께인 것이 바람직하다. 치밀층 바로 아래의 막의 투과측에 음성 하전을 갖는 층(b)을 설치한다. 하전층(b)의 세공 반경은 치밀층(a) 보다 크다. 하전층의 두께에 제약은 없지만, 대략 1 μm 이상이면 충분하다. 이 양태에서는 치밀층(a) 전체가 실질적으로 하전을 갖지 않는다.
- <65> 적어도 일부가 하전 배리어로서 기능하는 음성 하전은 원래 하전을 갖지 않는 막의 경우는 나중에 막에 부여되는 하전 물질로부터 유래하며, 막이 원래 음성 하전을 갖고 있는 경우는 막 그 자체로부터 유래한다.
- <66> 음성 하전이 나중에 막에 부여되는 하전 물질로부터 유래하는 경우는 실질적으로 하전을 갖지 않는 비대칭 다공질막을 기제로 하고, 이에 대하여 음성 하전을 갖는 중합체를 치밀층의 반대면측에서 막 내부에 부여하여 고정 화시킨 막이 사용된다. 이와 같이, 실질적으로 하전을 갖지 않는 기제 막에 부여된 음성 하전은 적어도 그 일부가 막 중의 목적하는 부분에서 하전 배리어로서 기능한다.
- <67> 음성 하전이 기제 막이 원래 갖고 있는 하전으로부터 유래하는 경우는 음성 하전을 갖는 막을 기제 막으로 하고, 이 표면에 실질적으로 하전을 갖지 않는 최외측 표면이 적어도 형성되어 있을 수 있다. 이러한 예로는 음성 하전을 갖는 비대칭 다공질막의 치밀층 표면에 별도로, 실질적으로 하전을 갖지 않는 합성 중합체를 도포한 막이나, 음성 하전을 갖는 다공질막 표면에 별도로, 실질적으로 하전을 갖지 않는 합성 중합체를 응고시켜 치밀층을 형성시킨 복합막을 들 수 있다. 또한, 다중 슬릿유형의 방사구를 사용하여 음성 하전을 갖는 다공질의 기제 부분과, 적어도 최외측 표면이 실질적으로 하전을 갖지 않는 치밀층을 막 제조시에 동시에 일체화한 것일 수도 있다. 또한, 복수의 슬릿으로부터 토출되는 합성 중합체의 조성을 변환하면 기제 막의 일부에 음성 하전이 부여된 막을 얻을 수 있기 때문에, 이들을 적절하게 선택할 수 있다. 이와 같이, 기제 막이 음성 하전을 갖는 다공질막인 경우는 막이 원래부터 갖고 있는 음성 하전이 적어도 그 일부가 막 중의 목적하는 부분에서 하전 배리어로서 기능한다.
- <68> 본 발명에서 의미하는 음성 하전을 갖는 기제 막이라 함은 상기 11쪽의 20행 내지 12쪽의 9행에서 설명한 합성 중합체 중 어느 것으로부터 주로 구성되는 것일 수 있지만, pH=7.4에서 ξ 전위가 -2 mV 이하를 나타내는 비대칭 다공질막이고, 바람직하게는 -4 mV 이하, -50 mV 이상을 나타내는 비대칭 다공질막이다. 이 제타 전위의 범위를 만족하면 중합체의 종류나 조성을 막론하고, 적절하게 제조된 막을 사용할 수도 있고, 시판되는 비대칭 다공질의 합성막을 이용할 수도 있다.
- <69> 또한, 상기한 음성 하전을 갖는 합성 중합체라 함은 이 중합체에서 얻어지는 기제 막이 상기한 제타 전위를 나

타내는 것이다.

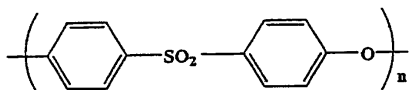
- <70> 한편, 본 발명에서 의미하는 실질적으로 하전을 갖지 않는 기재 막이라 함은 상기 11쪽의 20행 내지 12쪽의 9행에서 설명된 합성 중합체 중 어느 것으로부터 주로 구성되는 것일 수 있지만, pH=7.4에서 ζ 전위가 -2 mV를 초과하는 비대칭 다공질막이고, 바람직하게는 -2 mV보다도 높고, +30 mV 이하를 나타내는 비대칭 다공질막이다. 이 제타 전위의 범위를 만족하면 중합체의 종류나 조성을 막론하고, 적절하게 제조된 막을 사용할 수도 있고, 시판되는 비대칭 다공질의 합성막을 이용할 수도 있다.
- <71> 또한, 상기한 실질적으로 하전을 갖지 않는 합성 중합체라 함은 이 중합체로부터 얻어지는 기재 막이 상기한 제타 전위를 나타내는 것이다.
- <72> 이러한 음성 하전을 갖는 비대칭 다공질막을 사용하면 하전을 갖지 않는 최외측 표면 이외의 부분에서 음성 하전이 하전 배리어로서 기능하여, 인간 혈청 알부민을 정전기적으로 반발시킴으로써 혈장 알부민의 투과성을 억제하고, 혈장 알부민의 누설을 적게 할 수 있다.
- <73> 또한, 본 발명에 있어서 합성 중합체로 주로 구성된다는 것은 비대칭 다공질막의 구성 성분의 50 % 이상이 어떤 특정한 중합체인 것을 의미한다. 예를 들면, 폴리술폰계 중합체의 경우, 비대칭 다공질막의 구성 성분의 50 중량% 이상, 바람직하게는 60 중량% 이상이 폴리술폰계 중합체인 것을 의미한다.
- <74> 이하, 음성 하전이 기재 막이 원래부터 갖고 있는 하전으로부터 유래하는 경우로서, 합성 중합체로서 폴리술폰계 중합체를 사용하는 예에 대해서 더욱 상세하게 설명하지만, 본 발명은 이것으로 한정되는 것이 아니다.
- <75> 본 발명에 있어서, 폴리술폰계 중합체라 함은 술폰 결합을 갖는 중합체의 총칭이고, 술폰화되어 있는 중합체도, 술폰화되어 있지 않은 중합체도 포함한다. 또한, 친수성 중합체와의 공중합체도 포함한다. 여기에서, 친수성 중합체라 함은 폴리에틸렌옥시드로 대표되는 직쇄 또는 분지 알킬렌옥시드계 중합체, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜 등을 들 수 있다.
- <76> 폴리술폰계 중합체는 방향족 폴리술폰계 중합체와 지방족 폴리술폰계 중합체로 대별되지만, 본 발명에 있어서 "방향족 폴리술폰계 중합체"라 함은 술폰화 방향족 폴리술폰계 중합체와 술폰화되어 있지 않은 방향족 폴리술폰계 중합체를 구별하기 위해 사용하고 있는 것으로, 술폰화되어 있지 않은 방향족 폴리술폰계 중합체를 의미한다. 또한, 본 발명에 있어서, "지방족 폴리술폰계 중합체"라 함은 마찬가지로 술폰화 지방족 폴리술폰계 중합체와 술폰화되어 있지 않은 지방족 폴리술폰계 중합체를 구별하는 것으로, 술폰화되어 있지 않은 지방족 폴리술폰계 중합체를 의미한다.
- <77> 본 발명에서 사용되는 방향족 폴리술폰계 중합체의 구체예로는 반복 단위가 하기 화학식 1, 2, 3, 4 또는 5로 표시되는 방향족 폴리술폰계 중합체를 들 수 있지만, 공업적으로 입수하기 쉬운 반복 단위가 화학식 1, 2 또는 3으로 표시되는 방향족 폴리술폰계 중합체가 바람직하다.

화학식 1



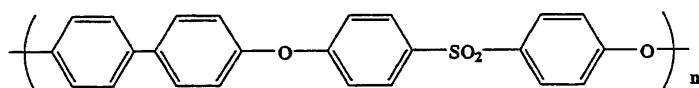
<78>

화학식 2



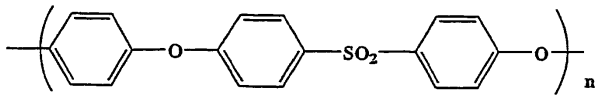
<79>

화학식 3



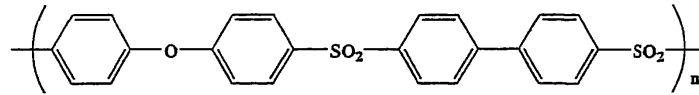
<80>

화학식 4



<81>

화학식 5

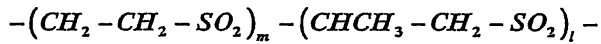


<82>

<83> 식 중, n으로 나타내는 중합도에 대해서는 특별히 한정되는 것은 아니지만, 중합체의 중량 평균 분자량으로서 1000 내지 100만이 바람직하고, 보다 바람직하게는 5000 내지 10만이다.

<84> 또한, 본 발명에서 사용되는 지방족 폴리술폰계 중합체의 구체예로는 반복 단위가 하기 화학식 6으로 표시되는 지방족 폴리술폰계 중합체를 들 수 있다.

화학식 6



<85>

<86> 식 중, m, l로 나타내는 중합도에 대해서는 특별히 한정되는 것은 아니지만, 이 중합체의 분자량은 중량 평균 분자량으로 6000 내지 600000가 바람직하고, 보다 바람직하게는 10000 내지 200000이다.

<87> 본 발명에서는 폴리술폰계 중합체는 친수성 중합체와의 공중합체로서 사용할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 술폰화되어 있지 않은 폴리술폰계 중합체와 친수성 중합체와의 공중합체로는 친수성 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체와의 공중합체, 구체적으로는 폴리에틸렌옥시드로 대표되는 직쇄 또는 분지 알킬렌옥시드계 중합체, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜 등과 상기 방향족 폴리술폰계 중합체와의 블록 또는 그래프트 공중합체를 들 수 있고, 그 중에서도 폴리에틸렌옥시드로 대표되는 직쇄 또는 분지 알킬렌옥시드계 중합체와 상기 방향족 폴리술폰계 중합체와의 블록 또는 그래프트 공중합체가 바람직하다.

<88> 본 발명에서 사용되는 술폰화되어 있지 않은 폴리술폰계 중합체와 친수성 중합체와의 공중합체는 상기 친수성 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체의 블록 또는 그래프트 공중합체뿐만 아니라, 이들 친수성 중합체의 반복 단위와 방향족 폴리술폰계 중합체의 반복 단위와의 랜덤 공중합체도 사용할 수 있지만, 상기 친수성 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체의 블록 또는 그래프트 공중합체가 바람직하다.

<89> 본 발명에 있어서, 폴리술폰계 중합체는 술폰화 폴리술폰계 중합체 및 지방족 폴리술폰계 중합체로부터 선택된 1종 이상을 함유하는 것이 바람직하다.

<90> 이 술폰화 폴리술폰계 중합체로는 술폰 결합을 가지며, 또한 술폰화되어 있는 중합체의 총칭으로 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예를 들면 술폰화 방향족 폴리술폰계 중합체, 술폰화 지방족 폴리술폰계 중합체 및 이들 각각과 친수성 중합체와의 공중합체가 사용된다.

<91> 이들 술폰화 방향족 폴리술폰계 중합체, 술폰화 지방족 폴리술폰계 중합체의 구체예로는 상기 폴리술폰계 중합체에서 나타난 구체예의 술폰화체를 들 수 있고, 바람직하게 사용된다.

<92> 친수성 중합체와의 공중합체로는 친수성 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체의 술폰화체와의 공중합체, 예를 들면, 폴리에틸렌옥시드로 대표되는 직쇄 또는 분지 알킬렌옥시드계 중합체, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜 등과 상기 방향족 폴리술폰계 중합체의 술폰화체와의 블록 또는 그래프트 공중합체를 들 수 있고, 그 중에서도 폴리에틸렌옥시드로 대표되는 직쇄 또는 분지 알킬렌옥시드계 중합체와 상기 방향족 폴리술폰계 중합체의 술폰화체와의 블록 또는 그래프트 공중합체가 바람직하게 사용된다.

<93> 방향족 폴리술폰계 중합체 및 지방족 폴리술폰계 중합체의 술폰화의 방법으로는 공지된 방법을 사용하여 실시할 수 있고, 일례를 방향족 폴리술폰계 중합체의 경우로 나타내면 방향족 폴리술폰계 중합체를 염화메틸렌에 용해시킨 중합체 용액과 클로로술폰산을 염화메틸렌에 용해한 용액을 반응 용기 중에서 교반하면서 혼합하고, 생성

된 중합체를 이소프로판올로 침전, 세정 후 건조하여 분말상의 중합체로서 얻을 수 있다. 단, 술폰화의 방법에 대해서는 이것으로 한정되는 것은 아니다.

<94> 또한, 친수성 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체의 술폰화체와의 공중합체의 합성 방법으로는

<95> (a) 방향족 폴리술폰계 중합체와 친수성 중합체를 포함하는 공중합체를 술폰화하는 방법,

<96> (b) 방향족 폴리술폰계 중합체를 술폰화한 후, 친수성 중합체와 공중합하는 방법,

<97> (c) 방향족 폴리술폰계 중합체의 원료 단량체를 술폰화한 후, 술폰화 방향족 폴리술폰계 중합체를 합성하고, 추가로 친수성 중합체와 공중합하는 방법이 있지만, 이들 어느 하나의 합성 방법일 수도 있고, 특별히 한정되지 않는다.

<98> 술폰화하여 얻어지는 술폰화 폴리술폰계 중합체가 술폰화 방향족 폴리술폰계 중합체인 경우, 그 치환도가 1 이상인 경우는 술폰화에 의한 친수성이 강하고 수용성이 되는 경향이 있기 때문에 사용이 어렵다.

<99> 치환도 0.5 이상, 1 미만에서는 수팽윤성을 나타내기 때문에, 술폰화 방향족 폴리술폰계 중합체 단독으로 사용할 수 없고, 술폰화되어 있지 않은 폴리술폰계 중합체인 방향족 폴리술폰계 중합체와 혼합하여 사용한다. 이 경우, 도핑 용액 중의 방향족 폴리술폰계 중합체에 대한 술폰화 방향족 폴리술폰계 중합체의 혼합비(중량비)는 (술폰화 방향족 폴리술폰계 중합체)/(방향족 폴리술폰계 중합체)=0.02 내지 0.75가 바람직하고, 보다 바람직하게는, 0.05 내지 0.5이다.

<100> 치환도가 0.05 이상 0.5 미만이면 술폰화 방향족 폴리술폰계 중합체 단독으로 또는 방향족 폴리술폰계 중합체와 혼합하여 사용할 수 있다. 혼합하여 사용하는 경우, 도핑 용액 중의 방향족 폴리술폰계 중합체에 대한 술폰화 방향족 폴리술폰계 중합체와의 혼합비(중량비)는 (술폰화 폴리술폰계 중합체)/(방향족 폴리술폰계 중합체)=0.1 내지 1이 바람직하고, 보다 바람직하게는 0.1 내지 0.9이다. 치환도 및 혼합비를 변화시킴으로써 막 전체의 음성 하전량(술폰화 밀도)를 목적인 것으로 설정할 수 있고, 음성 하전에 의한 정전 반발력을 조정 가능하게 할 수 있다. 치환도가 0.05 미만이면 술폰화에 의한 음성 하전량이 지나치게 낮기 때문에 단독사용해도 충분한 분획 성능을 발현시키기가 어렵다.

<101> 한편, 치환도가 0.3 미만인 경우, 술폰화 방향족 폴리술폰계 중합체의 단독사용, 및 방향족 폴리술폰계 중합체와의 혼합 사용으로는 중합체의 친수성이 부족하기 때문에, 친수성 고분자 화합물과 병용함으로써 친수성을 상승시킬 필요가 있다. 병용할 수 있는 친수성 고분자 화합물로는 폴리에틸렌옥시드로 대표되는 직쇄 또는 분지 알킬렌옥시드계 중합체, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌옥시드 등의 친수성 중합체, 또는 이 친수성 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체와의 공중합체 등을 들 수 있다.

<102> 본 발명의 비대칭 다공질막에 있어서는, 친수 성능을 보다 향상시키기 위해서는 치환도에 상관없이 친수성 고분자 화합물을 병용하는 것이 바람직한 실시 양태이고, 친수성 고분자 화합물의 도핑 용액 중의 함유량은 바람직하게는 0.5 내지 20 중량%, 보다 바람직하게는 1 내지 10 중량%이다. 여기에서 말하는 치환도(술폰화도 또는 D.S)라 함은 폴리술폰 골격의 반복 단위당 존재하는 술폰산기의 수로 정의한다.

<103> 또한, 폴리술폰계 중합체 중에서 지방족 폴리술폰계 중합체에 대해서는 술폰화하지 않고 음성 하전이 강하고 예를 들면, 화학식 6으로 표시하는 반복 단위를 갖는 지방족 폴리술폰은 상술한 공지된 방법을 사용하여 추가로 술폰화를 실시할 수도 있지만, 술폰화를 실시하지 않더라도 술폰화 폴리술폰계 중합체 대신에 사용할 수 있다.

<104> 술폰화 지방족 폴리술폰계 중합체 및 지방족 폴리술폰계 중합체는 각각 단독으로 사용할 수 있지만, 방향족 폴리술폰계 중합체를 병용할 수도 있다. 병용하는 경우는 술폰화 지방족 폴리술폰계 중합체 및 지방족 폴리술폰계 중합체가 보유하는 음성 하전량에도 의하지만, 도핑 용액 중의 술폰화 지방족 폴리술폰계 중합체 또는 지방족 폴리술폰계 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체의 혼합비(중량비)는 (술폰화 지방족 폴리술폰계 중합체 또는 지방족 폴리술폰계 중합체)/(방향족 폴리술폰계 중합체)=0.1 내지 0.9가 바람직하고, 보다 바람직하게는 0.15 내지 0.8이다.

<105> 또한, 친수성 부여의 관점에서 친수성 고분자 화합물을 병용하는 것은 바람직한 실시 양태이고, 친수성 고분자 화합물의 도핑 용액 중의 함유량은 0.5 내지 20 중량%가 바람직하고, 보다 바람직하게는 1 내지 10 중량%이다.

<106> 또한, 본 발명에 있어서 음성 하전을 갖는 비대칭 다공질막의 구성 성분에는 술폰화 방향족 폴리술폰계 중합체,

술폰화 지방족 폴리술폰계 중합체, 지방족 폴리술폰계 중합체를 병용할 수도 있다.

- <107> 본 발명의 비대칭 다공질막에 있어서는, 그 용액 부하 측에 적어도 최외측 표면이 실질적으로 하전을 갖지 않는 치밀층이 존재하지만, 그 최외측 표면이 비하전 친수성 소재를 함유하는 것이 바람직하다. 즉, 치밀층 전체에 걸쳐 하전을 갖지 않는 경우는 치밀층이 이 비하전 친수성 소재로 구성되어 있을 수도 있고, 실질적으로 하전을 갖지 않는 치밀층의 최외측 표면에 이 소재가 포함되어 있을 수도 있다. 또한, 치밀층의 최외측 표면만이 하전을 갖지 않는 경우는 최외측 표면이 이 비하전 친수성 소재로 구성되어 있는 것이 바람직하다.
- <108> 본 발명에 있어서 비하전 친수성 소재라 함은 하전을 실질적으로 갖지 않는 친수성 소재를 의미한다. 또한, 하전을 실질적으로 갖지 않는다는 것은 실시예에 기재된 ξ 전위 측정 방법에 있어서, pH=7.4에서의 ξ 전위가 -2 mV보다도 높고, +30 mV 이하인 하전을 갖는 것이다.
- <109> 즉, 음성 하전을 갖고 있더라도 혈액과의 접촉에 의해 생성되는 브라디키닌(BKN)에 의해 야기되는, 혈액 투석 치료에 있어서 화끈함, 손가락, 입술 등의 지각 마비 등의 소위 과민증 양상의 문제가 발생하지 않는 정도, 즉 이 ξ 전위 측정 방법에 있어서 pH=7.4에서의 ξ 전위가 -2 mV보다도 높은 음성 하전이면 본 발명의 비하전 친수성 소재에 포함된다.
- <110> 이하, 합성 중합체로서 폴리술폰계 중합체를 사용하는 예에 있어서, 비하전친수성 소재를 상세하게 설명하지만, 본 발명은 이것으로 한정되는 것은 아니다.
- <111> 친수성 소재라 함은 수산기, 아크릴아미드기, 에테르기와 같은 수소 결합성관능기나, 카르복실기, 술폰산기, 제 4급 아민기와 같은 전리성 관능기를 통해 물 분자에 친화력을 나타내는 중합체나 천연 고분자 또는 그의 유도체 등을 함유하는 것을 의미하고, 예를 들면 전분, 펙틴, 젤라틴, 카제인, 텍스트란 등의 천연 고분자 및 올리고머, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스 와 같은 반합성 고분자 및 올리고머, 폴리에틸렌옥시드로 대표되는 분지 또는 직쇄의 폴리알킬렌옥시드, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐알코올, 폴리비닐메틸에테르, 폴리비닐피롤리돈, 폴리아크릴산나트륨, 폴리에틸렌아민, 폴리아크릴아미드, 이들 1종 이상과 방향족 폴리술폰계 중합체와의 혼합체, 및 이들 1종 이상과 방향족 폴리술폰계 중합체와의 공중합체 등을 들 수 있다.
- <112> 이들 중에서 직쇄 또는 분지 폴리알킬렌옥시드, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈 등의 친수성 중합체, 이 친수성 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체와의 혼합체, 이 친수성 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체와의 공중합체가 바람직하고, 보다 바람직하게는 직쇄 또는 분지 알킬렌옥시드계 중합체, 이 알킬렌옥시드계 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체와의 혼합체, 이 알킬렌옥시드계 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체와의 공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈과 방향족 폴리술폰계 중합체와의 혼합체, 및 폴리비닐피롤리돈과 방향족 폴리술폰계 중합체와의 공중합체이다. 특히 바람직하게는 폴리에틸렌옥시드, 폴리비닐피롤리돈, 이들 각각과 방향족 폴리술폰계 중합체와의 혼합체, 및 이들 각각과 방향족 폴리술폰계 중합체와의 공중합체이다.
- <113> 본 발명에서 비하전 친수성 소재로서 또는 폴리술폰계 중합체와의 공중합체로서 사용되는 폴리알킬렌옥시드는 직쇄상물 뿐만 아니라, 분지상물로도 이용할 수 있고, 특히 폴리알킬렌옥시드는 막 표면에 소위 산만층을 형성하기 때문에 매우 양호한 생체 적합성을 발현하고, 또한 고분자 키노제겐 등의 단백질과 기재 막과의 접촉을 대폭 억제할 수 있다. 예를 들면, 이 분지 알킬렌옥시드를 갖는 방향족 폴리술폰 공중합체의 제조법은 미국 특허 제 6172180호 명세서에 개시되어 있다.
- <114> 비하전 친수성 소재의 바람직한 예인 직쇄 또는 분지 알킬렌옥시드계 중합체, 이 알킬렌옥시드계 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체와의 혼합체, 이 알킬렌옥시드계 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체와의 공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈과 방향족 폴리술폰계 중합체와의 혼합체, 및 폴리비닐피롤리돈과 방향족 폴리술폰계 중합체와의 공중합체, 그 중에서도 폴리에틸렌옥시드, 폴리비닐피롤리돈, 이들 각각과 방향족 폴리술폰계 중합체와의 혼합체, 및 이들 각각과 방향족 폴리술폰계 중합체와의 공중합체는 혈액과의 접촉에 의한 혈소판, 내인응고계, 보체계, 키닌계의 활성도가 매우 낮고, 생체 적합성이 양호할 뿐만 아니라, 혈장 단백질의 부착도 적기 때문에 혈액 처리 중, 예를 들면 투석 중에 혈액 처리막으로서의 경시적인 투과성의 변화를 억제할 수 있는 특징도 갖는다.
- <115> 또한, 이들 비하전 친수성 소재는 기재 막인 다공질막을 구성하는 폴리술폰계 중합체의 양용제(良溶劑)에 용해될 뿐만 아니라, 이 양용제와 폴리술폰계 중합체의 비용제를 포함하는 혼합 용매에 광범위한 혼합 비율로 용해되기 때문에, 기재 막의 방사 및 막 제조시에 이 혼합 용매에 용해시키거나 또는 기재 막으로의 후 코팅 처리 등에 의해 쉽게 기재 막의 혈액 접촉면측에 이들 비하전 친수성 소재를 갖는 표면층을 형성할 수 있는 이점을

갖는다.

- <116> 본 발명에서 말하는 치밀층의 적어도 최외측 표면에 실질적으로 하전을 갖지 않는 층이 있는지의 여부는 기재 막을 구성하는 합성 중합체의 종류나 고분자 하전 물질의 종류에 따라서, X선 광전자 분광법 등의 표면 해석 수단에 의해 적절하게 선택하여 행할 수 있다. 예를 들면, 합성 중합체가 폴리술폰계 중합체이며, 치밀층의 적어도 최외측 표면이 실질적으로 하전을 갖지 않는 층으로서 비하전 친수성 소재를 함유하는 층을 갖는지의 여부에 대해서는 이하와 같이 행한다.
- <117> 광전자 분광법(X-ray photoelectron spectroscopy)(이하, XPS라고 함)에 의해 비하전 친수성 소재의 표면 농도 지수로서 황 원자에 대한 산소 원자의 비율([O]/[S]) 또는 황 원자에 대한 질소 원자의 비율([N]/[S])을 측정한다. 여기서 [O]/[S] 또는 [N]/[S]의 평가 구별은 사용하는 비하전 친수성 소재에 의해 결정되고, 예를 들면 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 중합체의 경우는 [N]/[S]의 값을 사용하는 반면, 폴리알킬렌옥시드를 포함하는 중합체의 경우에는 [O]/[S]의 값을 사용한다. 폴리비닐피롤리돈과 폴리알킬렌옥시드 양쪽을 포함하는 경우는 [O]/[S] 또는 [N]/[S]의 어느 한쪽을 사용한다.
- <118> 본 발명에 있어서, 비하전 친수성 소재를 함유하는 층을 갖는다는 것은 비하전 친수성 소재의 표면 농도 지수가 [O]/[S]의 경우는 [O]/[S]>6, 바람직하게는 [O]/[S]>7인 것을 의미하고, [N]/[S]의 경우는 [N]/[S]>1.5, 바람직하게는 [N]/[S]>2.0인 것을 의미한다. 또한, 폴리비닐피롤리돈과 폴리알킬렌옥시드 양쪽을 포함하는 경우는, [O]/[S] 또는 [N]/[S] 중 어느 한쪽의 값이 상기를 만족하면 좋다.
- <119> 다음으로 본 발명의 비대칭 다공질막의 제조 방법에 대해 설명하지만, 본 발명의 비대칭 다공질막의 제조 방법은 크게 나눠 7가지로 존재한다.
- <120> 즉,
- <121> ① 음성 하전을 갖는 다공질막을 기재 막으로 하여 이 표면에서 별도로, 실질적으로 하전을 갖지 않는 합성 중합체를 응고시켜 치밀층을 형성시키는 방법,
- <122> ② 실질적으로 하전을 갖지 않는 비대칭 다공질의 기재 막에 대하여, 막의 지지층측에서 치밀층측을 향해서, 치밀층을 투과하지 않는 크기의 고분자 하전 물질을 포함하는 용액을 부여하여, 고분자 하전 물질을 막 내부에 고정화시키는 방법,
- <123> ③ 음성 하전을 갖는 합성 중합체를 포함하는 도핑 용액을 2중 원통 방사구의 외부통으로부터 토출하고, 방사구의 내부통으로부터 실질적으로 하전을 갖지 않는 합성 중합체를 비용제와 양용제와의 혼합 용체에 용해시킨 혼합 용액을 토출시키고, 계속해서 응고시켜 막을 제조하는 방법,
- <124> ④ 도핑 용액을 3중 원통 방사구의 외부통으로부터 토출하고, 중간통으로부터 실질적으로 하전을 갖지 않는 합성 중합체를 포함하는 용액을 토출하고, 또한 내부통으로부터는 도핑액과 실질적으로 하전을 갖지 않는 합성 중합체에 대해 응고 작용을 갖는 용제를 토출시켜서 막을 제조하는 방법,
- <125> ⑤ 도핑 용액을 2중 원통 방사구의 외부통으로부터 토출하고, 방사구의 내부통으로부터 비용제와 양용제를 포함하는 용액을 토출하여 응고시켜 다공질막을 형성시킨 후, 얻어진 중공 형상의 막의 치밀층 접촉면에 실질적으로 하전을 갖지 않는 합성 중합체를 포함하는 용액을 접촉시킴으로써 막을 제조하는 방법,
- <126> ⑥ 실질적으로 하전을 갖지 않는 비대칭 다공질막을 기재 막으로 하여, 이 표면에서 별도, 음성 하전을 갖는 합성 중합체를 응고시켜 치밀층을 형성시킨 후, 또한 이 치밀층 표면에 실질적으로 하전을 갖지 않는 합성 중합체를 포함하는 용액을 접촉시키는 방법, 및
- <127> ⑦ 도핑 용액을 3중 원통 방사구의 중간통으로부터 토출하고, 외부통으로부터 실질적으로 하전을 갖지 않는 합성 중합체를 포함하는 용액을 토출하고, 또한 내부통으로부터는 도핑액과 실질적으로 하전을 갖지 않는 중합체에 대해 응고 작용을 갖는 용제를 토출시킴으로써 음성 하전을 포함하는 치밀층을 형성시키고, 또한 이 치밀층 표면에 실질적으로 하전을 갖지 않는 합성 중합체를 포함하는 용액을 접촉시켜서 막을 제조하는 방법이다.
- <128> 상기한 제조 방법 중, ① 및 ②의 방법은 치밀층 전체에 걸쳐 하전을 갖지 않는 경우에 바람직한 제조 방법이다. 또한, ③ 내지 ⑦의 방법은 치밀층의 최외측 표면이 하전을 갖지 않는 경우에 바람직한 제조 방법이다.
- <129> ①의 제조 방법은 음성 하전을 갖지만 목적인 치밀층을 갖지 않는 다공질막을 준비하고, 이 기재 막의 표면에서 별도로, 실질적으로 하전을 갖지 않는 합성 중합체를 응고시켜 치밀층을 형성시키는 것이다.

- <130> 음성 하전을 갖는 기재 막은 상기 11쪽의 20행 내지 12쪽의 9행에서 설명된 합성 중합체 중 어느 것으로부터 주로 구성될 수 있지만 pH=7.4에서 ζ 전위가 -2 mV 이하를 나타내는 다공질막이고, 바람직하게는 -4 mV 이하, -50 mV 이상을 나타내는 다공질막이다. 막이 제타 전위의 범위를 만족하면 중합체의 종류나 조성에 상관없이 적절하게 제조된 막을 사용할 수 있고, 시판되는 다공질 합성막을 기재 막으로 이용할 수 있다.
- <131> 치밀층의 형성에 있어서는 공지된 복합막의 제조 방법에 준할 수 있다. 즉, 치밀층을 형성하는 합성 중합체의 양용제로서, 나아가 기재 막을 용해하지 않는 용액에 치밀층을 형성하는 합성 중합체를 용해한 용액을 사용한다. 다음으로 기재 막의 표면에 이 용액을 접촉시킨 후, 치밀층을 형성하는 합성 중합체의 비용제로 기재 막을 용해하지 않는 용액을 접촉시키거나, 또는 건조에 의해서 용제를 제거하여 중합체를 석출시키면 복합막을 얻을 수 있다.
- <132> 기재 막의 표면에 복합화되는 치밀층은 상기 11쪽의 20행 내지 12쪽의 9행에서 설명된 합성 중합체 중 어느 것으로부터 형성될 수 있고, 실질적으로 하전을 갖지 않는 합성 중합체를 사용한다. 중합체의 종류나 조성에 대해서는 상기 17쪽의 4행 내지 12행에서의 정의를 만족하는 것이면, 특별히 한정되지 않는다. 또한, 형성된 치밀층의 최외측 표면에 본 발명에서 말하는 비하전 친수성 소재를 도포할 수도 있고, 치밀층 자체를 비하전 친수성 소재로 형성할 수도 있다.
- <133> ②의 제조 방법에서는 비대칭 다공질막내의 치밀층 바로 아래에 하전막층을 형성시키기 위해 우선, 막의 지지층 측에서 치밀층이 있는 쪽을 향해 하전성 물질의 용액을 여과 또는 확산시켜 공급한다. 하전 물질로서 치밀층을 투과하지 않는 크기의 것을 사용하면, 하전 물질은 막의 지지층으로 나아가 치밀층으로 향하지만, 치밀층에서 진행이 저지되어 치밀층 바로 아래의 다공질 지지층에 포착된다. 계속해서, 포착된 하전 물질을 고정하였다.
- <134> 고정법은 하전 물질끼리 또는 하전 물질과 막 재질과의 사이에서 가교를 일으키게 하는 가교제(고정제)를 포함하는 용액을 막의 지지층 측에서 여과 또는 확산에 의해 공급하고, 국소적으로 가교 반응을 일으키게 함으로써, 하전 물질은 막 내부의 치밀층 바로 아래의 위치에 물리적, 화학적으로 고정하는 것이 바람직하지만, 막 내부에 고정화할 수 있으면 가교 이외의 방법일 수도 있다.
- <135> 별법으로, 하전 물질을 막의 지지층 측에서 여과 또는 확산하면서 가교제(고정제)를 치밀층 측으로부터 확산에 의해 공급하여 하전 물질을 치밀층 바로 아래에 고정할 수도 있다.
- <136> 비대칭막의 응고 공정에 있어서, 막의 외측에 존재하는 응고제에 하전성 관능기를 도입할 수 있는 화학 물질을 사용하여 중합체 용액과 직접 반응시킴으로써 막의 단면 방향에서 하전의 분포에 극성을 갖게 하고 막의 외측에 하전이 존재하고, 치밀층의 부분에서는 하전이 발생하지 않도록 하여 내면에 하전이 노출되지 않는 하전막을 얻을 수도 있다.
- <137> 이 제조 방법에 있어서 기재 막은 상기 11쪽의 20행 내지 12쪽의 9행에서 예시된 합성 중합체 중 어느 것으로 구성될 수 있지만 실질적으로 하전을 갖지 않는 비대칭 다공질막이다. 실질적으로 하전을 갖지 않는 막이라 함은 실시예에 기재된 제타 전위 측정 방법에 있어서, pH=7.4에서의 제타 전위가 -2 mV보다도 높고, $+30$ mV 이하를 나타내는 막이다. 이 제타 전위의 범위를 만족하면 중합체의 종류나 조성에 상관없이 적절하게 제조된 막을 사용할 수 있고, 시판되는 비대칭 다공질의 합성막을 이용할 수도 있다.
- <138> 기재 막에 부여되는 음성 하전을 갖는 고분자 하전 물질로는 천연, 합성을 불문하고 어느 고분자 하전 물질일 수 있지만, 생리적 pH하에서의 전리도의 크기로부터 특히 술폰산기를 갖는 것이 바람직하다. 구체적으로는, 헤파린, 헤파란 황산, 콘드로이틴 황산, 케라토 황산 등의 산성 무코 다당류나, 텍스트란 황산 등의 반합성 다당류로 대표되는 소위 황산화 다당류이면 어느 것일 수도 있다. 또한, 합성 중합체로는 메타릴술폰산 소다 등의 술폰산기를 함유하는 비닐계 단량체를 공중합한 중합체일 수도 있고, 처리시에 기재 막에 손상을 주지 않을 목적에서 수용성 중합체가 바람직하다. 이들은 그의 화학 구조로부터 가교 시약에 의한 처리나 방사선 조사에 의해 자기 가교하거나, 막의 일부와 반응하여 고정되기 때문에 특히 바람직하다.
- <139> 또한, 고분자 하전 물질은 치밀층을 투과하지 않는 분자 크기를 갖는 것을 사용하여, 부여된 음성 하전이 치밀층 표면에 노출되지 않도록 막 중에 존재시킨다. 또한, 기재 막으로의 친화성, 특히 흡착성이 높은 고분자 하전 물질을 이용하면 기재 막의 치밀층 이외의 전체에 걸쳐 음성 하전이 부여된 막을 얻을 수 있다.
- <140> 또한, 제조 방법 ②에서도 비하전 친수성 소재를 치밀층의 최외측 표면에 도포할 수도 있다.
- <141> 이하, 제조 방법 ③ 내지 ⑤에 대해서는 합성 중합체로서 폴리술폰계 중합체를 사용하여, 실질적으로 하전을 갖

지 않는 합성 중합체로서 비하전 친수성 소재를 사용하는 경우를 예로 들어 상세하게 설명한다. 물론, 본 발명은 이것으로 한정되는 것은 아니다.

- <142> 기재 막인 비대칭 다공질막의 제조에 사용하는 도핑 용액의 중합체 구성으로는
- <143> (1) 술폰화 폴리술폰계 중합체 단독,
- <144> (2) 술폰화 폴리술폰계 중합체와 방향족 폴리술폰계 중합체와의 혼합물,
- <145> (3) 지방족 폴리술폰 단독,
- <146> (4) 지방족 폴리술폰과 방향족 폴리술폰계 중합체와의 혼합물,
- <147> (5) (1) 내지 (4)까지의 중합체 조성에 친수성 고분자 화합물을 첨가한 것 등을 들 수 있고, 어느 중합체 구성을 선택할 지는 막 성능을 생각하여 적절하게 선택할 수 있다. 상기한 중합체 구성의 폴리술폰계 중합체를 용제에 용해하여 도핑 용액을 제조한다. 폴리술폰계 중합체를 용해하는 용제를 이하에서 단순히 양용제라고 한다.
- <148> 이 양용제로는 N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리돈, 디메틸술폰옥시드 등의 용제가 바람직하게 사용되지만, 그 중에서도 N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈이 바람직하다. 또한, 이들 양용제는 단독으로 사용할 필요는 없고, 중합체에 대한 용해성, 도핑액 점도의 조정, 또는 막 성능을 제어할 목적으로 2종 또는 그 이상의 양용제를 혼합하여 사용할 수 있다. 또한, 물이나 이소프로필알코올, 에탄올 등의 알코올류, 염화나트륨, 염화칼슘 등의 무기염류, 프로필렌글리콜, 테트라에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜 등의 글리콜류 등의 폴리술폰계 중합체의 비용제(이하, 단순히 비용제라고 함)를 막 제조에 있어서 막 성능을 좌우하는 다공화와 공동(void) 형성을 회피하기 위해 도핑액에 첨가하는 것도 가능하다. 그의 종류, 첨가량에 대해서는 다공막의 성능에 맞춰 적절하게 선택 조정할 수 있다.
- <149> 또한, 도핑 용액의 중합체 농도는 중합체의 분자량에도 좌우되지만, 10 내지 50 중량%이고, 실을 뽑아내는 특성, 막 강도 등의 관점으로부터 15 내지 40 중량%의 범위인 것이 양호하다.
- <150> ③의 제조법에 있어서는 외부통으로부터 상기한 도핑 용액을 방사 원액으로 한다. 방사구의 내부통으로부터 토출되는 비하전 친수성 소재를 포함하는 용액에 사용할 수 있는 용매는 외부통에 사용하는 도핑 용액의 용매에 비용제를 첨가시킨 혼합 용매이다. 비용제로는 물, 이소프로필알코올, 에탄올, 프로필프로필렌글리콜, 테트라에틸렌글리콜 등을 들 수 있지만, 물이 바람직하다. 또한, 이 혼합 용매의 양용제와 비용제의 혼합비는 기재 막의 평균 공경을 결정하는 최대 인자이고, 주로 폴리술폰계 중합체를 포함하는 다공질막에서는 일반적으로 비용제인 물의 비율을 증가시키면 치밀층의 평균 공경이 저하되는 경향을 나타낸다. 따라서 양용제와 비용제의 혼합 조성비로는 양용제/비용제=10/90 내지 65/35가 바람직하고, 보다 바람직하게는 20/80 내지 55/45이다.
- <151> ③의 제조 방법과 같이, 외부통과 내부통으로부터 동시에 상기 각 중합체 용액을 유출하여 응고시켜 형성되는 다공질막에서는 이 다공질의 치밀층의 최외측 표면 근방에 형성되는 표면층이 후처리 등에 의해 박리 내지 용출하는 것이 염려되지만, 내부통과 외부통으로부터 용액을 동시에 유출함으로써 응고와 병행하여 외부통 용액과 내부통 용액의 계면에 있어서 중합체 분자쇄간의 얽힘이 발생하여, 비하전 친수성 소재로서 폴리알킬렌옥시드 또는 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체를 단독으로 사용한 혼합 용액을 내부통 용액으로서 사용해도, 이들의 중량 평균 분자량이 5000 이상, 바람직하게는 8000 이상이면 박리, 용출은 발생되지 않는다. 한편, 이 비하전 친수성 소재로 사용된 친수성 중합체의 분자량이 5,000 미만인 경우는 내부통에 사용하는 혼합 용매에 용해하는 범위내에서, 방향족 폴리술폰계 중합체와의 혼합물, 또는 방향족 폴리술폰계 중합체와의 공중합체로서 사용하는 것이 바람직하다.
- <152> 또한, 표면층의 두께를 결정하는 중요한 인자인 비하전 친수성 소재의 농도는 0.01 내지 15 중량%, 보다 바람직하게는 0.05 내지 5 중량% 정도이면 표면층의 두께가 기재 막의 음성 하전의 영향을 억제하기에 충분한 두께이고, 또한 균일한 박막을 형성할 수 있다. 또한, 이 용액은 저점도이기 때문에 중합체의 외부통 용액 측으로의 확산이 촉진되어 기재 막 표면 근방의 구멍 표면의 개공 직경을 크게 변화시키지 않고 개공 표면을 균일하게 피복하는 것이 가능해진다.
- <153> ④의 제조 방법과 같이 중공사막은 3중 원통상 방사구를 사용하여 제조할 수 있다. 이 3중 원통 방사구의 외부통에서 도핑 용액을 토출시키고, 중간통으로부터 비하전 친수성 소재를 포함하는 용액을 토출하고, 또한 내부통으로부터 상기 폴리술폰계 중합체 및 비하전 친수성 소재에 대해 응고 작용을 갖는 용제를 토출시켜 비대칭 다

공질막을 제조한다.

- <154> 중간통으로부터 토출되는 비하전 친수성 소재를 포함하는 용액의 용제로는 N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리돈, 디메틸술폭시드 등의 용제가 바람직하게 사용되지만, 그 중에서도 N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈이 바람직하다. 또한, 이들 용제는 단독으로 사용할 필요는 없고 중합체에 대한 용해성, 점도의 조정, 또는 막 성능을 제어할 목적으로 2종 또는 그 이상의 용제를 혼합하여 사용할 수 있다. 또한, 물이나 이소프로필알코올, 에탄올 등의 알코올류, 염화나트륨, 염화칼슘 등의 무기염류, 프로필렌글리콜, 테트라에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜 등의 글리콜류 등의 비용제를 막 제조시에 막 성능을 좌우하는 다공화와 공동 형성을 회피하기 위해 첨가하는 것도 가능하고, 그의 종류, 첨가량에 대해서는 다공막의 성능에 맞춰 적절하게 선택 조정할 수 있다.
- <155> 내부통에서는 양용제와 비용제와의 혼합 용매를 토출시킨다. 이 양용제로는 N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리돈, 디메틸술폭시드 등의 용제가 바람직하게 사용되지만, 그 중에서도 N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈이 바람직하다. 또한, 이들 용제는 단독으로 사용할 필요는 없고 막 성능을 제어할 목적으로 2종 또는 그 이상의 용제를 혼합하여 사용할 수 있다. 또한, 비용제로는 물, 이소프로필알코올, 에탄올, 프로필프로필렌글리콜, 테트라에틸렌글리콜 등을 들 수 있지만, 물이 가장 바람직하다. 또한, 이 혼합 용매의 양용제와 비용제의 혼합비는 기재 막의 평균 공경을 결정하는 최대 인자이고, 주로 폴리술포계 중합체를 포함하는 다공질막으로는 일반적으로 비용제인 물의 비율을 증가시키면 치밀층의 평균 공경이 저하되는 경향을 나타낸다. 따라서 용제와 비용제의 혼합 조성비로는 용제/비용제=10/90 내지 65/35, 보다 바람직하게는 20/80 내지 55/45이다.
- <156> ③ 또는 ④와 같이 하여 방사된 중공 양상의 막은 응고욕으로 응고한 후 세정, 건조시켜 본 발명의 비대칭 다공질막이 된다. 또한, 막의 치밀층 최외층 표면의 친수성을 더욱 향상시키기 위해서는 고온 증기 등에 의한 후처리도 유효하다. 상기 응고욕의 조성은 비용제인 물을 사용하는 것이 바람직하지만, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리돈, 디메틸술폭시드 등의 용제를 포함할 수도 있다. 또한, 이들 용제는 단독으로 사용할 필요는 없고 중합체에 대한 응고성, 또는 막 성능을 제어할 목적으로 2종 또는 그 이상의 용제를 물에 혼합하여 사용할 수 있다. 또한, 이소프로필알코올, 에탄올 등의 알코올류 등의 비용제를 첨가하는 것도 가능하고, 그의 종류, 첨가량에 대해서는 다공막의 성능에 맞춰 적절하게 선택 조정할 수 있다. 또한, 응고욕의 온도는 그의 막 성능을 크게 좌우하는 점에서 중요하고, 20 ℃ 내지 90 ℃가 바람직하고, 50 ℃ 내지 75 ℃가 보다 바람직하다.
- <157> ⑤의 방법으로 제조하는 경우의 기재 막은 ③ 및 ④의 방법과 거의 동일한 방법으로 제조할 수 있다. 이 경우, 방사 중 내부통의 용액 조성은 ④의 3중 원통상 방사구를 사용하는 제조 방법에 기재된 내부통에 사용하는 양용제와 비용제의 용액 조성일 수 있다. 기재 막인 다공질막을 형성하여 건조한 후, 그 다공질막의 치밀층 표면에 비하전 친수성 소재를 포함하는 용액을 접촉시켜 표면층을 형성한다.
- <158> 여기에서 사용되는 비하전 친수성 소재를 포함하는 용액의 조성으로는 양용제/비용제=5/95 내지 65/35, 보다 바람직하게는 20/80 내지 55/45이고, 비하전 친수성 소재의 농도는 0.01 내지 15 중량%, 보다 바람직하게는 0.05 내지 5 중량% 정도이다. 다공질막의 치밀층 표면에 비하전 친수성 소재를 포함하는 용액을 접촉시키는 방법으로는 특별히 한정되지 않지만, 공지된 방법에 의해 중공사 모듈을 제조한 후, 모듈의 치밀층 표면층에 이 비하전 친수성 소재를 포함하는 용액을 유입시키고, 그 후 물로 용출이 없어질 때까지 치환하면서 이 비하전 친수성 소재를 응고 고정시키고 필요하면 건조시킨다. 이 경우에는 표면층의 박리, 용출을 회피하기 위해 기재 막 표면이 팽윤될 정도로 장시간, 이 용액에 접촉시키거나 처리 온도를 실온보다 높게, 바람직하게는 50 내지 70 ℃ 정도로 설정하는 것이 바람직하다.
- <159> <실시예>
- <160> 다음으로 실시예에 의해 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이것으로 한정되는 것이 아니다.
- <161> <각종 평가 방법>
- <162> [치환도의 측정법]
- <163> 술포산기 물수를 문헌[사단법인 일본 분석 화학회편 "분석 화학 편람 (개정2판 1971년도)", P367(2·47·3정량)]에 개시되어 있는 중화 적정법으로 구한다. 또한, NMR에서 방향족 부분과 폴리에틸렌옥시드의 메틸렌쇄 부분의 적분치로부터 폴리술포 골격의 중량%를 구한다. 폴리술포 골격을 반복 단위당으로 환산하여, 먼저 구한

술폰산기량에서 폴리술폰 골격의 반복 단위당 술폰산기의 수, 즉 치환도(술폰화도 또는 D.S)를 구한다.

<164> [중량 평균 분자량의 측정 방법]

<165> GPC용 컬럼 KD-806M, KD-803, KD-802(모두 Showdex사 제조)를 연결시킨 측정 장치 System-21(Showdex사 제조)를 사용하고 전개액으로서 디메틸아세트아미드(이하, DMAc), 컬럼 온도 50 ℃, 1 ml/분의 유속으로 측정하였다. 폴리스티렌 표준 샘플(TSK STANDARD POLYSTYRENE, 도소사 제조)를 사용하여 환산 분자량을 산출한다.

<166> [분획 분자량의 측정 방법]

<167> 중공사막의 내부 직경을 측정하여 이하의 식으로부터 성능이 일정하게 되도록 실을 세어 유효 길이 18 cm가 되도록 양끝을 예폭시로 접착하여 모듈을 제조한다. 시험 전에 실을 생리 식염수(오쓰카 제약(주) 제조 오쓰카 생식주)로 충분히 세정하여 시험에 제공한다.

<168> 실의 개수=유량/{(π/4)×(내부 직경/10000)²×선속도×60 분}

<169> 선속도=1 cm/초, 유량=2.0 ml/분

<170> 다음으로 생리 식염액(오쓰카 제약(주) 제조 오쓰카 생식주) 1 리터에 텍스트란 4만(SIGMA, Mw=41272) 10 g과 텍스트란 7만(SIGMA, Mw=71000), 10 g을 용해하여 조합한다. 그 후 이 텍스트란 용액을 37 ℃로 가온하고, 유속 2.0 ml/분으로 모듈에 통액시킨다. 모듈의 출구측에서 텍스트란 용액이 나오면 막간 압력차 (TMP)=25 mmHg가 되도록 압력을 걸어 10분 후의 여과액을 5분간 분취하여 평가용 샘플로 한다. 얻어진 여과액의 양에서 한외여과 속도(UFR)를 산출(ml/mmHg·m²·hr)한다. 평가용 샘플과 성능 시험에 사용한 텍스트란 용액에 대해 이하의 조건으로 고속 액체 크로마토그래피(HPLC) 측정을 한다.

<171> 컬럼:(분석 컬럼) Shodex:GF-710 HQ, (가드 컬럼) GF-1G-7B, 컬럼 온도: 40 ℃, 검출기: RI(Shimadzu, RID-6A), 이동상: 생리 식염액, 유속: 0.3 ml/분, 표준 텍스트란 6점(Mw=186000, 100000, 48000, 23700, 12200, 5800)을 사용하여 분자량 보정 곡선을 작성하고, 크로마토그램의 유지 시간을 텍스트란 분자량으로 환산한다. 각 평가 샘플의 크로마토그램의 피크 강도를 텍스트란 용액의 크로마토그램의 피크 강도로 나누고, SC(체 계수)를 구한다. 또한, 저지율이라 함은 (1-SC)× 100으로 정의한다.

<172> [다공막의 ζ 전위의 측정 방법]

<173> Electro Kinetic Analyzer(이하, EKA라고 함)(Anton Paar GmbH사 제조)를 사용하여 하기와 같이 행한다. EKA의 펌프 설정 전압을 20 V로 한다. 측정 시료는 원통형 셀 중앙부에 -930 내지 -950 mba의 압력이 걸리도록 Ag/AgCl 전극간에 끼워, 3 내지 5 cm 폭으로 충전한다. 25 ℃의 0.001 몰/lKCl 수용액(키시타 화학(주)제조 시험 연구용 0.01 몰/lKCl 용액과, 오쓰카 제약(주) 제조 오쓰카 증류수를 사용하여 제조)를 500 ml 준비하고, 이 KCl 수용액을 측정 회로내 전체에 채운 후, 0.1 몰/lKOH 용액(와코 준야꾸(주)제조 용량 분석용 0.1 몰/lKOH 용액)을 첨가하여 pH를 11로 한다. 그 후, 0.1 몰/lHCl 용액(와코 준야꾸(주)제조 용량 분석용 0.1 몰/lHCl 용액)을 RTU(Remote Controlled Titration Unit(Anton Paar GmbH사 제조))로 적정하면서 pH가 0.8 변화될 때마다의 중공사막의 ζ 전위를 pH 11에서 3까지의 범위로 측정하고, pH 7.4의 ζ 전위를 구한다.

<174> [XPS의 측정 방법]

<175> 중공사막을 절개하여 내측이 나오도록 하고, 측정 시야에 들어올 정도로 여러개 배열하여 이것을 XPS(Physical Electronics, Inc 제조 PHI-5400) 장치로 하기의 조건에서 측정한다.

<176> 여기원 MgKα (15 kV/26.7 mA), 분석 면적 3.5 mm×1 mm, 취득 영역은 Survey Scan(정성 분석용) 1100 내지 0 eV, Narrow Scan(정량 분석, 화학 분석용) Cls, Ols, S2p, N1s, Pass Energy는 Survey Scan:178.9 eV, Narrow Scan:35.75 eV. 얻어진 Narrow Scan 스펙트럼의 면적 강도로부터 장치의 라이브러리 상대 감도 계수를 사용하여 원소 농도를 구하고 정량 계산한다. 사용된 상대 감도 계수는 Cls:0.296, Ols:0.711, S2p:0.666, N1s:0.477이다.

<177> [혈소관 활성화 지표인 락트산 탈수소 효소(LDH) 및 단백질 흡착량의 시험 방법]

<178> 중공사 56 가닥, 유효 길이 15 cm(막 면적 50 mm²)가 되도록 양끝을 예폭시 접착한 미니 모듈의 내외를 각각 상기 생리 식염수(오쓰카 제약(주) 제조 오쓰카 생식주) 10 ml를 중공사 내측에 흘려 세정한다 (이하, 프라이밍이라고 함). 그 후, 헤파린 처리한 인간혈을 7 ml 실린지 펌프에 넣고, 1.2 ml/분의 유속으로 모듈내에 통혈한 후, 이 생리 식염수를 사용하여 내측 10 ml, 외측 10 ml로 세정한다. 세정한 모듈에서 LDH는 28 개, 흡착 단백질

질은 23 개, 길이는 14 cm로 하여 채취한 후, 이것을 세단하여 측정용 시료로 한다.

- <179> 인산 완충 용액(PBS)(와코 준야쿠 공업(주)제조)에 TritonX-100(나카라이테스크사 제조)를 용해하여 얻은 0.5 용량 TritonX-100/PBS 용액을 LDH 측정용 스피츠관에 0.5 ml 첨가하고, 초음파를 60분 가하여 추출액을 0.1 ml 분취하여 이 추출액에 LDH 반응 시약(LDH 모노테스트 베링거만인사 제조) 3 ml를 반응시키고, 즉시 0.5 ml를 분취하여 340 nm의 흡광도를 측정한다. 잔류액은 37 °C에서 1 시간 동안 반응시킨 후 340 nm의 흡광도를 측정하여 흡광도의 감소를 측정하고, 마찬가지로 혈액과 반응시키지 않은 막에 대해서도 흡광도를 측정하여, $\Delta 340 \text{ nm} = (\text{샘플 반응 직후 흡광도} - \text{샘플 60분 후 흡광도}) - (\text{블랭크 반응 직후 흡광도} - \text{프랭크 60분 후 흡광도})$ 에 의해 평가한다. 따라서, 이 감소율이 클수록 LDH 활성이 높은 막이 된다.
- <180> PBS에 소듐 라우릴 설페이트(SDS)(나카라이테스크사 제조)를 용해하여 얻은 1 부피% SDS/PBS 용액을 흡착 단백질 측정용 병에 2 ml 가하여 실온에서 4 시간 동안 교반시키고, 추출액을 0.45 μm 의 필터로 여과한 후 0.2 ml를 시험액으로 한다. 이 시험액에 Bicinchoninic Acid(BCA) 단백질 측정 시약(PIERCE사 제조 BCA protein assay reagent A) 3 ml를 추가하여 37 °C에서 30분 동안 반응한 후, 562 nm의 흡광도를 측정하고, 마찬가지로 혈액을 반응시키지 않은 막에 대해서도 흡광도를 측정하여 시험액의 흡광도로부터 뺀다. 표준 단백질의 흡광도 직선으로부터 검량선을 작성하여 시험액의 흡착 단백질량을 측정한다.
- <181> [브라디키닌(BKN)의 측정 방법]
- <182> 각 샘플 실을 100 가다, 길이 16 cm에서 실리콘 접착하여 외측에 염화비닐의 커버를 부착한다 (막 면적 100 m^2). 순수한 물→생리 식염수의 순서로 프라이밍하여 37 °C의 수욕 중에서 가온해 두고, 신선한(fresh) 헤파린 부가한 인간혈을 실린지 펌프로 보내서 실의 내층과 접촉시켜 출구측의 혈액을 샘플로 하여 전용 시험관(억제제 -2 ml 주입:트래실물, 대두 트립신 억제제, 황산 프로타민, EDTA-2Na, SRL사 제조)에 5 ml 회수한다(혈액 유속은 0.44 ml/분으로서 접촉 시간이 4분이 되도록 함). 그 후, 냉각 원심하여 혈장을 분취하고 동결 보존하여 샘플로 하고, 측정은 방사 면역 측정법(RIA법)으로 실시한다.
- <183> [소 혈청을 사용한 분획 성능의 평가 방법]
- <184> 분획성의 지표로서 알부민($M_w=66000$)과 $\alpha 1$ 마이크로글로불린($\alpha 1 \text{ MG}, M_w=33000$), 또한 $\beta 2$ 마이크로글로부민($\beta 2 \text{ MG}, M_w=11800$)의 SC(체 계수)를 이하의 순서로 구한다.
- <185> 막의 내부 직경을 측정하여, 막 면적이 120 mm^2 가 되도록 실을 세어 유효 길이 15 cm가 되도록 양끝을 예폭시로 접착시키고, 생리 식염수로 충분히 세정하여 시험용 미니 모듈로 한다. 한편, 소 혈청(동결품: Valley Biomedical, Inc)을 37 °C로 가온 용해한 후, 총단백량이 6.5 g/dl가 되도록 생리 식염수로 희석한다. 이 혈청에 정제 $\alpha 1$ 마이크로글로불린(8 mg/1(에이깁 화학(주) 제조 $\alpha 1\text{-M}$ 하이그레이드 에이깁) 및 $\beta 2$ 마이크로글로불린(5 mg/1(에이깁 화학(주) 제조 $\beta 2\text{-M}$ 하이그레이드 에이깁)을 첨가하여 시험용 혈청으로 한다. 그 후, 혈청을 37 °C로 가온하여 유속 1 ml/분으로 모듈에 통액시켜 TMP=34 mmHg가 되도록 압력을 걸어 60 분 후의 여과액을 분취하여 평가용 샘플로 한다. 얻어진 여과액의 양으로부터 UFR($\text{ml}/\text{mmHg} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{Hr}$)을 산출하여 알부민 발색 시약으로 알부민 여과를 흡광도 630 nm에서 측정한다. 알부민 SC는 $SC = \text{샘플 흡광도}/\text{혈청 원액 흡광도}$ 로 산출한다. 또한, $\alpha 1$ 마이크로글로불린 및 $\beta 2$ 마이크로글로불린의 SC 측정은 전자동 면역 화학 분석 장치(에이깁 화학(주)제조, LX-6000)를 사용하여 측정한다.
- <186> <참고예 1>
- <187> [술폰화 방향족 폴리술폰계 중합체의 제조]
- <188> 문헌[J. Polym. Sci.,: Part A: Polym. Chem., 31. 853-858(1993)]에 기재된 방법으로, 비스(2-클로로벤젠설포네이트)-5,5'-술폰산나트륨염을 합성하였다.
- <189> 1000 ml 3구 분리형 플라스크에 비스페놀 A(도쿄 화성사) 29.02 g, 4,4'-디클로로디페닐술폰(도쿄 화성사) 31.56 g, 상술한 비스(2-클로로벤젠설포네이트)-5,5'-술폰산나트륨염 10.23 g, 탄산칼륨(와코 준야쿠사) 52.76 g, 톨루엔(와코 준야쿠사) 80.8 ml, N-메틸-2-피롤리돈 (도쿄 화성사) 194.6 ml를 칭량하여 교반하면서 질소 치환을 2 시간 동안 하였다. 혼합액을 155 °C로 유지한 후, 톨루엔을 3 시간 동안 환류시키고, 그 사이에 공비되는 물을 딥 스타크 트랩으로 혼합액으로부터 제거하였다. 계속해서 혼합액을 190 °C로 승온하여 톨루엔을 제거한 후, 190 °C에서 5 시간 더 유지하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하여, 교반하의 증류수 10000 ml에 천천히 적하하여, 섬유상 분지 술폰화 폴리술폰을 얻었다. 여과물을 증류수 5000 ml 중에 투입하여, 여과물과 증류수 혼합물의 pH가 2가 되도록 진한 염산을 가하여 여과 분리하고, 여과액이 pH 7이 될 때까지 수세하였다.

또한, 70 °C에서 40 % 에탄올 수용액 6000 ml로 3 시간 동안 세정한 후, 여과 분리하여 여과물을 에탄올로 세정한 후, 50 °C에서 진공 건조하여 술폰화 치환도(D.S)가 0.3인 술폰화 방향족 폴리술폰계 중합체를 얻었다. 이 때의 수량은 65 g이었다. 또한, 얻어진 중합체의 중량 평균 분자량은 75000이었다.

<190> <참고예 2>

<191> [분지 폴리에틸렌옥시드와 방향족 폴리술폰계 중합체의 블럭 공중합체의 제조]

<192> 1000 ml 3구 분리형 플라스크에 비스페놀 A(도쿄 화성사) 29.02 g, 4,4'-디클로로디페닐술폰(도쿄 화성사) 43.08 g, 탄산칼륨(와코 준야꾸사) 50.00 g, 톨루엔(와코 준야꾸사) 50 ml, N-메틸-2-피롤리돈(도쿄 화성사) 130 ml를 넣고 교반하에 질소 치환하였다. 반응 혼합액을 155 °C로 유지하고, 톨루엔을 3시간 동안 환류시키고, 그 사이에 공비되는 물을 딥 스타크 트랩으로 반응 혼합액으로부터 제거하였다. 계속해서, 반응 혼합액을 190 °C로 승온하여 톨루엔을 증류 제거하고 190 °C에서 4 시간 동안 더 유지하여 양 말단 클로로형 폴리술폰 예비중합체를 합성하였다. 1000 ml 3구 분리형 플라스크에 폴리에틸렌글리콜 #4000(도쿄 화성 공업, 수산기가 36 mgKOH/g) 129.86 g, 에틸렌디아민에 산화프로필렌과 산화에틸렌을 차례로 부가한 것에서 파생된 4관능 블럭 공중합체(BASF사, Tetric 304, 수산기가 68 mgKOH/g) 26.72 g, 탄산칼륨(와코 준야꾸사) 200.00 g, 톨루엔(와코 준야꾸사) 150 ml, N-메틸-2-피롤리돈(도쿄 화성사) 350 ml를 넣고, 교반하에 질소 치환하였다. 반응 혼합액을 155 °C로 유지하여 톨루엔(와코 준야꾸사)을 35 시간 환류시키고, 그 사이에 공비되는 물을 딥 스타크 트랩으로 반응 혼합액으로부터 제거하였다. 계속해서, 반응 혼합액을 190 °C로 승온하여 톨루엔을 증류 제거하고 계속해서, 4,4'-디플루오로디페닐술폰(도쿄 화성사) 4.91 g을 가하여, 190 °C에서 6 시간 동안 유지하여 분지 폴리에틸렌옥시드 예비중합체를 합성하였다. 상기한 양 말단 클로로형 폴리술폰 예비중합체 반응 혼합액에 분지 폴리에틸렌옥시드 예비중합체 반응 혼합액을 가하여 질소 분위기하에 190 °C에서 8 시간 동안 유지하였다. 반응 혼합액을 교반하의 증류수 10000 ml에 천천히 적하하여, 섬유상 분지 PEO-폴리술폰 공중합체를 얻었다. 여과물을 증류수 5000 ml 중에 투입하여 여과물과 증류수 혼합물의 pH가 2가 되도록 진한 염산을 가하여 여과 분리하고, 여과액이 pH 7이 될 때까지 수세하였다. 또한, 70 °C에서 40 % 에탄올 수용액 6000 ml로 3 시간 동안 세정한 후, 여과 분리하여 여과물을 에탄올로 세정한 후, 50 °C에서 진공 건조하여, 분지 폴리에틸렌옥시드와 방향족 폴리술폰의 블럭 공중합체를 얻었다. 이 때의 수량은 151.66 g이었다. 얻어진 공중합체의 ζ 전위는 -0.3 mV이고, 중량 평균 분자량은 60000이었다.

<193> <참고예 3>

<194> [그래프트 술폰화 폴리술폰의 제조]

<195> 방향족 폴리술폰(아모코 · 엔지니어링 · 폴리머즈사 제조: 유델(UDEL) P-1700) 200 g을 드라이 아이스 분위기하에 1 Mrd/hr의 강도로 10시간 동안 γ 선을 조사한 후, 그래프트화제인 3-술포프로필메타크릴레이트 30 g에 대하여 H₂O/t-BtOH=3/1 혼합 용액 1 kg을 혼합시킨 용액 중에 투입하여, 질소 분위기하에서 40 °C에서 4 시간 동안 반응시키고, 반응 종료 후 알코올 세정, 수세, 건조 후, 도핑액 제조용 그래프트 술폰화 폴리술폰으로 하였다. 얻어진 중합체의 술폰화 치환도(D.S)는 0:2이었다.

<196> <참고예 4>

<197> [에틸렌술폰프로필렌술폰 공중합체의 제조]

<198> 에틸렌술폰피드 4.9 g과 프로필렌술폰피드 14.0 g(모두 간토화성사 제조)을 과염소산 마그네슘 44.8 mg(와코 준야꾸사 제조)을 용해시킨 아세트산에틸 254 mg과 혼합하여, 밀폐 용기에 넣고 70 °C에서 5 시간 동안 교반하여 중합하였다. 이것을 40 ml의 1-메틸-2-피롤리돈(와코 준야꾸사 제조)에 용해하여 1000 ml의 에탄올에 적하하여 중합체의 백색 침전물을 얻었다.

<199> 침전물을 에탄올로 잘 세정하여 60 °C에서 감압하 에탄올을 제거하여, 폴리술폰피드 14.0 g을 얻었다. 다음으로 이 폴리술폰피드 1 g을 60 ml의 1-메틸-2-피롤리 돈에 용해시킨 것에 30 % 과산화수소수 4 ml와 포름산 20 ml의 혼합액을 교반하면서 천천히 적하하였다. 곧 발열이 일어나 술폰피드는 술폰으로 산화되어 에틸렌술폰프로필렌술폰 공중합체의 침전이 생성되었다. 이것을 원심 침강하여 상청액을 교체하는 세정법을 3회 반복하여 정제한 후, 60 °C에서 4 시간 동안 감압 건조하여 백색 고체 에틸렌술폰프로필렌술폰 공중합체 0.85 g을 얻었다(지방족 폴리술폰: 화학식 6에 기재). 얻어진 공중합체의 중량 평균 분자량은 78000이었다.

<200> <참고예 5>

- <201> [분지 폴리에틸렌옥시드-술폰화 폴리술폰 공중합체의 제조]
- <202> 문헌[J. Polym. Sci.,: Part A: Polym. Chem., 31, 853-858(1993)]에 기재된 방법으로 비스(2-클로로벤젠설포네이트)-5,5'-술폰산나트륨염을 합성하였다.
- <203> 1000 ml의 3구 분리형 플라스크에 비스페놀 A(도쿄 화학사) 29.02 g, 4,4'-디클로로디페닐술폰(도쿄 화학사) 36.61 g, 상술한 비스(2-클로로벤젠설포네이트)-5,5'-술폰산나트륨염 11.86 g, 탄산칼륨(와코 준야꾸사) 52.76 g, 톨루엔(와코 준야꾸사) 80.8 ml, N-메틸-2-피롤리돈(도쿄 화학사) 194.6 ml를 칭량하여 교반을 하면서 질소 치환을 2 시간 동안 하였다. 혼합액을 155 ℃로 유지한 후 톨루엔을 3 시간 동안 환류시키고, 그 사이에 공비되는 물을 딴 스타크 트랩으로 혼합액으로부터 제거하였다. 계속해서 혼합액을 190 ℃로 승온하여 톨루엔을 제거한 후, 190 ℃에서 5 시간 동안 더 유지하여, 양 말단 클로로형 술폰화폴리술폰(이하, 폴리술폰) 예비중합체를 합성하였다.
- <204> 1000 ml 3구 분리형 플라스크에 폴리에틸렌글리콜 #4000(도쿄 화학 공업, 수산기가 36 mgKOH/g) 129.84 g, 에틸렌디아민에 산화프로필렌과 산화에틸렌을 차례로 부가한 것으로부터 파생된 4관능 블럭 공중합체(BASF사, Tetronic 304, 수산기가 68 mgKOH/g) 26.74 g, 탄산칼륨 200.03 g, 톨루엔 173.0 ml, N-메틸-2-피롤리돈 340.6 ml를 넣고 교반하면서 질소 치환을 2 시간 동안 하였다. 혼합액을 155 ℃로 유지한 후, 톨루엔을 3.5 시간 동안 환류시키고, 그 사이에 공비되는 물을 딴 스타크 트랩으로 혼합액으로부터 제거하였다. 계속해서 N-메틸-2-피롤리돈 P 50 g에 용해시킨 4,4'-디플루오로디페닐술폰(도쿄 화학사) 9.83 g을 가하였다. 계속해서 혼합액을 190 ℃로 승온하여 톨루엔을 제거한 후, 190 ℃에서 5 시간 동안 더 유지하여, 분지 폴리에틸렌옥시드 예비중합체를 합성하였다.
- <205> 양 말단 염소화 술폰화 예비중합체 반응 혼합액에 분지 폴리에틸렌옥시드 예비중합체 반응 혼합액, 톨루엔 100 ml를 추가로 가하고, 교반하면서 질소 치환하였다. 반응 혼합액을 155 ℃로 유지한 후, 톨루엔을 3 시간 동안 환류시키고, 그 사이에 공비되는 물을 딴 스타크 트랩으로 혼합액으로부터 제거하였다. 계속해서 혼합액을 190 ℃로 승온하여 톨루엔을 1 시간 동안 제거한 후, 190 ℃에서 8 시간 동안 유지하여, 분지 폴리에틸렌옥시드-술폰화폴리술폰 공중합체를 합성하였다. 반응 혼합액을 교반하의 증류수 10000 ml에 천천히 적하하여, 섬유상 분지 폴리에틸렌옥시드-술폰화폴리술폰 공중합체를 얻었다. 여과물을 증류수 5000 ml 중에 투입하여 여과물과 증류수 혼합물의 pH가 2가 되도록 진한 염산을 가하여, 여과 분리하고, 여과액이 pH 7이 될 때까지 수세하였다. 또한, 70 ℃에서 40 % 에탄올 수용액 6000 ml 중에서 3시간 동안 교반하여 세정한 후, 여과 분리하고 여과물을 에탄올로 세정한 후, 50 ℃에서 진공 건조하여 분지 폴리에틸렌옥시드-술폰화폴리술폰 공중합체를 얻었다. 이때의 수량은 215 g이었다. 얻어진 공중합체의 술폰화 치환도(D.S)는 0.3이고 중량 평균 분자량은 37000이었다.
- <206> 실시예 1 내지 7에는 2중 방사구 또는 3중 방사구를 사용하여, 비대칭 다공질막을 제조하는 예를 나타낸다.
- <207> <실시예 1>
- <208> 방향족 폴리술폰(아모코·엔지니어링·폴리머즈사 제조: 유델 P-1700) 18 중량부, 참고예 1에 기재된 제조 방법으로 얻어진 술폰화폴리술폰 공중합체 7 중량부, 테트라에틸렌글리콜 15 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 60 중량부를 포함하는 방사 원액을 제조하였다. 이 방사 원액을 50 ℃로 유지하고, 물 50 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 49.5 중량부, 참고예 2에 기재된 제조 방법으로 얻어진 분지 폴리에틸렌옥시드와 방향족 폴리술폰의 블럭 공중합체 0.5 중량부를 내부통액으로 하여 2중 방사구로부터 압출하고 수증기로 채워진 평균 온도 40 ℃의 후드 내부를 통과시켜, 600 mm 아래쪽에 설치된 55 ℃의 수중에 침지시켜 50 m/분의 속도로 권취하였다. 그 후, 90 ℃의 열수로 90 분 동안 세정하고, 70 ℃에서 건조시켜 평가용 중공사를 얻었다. 얻어진 중공사를 상술한 방법으로 평가한 결과를 하기 표 1에 기재하였다.
- <209> <실시예 2>
- <210> 방향족 폴리술폰(아모코·엔지니어링·폴리머즈사 제조: 유델 P-1700) 15 중량부, 참고예 1에 기재된 제조 방법으로 얻어지는 술폰화폴리술폰 공중합체 7 중량부, 참고예 2에 기재된 제조 방법으로 얻어지는 분지 폴리에틸렌옥시드와 방향족 폴리술폰의 블럭 공중합체 8 중량부, 테트라에틸렌글리콜 10 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 60 중량부를 포함하는 방사 원액을 제조하였다. 이 방사 원액을 50 ℃로 유지하고, 물 50 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 49.5 중량부, 참고예 2에 기재된 제조 방법으로 얻어지는 분지 폴리에틸렌옥시드와 방향족 폴리술폰의 블럭 공중합체 0.5 중량부를 내부통액으로 하여 2중 방사구로부터 압출하고 수증기로 채워진 평균 온도 40 ℃의 후드 내부를 통과시켜, 600 mm 아래쪽에 설치한 55 ℃의 수중에 침지시켜 50 m/분의 속도로 권취하였다. 그 후, 90

℃의 열수로 90 분 동안 세정하고, 70 ℃에서 건조시켜 평가용 중공사를 얻었다. 얻어진 중공사를 상술한 방법으로 평가한 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

- <211> <실시에 3>
- <212> 참고예 3에 기재된 제조 방법으로 얻어지는 그래프트 술폰화폴리술폰 18 중량부, 테트라에틸렌글리콜 30 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 52 중량부를 포함하는 방사 원액을 제조하였다. 이 방사 원액을 50 ℃로 유지하고, 물 50 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 49.5 중량부, 참고예 2에 기재된 제조 방법으로 얻어지는 분지 폴리에틸렌옥시드와 방향족 폴리술폰의 블럭 공중합체 0.5 중량부를 내부통액으로 하여, 2중 방사구로부터 압출하고 수증기로 채워진 평균 온도 40 ℃의 후드 내부를 통과시켜, 600 mm 아래쪽에 설치한 55 ℃의 수중에 침지시켜 50 m/분의 속도로 권취하였다. 그 후, 90 ℃의 열수로 90 분 동안 세정하고, 70 ℃에서 건조시켜 평가용 중공사를 얻었다. 얻어진 중공사를 상술한 방법으로 평가한 결과를 하기 표 1에 나타내었다.
- <213> <실시에 4>
- <214> 참고예 4에 기재된 방법으로 얻어지는 에틸렌술폰프로필렌술폰 공중합체(지방족 폴리술폰: 화학식 6에 기재) 5 중량부, 방향족 폴리술폰(아모코·엔지니어링·폴리머즈사 제조: 유텔 P-1700) 18 중량부, 테트라에틸렌글리콜 15 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 62 중량부를 포함하는 방사 원액을 제조하였다. 이 원액에 사용한 지방족 폴리술폰은 술폰화하지 않고 음성 하전이 강하기 때문에 그대로 사용하였다. 이 방사 원액을 50 ℃로 유지하고, 물 50 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 49.5 중량부, 참고예 2에 기재된 방법으로 얻어지는 분지 폴리에틸렌옥시드와 방향족 폴리술폰의 블럭 공중합체 0.5 중량부를 내부통액으로 하여 2중 방사구로부터 압출하고 수증기로 채워진 평균 온도 40 ℃의 후드 내부를 통과시켜, 600 mm 아래쪽에 설치한 55 ℃의 수중에 침지시켜 50 m/분의 속도로 권취하였다. 그 후, 90 ℃의 열수로 90 분 동안 세정하고 70 ℃에서 건조시켜 평가용 중공사를 얻었다. 얻어진 중공사를 상술한 방법으로 평가한 결과를 하기 표 1에 나타내었다.
- <215> <실시에 5>
- <216> 방향족 폴리술폰(아모코·엔지니어링·폴리머즈사 제조: 유텔 P-1700) 18 중량부, 참고예 1에 기재된 방법으로 얻어지는 술폰화폴리술폰 7 중량부, 테트라에틸렌글리콜 15 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 60 중량부를 포함하는 방사 원액을 제조하였다. 이 방사 원액을 50 ℃로 유지하고, 물 50 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 50 중량부를 내부통액으로 하여, 2중 방사구로부터 압출하고 수증기로 채워진 평균 온도 40℃의 후드 내부를 통과시켜, 600 mm 아래쪽에 설치한 55 ℃의 수중에 침지시켜 50 m/분의 속도로 권취하였다. 그 후, 90 ℃의 열수로 90 분 동안 세정하고 70 ℃에서 건조시켜 평가용 중공사를 얻었다. 그 후, 이 중공사를 사용하여 미니 모듈을 제조하고, 중공사 내부에 대해 50 ℃의 물 70 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 29.5 중량부, 참고예 2에 기재된 방법으로 얻어지는 분지 폴리에틸렌옥시드와 방향족 폴리술폰의 블럭 공중합체 0.5 중량부의 혼합 용액을 충분히 중공사 내부에 주입 프라이밍한 후, 수세하고 건조시켜 평가용 중공사를 얻었다. 얻어진 중공사를 상술한 방법으로 평가한 결과를 하기 표 1에 나타내었다.
- <217> <실시에 6>
- <218> 방향족 폴리술폰(아모코·엔지니어링·폴리머즈사 제조: 유텔 P-1700) 18 중량부, 참고예 1에 기재된 방법으로 얻어지는 술폰화 폴리술폰 7 중량부, 테트라에틸렌글리콜 10 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 65 중량부를 포함하는 방사 원액을 제조하여, 50 ℃로 유지하여 3중 방사구의 외부통으로부터, 방향족 폴리술폰(아모코·퍼포먼스·프로덕트사 제조: P-1700) 18 중량부, 참고예 2에 기재된 방법으로 얻어지는 분지 폴리에틸렌옥시드와 방향족 폴리술폰의 블럭 공중합체 7 중량부, 테트라에틸렌글리콜 10 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 65 중량부를 포함하는 용액을 제조하여 동일하게 50 ℃로 유지하여 3중 방사구의 중간통으로부터, 추가로 물 50 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 50 중량부를 내부통액으로 하고 3중 방사구의 내부통으로부터 동시에 압출하고 수증기로 채워진 평균 온도 40 ℃의 후드 내부를 통과시켜, 1100 mm 아래쪽에 설치한 60 ℃의 수중에 침지시키고 50 m/분의 속도로 권취하였다. 그 후, 90 ℃의 열수로 90 분 동안 세정하고 70 ℃에서 건조시켜 평가용 중공사를 얻었다. 얻어진 중공사를 상술한 방법으로 평가한 결과를 하기 표 1에 나타내었다.
- <219> <실시에 7>
- <220> 참고예 5에 기재된 방법으로 얻어지는 분지 폴리에틸렌옥시드-술폰화폴리술폰 공중합체 5 중량부, 방향족 폴리술폰(아모코·엔지니어링·폴리머즈사 제조: 유텔 P-1700)을 18 중량부, 테트라에틸렌글리콜 15 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 62 중량부를 포함하는 원액을 제조하였다. 이 방사 원액을 50 ℃로 유지하고, 물 50 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 49.5 중량부, 참고예 2에 기재된 방법으로 얻어지는 분지 폴리알킬렌옥시드와 방향족 폴리술폰의

블럭 공중합체 0.5 중량부를 내부통액으로 하여 2중 방사구로부터 압출하고 수증기로 채워진 평균 온도 40 °C의 후드 내부를 통과시켜, 600 mm 아래쪽에 설치한 55 °C의 수중에 침지시켜 50 m/분의 속도로 권취하였다. 그 후, 90 °C의 열수로 90 분 동안 세정하고 70 °C에서 건조시켜 평가용 중공사를 얻었다. 얻어진 중공사를 상술한 방법으로 평가한 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

<221> <비교예 1>

<222> 방향족 폴리술폰(아모코·엔지니어링·폴리머즈사 제조: 유텔 P-1700) 18 중량부, 폴리비닐피롤리돈 7 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 76 중량부를 포함하는 균일한 방사 원액을 제조하였다. 이 방사 원액을 50 °C로 유지하여, 물 50 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 50 중량부를 내부통액으로 하여, 2중 방사구로부터 압출하고 수증기로 채워진 평균 온도 40 °C의 후드 내부를 통과시켜 600 mm 아래쪽에 설치한 55 °C의 수중에 침지시켜 50 m/분의 속도로 권취하였다. 그 후, 90 °C의 열수로 90 분 동안 세정하고 계속해서 20 중량%의 글리세린 수용액 중에서 1 시간 동안 60 °C에서 침지 처리를 하고, 70 °C에서 건조시켜 평가용 중공사를 얻었다. 얻어진 중공사를 상술한 방법으로 평가한 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

<223> <비교예 2>

<224> 실시예 1과 동일 방사 원액을 50 °C로 유지하여, 물 50 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 50 중량부를 내부통액으로 하여, 2중 방사구로부터 압출하고 수증기로 채워진 평균 온도 40 °C의 후드 내부를 통과시켜, 600 mm 아래쪽에 설치한 55 °C의 수중에 침지시켜 50 m/분의 속도로 권취하였다. 그 후, 90 °C의 열수로 90 분 동안 세정하고, 70 °C에서 건조시켜 평가용 중공사를 얻었다. 얻어진 중공사를 상술한 방법으로 평가한 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

<225> <비교예 3>

<226> 실시예 2와 동일 방사 원액을 50 °C로 유지하여, 물 50 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 50 중량부를 내부통액으로 하여, 2중 방사구로부터 압출하고 수증기로 채워진 평균 온도 40 °C의 후드 내부를 통과시켜, 600 mm 아래쪽에 설치한 55 °C의 수중에 침지시켜 50 m/분의 속도로 권취하였다. 그 후, 90 °C의 열수로 90 분 동안 세정하고 70 °C에서 건조시켜 평가용 중공사를 얻었다. 얻어진 중공사를 상술한 방법으로 평가한 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

<227> <비교예 4>

<228> 실시예 3과 동일 방사 원액을 50 °C로 유지하여, 물 50 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 50 중량부를 내부통액으로 하여, 2중 방사구로부터 압출하고 수증기로 채워진 평균 온도 40 °C의 후드 내부를 통과시켜, 600 mm 아래쪽에 설치한 55 °C의 수중에 침지시켜 50 m/분의 속도로 권취하였다. 그 후, 90 °C의 열수로 90 분 동안 세정하고, 70 °C에서 건조시켜 평가용 중공사를 얻었다. 얻어진 중공사를 상술한 방법으로 평가한 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

<229> <비교예 5>

<230> 실시예 4와 동일 방사 원액을 50 °C로 유지하여, 물 50 중량부, N-메틸-2-피롤리돈 50 중량부를 내부통액으로 하여, 2중 방사구로부터 압출하고 수증기로 채워진 평균 온도 40 °C의 후드 내부를 통과시켜, 600 mm 아래쪽에 설치한 55 °C의 수중에 침지시켜 50 m/분의 속도로 권취하였다. 그 후, 90 °C의 열수로 90 분 동안 세정하고 70 °C에서 건조시켜 평가용 중공사를 얻었다. 얻어진 중공사를 상술한 방법으로 평가한 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

	LDH (IU/L ²)	단백질 흡착량 (mg/m ²)	BKN ¹⁾ 생성도 (%)	β 2MG SC(-)	α 1MG SC(-)	알부민 SC(-)	분획 분자량 (MW) $\times 10^{-3}$	XPS ²⁾ (°)	ζ 전위 ³⁾ (mV)
실시예 1	1.2	1.4	2.1	1.00	0.22	0.004	40 \pm 5	7.8	-4
실시예 2	1.0	1.3	1.9	1.00	0.24	0.004	40 \pm 5	8.5	-9
실시예 3	1.2	1.8	2.1	1.00	0.18	0.005	40 \pm 5	8.0	-9
실시예 4	2.0	1.8	2.3	1.00	0.18	0.005	40 \pm 5	7.1	-5
실시예 5	1.3	1.5	2.2	1.00	0.22	0.004	40 \pm 5	7.9	-4
실시예 6	1.5	1.6	2.1	1.00	0.18	0.005	40 \pm 5	7.5	-4
실시예 7	1.2	1.8	2.1	1.00	0.16	0.005	40 \pm 5	7.8	-4
비교예 1	5.5	4.2	2.1	1.00	0.09	0.011	40 \pm 5	1.8	-1
비교예 2	70.2	4.8	18.6	1.00	0.19	0.006	40 \pm 5	5.9	-10
비교예 3	84.5	7.5	8.5	1.00	0.20	0.006	40 \pm 5	5.8	-7
비교예 4	82.2	5.4	5.8	1.00	0.18	0.006	40 \pm 5	5.6	-9
비교예 5	200	5.8	69.8	1.00	0.18	0.006	40 \pm 5	5.5	-13

<231>

<232>

<233>

<234>

<235>

<236>

1): BKN 생성도는 대조용인 비접촉 피를 1로 했을 때의 분률치.

2): XPS: 비교예 1은 [N]/[S]의 값, 그 밖의 예는 [O]/[S]의 값.

3): 다공질막의 pH=7.4에서의 값.

비교예 1에 기재된 방법에서는 음성 하전을 도입하지 않기 때문에 브라디키닌 생성도는 낮게 억제되어 있지만, 알부민 누설이 많고 분획성이 저하되어 있는 것을 알 수 있다. 또한, 비교예 2 내지 5에 기재된 방법에서는 음성 하전의 효과에 의해, 알부민의 누설은 낮게 억제되고 분획성이 향상되고 있지만, 내표면, 즉 혈액 접촉면에 음성 하전을 갖는 술폰기가 편재됨으로써, 브라디키닌 생성량이 증가될 뿐만 아니라 LDH의 증가, 단백질 흡착의 증가라는 결점이 있고, 어느 경우에도 현저하게 실용에 건디기 어려운 다공막인 것을 알 수 있다.

이에 대하여, 본 발명인 실시예 1 내지 7에서는 음성 전하 도입에 의한 정전하 반발에 의해, 알부민의 누설이 상당히 낮게 억제되고 분획성이 향상되고 있을 뿐만 아니라, 혈액 접촉면을 비하전 친수화 소재로 피복하기 때문에 브라디키닌 생성이 낮고, LDH, 단백질 흡착의 증가도 크게 억제되어 있는 것을 알 수 있다. 이로부터 본 발명은 혈액 응고, 보체 활성화, 브라디키닌 생성 등의 생체에 바람직하지 않은 생체 반응을 야기시키지 않고 혈장 알부민의 누설을 최소한으로 하여 유전분종의 원인이 되는 저분자량 혈장 단백질이나 후기 당화 단백질 등을 양호하게 분리 제거할 수 있는 것을 알 수 있다.

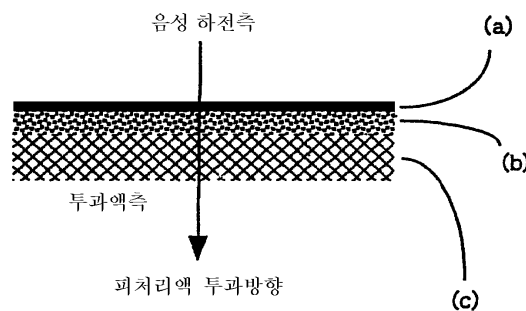
- <237> 다음으로 음성 하전 물질의 용액을 치밀층의 반대측에서 도입함으로써 비대칭 다공질막을 제조하는 예를 나타낸다.
- <238> <실시예 8>
- <239> 도 2에 의해, 실시예 8의 막 제조 방법과 막의 성상의 일례를 설명한다.
- <240> 기존의 막의 내측에 치밀층(a), 외측에 지지층(c)을 갖는 경사 비대칭 구조의 폴리술폰 중공사막으로서, 치밀층(a)의 분획 분자량이 60 내지 100 kD인 한외여과막을 기재 막으로 선정하였다. 이러한 막은 통상의 혈액 정화 치료에서는 알부민의 누출이 과대(채 계수가 과대)해지기 때문에 사용되지 않는다.
- <241> 상기 막의 치밀층 바로 아래의 지지층에 하전층(e)을 도입하였다. 즉, 우선 대분자량(200 내지 500 kD 정도)의 회박 프로테오헤파린 수용액(1 % 정도)을 포함하는 하전성 고분자 용액(d)을 제조하고, 도 2의 A에 나타내는 바와 같이 중공사막의 외측에서 내측을 향해 역여과(화살표)하여 도 2의 B에 나타낸 바와 같이 음성 하전 분자로서, 프로테오헤파린을 막 내의 치밀층 바로 아래의 지지층(c)에 포착시켜, 하전층(e)를 형성시켰다.
- <242> 다음으로, 도 2의 C에 나타낸 바와 같이, 즉시 고정액(0.075 M 메타과요오드산나트륨-0.037 M 리신-pH 6.2 완충액)(f)를 동일하게 역여과(도면의 화살표)하여, 헤파린의 당쇄의 5원환의 디올기를 메타과요오드산나트륨에 의해 산화하여 알데히드기로 만들고, 2개의 아미노기를 갖는 리신 분자에 의해 다른 분자의 다당쇄 사이에서 가교하여, 폴리술폰 중합체의 메쉬 구조로 결합하여 유리되지 않도록 치밀층 바로 아래의 위치에 물리적으로 고정시켰다. 메타과요오드산나트륨은 폴리술폰 중합체의 비스페놀에테르 결합도 산화에 의해 알데히드화할 수 있기 때문에 함께 산화된 헤파린의 알데히드기와와의 사이에서 리신을 가교로 하여 결합을 형성하여, 일부의 헤파린 분자는 화학적으로 막에 직접 고정된다. 여분의 고정액을 충분히 수세하여 제거하였다.
- <243> 프로테오헤파린을 대신해서 보다 소분자의 헤파린(7 내지 25 kD)을 음성 하전 물질로서 사용하는 경우는 헤파린 분자를 미리 가교제에 의해 중합시켜 분자량을 거대화시켜 두면 효과적으로 지지층(다공질층)에 포착할 수 있다.
- <244> 이렇게 해서 제조된 하전막은 최내층에 분획 분자량이 60 내지 100 kD, 두께가 1 μm 정도인 치밀층을 갖고, 그 바로 아래의 치밀층보다도 세공 직경이 큰(분획 분자량이 100 kD 이상인) 지지층에 음성 하전을 갖는 비대칭 다공질막이고, 도 1에 나타내는 기본 성상을 만족하였다.
- <245> 이와 같이 하여 제조된 비대칭 다공질막을 사용하여 혈액 정화(혈액 투석, 혈액 여과 또는 혈액 투석 여과)를 행하면 소분자 독소로부터 분자량 30 내지 80 kD에 이르는 대분자 독소를 비약적으로 제거하고, 또한 분자량이 66 kD인 알부민의 손실을 허용 범위(2 내지 6 g)로 억제할 수 있다.
- <246> <실시예 9>
- <247> 기존의 막 내측에 치밀층, 외측에 지지층을 갖는 경사 비대칭 구조의 폴리에테르술폰 중공사막 중, 치밀층의 분획 분자량이 20 내지 40 kD인 한외여과막을 선정하였다. 우선, 대분자량(100 내지 200 kD 정도)의 회박 헤파린 황산 프로테오글리칸 수용액(1 % 정도)을 제조하여, 중공사막의 외측에서 내측을 향해서 역여과하여 헤파린 황산 프로테오글리칸을 막 내의 치밀층 바로 아래의 지지층에 포착시켜 하전층을 형성시켰다. 계속해서 역여과하면서 중공사 내측에서 가교 촉진제(0.075 M 메타과요오드산나트륨-0.0375 M 리신-pH 6.2 완충액)를 황산에 의해 치밀층 아래에 이르게 하여 중합 반응을 개시하였다. 이 방법에 의하면 확실히 치밀층바로 아래에 헤파린을 고정할 수 있다.
- <248> 동일하게 여과하여, 헤파린 황산의 당쇄의 5원환의 디올기를 메타과요오드산나트륨에 의해 산화하여 알데히드기로 만들고, 2개의 아미노기를 갖는 리신 분자에 의해 다른 분자의 다당쇄 사이에서 가교하여, 폴리술폰 중합체의 메쉬 구조로 얽혀 유리되지 않도록 치밀층 바로 아래의 위치에 물리적으로 고정하였다. 메타과요오드산나트륨은 폴리에테르술폰 중합체의 비스페놀에테르 결합도 산화에 의해 알데히드화할 수 있기 때문에 함께 산화된 헤파린의 알데히드기와와의 사이에서 리신을 가교로 하여 결합을 형성하여 일부의 헤파린 황산 분자는 화학적으로 막에 직접 고정된다. 마지막으로, 여분의 고정액을 충분히 수세하여 제거하였다.
- <249> 이렇게 해서 제조된 하전막은 최내층에 분획 분자량이 20 내지 40 kD이고 두께가 1 μm 정도인 치밀층을 갖고, 그 바로 아래에 치밀층보다도 세공 직경이 큰(분획 분자량이 40 kD 이상인) 지지층에 음성 하전을 갖는 비대칭 다공질막이며, 도 1에 나타내는 기본 성상을 만족하였다.
- <250> 이와 같이 하여 제조된 비대칭 다공질막에 의해, 예를 들면 뇨를 여과하면 뇨 중에 대량으로 포함되는 단백질인

분자량 33 kD의 $\alpha 1$ -미크로글로불린과 분자량 11.7 kD의 산성 단백질인 $\beta 2$ -미크로글로불린을 동시에 저지하는 것이 가능해지고, 뇨 중에 미량 포함되는 분자량 20 kD 이하의 단백질이나 펩티드를 고수량으로 여과액 중에 분리시킬 수 있다.

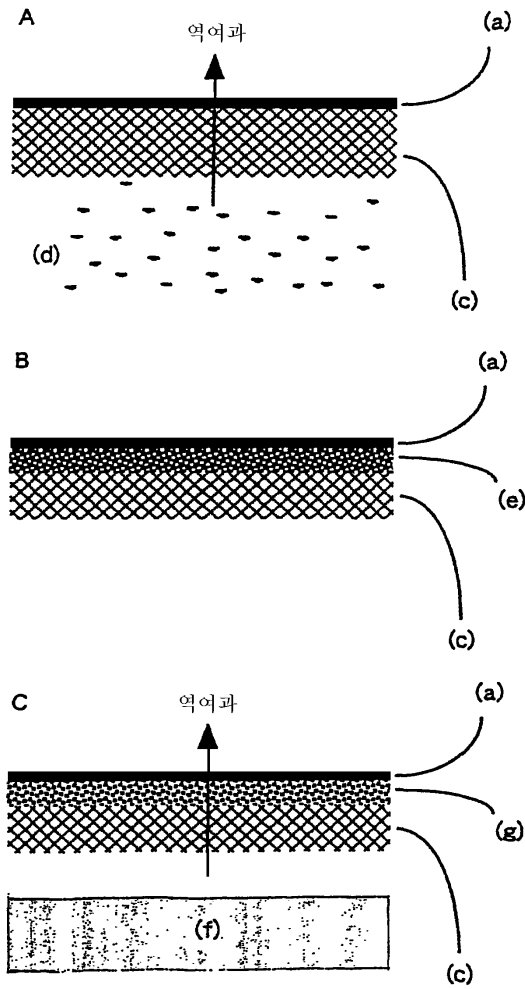
- <251> 본 발명에 기초한 막 구조의 특성으로서, 치밀층의 분획 분자량이 60 내지 80 kD 정도이고 두께가 1 μm 정도, 치밀층 아래의 음성 하전층의 분획 분자량이 80 내지 수백 kD 정도인 막을 제조하고, 이것을 신부전이나 간부전 등의 병의 용태의 치료를 목적으로 혈액 정화를 행한 경우의 효과를 이하에 나타낸다. 혈액 정화 요법 방식으로는 혈액 여과, 혈액 투석 여과, 혈액 투석을 선택할 수 있지만 혈액 여과와 혈액 투석 여과의 쪽이 치료 효과가 높다. .
- <252> 본 발명의 분리막은 종래의 혈액 정화막과 비교하여, 치밀층의 세공 직경이 크기 때문에, 종래의 치료에서는 제거가 곤란하였던 분자량 20 kD 이상의 대분자 독소의 제거 성능이 대단히 향상되고 있다.
- <253> 도 3A에는 분자량 33 kD의 $\alpha 1$ -미크로글로불린의 인간 혈장의 여과에 있어서 체 계수(막투과율의 지표로, 용질의 여과액 중의 농도/부하액 중의 농도)를 다음 3종의 시료에 대해 조사한 결과를 나타내었다.
- <254> (1) 시판되고 있는 종래의 혈액 여과막 중 가장 고성능인 것(통상적으로 혈액 정화막). 재질은 폴리술폰막으로 분획 분자량은 10 내지 20kD임,
- <255> (2) 혈액 여과에는 사용되지 않는 비대칭 다공질 구조의 대공경 한외여과막. 재질은 폴리에테르술폰막으로 분획 분자량은 60 내지 80 kD임, 및
- <256> (3) 여기에 음성 하전층을 도입한 비대칭 다공질 구조의 대공경 한외여과막(대공경 하전막).
- <257> 당연히 대공경의 (2)와 (3)에 있어서, $\alpha 1$ -미크로글로불린의 체 계수는 높은 값을 나타내며, (2)와 (3)의 값이 동등하기 때문에 음성 하전성 물질의 도입에 의해 체 기능은 영향받지 않는 것을 알 수 있다.
- <258> 한편, 비대칭 다공질 구조의 대공경 한외여과막에 있어서는, 치밀층은 알부민 분자를 투과시켜 버리지만, 치밀층 바로 아래의 음성 하전층이 전기적으로 알부민 분자를 반발하기 때문에 알부민 저지 성능은 최적 조건으로 조절할 수 있다. 도 3B에 상기 각 막에 대해서 알부민의 체 계수를 조사한 결과를 나타내고 있다. 도면에 나타내는 바와 같이 (3)의 대공경 하전막은 (2)의 대공경막과 동일한 대공경을 갖는 구조의 막이면서 음성 하전을 도입함으로써, 알부민 투과는 통상적으로 혈액 정화막과 동등하거나 그 이하의 수준까지 억제되고 있다. 결과적으로 분자 크기로는 분리가 곤란한 제거 대상인 대분자 독소(예를 들면 $\alpha 1$ -미크로글로불린)와 저지 대상인 알부민의 분리 성능이 비약적으로 향상되고 있다.

도면

도면1



도면2



도면3

