



(51) МПК
A61L 33/00 (2006.01)
A61M 1/18 (2006.01)
B01D 63/02 (2006.01)
B82B 1/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013135267/15, 27.12.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 27.12.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 28.12.2010 JP 2010-292170;
 11.04.2011 JP 2011-087126

(43) Дата публикации заявки: 10.02.2015 Бюл. № 4

(45) Опубликовано: 10.09.2016 Бюл. № 25

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: JP 2010-104984 A, 13.05.2010. WO 2009/
 123088 A1, 08.10.2009. RU 2113273 C1,
 20.06.1998.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 29.07.2013

(86) Заявка РСТ:
 JP 2011/080246 (27.12.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2012/091028 (05.07.2012)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
 "Юридическая фирма Городисский и Партнеры

(72) Автор(ы):

УЕНО Йосиюки (JP),
 ФУДЗИТА Масаки (JP),
 СУГАЯ Хироюки (JP),
 ХАСИМОТО Кадзуюки (JP),
 ТЕРАСАКА Хироюки (JP),
 КОГАНЕМАРУ Рио (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ТОРЭЙ ИНДАСТРИЗ, ИНК. (JP)

(54) МЕДИЦИНСКИЙ МАТЕРИАЛ И ПОЛОВОЛОКОННЫЙ МЕМБРАННЫЙ МОДУЛЬ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине. Описаны медицинский материал и устройство для очистки крови. Устройство получают, помещая в него медицинский материал, который содержит гидрофильный сополимеризационный полимер, присутствующий на его поверхности, где выступающие частицы, имеющие диаметр 50 нм или более, присутствуют на поверхности, которая должна контактировать с кровью, при плотности

3 частицы/мкм² или менее, при этом время релаксации адсорбированной воды в гидрофильном сополимеризационном полимере составляет $2,5 \times 10^{-8}$ секунд или менее и $5,0 \times 10^{-10}$ секунд или более при -40°C . Медицинский материал и устройство обладают высокими антитромботическими свойствами и высокой безопасностью. 3 н. и 7 з.п. ф-лы, 7 ил., 3 табл., 18 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61L 33/00 (2006.01)
A61M 1/18 (2006.01)
B01D 63/02 (2006.01)
B82B 1/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2013135267/15, 27.12.2011**

(24) Effective date for property rights:
27.12.2011

Priority:

(30) Convention priority:
28.12.2010 JP 2010-292170;
11.04.2011 JP 2011-087126

(43) Application published: **10.02.2015** Bull. № 4

(45) Date of publication: **10.09.2016** Bull. № 25

(85) Commencement of national phase: **29.07.2013**

(86) PCT application:
JP 2011/080246 (27.12.2011)

(87) PCT publication:
WO 2012/091028 (05.07.2012)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str. 3, OOO
"JURidicheskaja firma Gorodisskij i Partnery

(72) Inventor(s):

UENO Josiyuki (JP),
FUDZITA Masaki (JP),
SUGAYA KHiroyuki (JP),
KHASIMOTO Kadzuyuki (JP),
TERASAKA KHiroyuki (JP),
KOGANEMARU Rio (JP)

(73) Proprietor(s):

TOREJ INDASTRIZ, INK. (JP)

(54) **MEDICAL MATERIAL AND HOLLOW FIBRE MEMBRANE MODULE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: described are medical material and device for blood purification. Device is obtained by incorporating a medical material, which contains hydrophilic copolymer present on surface contacting blood, where $3/\text{mcm}^2$ or less of particulate protuberances of 50 nm or higher particle diameter are

present on said blood-contacting surface, and relaxation time at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ of water adsorbed to hydrophilic copolymer is 5.0×10^{-10} seconds to 2.5×10^{-8} s.

EFFECT: medical material and device have high antithrombotic properties and high safety.

10 cl, 7 dwg, 3 tbl, 18 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к медицинскому материалу, обладающему антитромботическими свойствами, который может применяться в таких областях применения, в которых требуется обрабатывать кровь или компонент крови, в особенности в устройстве очистки крови, таком как искусственная почка, а также в других областях применения, в которых требуются высокие эксплуатационные характеристики мембран, совместимость с кровью и безопасность.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Медицинский материал, контактирующий с биологической жидкостью, такой как искусственный кровеносный сосуд, катетер, пакет для крови и устройство для обработки крови, должен обладать высокими антитромботическими свойствами. Примеры устройства для обработки крови включают искусственную почку, искусственную печень, аппарат искусственного дыхания, устройство адсорбции компонента крови и плазмосепаратор. В настоящем изобретении устройство для обработки крови синонимично устройству очистки крови, а половолоконный мембранный модуль относится к устройству для обработки крови с мембраной из полого волокна.

Например, в мембране из полого волокна для применения в искусственной почке (схематические изображения которых в разрезе показаны на Фиг. 1 и 2), осаждение белка или осаждение/активация тромбоцитов могут вызвать свертывание крови. При осаждении белка или подобного на мембране, даже если это приводит к свертыванию крови, поры в мембране блокируются и становятся маленькими, что вызывает ухудшение рабочих характеристик. Если рабочие характеристики мембраны быстро изменяются в течение малого промежутка времени, то возникает беспокойство насчет увеличения нагрузки на живой организм.

С целью решения указанных задач были предприняты попытки повысить гидрофильность половолоконной мембраны, и с этой целью были проведены различные исследования. Например, раскрыт способ, в котором поливинилпирролидон, который является гидрофильным полимером, смешивают с полисульфоном на стадии приготовления исходного раствора для формирования мембраны, после чего полученную смесь формуют, чтобы, таким образом, придать мембране гидрофильность и предохранить мембрану от повреждений (Патентный документ 1). Впрочем, простое добавление гидрофильного компонента к исходному раствору для формирования мембраны не позволяет достичь удовлетворительного эффекта предотвращения образования отложений. Тогда были предприняты различные усовершенствования. Например, раскрыт способ, в котором полимер винилпирролидонового типа, а также полигликоль, добавляют к исходному раствору для формирования мембраны, чтобы таким образом увеличить количество полимера винилпирролидонового типа, присутствующего на внутренней поверхности мембраны (Патентный документ 2), и способ, в котором на поверхности мембраны присутствует винилацетатная группа (Патентный документ 3). Кроме того, также раскрыт способ, в котором гидрофильный мономер подвергают графт-полимеризации на поверхности материала (Непатентный документ 1). Впрочем, в результате обширных исследований, проведенных авторами настоящего изобретения, было обнаружено, что указанные способы недостаточны для развития антитромботических свойств. Это, вероятно, обусловлено тем, что внимание сосредоточено только на гидрофильном полимере на поверхности, адсорбируемая вода в полимере не учитывается, а физическая конфигурация поверхности мембраны недостаточна.

Кроме того, в случае искусственной почки, после завершения диализной терапии

крови проводят процедуру возвращения крови, в которой физиологический раствор проходит через искусственную почку, при этом кровь остается в искусственной почке и контур циркуляции крови возвращают в тело пациента, проходящего диализ. Однако кровь, которую нельзя вернуть в тело, иногда все же остается в искусственной почке, что представляет собой феномен, называемым "остаточная кровь". Остаточная кровь, которая часто присутствует в искусственной почке, обладающей слабыми антитромботическими свойствами, может вызывать анемию у проходящего диализ пациента, и поэтому ее присутствия необходимо избегать. До настоящего времени, предлагали различные методы усовершенствования. В качестве изобретения для решения задачи остаточной крови, вызванной накоплением крови в зоне, которая максимально удалена от центральной оси основного корпуса 10 (также называемой ниже "внешней периферической частью"), во внутренних пространствах коллекторов 27 и 28 в устройстве для обработки крови 1, показанном на Фиг. 2, например, предложен способ, в котором зазор С между внешней периферической поверхностью пучка половолоконной мембраны 40 и внутренней периферической поверхностью каждого из коллекторов 21 и 23 в каждой из торцевых поверхностей разделительных перегородок 31 и 33 уменьшают, чтобы таким образом уменьшить накопление крови (Патентные документы 4 и 5).

Впрочем, в результате повторных экспериментов, проведенных авторами настоящего изобретения, было обнаружено, что накопление остаточной крови часто наблюдается даже в искусственной почке, имеющей достаточно малый зазор С, и поэтому вышеуказанные изобретения недостаточны для решения задачи остаточной крови.

ДОКУМЕНТЫ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО УРОВНЯ ТЕХНИКИ ПАТЕНТНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Патентный документ 1: Патентная публикация Японии 2-18695
 Патентный документ 2: выложенная патентная публикация Японии 6-165926
 Патентный документ 3: выложенная патентная публикация Японии 4-300636
 Патентный документ 4: выложенная патентная публикация Японии 63-9448
 Патентный документ 5: выложенная патентная публикация Японии 10-165777

НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ

Непатентный документ 1: Chiaki Yoshikawa et al., Macromolecules 2006, 39, 2284-2290

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ ЗАДАЧИ, РЕШАЕМЫЕ ИЗОБРЕТЕНИЕМ

Цель настоящего изобретения заключается в усовершенствовании решения вышеуказанных задач в предшествующем уровне техники и предоставлении медицинского материала и устройства очистки крови, обладающих высокими антитромботическими свойствами и высокой безопасностью.

СПОСОБЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования с целью решения вышеуказанных задач. В результате было обнаружено, что медицинский материал и половолоконный мембранный модуль, обладающие высокими антитромботическими свойствами и высокой безопасностью, могут быть достигнуты согласно следующим положениям.

[1] Медицинский материал, имеющий гидрофильный сополимеризационный полимер на своей поверхности, которая должна контактировать с кровью (также называется ниже "поверхность, контактирующая с кровью", для удобства), где выступающие частицы, каждая из которых имеет диаметр 50 нм или более, присутствуют на контактирующей с кровью поверхности при плотности 3 частицы/мкм² или менее, и время релаксации адсорбированной воды в гидрофильном сополимеризационном

полимере составляет $2,5 \times 10^{-8}$ секунд или менее и $5,0 \times 10^{-10}$ секунд или более при -40°C .

Предпочтительно, что гибкий слой присутствует на контактирующей с кровью поверхности, когда материал находится в увлажненном состоянии, при этом гибкий слой имеет толщину 7 нм или более.

Предпочтительно, что количество гидрофильного сополимеризационного полимера на контактирующей с кровью поверхности составляет 5-30% по весу включительно.

В качестве варианта осуществления медицинского материала может быть указана половолоконная мембрана, при этом половолоконный мембранный модуль, включающий медицинский материал, может применяться в качестве искусственной почки или подобного.

В качестве полимера, из которого состоит материал, предпочтительно может применяться полимер полисульфонового типа.

[2] В настоящем изобретении внимание сосредоточено на общем улучшении антитромботических свойств половолоконного мембранного модуля, при этом было обнаружено, что половолоконный мембранный модуль, в котором степень наполнения половолоконной мембраны в зоне, лежащей между внешней периферией и положением, расположенном на расстоянии 1 мм от внешней периферии в направлении к внутренней периферии на части торцевой поверхности модуля, составляет 15% или более, а разность между степенью наполнения половолоконной мембраны в данной зоне и степенью наполнения в центральной части составляет 40% или менее, обеспечивая существенное улучшение накопления крови во внешней периферической части модуля.

[3] Другой вариант осуществления согласно настоящему изобретению исследован более подробно, с сосредоточением внимания на распределении и расположении половолоконных мембран в половолоконном мембранном модуле [2]. В результате было обнаружено, что улучшение накопления крови может быть достигнуто более надежно путем оптимизации структуры половолоконного мембранного модуля [2] следующим образом.

"Половолоконный мембранный модуль, включающий: пучок половолоконных мембран; основной корпус, в котором хранится пучок половолоконных мембран; разделительные перегородки, которые позволяют пучку половолоконных мембран удерживаться в непроницаемом для жидкости состоянии на обоих концах основного корпуса, с сохранением полых концов в открытом состоянии; и коллекторы, которые соответственно присоединены по обоим концам основного корпуса и через которые кровь может входить и выходить;

где степень наполнения половолоконной мембраны в каждой из зон А-Н, которые являются зонами, полученными при делении зоны, лежащей между положением, соответствующим внутреннему диаметру каждого из коллекторов, и положением, расположенным на расстоянии 1 мм от вышеуказанного положения в направлении внутренней периферии, на 8 равных частей, равноугольных по отношению к центральной оси основного корпуса в качестве его центра, на торцевой поверхности каждой из разделительных перегородок, на стороне, обращенной к каждому из коллекторов, находится в пределах от 13 до 40%.

В вышеуказанном варианте осуществления эффект может стать максимальным при сочетании с технологией расположения гидрофильного сополимеризационного полимера, имеющего время релаксации адсорбированной воды $2,5 \times 10^{-8}$ секунд или менее и $5,0 \times 10^{-10}$ или более при -40°C , на контактирующей с кровью поверхности каждой из половолоконных мембран.

Если выступающие частицы, каждая из которых имеет диаметр 50 нм или больше, присутствуют на контактирующей с кровью поверхности каждой из полволоконных мембран при плотности более 3 частиц/мкм², эффект накопления крови не может проявляться существенно. Кроме того, предпочтительно, что гибкий слой присутствует, когда материал находится в увлажненном состоянии, при этом гибкий слой имеет толщину 7 нм или больше. Также предпочтительно, что количество гидрофильного сополимеризационного полимера на контактирующей с кровью поверхности каждой из полволоконных мембран составляет 5-30% по весу включительно.

Термин "внутренний диаметр коллектора", используемый в настоящем описании, относится к величине, которую определяют на поперечном сечении, взятом в положении, которое перекрывается с торцевой поверхностью на стороне разделительной перегородки, обращенной к коллектору. Когда диаметр коллектора изменяется в поперечном сечении, минимальная величина различных диаметров коллектора определяется как "внутренний диаметр коллектора". Если коллектор снабжен кольцевидным эластичным корпусом, таким как 0-кольцо, и при этом кольцевидный эластичный корпус находится в контакте с разделительной перегородкой по ее внутренней периферической стороне, диаметр в положении кольцевидного упругого корпуса определяется как "внутренний диаметр коллектора". Термин "внутренний диаметр части основного корпуса", используемый в настоящем описании, относится к величине, которую определяют на поперечном сечении, в котором внутренний диаметр становится минимальным в части основного корпуса.

ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Медицинский материал согласно настоящему изобретению обладает высокими антитромботическими свойствами и высокой безопасностью. В особенности в искусственной почке, в случае применения полволоконной мембраны, обладающей высокими антитромботическими свойствами, накопление крови в зоне, которая является наиболее удаленной от центральной оси основного корпуса во внутреннем пространстве коллектора, уменьшается, и поэтому становится возможным получить искусственную почку, обладающую повышенной эффективностью мембраны и превосходными характеристиками по остаточной крови.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На Фиг. 1 показано схематическое изображение в поперечном разрезе варианта осуществления устройства для обработки крови.

На Фиг. 2 показано схематическое изображение в поперечном разрезе, более подробно иллюстрирующее вариант осуществления устройства для обработки крови.

На Фиг. 3 показана кривая, иллюстрирующая зависимость между силой, действующей на рычаг, и величиной смещения рычага при измерении кривой силы с использованием атомно-силового микроскопа.

На Фиг. 4 показано схематическое изображение зоны, для которой требуется измерить степень наполнения на торцевой поверхности разделительной перегородки.

На Фиг. 5 показано схематическое изображение варианта осуществления волнистой структуры полволоконной мембраны.

На Фиг. 6 показана схема, которая будет использоваться при измерении зазора.

На Фиг. 7 показан пример снимка поверхности полволоконной мембраны, полученного с помощью сканирующего электронного микроскопа.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение, описанное в настоящей заявке, было осуществлено на основе открытия, согласно которому не только физическая структура, но также и состав поверхности

медицинского материала важны для улучшения антитромботических свойств медицинского материала.

Медицинский материал согласно изобретению, описанному в настоящей заявке, содержит гидрофильный сополимеризационный полимер. "Гидрофильный" полимер в гидрофильном сополимеризационном полимере относится к полимеру, который содержит по меньшей мере одно гидрофильное звено и может быть растворен в количестве 0,1 г или больше в 100 г воды при 20°C. Таким образом, гидрофильный сополимеризационный полимер представляет собой полимер, в котором множество мономерных звеньев связаны сополимеризацией, где по меньшей мере одно из мономерных звеньев является гидрофильным звеном.

Медицинский материал относится к материалу, который будет применяться в медицинском устройстве, которое контактирует с биологической жидкостью, таком как искусственный кровеносный сосуд, катетер, пакет для крови и устройство для обработки крови. Примеры устройства для обработки крови включают искусственную почку, искусственную печень, аппарат искусственного дыхания, устройство адсорбции компонента крови и плазмосепаратор. Что касается материала, предпочтительно может применяться полимер полисульфонового типа, такой как полисульфон, полиэфирсульфон и полиарилат, полистирол, полиэтилен, полипропилен, поликарбонат, полиуретан, поливинилхлорид, акриловая смола, такая как полиметилметакрилат, фторкаучук, такой как поливинилиденфторид, полиакрилонитрил, сложный полиэфир, такой как полиэтилентерефталат, и полиамид. Материал может быть сополимеризован с другим мономером или может быть модифицирован, при условии, что эффект изобретения, описанного в настоящей заявке, не будет ослаблен. Предпочтительное количество другого сополимеризационного мономера составляет, без ограничения, 10% по весу или меньше.

В случае, когда гидрофильный полимер присутствует на поверхности, на поверхности формируется диффузный слой. Известно, что осаждение компонента крови можно ингибировать посредством эффекта исключенного объема диффузного слоя. Авторы настоящей заявки обнаружили, что эффект исключенного объема диффузного слоя, содержащего гидрофильный сополимеризованный сополимер, более высок, чем у диффузного слоя, содержащего гидрофильный гомополимер. Это, вероятно, обусловлено тем, что, например, в гомополимере, таком как поливинилпирролидон (PVP), взаимодействие между пирролидоновыми кольцами слишком сильное, и поэтому межмолекулярное или внутримолекулярное ограничение становится большим, а радиус поворота молекулярной цепи становится малым, что приводит к недостаточному проявлению эффекта исключенного объема диффузного слоя.

Кроме того, в результате интенсивных исследований, проведенных авторами настоящей заявки, было обнаружено, что осаждение компонента крови только эффектом исключенного объема иногда ингибируется в недостаточной степени. Было обнаружено, что адсорбированная вода гидрофильного сополимеризационного полимера важна для решения данной задачи. Термин "адсорбированная вода" относится к воде, которая взаимодействует с полимером и подвижность которой понижается (то есть, имеет более длительное время релаксации) по сравнению с объемной водой. В изобретении, описанном в настоящей заявке, время релаксации адсорбированной воды в гидрофильном сополимеризационном полимере предпочтительно составляет $2,5 \times 10^{-8}$ секунд или менее, предпочтительно $2,0 \times 10^{-8}$ секунд или менее и $5,0 \times 10^{-11}$ секунд или более, предпочтительно $8,0 \times 10^{-11}$ секунд или более при -40°C. Хотя причина, по которой

время релаксации адсорбированной воды считается важным, неясна, поскольку время релаксации адсорбированной воды составляет приблизительно 10^{-9} - 10^{-10} секунд, предполагается, что влияние поверхности мембраны на белок мало, когда подвижность адсорбированной воды в белке близка к подвижности адсорбированной воды в поверхности мембраны.

Время релаксации адсорбированной воды является величиной, полученной при измерении диэлектрической релаксации, и измеряется при охлаждении водного раствора гидрофильного сополимеризационного полимера, имеющего концентрацию 20% по весу или более, до -40°C . Причина охлаждения до -40°C заключается в том, что объемная вода замерзает при данной температуре, и поэтому можно легко выполнить измерение адсорбированной воды. При использовании гидрофильного сополимеризационного полимера, который не может быть растворен при концентрации 20% по весу или более, измерение может быть выполнено при использовании суспендированного водного раствора.

Что касается гидрофильного сополимеризационного полимера, содержащего адсорбированную воду, предпочтительно используется гидрофильный сополимеризационный полимер, включающий водорастворимое звено и гидрофобное звено. Термин "водорастворимое звено", используемое в настоящей заявке, относится к звену, которое включено в рамки вышеуказанного гидрофильного звена и имеет высокую растворимость в воде, при этом гомополимер вышеуказанного звена может быть растворен в количестве 10 г или более в 100 г воды при 20°C . "Гидрофобное звено", используемое в настоящей заявке, относится к такому звену, что гомополимер вышеуказанного звена может быть растворен в количестве меньше 0,1 г в 100 г воды при 20°C . Примеры водорастворимого звена включают винилпирролидон, виниловый спирт и этиленгликоль. Примеры гидрофобного звена включают винилкапролактан, пропиленгликоль, винилацетат, стирол, гидроксиэтилметакрилат и метилметакрилат.

Хотя причина, по которой предложен гидрофильный сополимеризационный полимер, включающий водорастворимое звено и гидрофобное звено, неясна, это можно объяснить следующим образом: взаимодействие гидрофильного сополимеризационного полимера, включающего только водорастворимое звено, с молекулой воды слишком сильное, и поэтому подвижность адсорбированной воды снижается, но молекула воды может быть нестабилизирована, если присутствует гидрофобное звено, и поэтому подвижность молекулы воды, присутствующей вокруг гидрофильного звена, может возрасти. Если содержится только гидрофобное звено, считается, что гидрофобное взаимодействие становится слишком сильным, и поэтому может быть вызвана денатурация белка. По указанным причинам, с учетом типа сополимеризационного полимера, чередующийся сополимеризационный полимер или статистический сополимеризационный полимер могут использоваться более предпочтительно, чем графт-сополимеризационный полимер или блок-сополимеризационный полимер. В этом отношении, сополимеризационный полимер нельзя расценивать как блок-сополимер, если в среднем 10 звеньев, каждое из которых является одним из составляющих звеньев сополимеризационного полимера и содержится в более малом отношении компонентов, не расположены последовательно.

(Молярное) отношение гидрофобного звена ко всем звеньям предпочтительно составляет 0,3-0,7 включительно. Наиболее предпочтительно используется сополимеризационный полимер винилпирролидон-винилкапролактама, сополимеризационный полимер винилпирролидон-винилацетата, сополимеризационный полимер винилпирролидон-гидроксиэтилметакрилата, винилпирролидон-метилметакрилата и этиленгликоль-полипропиленгликоля. Сополимер может быть

двухкомпонентного типа или многокомпонентного типа.

Если количество гидрофильного сополимеризационного полимера на поверхности материала слишком мало, осаждение компонента крови невозможно предотвратить. Если количество является слишком большим, напротив, есть беспокойство насчет элюции гидрофильного сополимеризационного полимера. Кроме того, в данном случае 5 теряется гладкость поверхности, и поверхность становится в значительной степени неровной. В результате количество выступающих частиц, каждая из которых имеет диаметр 50 нм или более, увеличивается. Поэтому количество гидрофильного сополимеризационного полимера, присутствующего на поверхности, предпочтительно 10 составляет 5% по весу или более, более предпочтительно 8% по весу или более, еще более предпочтительно 10% по весу или более, и предпочтительно составляет 30% по весу или менее, более предпочтительно 20% по весу или менее, еще более предпочтительно 15% по весу или менее. В случае, когда материал применяется для искусственной почки, то при увеличении гидрофобности полуволоконной мембраны 15 ухудшаются показатели пропускания воды, и поэтому снижаются рабочие характеристики мембраны. С этой точки зрения слишком большое количество гидрофильного сополимеризационного полимера является нежелательным. Также предпочтительно, что гидрофильный сополимеризационный полимер присутствует только на контактирующей с кровью поверхности. Поэтому, в целях сохранения высоких рабочих характеристик мембраны, важно, чтобы отношение количества гидрофильного сополимеризационного полимера (также называемого ниже "количеством полимера"), присутствующего во внутренней поверхности, которая является поверхностью, контактирующей с кровью, полуволоконной мембраны было выше, чем на внешней поверхности полуволоконной мембраны. Отношение количества гидрофильного сополимеризационного полимера во внутренней поверхности предпочтительно больше 25 в 1,1 раза, предпочтительно в 2 раза, более предпочтительно в 5 раз или больше, чем во внешней поверхности. Отношение количества гидрофильного сополимеризационного полимера во внешней поверхности составляет меньше 10% по весу, предпочтительно меньше 5% по весу.

30 Причина, по которой необходимо обеспечить наличие гибкого слоя на контактирующей с кровью поверхности, когда материал находится в увлажненном состоянии, можно объяснить следующим образом: тромбоциты и клетки крови с меньшей вероятностью подойдут ближе к материалу и с меньшей вероятностью будут оседать или активироваться в том случае, если гибкий слой, который составляет 35 материал, станет более толстым. Если гибкий слой слишком толстый, то напротив, белок может улавливаться гибким слоем. По этим причинам толщина гибкого слоя предпочтительно составляет 5 нм или более, более предпочтительно 7 нм или более и предпочтительно составляет 30 нм или менее, более предпочтительно 20 нм или менее, еще более предпочтительно 15 нм или менее. Увлажненное состояние относится к 40 такому состоянию, в котором содержание воды составляет 65% по весу или более.

Толщина гибкого слоя на поверхности функционального слоя разделительной мембраны в увлажненном состоянии может быть вычислена с помощью измерения кривой сил при использовании атомно-силового микроскопа. Кривая сил выражается величиной смещения рычага по горизонтальной оси, где сила, действующая на рычаг, 45 отложена на вертикальной оси. Пока более короткое плечо рычага находится в контакте с поверхностью функционального слоя, кривая сил смещается параллельно оси X. После того, как рычаг приходит в контакт с поверхностью функционального слоя, когда там присутствует гибкий слой, появляется изогнутая нелинейная часть. Затем

получают линейную зависимость между силой смещения рычага и силой рычага. Толщина гибкого слоя определяется как расстояние от точки пересечения линии, продолженной из части, которая становится линейной после контакта более короткого плеча рычага с поверхностью, и продолжением линии, которая смещена параллельно оси X перед контактом более короткого плеча рычага с поверхностью, до точки, в которой более короткое плечо рычага приходит в контакт с поверхностью (Фиг. 3).

Примеры способа получения материала, имеющего поверхность с толщиной гибкого слоя, включают: способ нанесения покрытия гидрофильного сополимеризационного полимера на поверхность материала; способ иммобилизации гидрофильного сополимеризационного полимера на поверхности материала путем поперечного сшивания; и способ смешивания гидрофильного сополимеризационного полимера с исходным раствором полимера для формирования медицинского материала и формования полученной смеси.

При выполнении последующей обработки с применением гидрофильного сополимеризационного полимера путем нанесения покрытия или подобного, концентрация гидрофильного полимера в растворе для нанесения покрытия, время контакта и температура, используемые при нанесении покрытия, влияют на количество нанесенного (на поверхность) полимера или подобного, и так далее. Например, нанесение покрытия производят с применением раствора сополимеризационного полимера винилпирролидон-винилкапролактама, сополимеризационного полимера винилпирролидон-винилацетата или этиленгликоль-полипропиленгликоля, концентрация в водном растворе предпочтительно составляет 1-5000 м.д., время контакта предпочтительно составляет 10 секунд или больше, и температура предпочтительно составляет 10-80°C. В случае, когда нанесение покрытия производят в непрерывном режиме, а не в периодическом режиме, водный раствор для нанесения покрытия могут наносить более равномерно, когда скорость потока водного раствора для нанесения покрытия более высокая. Впрочем, если скорость потока слишком высокая, достаточное количество нанести нельзя. Поэтому скорость потока предпочтительно находится в пределах от 200 до 1000 мл/мин. При нанесении покрытия в данном диапазоне, может быть получено однородное покрытие. Необходимо следить за тем, чтобы не было сформировано неровное покрытие, иначе могут образоваться выступающие объекты.

При нанесении покрытия на полволоконную мембрану, предпочтительно, чтобы гидрофильный сополимеризационный полимер наносили только на контактирующую с кровью поверхность полволоконной мембраны. В случае искусственной почки или подобного, внутренняя часть полволоконной мембраны соответствует контактирующей с кровью поверхности. Таким образом, предпочтителен способ, в котором перепад давления создается с внутренней части полволоконной мембраны в направлении внешней поверхности полволоконной мембраны, чтобы нанести покрытие гидрофильного сополимеризационного полимера на полволоконную мембрану, поскольку гидрофильный сополимеризационный полимер может быть эффективно введен на внутреннюю поверхность полволоконной мембраны. Перепад давления предпочтительно составляет 10 мм рт. ст. или больше, более предпочтительно 50 мм рт. ст. или больше, между стороной введения раствора для нанесения покрытия (внутренняя часть полого волокна) и стороной выхода раствора для нанесения покрытия (внешняя поверхность полого волокна) в полволоконном мембранном модуле. Кроме того, процедура пропускания газа (например, сжатого воздуха), воды, водного раствора, который не содержит гидрофильного сополимеризационного полимера или подобного, в направлении, противоположном направлению нанесения покрытия гидрофильного

полимера (то есть, в направлении снаружи полого волокна внутрь полого волокна), является наиболее предпочтительной методикой, поскольку такая процедура обеспечивает концентрацию полимера, который в один слой наносится только на внутреннюю поверхность. Скорость потока газа (например, сжатого воздуха), поступающего снаружи полого волокна внутрь полого волокна, предпочтительно составляет 70 нл/мин или меньше, более предпочтительно 50 нл/мин или меньше, при этом газ предпочтительно подается в течение 10 минут или меньше. В случае воды или водного раствора, вода или водный раствор предпочтительно подаются при расходе 1 л/мин или меньше, более предпочтительно 0,5 л/мин или меньше, предпочтительно в течение 1 минуты или меньше. Операция создания давления снаружи поволоконной мембраны для прерывистого нагнетания газа внутрь поволоконной мембраны предпочтительна, так как избыточная часть полимера может потемнеть и его можно будет удалить, и поэтому может быть получено однородное покрытие. Термин "прерывистый", используемый в настоящем описании, относится к тому, что увеличение и уменьшение скорости потока газа многократно изменяется с изменением давления, при этом предпочтительно повторять продувку на максимальном давлении и продувку на минимальном давлении в пределах некоторого размаха колебания. Отношение наибольшей скорости потока к наименьшей скорости потока или отношение максимального давления к минимальному давлению предпочтительно составляет 1,5 или больше, более предпочтительно 2 или больше. Наименьшая скорость потока газа, проходящего через внутреннюю часть поволоконной мембраны, составляет предпочтительно 0,1 нл/мин или больше и 10 нл/мин или меньше, а наибольшая скорость потока предпочтительно составляет 0,15 нл/мин или больше и 30 нл/мин или меньше.

В случае, когда производят только нанесение покрытия, гидрофильный сополимеризационный полимер может вымываться из материала при эксплуатации. Поэтому предпочтительно, чтобы после нанесения покрытия было выполнено поперечное сшивание при обработке нагреванием или радиоактивным излучением. Впрочем, если поперечное сшивание проводят просто облучением радиоактивным излучением, состояние воды, адсорбированной на гидрофильном сополимеризационном полимере, может изменяться. При этом в качестве радиоактивного излучения используют γ -излучение или электронное излучение. В случае использования γ -излучения, предпочтительный диапазон дозы составляет 2500000-10000000 Ки или больше, предпочтительно 3000000-7500000 Ки. В случае использования электронного излучения, ускоряющее напряжение равно 5 МэВ или больше, предпочтительно 10 МэВ или больше. Предпочтительная доза облучения составляет 5-50 кГр, предпочтительно 10-35 кГр, и предпочтительная температура облучения составляет 10-60°C, предпочтительно 20-50°C. Также предпочтительно, чтобы облучение радиоактивным излучением производилось в течение двух недель, предпочтительно одной недели, после нанесения покрытия. После нанесения покрытия желательно, чтобы изделие с нанесенным покрытием хранили при 0°C-60°C, предпочтительно 5-50°C или ниже, а затем немедленно подвергали обработке поперечным сшиванием с использованием радиоактивного излучения. Если нагревание требуется для удобства процесса, желательно выполнять нагревание в пределах короткого промежутка времени. В частности, когда нагревание проводят при 100°C или выше, время нагревания предпочтительно составляет 10 минут или меньше. Это обусловлено тем, что состояние полимера, присутствующего на поверхности, может изменяться после нанесения покрытия вследствие молекулярного движения полимера или подобного. Кроме того, если присутствует ион, состояние адсорбированной воды также изменяется. Поэтому предпочтительно, чтобы какие-

либо неорганические ионы, такие как ион натрия и ион кальция, не присутствовали во время облучения радиоактивным излучением. В частности, когда материал находится в увлажненном состоянии, концентрация ионов в воде предпочтительно составляет 1000 м.д. или меньше, более предпочтительно 100 м.д. или меньше. Количество воды, которая будет содержаться в материале, в 6 раз или меньше, предпочтительно в 4 раза или меньше, превосходит сухой вес материала. Материал может быть облучен радиоактивным излучением в высушенном состоянии (то есть, состоянии, в котором материал не увлажнен с водой), но при этом количество воды, которое будет содержаться в материале, предпочтительно составляет 0,05 или больше от сухого веса материала.

С целью контроля поперечного сшивания может использоваться антиоксидант, то есть, ловушка радикалов, применяемая в настоящем изобретении. Термин "ловушка радикалов", используемый в настоящем описании, относится к молекуле, которая обладает свойством передавать электрон другой молекуле. Примеры ловушек радикалов включают, без ограничения: водорастворимый витамин, такой как витамин С; полифенол; спирт, такой как метанол, этанол, пропанол, этиленгликоль, пропиленгликоль и глицерин; сахарид, такой как глюкозу, галактозу, маннозу и трегалозу; неорганическую соль, такую как гидросульфит натрия, пиросульфит натрия и дитионат натрия; мочевую кислоту; цистеин и глутатион. В случае, когда используется неорганическая соль, особое внимание необходимо обращать на верхний предел добавляемой концентрации, как указано выше. Такие ловушки радикалов могут использоваться отдельно, или может использоваться смесь двух или более ловушек радикалов. Ловушку радикалов предпочтительно добавляют в форме водного раствора. В данном случае концентрация кислорода в водном растворе предпочтительно составляет 10 мг/л или меньше, более предпочтительно 5 мг/л или меньше, так как кислород, растворенный в водном растворе, или кислород в атмосфере может ускорять окислительное разложение. Концентрация кислорода в газе, контактирующем с разделительной мембраной при облучении радиоактивным излучением, предпочтительно составляет 5% или меньше, более предпочтительно 3% или меньше. Из вышеуказанных ловушек радикалов предпочтительно используется одноатомный спирт, такой как этанол, пропанол, бутанол, пентанол и гексанол. При использовании этанола, н-пропанола или 2-пропанола, концентрация в водном растворе предпочтительно составляет 0,01% по весу или больше и 10% по весу или меньше, более предпочтительно 0,05% по весу или больше и 1% по весу или меньше. В случае использования пропиленгликоля или глицерина, концентрация предпочтительно составляет 0,1% по весу или больше и 90% по весу или меньше, более предпочтительно 0,5% по весу или больше и 70% по весу или меньше.

Далее описан способ смешивания гидрофильного сополимеризационного полимера с исходным раствором полимера в целях формования медицинского материала и формования полученной смеси. Например, для половолоконной мембраны используется способ вытягивания волокна из исходного раствора для формирования мембраны, включающего полимер полисульфонового типа и гидрофильный сополимеризационный полимер. В данном случае может быть добавлен третий компонент, такой как PVP. Кроме того, гидрофильный сополимеризационный полимер может быть добавлен к раствору для введения в сердцевину во время формирования мембраны из полых волокон. Способ, в котором формируют половолоконную мембрану полисульфонового типа и затем гидрофильный сополимеризационный полимер вводят в поверхность половолоконной мембраны при последующей обработке, также является одним из

предпочтительных способов.

При добавлении гидрофильного сополимеризационного полимера к исходному раствору для формирования мембраны, условия вытягивания волокна являются следующими: температура формы предпочтительно изменяется в пределах от 30 до 60°C, температура сухого блока предпочтительно изменяется в пределах от 20 до 50°C, и относительная влажность предпочтительно изменяется в пределах от 70 до 95% RH. Температура сухого блока предпочтительно ниже, чем температура формы, более предпочтительно ниже на 10°C, или больше, чем температура формы. Длина сухого блока предпочтительно составляет 10-100 см. Температура формы предпочтительно такая же, как и температура хранения исходного раствора для формирования мембраны или ниже. Это обусловлено тем, что структура полимера определяется термической историей, остающейся в нем, когда температура на выпуске повышается, что нежелательно, поскольку после формования в молекулах полимера может оставаться деформация.

С целью обеспечения присутствия гидрофильного сополимеризационного полимера во внутренней поверхности полуволоконной мембраны в большем количестве, чем во внешней поверхности полуволоконной мембраны, предпочтительно использовать смешанный раствор хорошего растворителя и слабого растворителя для полимера полисульфонового типа в осадительной ванне. Примеры хорошего растворителя включают N,N'-диметилацетамид (DMAc) и N-метилпирролидон, и примеры слабого растворителя включают воду и спирт. Концентрация хорошего растворителя, который будет использоваться, предпочтительно составляет 10% по весу или больше, более предпочтительно 15% по весу или больше и предпочтительно составляет 30% по весу или меньше, более предпочтительно 25% по весу или меньше.

Предпочтителен способ, в котором внешнюю поверхность полуволоконной мембраны промывают водой, водным раствором DMAc или подобным на стадии вытягивания для уменьшения количества гидрофильного сополимеризационного полимера во внешней поверхности полуволоконной мембраны.

При добавлении гидрофильного сополимеризационного полимера в раствор для введения в сердцевину, соотношение компонентов в растворе для введения в сердцевину, температура раствора для введения в сердцевину, состав исходного раствора для формирования мембраны и т.п. влияют на количество гидрофильного сополимеризационного полимера в поверхности полуволоконной мембраны. Например, когда сополимеризационный полимер винилпирролидон-винилацетата добавляют в раствор для введения в сердцевину и затем полученный раствор для введения в сердцевину добавляют к исходному раствору для формирования мембраны, включающему полисульфон и PVP, количество, добавляемое в раствор для введения в сердцевину, предпочтительно составляет 5-30% по весу, температура раствора для введения в сердцевину предпочтительно составляет 10-60°C, и исходный раствор для формирования мембраны предпочтительно имеет такой состав, в котором концентрация полисульфона составляет 14-25% по весу, а концентрация PVP составляет 2-10% по весу. Для улучшения способности сополимеризационного полимера винилпирролидон-винилацетата оставаться на поверхности мембраны, может использоваться, соответственно, полисульфон, который предпочтительно обладает более низкой средневесовой молекулярной массой, и полисульфон, который имеет средневесовую молекулярную массу 100000 или меньше, предпочтительно 50000 или меньше.

В настоящем изобретении было обнаружено, что осаждение компонента крови иногда нельзя контролировать в удовлетворительной степени просто посредством

оптимизации состава поверхности материала. Тогда физическую структуру поверхности материала исследуют, и особое внимание сосредотачивают на выступающих частицах на поверхности. Выступающие частицы формируются из полимера, из которого в основном состоит материал. В изобретении, описанном в настоящей заявке, установлено, что соотношение компонентов выступающих частиц, в особенности каждая из которых имеет размер (диаметр частицы) 50 нм или больше, присутствующих на внутренней поверхности мембраны, составляет 3 частицы/мкм² или меньше, предпочтительно 2 частицы/мкм² или меньше, более предпочтительно 1 частица/мкм² или меньше. Если каждая выступающая частица является не круглой, а овальной, диаметр частицы определяют по большой оси, то есть, по наибольшему диаметру. Если выступы имеют неправильные формы и невозможно определить большую ось, диаметр может быть определен путем вычисления площади каждой из выпуклостей, а затем преобразования ее в эквивалент круглой формы (то есть, эквивалентный диаметр окружности). Таким образом, если присутствует много выступающих частиц, происходит осаждение клеточного компонента крови. Причиной этого считают то, что тромбоциты могут легко осаждаться из-за физического воздействия выступов на мембрану клетки или подобного. Если количество гидрофильного сополимеризационного полимера на поверхности увеличивается, выступы могут легко формироваться. Кроме того, если количество покрытия гидрофильного сополимеризационного полимера на поверхности материала неравномерное, на поверхности встречаются области, в которых количество гидрофильного сополимеризационного полимера большое, и поэтому выступы могут легко формироваться. В случае, когда медицинский материал является полволоконной мембраной для устройства очистки крови, если на поверхности мембраны присутствует много выступов, поток на поверхности мембраны нарушается, и поэтому устойчивость пленки мембраны уменьшается. С точки зрения рабочих характеристик мембраны предпочтительно, чтобы относительное содержание выступающих частиц было высоким и составляло предпочтительно 0,1 частицы/мкм² или больше, более предпочтительно 0,2 частицы/мкм² или больше. В случае устройства очистки крови, поскольку количество контактов тромбоцитов с материалом ограничено из-за потока крови, считается, что влияние выступов является более слабым по сравнению с медицинским материалом, который находится в теле.

Подтверждение существования выступающих частиц на поверхности материала выполняют при исследовании с помощью сканирующего электронного микроскопа при 50000-кратном увеличении.

На появление выступающих частиц на поверхности влияет состояние дисперсии полимера в исходном растворе для формирования мембраны, состояние разделения фаз во время вытягивания и т.п. Поэтому, для уменьшения количества выступающих частиц на поверхности мембраны, крайне предпочтительно, чтобы гидрофильный полимер, имеющий хорошую совместимость с полимером полисульфонового типа, был добавлен к исходному раствору для формирования мембраны. Конкретные примеры гидрофильного полимера включают PVP, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт и их производные.

В исходном растворе для формирования мембраны, концентрация полимера полисульфонового типа предпочтительно составляет 14-25% по весу, более предпочтительно 15-20% по весу, а концентрация гидрофильного полимера предпочтительно составляет 2-10% по весу, более предпочтительно 3-9% по весу. Отношение веса гидрофильного полимера к общему весу всех полимеров, содержащихся

в исходном растворе для формирования мембраны, предпочтительно составляет 0,15-0,35, более предпочтительно 0,2-0,3. Полимер полисульфонового типа предпочтительно имеет средневесовую молекулярную массу 30000 или больше, и отношение средневесовой молекулярной массы гидрофильного полимера предпочтительно больше в 15-40 раз, более предпочтительно 20-35 раз, чем у полимера полисульфонового типа.

Предпочтительно перемешивать исходный раствор для формирования мембраны на высокой скорости перемешивания, поскольку состояние дисперсии гидрофильного полимера и полимера полисульфонового типа становится однородным. Скорость мешалки предпочтительно составляет 30 об/мин или больше, более предпочтительно 50 об/мин или больше. Если температура растворения низкая, однородную микродисперсию получить нельзя. Если температура растворения слишком высокая, может произойти разложение полимера. Поэтому температура растворения предпочтительно составляет 60°C или выше, более предпочтительно 80°C или выше и предпочтительно 120°C или ниже, более предпочтительно 100°C или ниже. С течением времени в исходном растворе для формирования мембраны начинает происходить разделение микрофаз, и гидрофильный полимер может быть микродиспергирован неравномерно. Поэтому предпочтительно, чтобы вытягивание раствора проводили в течение 80 часов после растворения. Температура хранения после растворения предпочтительно составляет 45°C или выше, более предпочтительно 60°C или выше и предпочтительно 90°C или ниже, более предпочтительно 80°C или ниже.

В отношении условий вытягивания, температура формы предпочтительно составляет 30-60°C, температура сухого блока предпочтительно составляет 20-50°C, относительная влажность предпочтительно составляет 70-95% RH. Температура сухого блока предпочтительно ниже, предпочтительно на 10°C или больше, чем температура формы. Длина сухого блока предпочтительно составляет 10-100 см. Температура формы предпочтительно ниже или равна температуре хранения исходного раствора для формирования мембраны. Для осадительной ванны предпочтительно используется смешанный раствор хорошего растворителя и слабого растворителя для полимера полисульфонового типа. Примеры хорошего растворителя включают DMAc и N-метилпирролидон. Примеры слабого растворителя включают воду и спирт. Концентрация хорошего растворителя составляет 10% по весу или больше, предпочтительно 15-30% по весу, включительно, и предпочтительно 25% по весу или меньше. Температура осадительной ванны предпочтительно составляет 20°C или выше и 60°C или ниже.

Если полуволоконную мембрану сушат после ее формирования, то вероятно, что будут образовываться выступающие частицы, и поэтому требуется обратить на это тщательное внимание. Таким образом, считается, что выступающие частицы формируются, когда происходит усадка мембраны в процессе сушки. Предпочтительно проводить сушку с высокой скоростью, так как мембрана может быть высушена до формирования выступов, и поэтому количество выступов на поверхности мембраны может быть уменьшено. Если будет использоваться низкая скорость сушки, с другой стороны, то выступы, вероятно, образуются, так как есть время для изменения конфигурации поверхности мембраны. Поэтому температура сушки предпочтительно составляет 200°C или ниже, более предпочтительно 170°C или ниже, еще более предпочтительно 150°C или ниже, и предпочтительно 90°C или выше, более предпочтительно 100°C или выше, еще более предпочтительно 110°C или выше. Также предпочтительно приложить некоторую растягивающую силу к полуволоконной мембране во время сушки, с точки зрения уменьшения образования выступов.

Растягивающая сила, которую прикладывают непосредственно перед стадией сушки, предпочтительно составляет 15 г/мм² или больше, более предпочтительно 50 г/мм² или больше. Если растягивающая сила слишком высокая, рабочие характеристики мембраны могут быть изменены. Поэтому растягивающая сила предпочтительно составляет 500 г/мм² или меньше, более предпочтительно 250 г/мм² или меньше.

В полволоконный мембранный модуль помещено множество частей полволоконных мембран. Если в некоторых полволоконных мембранах происходит такое отклонение кровотока, что кровь течет в большем количестве, даже если рабочие характеристики индивидуальных полволоконных мембран высокие, высокие рабочие характеристики модуля не могут быть достигнуты в полном объеме. Кроме того, если встречается такое отклонение кровотока, может появиться задача так называемого "присутствия остаточной крови". Термин "присутствие остаточной крови", используемый в настоящем описании, относится к такому феномену, что кровь остается в модуле, когда кровь в контуре или модуле возвращается в тело после диализной терапии. Присутствие остаточной крови в клинической практике вызвано иной причиной, нежели отклонение кровотока, например, осаждением тромбоцитов или подобного на мембране, и рассматривается в качестве критерия общих антитромботических свойств полволоконного мембранного модуля.

В настоящем изобретении было обнаружено, что распределение полволоконных мембран в поперечном сечении полволоконного мембранного модуля также является критическим фактором для решения вышеуказанной задачи.

Таким образом, степень наполнения в зоне, лежащей между внешней периферией части торцевой поверхности полволоконного мембранного модуля и положением, расположенным на расстоянии 1 мм от внешней периферии в направлении внутренней периферии, предпочтительно составляет 15% или больше, более предпочтительно 20% или больше. Если степень наполнения превышает 40%, отверстие полволоконной мембраны 41 может быть закрыто контактной поверхностью 25, которая соприкасается с разделительной перегородкой коллектора. Внешняя периферия части торцевой поверхности соответствует внутренней периферической поверхности корпуса модуля, в который помещены полволоконные мембраны. В случае, когда диаметр внутренней периферической поверхности коллектора меньше, чем диаметр корпуса, поскольку зона, лежащая между внутренней периферической поверхностью корпуса и положением, расположенным на расстоянии 1 мм от внутренней периферической поверхности в направлении внутренней периферии, заполнена кольцевидным эластичным корпусом или подобным, полволоконные мембраны обычно не упорядочены. Поэтому, в данном случае, внутренняя периферическая поверхность коллектора считается внутренней периферической поверхностью корпуса. Часть торцевой поверхности является поверхностью, на которой присутствуют торцевые части полволоконных мембран, и относится к внешней части торцевой поверхности разделительной перегородки, когда торцевые части полволоконных мембран фиксированы посредством разделительной перегородки в торцевой части корпуса. В настоящем изобретении предпочтительно, что разность между степенью наполнения полволоконной мембраны в зоне, лежащей между внешней периферией и положением, расположенным на расстоянии 1 мм от внешней периферии (внешняя периферийная зона), и степенью наполнения полволоконной мембраны в центральной части находится в пределах 40%, предпочтительно в пределах 30%. Термин "центральная часть", используемый в настоящем описании, относится к цилиндрической внутренней зоне, имеющей радиус, который равен половине расстояния между центральной точкой корпуса и внутренней

периферической поверхностью корпуса. В случае, когда радиус внутренней периферической поверхности коллектора меньше, чем радиус внутренней периферической поверхности корпуса, как указано выше, радиус центральной части, может быть равен половине расстояния между центральной точкой корпуса и внутренней периферической поверхностью коллектора.

В отношении полной степени наполнения (степень наполнения в части корпуса), нижний предел является пределом, равным предпочтительно 53% или больше, более предпочтительно 55% или больше, еще более предпочтительно 57% или больше, и верхний предел предпочтительно равен 64% или меньше, более предпочтительно 62% или меньше, еще более предпочтительно 60% или меньше.

Положение, в котором надлежит измерять степень наполнения, может быть любым положением, кроме положения, которое заполнено герметизирующим материалом (например, конец модуля). Детали способа измерения степени наполнения приведены в разделе "Примеры" ниже.

Если разность между степенью наполнения волокна во внешней периферической зоне и степенью наполнения в центральной части слишком велика, кровь, вероятно, будет течь в волокна, расположенные в центральной части, и поэтому кровь, вероятно, будет накапливаться во внешней периферической части. В результате может быть вызвана активация крови, или модуль может не показать своих рабочих характеристик в достаточной степени.

Кроме того, более предпочтительно, чтобы степень наполнения половолоконной мембраны в каждой из зон А-Н, которые являются зонами, полученными при делении зоны, лежащей между положением, соответствующим внутреннему диаметру каждого из коллекторов, и положением, расположенным на расстоянии 1 мм от вышеуказанного положения в направлении внутренней периферии, на 8 равных частей, равноугольных относительно центральной оси основного корпуса в качестве его центра, находилась в пределах от 13 до 40%. Когда степень наполнения определена в каждой из этих зон, хороший ток крови может быть достигнут, если разность между степенью наполнения половолоконной мембраны в зоне, лежащей между внешней периферией и положением, расположенным на расстоянии 1 мм от внешней периферии, и степенью наполнения в центральной части составляет 50% или меньше.

С целью расположения слоев во внешней периферии и т.п. предпочтительно применяют способ, в котором пучок половолоконных мембран помещают в корпус, а затем продувают воздухом с торцевой поверхности корпуса, чтобы распределить волокна принудительно, способ, в котором герметизирующий материал вводят через насадку, расположенную на стороне крови. Что касается формы полого волокна, предпочтительна волнистая структура. В частности, высота волны предпочтительно составляет 0,1-1,5 мм, более предпочтительно 0,1-1,0 мм, еще более предпочтительно 0,1-0,5 мм, и длина волны предпочтительно составляет 5-30 мм, более предпочтительно 5-20 мм, еще более предпочтительно 5-10 мм.

Термин "амплитуда" в складке половолоконной мембраны относится к ширине волны волнистой половолоконной мембраны (то есть половине расстояния между наибольшей величиной и самой малой величиной по оси У одной волны (то есть высоте волны)). Термин "шаг" также относится к "длине волны", и относится к расстоянию между пиком волны (то есть положением, в котором ширина волны становится максимальной по оси У в длине одной волны), и пиком следующей волны.

Вариант осуществления согласно пункту [3], указанному выше согласно настоящему изобретению, описан со ссылкой на чертежи.

Фиг. 2 является вертикальным изображением в разрезе, на котором подробно проиллюстрирован один из вариантов осуществления устройства для обработки крови 1. Фиг. 4 является схематическим изображением, на котором проиллюстрирована зона, в которой степень наполнения надлежит измерять в торцевой поверхности 31, на стороне, обращенной к разделительной перегородке коллектора. Фиг. 5 является схематическим изображением, на котором проиллюстрирована форма складки, сформированной в половолоконной мембране 41.

На Фиг. 2 представлен один из вариантов осуществления устройства для обработки крови 1, которое снабжено: пучком половолоконных мембран 40, который получен путем связывания множества половолоконных мембран полисульфонового типа и через который течет кровь; основным корпусом 10, в который помещен пучок половолоконных мембран; разделительными перегородками 30 и 32, которые позволяют пучку половолоконных мембран 40 удерживаться в непроницаемом для жидкости состоянии на обоих концах основного корпуса 10, с сохранением торцевых поверхностей половолоконных мембран в открытом состоянии; впускной коллектор для крови 21, который присоединен к одному концу основного корпуса 10 и через который кровь поступает в пучок половолоконных мембран 40; и выпускной коллектор для крови 23, который присоединен к другому концу основного корпуса 10 и через который кровь выходит.

В устройстве для обработки крови впускной порт диализата 12 сформирован на одном конце внешней периферической поверхности основного корпуса 10, выпускной порт диализата 13 сформирован на другом конце внешней периферической поверхности основного корпуса 10, и отражатель 11, который может направлять поток диализата, сформирован непосредственно под каждым из портов 12 и 13 таким образом, что отражатель 11 продолжается из части основного корпуса 10, при этом между концом отражателя 11 и каждой из разделительных перегородок 30 и 32 имеется расстояние. Основной корпус 10 и каждый из коллекторов 21 и 23 соединены таким образом, что коллекторы прижаты к торцевым поверхностям 31 и 33 разделительных перегородок, формируя, таким образом, внутренние пространства 27 и 28 коллекторов.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что степень наполнения половолоконной мембраны 41 в зоне, лежащей между положением, соответствующим внутреннему диаметру каждого из коллекторов, и положением, расположенным на расстоянии 1 мм от вышеуказанного положения в направлении внутренней периферии на торцевых поверхностях 31 и 33 разделительных перегородок, является критическим фактором для улучшения присутствия остаточной крови в устройстве для обработки крови. Таким образом, было обнаружено, что если количество половолоконных мембран 41 является малым (другими словами, если степень наполнения половолоконной мембраны низкая) в указанной зоне, поскольку количество крови, поступающей в половолоконную мембрану 41 в указанной зоне, уменьшено, то скорость потока крови во внешних периферических частях внутренних пространств 27 и 28 коллекторов уменьшается, а вязкость крови (которая является неньютоновской жидкостью) возрастает, что приводит к формированию участков, в которых накапливается кровь. В частности, в устройстве для обработки крови 1, в котором степень наполнения половолоконной мембраны 41 на каждой торцевой поверхности 31 и 33 разделительной перегородки ниже, чем в части основного корпуса 10, наблюдается такая тенденция, что в пучке половолоконных мембран 40 присутствует неравномерное распределение, при этом, вероятно, будет локально сформирована зона с более низкой степенью наполнения.

Тогда, в другом варианте осуществления устройства для обработки крови согласно настоящему изобретению, в каждой из зон А-Н, которые являются зонами, полученными при делении зоны, лежащей между положением, соответствующим внутреннему диаметру каждого из коллекторов, и положением, расположенным на расстоянии 1 мм от
5 вышеуказанного положения в направлении внутренней периферии, на 8 равных частей, равноугольных относительно центральной оси основного корпуса, в качестве его центра на каждой торцевой поверхности 31 и 33 каждой из разделительных перегородок 30 и 32, на стороне, обращенной к каждому из коллекторов 21 и 23, как показано на Фиг. 4, степень наполнения половолоконных мембран установлена со значением 13-40%.
10 Верхний предел степени наполнения половолоконных мембран предпочтительно составляет 35% или меньше. Нижний предел предпочтительно составляет 15% или больше, более предпочтительно 19% или больше. Если степень наполнения в каждой из зон А-Н установлена со значением 13% или больше, уменьшение скорости потока крови во внешних периферических частях внутренне пространства 27 и 28 коллекторов
15 можно предотвратить, при этом также можно предотвратить возникновение накопления крови. Если степень наполнения будет ниже 13%, так как кровь не может легко поступать внутрь половолоконной мембраны 41, даже если зазор С между внешней периферией пучка половолоконных мембран 40 и внутренней периферией каждого из коллекторов 21 и 23 уменьшен, то кровь, вероятно, будет накапливаться, что приведет к индукции
20 активации крови и появлению остаточной крови. Если степень наполнения превысит 40%, то возрастет вероятность блокировки отверстий половолоконной мембраны 41 контактной поверхностью 25, которая соприкасается с каждой из разделительных перегородок коллекторов.

Степень наполнения половолоконной мембраны на каждой торцевой поверхности
25 31 и 33 разделительных перегородок 30 и 32 на стороне, обращенной к каждому из коллекторов 21 и 23, может быть установлена, как указано выше, например, следующим образом. Перед формированием разделительных перегородок 30 и 32, пучок половолоконных мембран помещают в основной корпус 10 таким образом, чтобы
30 концы пучка половолоконных мембран выступали за пределы основного корпуса 10, после чего конец каждой половолоконной мембраны герметизируют. В этой связи предпочтительно, чтобы пучки волокон были расположены, например, послойно с внешними периферическими частями выступающих частей, напротив двух пластин (называемых ниже "накладными пластинами"), имеющих полукруглую вырезанную
35 секцию, так, чтобы смежные половолоконные мембраны могли слегка соприкасаться друг с другом одновременно с герметизацией полых частей. Диаметр вырезанной секции определяют надлежащим образом в зависимости от внутреннего диаметра части основного корпуса 10 и внутреннего диаметра коллектора. Если диаметр вырезанной секции немного меньше, чем внутренний диаметр корпуса или внутренний диаметр коллектора, смежные половолоконные мембраны могут слегка соприкасаться друг с
40 другом одновременно с герметизацией полых частей, как указано выше. Если диаметр вырезанной секции меньше, чем внутренний диаметр корпуса или внутренний диаметр коллектора, и разность между диаметром вырезанной секции и внутренним диаметром корпуса и внутренним диаметром коллектора, является большой, трудно установить степень наполнения половолоконных мембран в каждой из зон А-Н на уровне 13% или
45 больше.

Пучок половолоконных мембран 40 предпочтительно расположен таким образом, что внешний диаметр пучка половолоконных мембран 40 постепенно увеличивается от конца отражателя 11 в направлении внешнего конца основного корпуса 10. С этой

целью предпочтительно проводить продувку воздухом торцевой поверхности пучка половолоконных мембран. Также предпочтительно, что на торцевых поверхностях 31, 33 разделительных перегородок 30 и 32, на стороне, расположенной напротив коллектора, зазор С между внешней периферией пучка половолоконных мембран 40 и внутренней периферией каждого из коллекторов 21 и 23 становится равен 0,3-0,6 мм. Устанавливая величину зазора С при любом значении, находящемся в пределах вышеуказанного диапазона, можно дополнительно уменьшать накопление крови во внешних периферических частях внутренних пространств 27 и 28 коллекторов, а также дополнительно снижать вероятность появления остаточной крови, предотвращая такое воздействие коллекторов 21 и 23 на отверстия половолоконных мембран, когда коллекторы 21 и 23 блокируют отверстия половолоконных мембран. Нужный диапазон значений зазора С может быть выбран надлежащим образом в зависимости от формы пучка половолоконных мембран и степеней наполнения, и поэтому не ограничивается вышеуказанным диапазоном.

Отношение внутреннего диаметра D0 каждого из коллекторов 21 и 23 к внутреннему диаметру D1 части основного корпуса 10 (то есть, $(D0/D1)$) предпочтительно составляет 1,05-1,25, более предпочтительно 1,15-1,25. Если данное отношение меньше 1,05, диализату становится сложно поступать в центральную часть пучка половолоконных мембран 40, и поэтому возможность удаления пузырей при наполнении может снижаться. Кроме того, эффективность диффузии низкомолекулярных веществ, таких как мочевины, из крови в диализат несколько уменьшается, и поэтому рабочие характеристики диализа, такие как клиренс мочевины, могут снижаться. Если отношение превышает 1,25, становится сложно поддерживать степень наполнения половолоконной мембраны в каждой из зон А-Н на уровне 13% или больше.

Каждая из половолоконных мембран предпочтительно имеет волновую структуру, как показано на Фиг. 5. Предпочтительные амплитуды высоты волны и длины волны указаны выше. Если высота волны меньше 0,1 мм, становится сложно поддерживать степень наполнения половолоконной мембраны в каждой из зон А-Н на уровне 13% или больше, а также становится сложно сформировать зазор, через который диализат течет между половолоконными мембранами 41, что приводит к снижению эффективности диализа. Между тем, если высота волны превышает 1,5 мм, половолоконная мембрана 41 может разрушаться при гофрировании половолоконной мембраны 41. Если длина волны меньше 5 мм, половолоконная мембрана 41 может разрушаться при гофрировании половолоконной мембраны 41. Если длина волны превышает 30 мм, становится сложно поддерживать степень наполнения половолоконной мембраны в каждой из зон А-Н на уровне 13% или больше, а также становится сложно сформировать зазор, через который диализат течет между половолоконной мембраной 41, что приводит к снижению эффективности диализа. Амплитуда может быть выбрана надлежащим образом в зависимости от типа или формы материала половолоконной мембраны, и поэтому не ограничивается вышеуказанной амплитудой.

Степень наполнения половолоконной мембраны в части основного корпуса 10, предпочтительно составляет 53-64%, более предпочтительно 55%-62%, еще более предпочтительно 57-60%. Если степень наполнения меньше 53%, диализат может идти по короткому пути и поэтому поступает в определенные участки, что ведет к снижению эффективности диализа. Если степень наполнения превышает 64%, половолоконная мембрана 41 может быть повреждена при введении пучка половолоконных мембран 40 в основной корпус 10.

В случае, когда степень наполнения полуволоконной мембраны в каждой из зон А-Н установлена на уровне 13% или больше, разность между средним значением степеней наполнения полуволоконной мембраны в зонах А-Н и степенью наполнения полуволоконной мембраны в части корпуса предпочтительно равна 50% или меньше, предпочтительно 40% или меньше, с точки зрения нарушения потока крови.

В отношении соединения коллекторов 21 и 23 с основным корпусом 10, желательным, чтобы каждый из коллекторов 21 и 23 и основной корпус 10 были присоединены друг к другу, и при этом коллекторы 21 и 23 соприкасались и прижимались к торцевым поверхностям 31 и 33 разделительных перегородок, соответственно, чтобы гарантировать герметизирующие свойства, с точки зрения предотвращения накопления крови. В этом отношении кольцевидный эластичный корпус, изготовленный из силиконового каучука или подобного материала, может быть помещен в коллектор таким образом, чтобы кольцевидный эластичный корпус мог находиться в контакте с каждой из торцевых поверхностей 31 и 33 разделительных перегородок, чтобы таким образом гарантировать герметизирующие свойства. В данном случае предпочтительно уменьшить размер пространства, сформированного кольцевидным эластичным корпусом, насколько это возможно, с точки зрения уменьшения участков, в которых накапливается кровь.

Форму кольцевидного упругого корпуса выбирают надлежащим образом так, чтобы эластичный корпус не блокировал полые отверстия полуволоконных мембран, при этом учитывают величину деформации упругого корпуса, вызванную созданием давления, изменения размеров основного корпуса 10 и коллекторов 21 и 23, точность сборки модуля и т.п. Что касается способа соединения, может использоваться ультразвуковая сварка, склеивание растворителем, сварка трением, снабжение резьбовыми соединениями и т.п. Из указанного предпочтительна ультразвуковая сварка, так как может быть достигнута высокая производительность, и герметизирующие свойства можно гарантировать даже в соединяемых частях.

Отражатель 11 может быть отражателем, имеющим форму языка, экраном, который не достигает вышеуказанных разделительных перегородок 30 и 32, множеством отражателей с формой в виде языка, кольцевидным отражателем, кольцевидным отражателем с прорезями или отражателем, конец которого достигает разделительных перегородок 30 и 32.

Материалы для основного корпуса 10 и коллекторов 21 и 23 специально не ограничены, и могут соответственно использоваться полистирол, поликарбонат, полиметилметакрилат, полиэтилен, полипропилен и т.п.

Когда вариант осуществления, в котором гидрофильный сополимеризационный полимер, имеющий время релаксации адсорбированной воды $2,5 \times 10^{-8}$ секунд или меньше и $5,0 \times 10^{-10}$ или больше при -40°C , присутствует на контактирующей с кровью поверхности каждой из полуволоконных мембран, комбинируют, эффект варианта осуществления согласно пункту [3] может стать максимальным. Поэтому, как указано в Примерах и Сравнительных примерах ниже, если гидрофильный сополимеризационный полимер не применяется, эффект не может стать максимальным. Таким образом, когда гидрофильный сополимеризационный полимер или подобное применяется в методике для улучшения кровотока в центральной части поперечного сечения модуля, крайне желательно отслеживать поток крови во внешней периферической части в поперечном сечении, и поэтому считается, что применение данной методики может обеспечивать существенный эффект.

Кроме того, когда выступающие частицы, каждая из которых имеет диаметр 50 нм

или больше, присутствуют на контактирующей с кровью поверхности каждой из половолоконных мембран при плотности больше 3 частиц/мкм², эффект оптимизации распределения половолоконных мембран иногда не достигается. В данном случае, считается, что хотя ток крови улучшается, потребность в оптимизации тока крови во
5 внешних периферических частях возрастает.

В отношении коллекторов 21 и 23, если шероховатость поверхности высокая, может быть вызвана активация крови, что приводит к появлению остаточной крови. Поэтому шероховатость (Ra) внутренней поверхности коллектора предпочтительно составляет 0,8 мкм или меньше, более предпочтительно 0,5 мкм или меньше, еще более
10 предпочтительно 0,3 мкм или меньше. Аналогично, шероховатость (Ra) торцевой поверхности предпочтительно составляет 1 мкм или меньше, более предпочтительно 0,5 мкм или меньше, еще более предпочтительно 0,3 мкм или меньше.

Кроме того, внутренний диаметр половолоконной мембраны предпочтительно равен 100-400 мкм, более предпочтительно 120-250 мкм, еще более предпочтительно 140-200
15 мкм. Толщина мембраны предпочтительно составляет 10-100 мкм, более предпочтительно 20-70 мкм, еще более предпочтительно 30-50 мкм.

С целью предотвращения появления остаточной крови в искусственной почке, половолоконный мембранный модуль предпочтительно обладает следующим свойством: когда 2 л коровьей крови, имеющей температуру 37°C, значение гематокрита 30%,
20 концентрацию общего белка 6,5 г/дл и концентрацию β_2 -микроглобулина (β_2 -MG) 1 мг/л, и содержащей цитрат натрия, пропускают через половолоконный мембранный модуль при скорости потока 200 мл/мин и скорости потока фильтрации 16 мл/мин, отношение коэффициента пропускания белка через 5 минут (Sc-Alb(5)) к коэффициенту пропускания
25 через 20 минут (Sc-Alb(20)) (то есть, (Sc-Alb(20)/Sc-Alb(5)) предпочтительно составляет 0,5-1,0, более предпочтительно 0,7-0,95, и отношение коэффициента пропускания β_2 -MG через 5 минут к коэффициенту пропускания через 20 минут (то есть, (Sc- β_2 -MG(20)/Sc- β_2 -MG(5)) составляет 1,01-1,20, предпочтительно 1,05-1,15. В отношении общего
30 коэффициента переноса массы для мочевины, отношения этого коэффициента в водной системе (Ko(W)) к этому коэффициенту в системе коровьей плазмы (Ko(B)) (то есть (Ko(B)/Ko(W))) предпочтительно равно 0,8 или больше, более предпочтительно 0,85 или больше.

Тот факт, что значение Sc-Alb(20)/Sc-Alb(5) менее чем 1, означает, что белок или подобное осаждается на мембрану с течением времени, и поэтому количество или
35 размер пор, через которые может пройти белок, уменьшается. Напротив, тот факт, что значение Sc- β_2 MG(20)/Sc- β_2 MG(5) более чем 1, означает, что β_2 -MG улавливается мембранами. Различие между указанными фактами обусловлено различием молекулярных масс указанных веществ. Таким образом, считается, что: альбумин имеет
40 молекулярную массу приблизительно 66000, и размер пор мембраны регулируют так, чтобы альбумин не мог проходить через нее; с другой стороны, β_2 -MG имеет молекулярную массу приблизительно 12000, и размер пор мембраны регулируют так, чтобы β_2 -MG мог проходить через нее, и β_2 -MG улавливается внутри мембраны.

Тот факт, что различие общего коэффициента переноса массы для мочевины является малым между водной системой и системой коровьей плазмы, означает, что стимуляция,
45 применяемая к клеткам крови во время диализной терапии крови, может быть малой, что указывает на то, что конфигурация поверхности мембраны во время контакта мембраны с водой является такой же, как и во время контакта мембраны с кровью.

После завершения диализной терапии, для возврата крови из разделительного мембранного модуля в тело, через мембранный модуль пропускают физиологический раствор. Предполагается, что изменение конфигурации поверхности мембраны, вызванное физиологическим раствором, может влиять на тенденцию появления остаточной крови. Впрочем, считается, что применение половолоконной мембраны согласно настоящему изобретению редко вызывает изменение конфигурации поверхности мембраны.

Общий коэффициент переноса массы для мочевины может быть вычислен при измерении клиренса мочевины. Для измерения клиренса мочевины предпочтительно используется половолоконный мембранный модуль, имеющий площадь поверхности 1,6 м². В том случае, если сложно изготовить 1,6 м² половолоконный мембранный модуль, для измерения клиренса используется разделительный мембранный модуль, имеющий как можно более близкую к вышеуказанной величине площадь поверхности.

Способ измерения клиренса мочевины в водной системе проводят в соответствии с критериями оценки эффективности диализатора согласно редакции Общества искусственных органов Японии (опубликованной в сентябре 1982 года). В критериях указаны два типа способов измерения. В настоящем изобретении эксперименты проводили при использовании ТМР (трансмембранное давление) 0 мм рт. ст. в качестве референсного значения.

Детали способа измерения клиренса мочевины в коровьей плазме указаны ниже. В случае искусственной почки используют следующие условия: скорость потока со стороны крови составляет 200 мл/мин, скорость потока со стороны диализата составляет 500 мл/мин и скорость потока фильтрации составляет 10 мл/мин/м². Концентрация общего белка равна 6,5±0,5 г/дл, а концентрация мочевины - 1 г/л.

С точки зрения эффективности удаления, величина водного клиренса мочевины предпочтительно составляет 180 мл/мин или больше, более предпочтительно 190 мл/мин или больше, еще более предпочтительно 195 мл/мин или больше.

Эффективность пропускания воды через половолоконный мембранный модуль предпочтительно составляет 200 мл/ч/м²/мм рт. ст. или больше, более предпочтительно 300 мл/ч/м²/мм рт. ст. или больше, еще более предпочтительно 400 мл/ч/м²/мм рт. ст. или больше. Если эффективность пропускания воды слишком высокая, хотя может происходить внутренняя фильтрация, и эффективность перемещения растворенных веществ повышается, также усиливается стимулирующее воздействие на клетки крови. Поэтому эффективность пропускания воды предпочтительно составляет 2000 мл/ч/м²/мм рт. ст. или меньше, более предпочтительно 1500 мл/ч/м²/мм рт. ст. или меньше, еще более предпочтительно 1000 мл/ч/м²/мм рт. ст. или меньше. Эффективность пропускания воды (UFR) можно вычислить в соответствии со следующей формулой:

$$UFR(\text{мл/ч/м}^2/\text{мм рт. ст.})=Q_w/(P \times T \times A)$$

(где Q_w : количество фильтрата (мл), T : время истечения (ч), P : давление (мм рт. ст.),

A : площадь внутренней поверхности половолоконной мембраны (м²))

Настоящее изобретение описано со ссылкой на примеры, однако настоящее изобретение не ограничивается этими примерами.

[Примеры]

(1) Исследование внутренней поверхности с помощью SEM

Половолоконную мембрану разрезали на части полуцилиндрической формы с

помощью однолезвийного ножа так, чтобы внутренняя поверхность полволоконной мембраны была обнажена. Затем на поверхности полволоконной мембраны формировали тонкую Pt-Pd пленку посредством напыления, получив таким образом образец. Внутреннюю поверхность образца полволоконной мембраны исследовали под сканирующим электронным микроскопом с полевой эмиссией (S800, производства Hitachi, Ltd.) при 50000-кратном увеличении, при этом подсчитывали количество выступающих частиц, каждая из которых имеет диаметр 50 нм или больше, в произвольном поле площадью 1 мкм².

(2) Измерение времени релаксации

В изобретении, описанном в настоящей заявке, спектры диэлектрической релаксации, полученные методом TDR (импульсной рефлектометрии) и методом IMA (анализатор импеданса/материалов), аппроксимировали с использованием формул, показанных ниже, для определения времени релаксации.

Формула 1

$$\varepsilon^* = \varepsilon' + i\varepsilon'' = \varepsilon_\infty + \sum_n \frac{\Delta\varepsilon_n}{1 + (i2\pi f\tau_n)^{\beta_n}} + \sum_m \Delta\varepsilon_m \int_0^\infty \left(-\frac{d\Phi_m}{dt} \right) \exp(-i2\pi ft) dt - i \frac{\sigma}{2\pi f\varepsilon_0}$$

в которой

Формула 2

$$\Phi_m = \exp(-(t/\tau_m)^{\beta_m})$$

в которой

ε^* : комплексная диэлектрическая постоянная, ε' : существенная часть комплексной диэлектрической постоянной (диэлектрическая постоянная), ε'' : мнимая часть комплексной диэлектрической постоянной (диэлектрические потери), ε^∞ : диэлектрическая постоянная при частоте, равной бесконечности, $\Delta\varepsilon$: интенсивность релаксации, τ : время релаксации, β : параметр, обозначающий ширину распределения релаксации ($0 < \beta \leq 1$), f : частота, t : время, σ : электрическая проводимость, и ε_0 : диэлектрическая постоянная вакуума.

В методе IMA использовали RF анализатор импеданса/материала 4291 В (Hewlett Packard), частота составляла от 1 МГц до 500 МГц.

В методе TDR использовали осциллоскоп HP54120 В (Hewlett Packard), частота составляла от 500 МГц до 20 ГГц.

Используемым анализируемым образцом являлся водный 40% по весу раствор (использовали чистую воду). Образец устанавливали в устройство и проводили измерение после охлаждения образца до -40°C, после чего образец оставляли приблизительно на 1 час. Так как объемная вода была заморожена, и поэтому диэлектрическая релаксация не наблюдалась, объемную воду можно было отличить от адсорбированной воды.

Вода, адсорбированная на полимере, выражалась в виде пика, в котором наблюдаемая f составляла приблизительно 10^{-9} - 10^{-10} , при нанесении ε'' и f на график.

(3) Анализ методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (XPS)

Половолоконную мембрану разрезали на части полуцилиндрической формы с помощью однолезвийного ножа, и проводили измерение в трех произвольных точках на внутренней поверхности и на внешней поверхности полволоконной мембраны, как указано ниже. Анализируемый образец промывали ультрачистой водой, затем сушили при комнатной температуре при 0,5 мм рт. ст. в течение 10 часов, после чего подвергли анализу. Использовали следующий анализатор и условия.

Анализатор: ESCA LAB220iXL.

Возбуждение рентгеновского излучения: монохроматическое излучение Al K α _{1,2} (1486,6 эВ).

Диаметр рентгеновского луча: 0,15 мм.

5 Угол выхода фотоэлектронов: 90° (наклон детектора относительно поверхности образца).

(4) Измерение шероховатости поверхности

Среднее отклонение профиля шероховатости от центральной линии (Ra) измеряли с использованием измерителя шероховатости поверхности контактного типа.

10 (5) Измерение степени наполнения половолоконной мембраны Впускной коллектор для крови 21 и выпускной коллектор для крови 23 соединяли от устройства для обработки крови 1, устройство для обработки крови 1 помещали впускным портом диализата 12 и выпускным портом диализата 13 основного корпуса 10 вниз, каждую торцевую поверхность 31 и 33 разделительных перегородок облучали ультрафиолетовым
15 излучением с помощью устройства УФ-облучения, и делали снимки каждой торцевой поверхности 31 и 33 разделительных перегородок. В качестве источника УФ-излучения использовали ртутную ксеноновую лампу с центральной длиной волны испускаемого УФ-излучения 365 нм. В качестве световода для устройства УФ-облучения использовали кварцевый оптоволоконный световод. Форма световода для устройства УФ-облучения
20 была круглой, угол облучения УФ-излучением составлял 60 градусов, мощность УФ-излучения составляла 150 Вт, и положение, в котором должно было быть установлено устройство, регулировали так, чтобы центр торцевой поверхности устройства для обработки крови совпадал с центром световода, и устанавливали в положении на расстоянии 20 мм от торцевой поверхности устройства для обработки крови. В качестве
25 устройства визуализации использовали 7450-пиксельную линейную цифровую камеру и линзу, имеющую светопропускаемость 70% с длиной волны света 200 нм - 450 нм или больше и имеющую фокусное расстояние 105 мм, выбранное так, чтобы 1 пиксель соответствовал 7 мкм на торцевой поверхности устройства для обработки крови. Камера была установлена перед устройством для обработки крови так, чтобы
30 оптический центр линзы совпадал с центром устройства для обработки крови и световода.

В каждом из полученных изображений контуры половолоконных мембран и контуры других частей были выделены средствами обходного фильтра. Каждое из полученных в результате изображений подвергали двоично-кодированной обработке при заданном
35 пороговом значении, при этом части половолоконных мембран имели более высокие значения яркости, а остальные части имели более низкие значения яркости. Используемое пороговое значение определяли при умножении среднего значения яркости для отображаемого 10 мм квадратного поля, совпадающего с центрами торцевых поверхностей 31 и 33 разделительных перегородок, на 0,7. Затем части
40 внутреннего диаметра (области с более низкой яркостью, окруженные областями, имеющими более высокую яркость, и отделенные от них) идентифицировали с помощью известной методики анализа частиц, и определяли координату центра для части внутреннего диаметра каждой из половолоконных мембран, для которых центр торцевой поверхности 31 разделительной перегородки или торцевой поверхности 33
45 разделительной перегородки использовали в качестве начала. Далее, как показано на Фиг. 4, зону, лежащую между положением, соответствующим внутреннему диаметру каждого из коллекторов, и положением, расположенным на расстоянии 1 мм от вышеуказанного положения в направлении внутренней периферии, делили с 45°

интервалами на 8 равных частей, с началом в их центре, получив зоны А-Н, после чего в каждой из зон А-Н подсчитывали количество полволоконных мембран 41, имеющих координату центра внутренней части диаметра, и степень наполнения вычисляли по формуле, показанной ниже. В качестве внешнего диаметра каждой из полволоконных мембран, внутреннего диаметра D0 коллектора и внутреннего диаметра D1 части основного корпуса использовали проектные значения.

Формула 3

$$\text{Степень наполнения в каждой зоне (\%)} = \frac{8 \times (\text{внешний диаметр полволоконной мембраны})^2 \times (\text{кол-во полволоконных мембран, присутствующих в каждой зоне})}{(\text{внутренний диаметр D0 коллектора})^2 - [(\text{внутренний диаметр D0 коллектора})^2 - 2]^2} \times 100$$

Формула 4

$$\text{Степень наполнения в части корпуса (\%)} = \frac{(\text{внешний диаметр полволоконной мембраны})^2 \times (\text{общее кол-во полволоконных мембран, в устройстве для обработки крови})}{(\text{внутренний диаметр D1 части основного корпуса})^2} \times 100$$

(6) Способ измерения волнистости

Шаг и амплитуду волн на поверхности каждой из полволоконных мембран 41 измеряли следующим образом. Сначала оба конца основного корпуса 10 устройства для обработки крови разрезали в вертикальном направлении относительно осевого направления в положениях, каждое из которых было расположено внутри разделительной перегородки при взгляде в осевом направлении. Один конец вытянутой полволоконной мембраны фиксировали и прикрепляли к другому концу грузом весом 1 г так, чтобы полволоконная мембрана могла при этом колебаться вниз в вертикальном направлении. Количество вершин волн подсчитывали последовательно, начиная с произвольной вершины волны в направлении оси X, где ось X была направлена вниз, а ось Y была направлена вправо, в направлении взгляда наблюдателя. Расстояние по оси X измеряли, пока подсчитанное количество не составило 10, и одну десятую направления определяли как шаг. Ширину волны в произвольной вершине волны и ширину волны в основании волны, которая была ближайшей от вышеуказанной вершины пика при взгляде в направлении оси x (то есть, положение, в котором ширина волны была минимальной в одной длине волны, при взгляде в направлении оси Y в одной длине волны), измеряли при использовании микроскопа, и вычисляли половину расстояния между вершиной волны и основанием волны. Измерение выполняли в 10 различных положениях, при этом среднее вычисленных значений для 10 положений определяли как амплитуду.

(7) Тест на присутствие остаточной крови

Устройство для обработки крови 1 промывали физиологическим раствором, пропуская в общей сложности 700 мл физиологического раствора при скорости потока 200 мл/мин со стороны крови при направлении впускного коллектора для крови 21 вниз. В данной процедуре операцию по удалению пузырей не выполняли (например, приложение вибрации к устройству для обработки крови 1).

Затем диализат выпускали со стороны диализата при скорости потока 500 мл/мин и со стороны крови вводили коровью кровь при 100 мл/мин. Таким образом начинали диализ. В используемую коровью кровь добавляли гепарин и подготавливали так, чтобы значение гематокрита составляло 30%, а количество общего белка - 6,5 г/дл. После подтверждения того, что коровья кровь появлялась в выпускном коллекторе для крови 23, пройдя через полволоконные мембраны, скорость потока изменяли до

200 мл/мин, и устройство для обработки крови 1 переворачивали сверху вниз, чтобы кровь текла сверху вниз. Кровь текла в таком состоянии 5 минут. Количество удаляемой воды составило 0. Возвращенную кровь промывали физиологическим раствором, пропуская в общей сложности 300 мл физиологического раствора сверху вниз при скорости потока 100 мл/мин. Затем подсчитывали количество полуволоконных мембран 41, которые остались в устройстве для обработки крови 1 и в которых осталась кровь. Коровья кровь не была свежезабранной кровью, и поэтому функция тромбоцитов была снижена. Поэтому для оценки антитромботических свойств материала необходимо оценивать материал и относительно данного теста, и относительно оценки на осаждение тромбоцитов на материал, как указано в пункте (11) ниже.

(8) Измерение коэффициента пропускания

Коровью кровь (обработанную гепарином кровь), которую выдерживали при температуре 37°C и которая имела значение гематокрита 30% и количество общего белка 6,5 г/дл, использовали в резервуаре для крови и пропускали внутрь полого волокна, используя насос, при скорости потока 200 мл/мин. В данном тесте давление на стороне выпуска модуля регулировали так, чтобы количество фильтрата составляло 10 мл/мин на 1 м² (то есть, 16 мл/мин для 1,6 м²), при этом фильтрат и кровь на выходе возвращали в резервуар для крови. Через пять минут и двадцать минут после начала возврата потока, кровь на входе и выходе на стороне полого волокна и фильтрат отбирали. Кровь центрифугировали до получения сыворотки, а затем анализировали с использованием метода BCG (бромкрезолового зеленого) и соответствующего набора (торговое наименование: A/GB Test Wako (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)), пропускаемость альбумина (%) вычисляли из концентрации. При вычислении концентрации фильтрата, относительно калибровочной кривой по альбумину, с целью получения хорошей чувствительности и получения калибровочной кривой при низких концентрациях, сывороточный альбумин, включенный в набор, разводили требуемым образом для получения калибровочной кривой.

Коэффициент пропускания вычисляли из концентраций каждого раствора в соответствии со следующей формулой.

$$\text{Коэффициент пропускания (Sc)} = \frac{CF}{(C_{Vi}/2 + C_{Vo}/2)} \times 100$$

В формуле, CF: концентрация растворенного вещества в F растворе, C_{Vi}: концентрация растворенного вещества в V_i растворе, и C_{Vo}: концентрация растворенного вещества в V_o растворе.

(9) Измерение эффективности по мочеvine в водной системе

Эксперимент проводили в соответствии с критериями оценки эффективности диализатора согласно редакции Общества искусственных органов Японии (опубликованной в сентябре 1982 года). В критериях указаны два типа способов измерения. В настоящем изобретении эксперименты проводили при использовании TMP 0 мм рт. ст. в качестве референсного значения. Клиренс (C_L) вычисляли согласно следующей формуле.

$$C_L \text{ (мл/мин)} = \{(C_{Vi} - C_{Vo}) / C_{Vi}\} \times Q_B$$

В формуле, C_{Vi}: концентрация мочевины на впускной стороне модуля, C_{Vo}: концентрация мочевины на выпускной стороне модуля; и Q_B: скорость потока на стороне крови (мл/мин).

Общий коэффициент переноса массы (K_o) может быть вычислен из клиренса согласно следующей формуле.

$$\text{Формула 5 } K_o = \frac{Q_B}{A(1-Q_B/Q_D)} \ln \left(\frac{1-C_L/Q_D}{1-C_L/Q_B} \right)$$

5 В формуле, K_o : общий коэффициент переноса массы (см/мин), A : площадь поверхности (см²) мембраны, и Q_D : скорость потока диализата (мл/мин).

(10) Измерение эффективности по мочеvine и β_2 -MG в системе коровьей плазмы

Коровью кровь с добавкой этилендиаминтетраацетата динатрия, подготавливали так, чтобы величина гематокрита составляла 30%, а количество общего белка - 6,5 г/дл.

Затем к коровьей крови добавляли мочеvinу и β_2 -MG так, чтобы концентрация мочевины составила 1 г/л, а концентрация β_2 -MG - 1 мг/л, и перемешивали полученную смесь. Полученную в результате коровью кровь делили на аликвоту объемом 2 л для циркуляции и аликвоту объемом 1,5 л для измерения клиренса.

Контур собирали, как показано на Фиг. 6, и половолоконный мембранный модуль устанавливали в контур. TR2000S производства TORAY MEDICAL CO., LTD. использовали в качестве диализатора. На Фиг. 6 TR2000S соответствует V_i насосу, F насосу и диализатору.

20 Растворы диализата A и B (раствор Kindaly AF no. 2 производства Fuso Pharmaceutical Industries, Ltd.) помещали в диализатор. Воду, очищенную при помощи обратного осмоса (RO), пропускали со стороны диализата на сторону крови. Концентрацию диализата, температуру и скорость потока со стороны диализата (Q_D) устанавливали со значениями 13-15 мСм/см, 34°C или выше и 500 мл/мин, соответственно.

25 Степень удаления воды (Q_F) диализатора устанавливали со значением 10 мл/

(минута·м²). Впускное отверстие контура V_i помещали в циркуляционный стакан, содержащий 2 л коровьей крови (37°C), подготовленной, как указано выше, и включали V_i насос. После сброса жидкости из выпуска контура W_o в течение 90 секунд, выпуск контура W_o и выпуск контура D_o сразу помещали в циркуляционные стаканы, сформировав состояние циркуляции. Скорость потока со стороны крови (Q_B) устанавливали при значении 200 мл/мин.

Затем включали насос F диализатора. После выполнения циркуляции в течение 1 часа, насосы V_i и F выключали.

35 Впускное отверстие контура V_i затем помещали в коровью кровь, подготовленную, как указано выше, для измерения клиренса, а выпуск контура W_o помещали в стакан для сброса. Жидкость из выпуска контура D_o сбрасывали.

Насос D_i включали. Кровяной насос также включали, при этом пространство между ловушкой и камерой V_i было открыто (Q_B 200 мл/мин, Q_D 500 мл/мин, Q_F 10 мл/(мин·м²)).

40 Через две минуты после запуска, пробу коровьей крови (37°C) объемом 10 мл отбирали для измерения клиренса и определяли как V_i жидкость. Через четыре минуты и 30 секунд после запуска, пробу объемом 10 мл отбирали на выходе из контура W_o и определяли как W_o жидкость. Указанные пробы хранили в морозильнике при -20°C или ниже.

45 Клиренс вычисляли из концентрации каждого раствора так же, как указано выше. По отношению к мочеvine определяли общий коэффициент переноса массы.

(11) Способ тестирования осаждения человеческих тромбоцитов на половолоконной мембране

Двухстороннюю ленту приклеивали к круглой полистирольной пластине диаметром 18 мм и фиксировали на ней половолоконную мембрану. Приклеенную половолоконную мембрану разрезали на части полуцилиндрической формы однолезвийным ножом так, чтобы обнажалась внутренняя поверхность половолоконной мембраны. Это нужно было выполнять тщательно, поскольку если на внутренней поверхности полого волокна присутствует загрязнение, царапина, складка или подобное, тромбоциты могут осаждаться на таком участке, в результате чего оценку невозможно будет произвести правильно. Круглую пластину прикрепляли к цилиндрической отрезанной части пробирки Falcon (зарегистрированная торговая марка) (Номер 2051, \varnothing 18 мм) таким образом, чтобы поверхность, несущая половолоконную мембрану, находилась в цилиндре, а щель заполняли пленкой Parafilm. Цилиндрическую пробирку промывали внутри физиологическим раствором, а затем заполняли физиологическим раствором. Гепарин добавляли к человеческой венозной крови после забора крови в концентрации 50 Ед/мл. После удаления физиологического раствора из цилиндрической пробирки, 1,0 мл крови помещали в цилиндрическую пробирку в течение 10 минут после забора пробы и встряхивали при 37°C в течение 1 часа. После этого половолоконную мембрану промывали 10 мл физиологического раствора, и компонент крови фиксировали на ней обработкой физраствором с 2,5% по объему глутаральдегида, а затем промывали 20 мл дистиллированной воды. Промытую половолоконную мембрану сушили при комнатной температуре и пониженном давлении 0,5 мм рт. ст. в течение 10 часов. Затем половолоконную мембрану прикрепляли к столику сканирующего электронного микроскопа с помощью двухсторонней ленты. Тонкую Pt-Pd пленку затем формировали на поверхности половолоконной мембраны напылением, получив, таким образом, образец. Внутреннюю поверхность половолоконной мембраны исследовали под сканирующим электронным микроскопом с полевой эмиссией (S800, производства Hitachi, Ltd.) при 1500-кратном увеличении, и подсчитывали количество осажденных тромбоцитов в поле ($4,3 \times 10^3$ мкм²). Количество осажденных тромбоцитов ($1/4,3 \times 10^3$ мкм²) определяли как среднее количество осажденных тромбоцитов, подсчитанных в десяти различных полях в продольном центре полого волокна и вокруг него. Если количество осажденных в поле тромбоцитов превышало 100 ($1/4,3 \times 10^3$ мкм²), результат считали как 100. Продольные концы полого волокна исключали из объектов, измеряемых на количество осажденных частиц, поскольку кровь имела тенденцию оставаться на них. Количество осажденных тромбоцитов предпочтительно составляло 20 ($1/4,3 \times 10^3$ мкм²) или меньше.

(12) Измерение гибкого слоя на внутренней поверхности половолоконной мембраны

Половолоконную мембрану разрезали на части полуцилиндрической формы с помощью однолезвийного ножа и измеряли внутреннюю поверхность с помощью атомно-силового микроскопа (AFM). Измеряемый образец промывали ультрачистой водой, затем сушили при комнатной температуре и 0,5 мм рт. ст. в течение 10 часов, а затем использовали для измерения.

Половолоконную мембрану закрепляли на столике, капли воды наносили на мембрану для увлажнения мембраны, достигая, таким образом, увлажненного состояния мембраны с содержанием воды 65% по весу или больше. В данном состоянии измерение кривой сил производили в контактном режиме. Особое внимание обращали на то, чтобы поверхность образца не высыхала во время измерения. В случае, когда на поверхности присутствует гибкий слой, при подходе рычага к образцу можно наблюдать криволинейную часть. Протяженность криволинейной части определяли как гибкий

слой. Измерение проводили в 20 частях и использовали среднее значение результатов. В отношении используемого среднего значения, округляли первый знак среднего значения после запятой.

Условия AFM исследования являлись следующими: сканирующий зондовый микроскоп SPM 9500-J3 (SHIMADZU, Kyoto, Japan) использовали в качестве прибора, режим наблюдения - контактный, используемый зонд - NP-S (120 нм, широкий) (Nihon VEECO КК, Tokyo, Japan), область сканирования 5 мкм × 5 мкм, и скорость сканирования составляла 1 Гц.

Получение половолоконной мембраны 1-1

Шестнадцать частей по весу полисульфона (Udel-P3500, Amoco), 2 части по весу PVP (K90, ISP) и 4 части по весу PVP (K30, ISP) растворяли при нагревании при 90°C в течение 10 часов вместе с 77 частями по весу DMAc и 1 частью по весу воды, с перемешиванием мешалкой при 50 об/мин, получив, таким образом, исходный раствор для формирования мембраны. Исходный раствор хранили при 60°C в течение 48 часов, а затем проводили вытягивание.

Исходный раствор для формирования мембраны подавали в фильеру при температуре 50°C, а затем пропускали через трубку с двойной кольцевой прорезью, имеющую секцию круговой прорези с внешним диаметром 0,35 мм и внутренним диаметром 0,25 мм, и раствор, включающий 65 частей по весу DMAc и 35 частей по весу воды, пропускали через межкруговую секцию в качестве раствора для введения в сердцевину (также называемого ниже "инъекционным раствором" для удобства). После формирования половолоконной мембраны половолоконную мембрану пропускали через атмосферу 350 мм сухой зоны при температуре 30°C и относительной влажности 75% RH, а затем через осадительную ванну с 14% по весу DMAc и 86% по весу воды при температуре 40°C. Затем половолоконную мембрану подвергали процессу промывки водой при 85°C в течение 120 секунд, процессу сушки при 130°C в течение 2 минут и процессу гофрирования. Полученную в результате половолоконную мембрану 1-1 сматывали в пучок. Половолоконная мембрана непосредственно перед стадией сушки имела силу натяжения 67 г/мм². Половолоконная мембрана имела внутренний диаметр 195 мкм и толщину 40 мкм. Определяли форму складки, и было обнаружено, что складка имела высоту волны 0,3 мм (амплитуда: 0,15 мм) и длину волны (шаг) 8,0 мм.

Получение половолоконной мембраны 1-2

Вытягивание мембраны проводили при таких же условиях, какие использовали для получения половолоконной мембраны 1-1. Полученная в результате половолоконная мембрана имела внутренний диаметр 200 мкм и толщину 40 мкм. Определяли форму складки, и было обнаружено, что складка имела высоту волны 0,2 мм (амплитуда: 0,1 мм) и длину волны (шаг) 8,0 мм.

Получение половолоконной мембраны 2-1

Шестнадцать частей по весу полисульфона (Udel-P3500, Amoco), 2 части по весу PVP (K90, ISP) и 4 части по весу PVP (K30, ISP) растворяли при нагревании при 80°C в течение 10 часов вместе с 77 частями по весу DMAc и 1 частью по весу воды, с перемешиванием мешалкой при 50 об/мин, получив таким образом исходный раствор для формирования мембраны. Исходный раствор хранили при 60°C в течение 48 часов, а затем производили вытягивание.

Исходный раствор для формирования мембраны подавали в фильеру при температуре 50°C, а затем пропускали через трубку с двойной кольцевой прорезью, имеющую секцию круговой прорези с внешним диаметром 0,35 мм и внутренним диаметром 0,25 мм, и раствор, полученный при растворении 10 частей по весу сополимеризационного

полимера винилпирролидон-винилацетата (60/40 (по весу)) в растворе, включающем 63 части по весу DMAc и 37 частей по весу воды, выпускали через межкруговую секцию в качестве раствора для введения в сердцевину. После формирования полволоконной мембраны полволоконную мембрану пропускали через атмосферу 350 мм сухой зоны при температуре 28°C и относительной влажности 95% RH, а затем через осадительную ванну с 14% по весу DMAc и 8,6% по весу воды при температуре 40°C. Полволоконную мембрану затем подвергали процессу промывки водой при 80°C в течение 120 секунд, процессу сушки при 130°C в течение 2 минут и процессу гофрирования. Полученную в результате полволоконную мембрану (2) сматывали в пучок. Полволоконная мембрана непосредственно перед стадией сушки имела силу натяжения 113 г/мм². Полволоконная мембрана имела внутренний диаметр 185 мкм и толщину 38 мкм. Определяли форму складки, и было обнаружено, что складка имела высоту волны 0,4 мм (амплитуда: 0,2 мм) и длину волны (шаг) 8,0 мм.

Получение полволоконной мембраны 2-2

Вытягивание мембраны проводили при таких же условиях, какие использовали для получения полволоконной мембраны 2-1. Полученная в результате полволоконная мембрана имела внутренний диаметр 200 мкм и толщину 40 мкм. Определяли форму складки, и было обнаружено, что складка имела высоту волны 0,2 мм (амплитуда: 0,1 мм) и длину волны (шаг) 8,0 мм.

Получение полволоконной мембраны 2-3

Вытягивание мембраны проводили при таких же условиях, какие использовали для получения полволоконной мембраны 2-1. Полученная в результате полволоконная мембрана имела внутренний диаметр 200 мкм и толщину 40 мкм. Определяли форму складки, и было обнаружено, что складка имела высоту волны 1,7 мм (амплитуда: 0,85 мм) и длину волны (шаг) 17 мм.

Получение полволоконной мембраны 3

Восемнадцать % по весу полисульфона (Udel-P3500, Амосо) и 9% по весу сополимеризационного полимера винилпирролидон-винилацетата (60/40 (по весу)) растворяли при нагревании при 90°C в течение 10 часов вместе с 72% по весу DMAc и 1% по весу воды, с перемешиванием мешалкой при 50 об/мин, получив таким образом исходный раствор для формирования мембраны. Исходный раствор хранили при 60°C в течение 48 часов, а затем производили вытягивание.

Исходный раствор для формирования мембраны подавали в фильеру при температуре 45°C, а затем пропускали через трубку с двойной кольцевой прорезью, имеющую секцию круговой прорези с внешним диаметром 0,35 мм и внутренним диаметром 0,25 мм, и раствор, включающий 60% по весу DMAc и 40% по весу воды, пропускали через межкруговую секцию в качестве раствора для введения в сердцевину. После формирования полволоконной мембраны полволоконную мембрану пропускали через атмосферу 350 мм сухой зоны при температуре 30°C и относительной влажности 70% RH, а затем через осадительную ванну с 14% по весу DMAc и 86% по весу воды при температуре 40°C. Полволоконную мембрану затем подвергали процессу промывки водой при 80°C в течение 120 секунд, процессу сушки при 130°C в течение 2 минут и процессу гофрирования. Полученную в результате полволоконную мембрану (3) сматывали в пучок. Полволоконная мембрана непосредственно перед стадией сушки имела силу натяжения 33 г/мм². Полволоконная мембрана имела внутренний диаметр 200 мкм и толщину 40 мкм. Определяли форму складки, и было обнаружено, что складка имела высоту волны 0,3 мм (амплитуда: 0,15 мм) и длину волны (шаг) 7,0 мм.

Получение полволоконной мембраны 4

Семнадцать частей по весу полисульфона (Udel-P3500, Amoco) и 5 частей по весу PVP (K90, ISP) растворяли при нагревании при 50°C в течение 48 часов вместе с 77 частями по весу DMAc и 1 частью по весу воды, с перемешиванием мешалкой при 10 об/мин, получив, таким образом, исходный раствор для формирования мембраны. Исходный раствор хранили при 55°C в течение 48 часов, а затем производили вытягивание.

Исходный раствор для формирования мембраны подавали в фильеру при температуре 70°C, а затем пропускали через трубку с двойной кольцевой прорезью, имеющую секцию круговой прорези с внешним диаметром 0,35 мм и внутренним диаметром 0,25 мм, и раствор, включающий 57 частей по весу DMAc и 43 части по весу воды, выпускали в качестве раствора для введения в сердцевину. После формирования полволоконной мембраны полволоконную мембрану пропускали через атмосферу 350 мм сухой зоны при температуре 55°C и относительной влажности 75% RH, а затем через осадительную ванну с 14% по весу DMAc и 86% по весу воды при температуре 65°C. Полволоконную мембрану затем подвергали процессу промывки водой при 85°C в течение 120 секунд для скручивания вместе, процессу сушки при 80°C в течение 7 часов и процессу гофрирования. Полученную в результате полволоконную мембрану (4) сматывали в пучок. Полволоконная мембрана имела внутренний диаметр 190 мкм и толщину 45 мкм. Определяли форму складки, и было обнаружено, что складка имела высоту волны 0,3 мм (амплитуда: 0,15 мм) и длину волны (шаг) 8,0 мм.

Получение полволоконной мембраны 5

Восемнадцать % по весу полисульфона (Udel-P3500, Amoco) растворяли при нагревании при 90°C в течение 10 часов вместе с 81% по весу DMAc и 1% по весу воды, с перемешиванием мешалкой при 50 об/мин, получив, таким образом, исходный раствор для формирования мембраны. Исходный раствор хранили при 60°C в течение 48 часов, а затем производили вытягивание.

Исходный раствор для формирования мембраны подавали в фильеру при температуре 50°C, а затем пропускали через трубку с двойной кольцевой прорезью, имеющую секцию круговой прорези с внешним диаметром 0,35 мм и внутренним диаметром 0,25 мм, и раствор, включающий 63% по весу DMAc и 37% по весу воды, выпускали через межкруговую секцию в качестве раствора для введения в сердцевину. После формирования полволоконной мембраны полволоконную мембрану пропускали через атмосферу 350 мм сухой зоны при температуре 30°C и относительной влажности 70% RH, а затем через осадительную ванну с 20% по весу DMAc и 80% по весу воды при температуре 40°C. Полволоконную мембрану затем подвергали процессу промывки водой при 60°C в течение 90 секунд, и процессу гофрирования. Полученную в результате полволоконную мембрану (5) сматывали в пучок. Полволоконная мембрана имела внутренний диаметр 200 мкм и толщину 40 мкм. Определяли форму складки, и было обнаружено, что складка имела высоту волны 0,3 мм (амплитуда: 0,15 мм) и длину волны (шаг) 8,0 мм.

Пример 1

Девять тысяч семьсот полволоконных мембран 1-1 помещали в корпус, имеющий внутренний диаметр 36 мм, и торцевую часть корпуса продували, чтобы распределить в нем полволоконные мембраны. Оба конца полволоконных мембран соответственно прикрепляли к краям корпуса с помощью герметизирующего материала, при этом часть конца герметизирующего материала обрезали, чтобы открыть полволоконные мембраны на обоих концах. Расчетная длина каждой полволоконной мембраны составляла 26,4 см. Коллектор присоединяли к полученному в результате изделию, получив, таким образом, полволоконный мембранный модуль (а). Степень наполнения

половолоконной мембраны в зоне, лежащей между внешней периферией и положением, расположенным на расстоянии 1 мм от внешней периферии в направлении внутренней периферии в части торцевой поверхности, составляла 47%, степень наполнения половолоконной мембраны в центральной части составляла 62%, при этом разность между степенями наполнения составляла 15%. Ра части торцевой поверхности составляла 0,2 мкм, и Ра внутренней поверхности коллектора составляла 0,5 мкм.

В качестве гидрофильного сополимеризационного полимера использовали сополимеризационный полимер винилпирролидон-винилацетата (70/30 (по весу)). Время релаксации полимера при -40°C составило $2,2 \times 10^{-8}$ секунд. Приготавливали смешанный водный раствор 0,01% по весу полимера и 0,1% по весу н-пропанола, и смешанный водный раствор пропускали из впускного отверстия на стороне крови Вi (22) в направлении выпускного отверстия на стороне крови (24) половолоконного мембранного модуля при 500 мл/мин в течение 1 минуты. Затем смешанный водный раствор пропускали из впускного отверстия на стороне крови Вi (22) во выпускное отверстие на стороне диализата Di (12) при 500 мл/мин в течение 1 минуты. Из используемого водного раствора удаляли растворенный кислород. Наполняющий раствор выталкивали со стороны диализата в направлении стороны крови сжатым воздухом под давлением 100 кПа, чтобы смешанный водный раствор не оставался в корпусе модуля кроме половолоконных мембран, находящихся в увлажненном состоянии. Содержание воды в половолоконных мембранах в 2,8 раза превышало сухой вес половолоконных мембран.

После этого модуль продували азотом при скорости потока 10 нл/мин и со стороны диализата, и со стороны крови, в течение 1 минуты, чтобы очистить внутреннее пространство модуля азотом, после чего модуль закрывали заглушками и облучали γ -излучением при 25 кГр в течение 1 недели. Концентрация кислорода в модуле составляла 1%. Модуль подвергали различным тестам. В ESCA, так как сополимеризационный полимер винилпирролидон-винилацетата использовали в качестве гидрофильного сополимеризационного полимера, можно наблюдать количество углерода, происходящего из сложноэфирной группы. Пик сложноэфирного (COO) углерода наблюдали при энергии, на +4,0 - +4,2 эВ превышающей энергию основного пика C1s, происходящего из СН или С-С (приблизительно при 285 эВ). Таким образом, после выполнения деконволюции пиков, отношение площади соответствующих пиков к площади пиков всех элементов (все элементы за исключением атома водорода, который не поддавался детектированию), вычисляли так, чтобы было определено содержание сложноэфирного углерода (% атм). Таким образом, присутствует два типа атомов азота, то есть атом азота, происходящий из PVP, и атом азота, происходящий из сополимеризационного полимера винилпирролидон-винилацетата, и отношение двух указанных типов атомов азота может быть вычислено исходя из количества углерода, происходящего из сложноэфирной группы. Кроме того, все атомы серы происходят из полисульфона. На основе этих результатов можно вычислить количество сополимеризационного полимера винилпирролидон-винилацетата на поверхности. В случае сополимеризационного полимера винилпирролидон-винилкапролактама или сополимеризационного полимера этиленгликоль-пропиленгликоля, количество также может быть вычислено из количества атомов углерода, атомов кислорода, атомов азота и атомов серы.

Пример 2

Использовали половолоконный мембранный модуль (а), который был изготовлен таким же образом, как в Примере 1, и в качестве гидрофильного сополимеризационного

полимера использовали сополимеризационный полимер винилпирролидон-винилацетата (60/40 (по весу)). Время релаксации полимера составляло $1,6 \times 10^{-8}$ секунд при -40°C . Приготавливали водный раствор, содержащий 0,01% по весу полимера, и половолоконные мембраны увлажняли таким же образом, как в Примере 1, затем продували азотом и облучали γ -излучением при 25 кГр в течение 1 недели. Содержание воды в половолоконных мембранах в 2,7 раза превышало сухой вес половолоконных мембран. Модуль подвергали различным тестам.

Пример 3

Использовали половолоконный мембранный модуль (а), и в качестве гидрофильного сополимеризационного полимера использовали сополимеризационный полимер винилпирролидон-винилацетата (50/50 (по весу)). Время релаксации полимера составляло $1,4 \times 10^{-8}$ секунд при -40°C . Приготавливали смешанный водный раствор, содержащий 0,01% по весу полимера и 0,1% по весу этанола, и половолоконные мембраны увлажняли таким же образом, как в Примере 1, затем продували азотом и облучали γ -излучением 25 кГр в течение 1 недели. Содержание воды в половолоконных мембранах в 2,8 раза превышало сухой вес половолоконных мембран. Модуль подвергали различным тестам.

Пример 4

Десять тысяч половолоконных мембран 1-2 помещали в корпус, имеющий внутренний диаметр 36 мм, и торцевую часть корпуса продували, чтобы распределить в нем половолоконные мембраны. Оба конца половолоконных мембран соответственно прикрепляли к краям корпуса с помощью герметизирующего материала, и концы герметизирующего материала обрезали, чтобы открыть половолоконные мембраны на обоих концах. Расчетная длина каждой половолоконной мембраны составляла 26,8 см. Коллектор присоединяли к полученному в результате изделию, получив, таким образом, половолоконный мембранный модуль (б). Степень наполнения половолоконной мембраны в зоне, лежащей между внешней периферией и положением, расположенным на расстоянии 1 мм от внешней периферии в направлении внутренней периферии в части торцевой поверхности, составляла 30%, степень наполнения половолоконной мембраны в центральной части составляла 58%, при этом разность между степенями наполнения составляла 28%. Общая степень наполнения составляла 53%. R_a торцевой поверхности составляла 0,2 мкм, и R_a внутренней поверхности коллектора составляла 0,5 мкм.

Затем внутреннее пространство модуля продували азотом так же, как в Примере 1, без увлажнения половолоконных мембран, и облучали модуль электронным излучением при 25 кГр в течение 1 недели. Концентрация кислорода в модуле составляла 1%. Модуль подвергали различным тестам.

Пример 5

Девять тысяч шестьсот половолоконных мембран 3 помещали в корпус, имеющий внутренний диаметр 36 мм, и часть торцевой поверхности корпуса продували, чтобы распределить в нем половолоконные мембраны. Оба конца половолоконных мембран соответственно прикрепляли к краям корпуса с помощью герметизирующего материала, при этом концы герметизирующего материала срезали, чтобы открыть половолоконные мембраны на обоих концах. Расчетная длина каждой из половолоконных мембран составляла 26,3 см. Коллектор присоединяли к полученному в результате изделию, получив, таким образом, половолоконный мембранный модуль (с). Степень наполнения половолоконной мембраны в зоне, лежащей между внешней периферией и положением, расположенным на расстоянии 1 мм от внешней периферии в направлении внутренней

периферии в части торцевой поверхности, составляла 48%, степень наполнения половолоконной мембраны в центральной части составляла 63%, при этом разность между степенями наполнения составляла 15%. Общая степень наполнения составляла 58%. Ra части торцевой поверхности составляла 0,2 мкм, и Ra внутренней поверхности коллектора составляла 0,5 мкм.

Затем внутреннее пространство модуля продували азотом таким же образом, как в Примере 1, без увлажнения половолоконных мембран, и облучали модуль γ -излучением при 25 кГр в течение 1 недели. Концентрация кислорода в модуле составляла 1%. Модуль подвергали различным тестам.

Пример 6

Использовали половолоконные мембраны 2-2, и приблизительно 9600 половолоконных мембран связывали с получением пучка половолоконных мембран 40. Пучок половолоконных мембран помещали в корпус из полипропилена (основной корпус 10), имеющий полную длину 282 мм, основной внутренний диаметр D1 35,1 мм, внутренний диаметр на концах 39,3 мм и длину корпуса 237 мм, таким образом, что оба конца пучка выступали за пределы основного корпуса 10. Степень наполнения половолоконной мембраны в части основного корпуса составляла 61,1%. Затем части вокруг внешних периферий обоих концов пучка половолоконных мембран 40, выступающих из основного корпуса 10, продували воздухом при скорости потока 1,5 л/мин, используя наконечник Taslan, чтобы распределить пучок половолоконных мембран. Каждый из концов пучка половолоконных мембран связывали вместе, используя накладную пластину, которая была сформирована при склеивании вместе двух пластин, имевших вырезанную секцию в форме полукруга, и которая имела диаметр 38 мм, лазер на углекислом газе, имеющий уровень выходной мощности 80 Вт, дефокусировали на торцевой поверхности, облучая лазером торцевую поверхность по заданному профилю, производя, таким образом, герметизацию полой части половолоконной мембраны 41. Затем колпачок, имеющий достаточную длину, чтобы он плотно устанавливался в центральную часть торцевой поверхности половолоконной мембраны и при этом не достигал каждой из формируемых впоследствии торцевых поверхностей разделительных перегородок 31 и 33, и снабженный выступающим наконечником, присоединяли к каждому концу основного корпуса 10, уретановую смолу вводили через впускной порт для диализата 12 и выпускной порт для диализата 13, а затем отверждали смолу при центрифугировании, сформировав таким образом разделительные перегородки 30 и 32, и прикрепив таким образом пучок половолоконных мембран 40 к внутренним стенкам обеих торцов основного корпуса 10. Каждую разделительную перегородку 30 и 32, сформированную таким образом, прорезали острым лезвием в положении, расположенном на расстоянии 1,5 мм от каждого конца основного корпуса 10, сформировав, таким образом, торцевую поверхность каждой разделительной перегородки 31 и 33 и отверстие половолоконной мембраны 41. При использовании камеры делали снимки торцевых поверхностей разделительных перегородок 31 и 33, и вычисляли степень наполнения половолоконной мембраны в каждой из зон А-Н. Затем коллекторы 21 и 23, имеющие торцевой внутренний диаметр D0 37,3 мм, приваривали к части основного корпуса 10, применяя ультразвуковую волну, присоединяли к нему заглушки, и помещали полученное изделие в упаковку, после чего стерилизовали облучением γ -излучением при 25 кГр, получив таким образом полностью готовый половолоконный мембранный модуль (d-1). Половолоконный мембранный модуль использовали для проведения различных тестов.

Пример 7

Выполняли такую же методику, как и в Примере 6, кроме использования полволоконных мембран 2-3, изготовив, таким образом, полволоконный мембранный модуль (d-2). Полволоконный мембранный модуль использовали для проведения различных тестов.

5 Пример 8

Выполняли такую же методику, как и в Примере 6, за исключением того, что использовали накладную пластину, изготовленную с использованием двух пластин, имеющих полукруглую вырезанную часть и диаметр 33,8 мм, для изолирования поллой части, и использовали коллекторы 21 и 23, имеющие внутренний диаметр D0 35,1 мм, 10 изготовив, таким образом, полволоконный мембранный модуль (e). Полволоконный мембранный модуль использовали для проведения различных тестов.

Пример 9

Выполняли такую же методику, как и в Примере 6, кроме использования полволоконных мембран 1-2, изготовив таким образом полволоконный мембранный 15 модуль (d-3). Однако, в данном примере, перед облучением γ -излучением, сополимеризационный полимер винилпирролидон-винилкапролактама (50/50 (по весу)) использовали в качестве гидрофильного сополимеризационного полимера, приготавливали смешанный водный раствор 0,01% по весу полимера и 0,1% по весу 20 этанола, и пропускали смешанный водный раствор из впускного отверстия на стороне крови Vi (22) в выпускное отверстие на стороне крови Vo (24) полволоконного мембранного модуля при 500 мл/мин в течение 1 минуты. Затем смешанный водный раствор пропускали из впускного отверстия на стороне крови Vi (22) в выпускное отверстие на стороне диализата Di (12) при 500 мл/мин в течение 1 минуты. Из 25 используемого водного раствора удаляли растворенный в нем кислород. Наполняющий раствор продавливали со стороны диализата на сторону крови сжатым воздухом под давление 100 кПа, а затем раствор, расположенный на стороне крови, продували, сохраняя сторону диализата под давлением, так, чтобы смешанный водный раствор не оставался в корпусе модуля кроме полволоконных мембран, находящихся в 30 увлажненном состоянии. Содержание воды в полволоконных мембранах в 2,8 раза превышало сухой вес полволоконных мембран.

После этого модуль продували азотом при скорости потока 10 нл/мин на стороне диализата и на стороне крови в течение 1 минуты, чтобы очистить внутреннее пространство модуля азотом, модуль закрывали заглушкой и облучали модуль γ - 35 излучением при 25 кГр в течение 1 недели. Концентрация кислорода в модуле составляла 1%. Модуль подвергали различным тестам.

Пример 10

Облученный γ -излучением полволоконный мембранный модуль изготавливали так же, как и в Примере 9, за исключением того, что использовали полволоконные 40 мембраны 1-2, и сополимеризационный полимер этиленгликоль-пропиленгликоля (20/80 (по весу)) использовали в качестве гидрофильного сополимеризационного полимера. Время релаксации полимера составляло $1,5 \times 10^{-8}$ секунд при -40°C . Приготавливали смешанный водный раствор, содержащий 0,01% по весу полимера и 0,1% по весу этанола, 45 а затем полволоконные мембраны, которые увлажняли так же, как в Примере 1, продували азотом и облучали γ -излучением при 25 кГр в течение 1 недели. Содержание воды в полволоконных мембранах в 2,8 раза превышало сухой вес полволоконных мембран. Модуль подвергали различным тестам.

Пример 11

Половолоконный мембранный модуль изготавливали так же, как и в Примере 1, за исключением того, что сополимеризационный полимер винилпирролидон-винилкапролактама (50/50 (по весу)) использовали в качестве гидрофильного сополимеризационного полимера, и приготавливали смешанный водный раствор, содержащий 1% по весу полимера и 0,1% по весу н-пропанола, и выполняли такие же методики. Однако, в данном примере, наполняющий раствор продавливали со стороны диализата на сторону крови сжатым воздухом под давлением 0,2 МПа, а затем раствор, расположенный на стороне крови, продували при максимальном давлении 0,2 МПа, минимальном давлении 0,1 МПа, скорости потока 20 л (нормолитров)/мин и частоте применения воздуха 1 раз/сек (продувка воздухом пять раз при максимальном давлении/минимальном давлении в течение 5 секунд; то есть продувка воздухом при максимальном давлении в течение 0,5 секунд и продувка воздухом при минимальном давлении в течение 0,5 секунд), поддерживая давление на стороне диализата на уровне 0,2 МПа, удаляя таким образом избыток сополимеризационного полимера и оставляя в увлажненном состоянии только половолоконные мембраны. Содержание воды в половолоконных мембранах в 2,8 раза превышало сухой вес половолоконных мембран.

После этого модуль продували азотом при скорости потока 10 нл/мин на стороне диализата и на стороне крови в течение 1 минуты, чтобы очистить внутреннее пространство модуля азотом, затем модуль закрывали заглушкой и облучали γ -излучением при 25 кГр в течение 1 недели. Концентрация кислорода в модуле составляла 1%. Модуль подвергали различным тестам. Сравнительный пример 1 Использовали половолоконный мембранный модуль (а), изготовленный так же, как в Примере 1, за исключением того различия, что вместо гидрофильного сополимеризационного полимера использовали PVP (ISP) K90. Время релаксации PVP составляло $2,6 \times 10^{-8}$ секунд при -40°C . Приготавливали водный раствор, содержащий 0,01% по весу PVP, и затем половолоконные мембраны, которые были увлажнены так же, как в Примере 1, продували азотом и облучали электронным излучением при 25 кГр в течение 1 недели. Содержание воды в половолоконных мембранах в 2,7 раза превышало сухой вес половолоконных мембран. Модуль подвергали различным тестам.

Сравнительный пример 2

Десять тысяч половолоконных мембран помещали в корпус, имеющий внутренний диаметр 40 мм, и часть торцевой поверхности корпуса продували, чтобы распределить в нем половолоконные мембраны. Оба конца половолоконных мембран соответственно прикрепляли к краям корпуса с помощью герметизирующего материала, при этом часть герметизирующего материала на торцах срезали, обнажив половолоконные мембраны на обоих концах. Расчетная длина каждой из половолоконных мембран составляла 26,4 см. Коллектор присоединяли к полученному в результате изделию, получив таким образом половолоконный мембранный модуль (г). Степень наполнения половолоконной мембраны в положении, расположенном на расстоянии 1 мм от внешней периферии в направлении внутренней периферии в торцевой поверхности, составляла 22%, степень наполнения половолоконной мембраны в центральной части составляла 52%, при этом разность между степенями наполнения составляла 30%. Общая степень наполнения составляла 49%. Ра части торцевой поверхности составляла 0,9 мкм, и Ра внутренней поверхности коллектора составляла 0,5 мкм.

В качестве гидрофильного сополимеризационного полимера использовали сополимеризационный полимер винилпирролидон-винилацетата (70/30 (по весу)). Приготавливали водный раствор, содержащий 0,01% по весу полимера, и затем

половолоконные мембраны, которые были увлажнены так же, как в Примере 1, продували азотом и облучали γ -излучением при 25 кГр в течение 1 недели. Содержание воды в половолоконных мембранах в 2,7 раза превышало сухой вес половолоконных мембран. Модуль подвергали различным тестам.

5 Сравнительный пример 3

Выполняли такую же методику, как в Примере 6, за исключением того, что накладную пластину, изготовленную с использованием двух пластин, имеющих полукруглый вырез, и имеющую диаметр 36 мм, использовали для изолирования полый части, получив таким образом половолоконный мембранный модуль (d-4). Половолоконный мембранный

10 модуль использовали для проведения различных тестов.

Сравнительный пример 4

Выполняли такую же методику, как в Примере 6, за исключением того, что продувку воздухом не производили, получив таким образом половолоконный мембранный модуль (d-5). Половолоконный мембранный модуль использовали для проведения

15 различных тестов.

Сравнительный пример 5

Выполняли такую же методику, как в Примере 6, за исключением того, что накладную пластину, изготовленную с использованием двух пластин, имеющих полукруглый вырез, и имеющую диаметр 45 мм, использовали для изолирования полый части, использовали

20 коллекторы 21 и 23, имеющие внутренний диаметр D0 44,3 мм, и использовали основной корпус 10, имеющий внутренний диаметр на торцах 46,3 мм, получив таким образом половолоконный мембранный модуль (h). Половолоконный мембранный модуль использовали для проведения различных тестов.

Сравнительный пример 6

25 Облученный γ -излучением половолоконный мембранный модуль изготавливали так же, как в Примере 9, за исключением того, что использовали половолоконные мембраны 1-2, а вместо гидрофильного сополимеризационного полимера использовали PVP (ISP) K90. Половолоконные мембраны, которые были увлажнены так же, как в Примере 1, затем продували азотом и облучали γ -излучением при 25 кГр в течение 1 недели.

30 Содержание воды в половолоконных мембранах в 2,8 раза превышало сухой вес половолоконных мембран. Модуль подвергали различным тестам.

Сравнительный пример 7

35 Выполняли такую же методику, как в Примере 1, за исключением того, что сополимеризационный полимер винилпирролидон-винилкапролактама (50/50 (по весу)) использовали в качестве гидрофильного сополимеризационного полимера, при этом концентрация используемого полимера составляла 1% по весу. Так как выпуск водного раствора выполняли так же, как в Примере 1, условия, используемые в этом сравнительном примере, были такими, которые с легкостью могли обеспечивать

40 образование шероховатости. В течение 1 недели после продувки азотом, модуль облучали γ -излучением при 25 кГр. Содержание воды в половолоконных мембранах в 2,8 раза превышало сухой вес половолоконных мембран. Модуль подвергали различным тестам.

45

Таблица 1

	HF ¹⁾ No	Полимерный состав исходного раствора ²⁾ [вес%]	Состав раствора для введения [вес%]	Внутренний диаметр/толщина [мкм]	Высота волны/длина волны [мм]	MD ³⁾ No	Введение гидрофильного сополимеризационного полимера ⁴⁾	Время релаксации адсорбированной воды [сек]	Количество сополимеризационного полимера [вес%]		Гибкий слой внутренней поверхности [нм]	Выступающие частицы (частиц/мкм ²)	Количество прикрепившихся тромбоцитов [частиц/(4,3×10 ³ мкм ²)]	Тест на остаточную кровь [волоконные мембраны]	
									Внутренняя поверхность	Внешняя поверхность					
5	Пример 1	1-1	PS/PVP(K30)/PVP(K90) 16/4/2	DMAc/вода 65/35	195/40	0,3/8,0	a	Мембраны облучали γ-излучением в смешанном водном растворе VP/VAc (70/30) + Pro	2,2×10 ⁻⁸	13	N.D.	10	0,3	18	6
10	Пример 2	1-1	PS/PVP(K30)/PVP(K90) 16/4/2	DMAc/вода 65/35	195/40	0,3/8,0	a	Мембраны облучали γ-излучением в смешанном водном растворе VP/VAc (60/40)	1,6×10 ⁻⁸	18	N.D.	15	0,3	0,2	0
15	Пример 3	1-1	PS/PVP(K30)/PVP(K90) 16/4/2	DMAc/вода 65/35	195/40	0,3/8,0	a	Мембраны облучали γ-излучением в смешанном водном растворе VP/VAc (50/50) + Et	1,4×10 ⁻⁸	33	N.D.	16	0,3	0,2	0
15	Пример 4	2-1	PS/PVP(K30)/PVP(K90) 16/4/2	DMAc/вода/VA64 63/37/10	185/38	0,4/8,0	b	К раствору для введения добавляли VP/VAc (60/40)	1,6×10 ⁻⁸	15	N.D.	14	0,2	0,5	1
	Пример 5	3	PS/VA64 18/9	DMAc/вода 60/40	200/40	0,3/7,0	c	К раствору для вытягивания добавляли VP/VAc (60/40)	1,6×10 ⁻⁸	19	9	15	0,1	1	0
20	Пример 6	2-2	PS/PVP (K30)/PVP(K90) 16/4/2	DMAc/вода/VA64 63/37/10	200/40	0,2/8,0	d-1	К раствору для введения добавляли VP/VAc (60/40)	1,6×10 ⁻⁸	15	N.D.	14	0,2	0,5	0

	Пример 7	2-3	PS/PVP (K30)/PVP (K90) 16/4/2	DMAc/вода/VA64 63/37/10	200/40	1,7/17	d-2	К раствору для введения добавляли VP/VAc (60/40)	1,6×10 ⁻⁸	15	N.D.	14	0,2	0,5	1
25	Пример 8	2-2	PS/PVP (K30)/PVP(K90) 16/4/2	DMAc/вода/VA64 63/37/10	200/40	0,2/8,0	e	К раствору для введения добавляли VP/VAc (60/40)	1,6×10 ⁻⁸	15	N.D.	14	0,2	0,5	1
	Пример 9	1-2	PS/PVP(K30)/PVP(K90) 16/4/2	DMAc/вода 65/35	200/40	0,2/8,0	d-3	Мембраны облучали γ-излучением в смешанном водном растворе VP/VAc (50/50) + Et	1,0×10 ⁻⁸	22	N.D.	15	0,3	1	1
30	Пример 10	1-2	PS/PVP(K30)/PVP(K90) 16/4/2	DMAc/вода 65/35	200/40	0,2/8,0	d-3	Мембраны облучали γ-излучением в смешанном водном растворе EG/PG (20/80) + Et	1,5×10 ⁻⁸	18	N.D.	15	0,3	0,3	1
	Пример 11	1-1	PS/PVP(K30)/PVP(K90) 16/4/2	DMAc/вода 65/35	195/40	0,3/8,0	a	Мембраны облучали γ-излучением в смешанном водном растворе VP/VAc (50/50) + Pro	1,0×10 ⁻⁸	28	N.D.	16	0,4	0,4	1
35	Сравнительный пример 1	1-1	PS/PVP (K30)/PVP(K90) 16/4/2	DMAc/вода 65/35	195/40	0,4/8,0	a	Нет (Мембраны облучали γ-излучением в смешанном водном растворе PVP + Et)	2,6×10 ⁻⁸	-	-	5	0,3	70	25
	Сравнительный пример 2	4	PS/K90 17/5	DMAc/вода 57/43	190/45	0,4/8,0	g	Мембраны облучали γ-излучением в смешанном водном растворе VP/VAc (70/30)	2,2×10 ⁻⁸	13	N.D.	10	4,1	40	20
40	Сравнительный пример 3	2-2	PS/PVP(K30)/PVP (K90) 16/4/2	DMAc/вода/VA64 63/37/10	200/40	0,2/8,0	d-4	К раствору для введения добавляли VP/VAc (60/40)	1,6×10 ⁻⁸	15	N.D.	14	0,2	0,5	более 50

45

Сравнительный пример 4	2-2	PSf/PVP(K30)/PVP(K90) 16/4/2	DMAc/вода/VA64 63/37/10	200/40	0,2/8,0	d-5	К раствору для введения добавляли VP/VAc (60/40)	$1,6 \times 10^{-8}$	15	N.D.	14	0,2	0,5	12
Сравнительный пример 5	2-2	PSf/PVP(K30)/PVP(K90) 16/4/2	DMAc/вода/VA64 63/37/10	200/40	0,2/8,0	h	К раствору для введения добавляли VP/VAc (60/40)	$1,6 \times 10^{-8}$	15	N.D.	14	0,2	0,5	более 50
Сравнительный пример 6	1-2	PSf/PVP(K30)/PVP(K90) 16/4/2	DMAc/вода 65/35	200/40	0,2/8,0	d-3	Нет (Мембраны облучали γ -излучением в смешанном водном растворе PVP + Et)	$2,6 \times 10^{-8}$	-	-	5	0,3	67	20
Сравнительный пример 7	1-1	PSf/PVP(K30)/PVP(K90) 16/4/2	DMAc/вода 65/35	195/40	0,3/8,0	a	Мембраны облучали γ -излучением в смешанном водном растворе VP/VC (50/50)+Pro	$1,0 \times 10^{-8}$	33	N.D.	17	3,3	30	15

- 1) HF: сокращенное обозначение полуволоконной мембраны,
 - 2) PSf: сокращенное обозначение полисульфона, PVP: сокращенное обозначение поливинилпирролидона,
 - 3) MD: сокращенное обозначение полуволоконного мембранного модуля,
 - 4) VP: сокращенное обозначение винилпирролидона, VAc: сокращенное обозначение винилацетата, VC: сокращенное обозначение винилкапролактама, Pro: сокращенное обозначение n-пропанола, Et: сокращенное обозначение этанола, EG: сокращенное обозначение этиленгликоля, PG: сокращенное обозначение пропиленгликоля
- N.D.: не определено

Таблица 2

	Степень наполнения во внешней периферии [%]	Степень наполнения в центральной части [%]	Разность степени наполнения во внешней периферии и в центральной части [%]	Ra части торцевой поверхности [мкм]	Ra части коллектора [мкм]	Sc-Alb(5) [%]	Sc-Alb(20) [%]	Sc-Alb(20)/Sc-Alb(5)	Sc- β_2 MG(5) [%]	Sc- β_2 MG(20) [%]	Sc- β_2 MG(20)/Sc- β_2 MG(5)	Ko(W) [см/мин]	Ko(B) [см/мин]	Ko(B)/Ko(W)
Пример 1	47	62	15	0,2	0,5	1,01	0,77	0,76	72,7	84,1	1,16	0,0711	0,0569	0,80
Пример 2	47	62	15	0,2	0,5	0,88	0,73	0,83	74,7	83,4	1,12	0,0666	0,0618	0,93
Пример 3	47	62	15	0,2	0,5	0,75	0,66	0,88	75,5	82,7	1,10	0,0612	0,0570	0,93
Пример 4	30	58	28	0,2	0,5	0,98	0,77	0,79	76,6	85,2	1,11	0,0666	0,0597	0,90
Пример 5	48	63	15	0,2	0,5	1,65	1,22	0,74	78,8	89,2	1,13	0,0687	0,0612	0,89
Сравнительный пример 1	47	62	15	0,2	0,5	1,5	0,83	0,55	68,9	83,2	1,21	0,0711	0,0505	0,71
Сравнительный пример 2	22	52	30	0,9	0,5	4,24	2,04	0,48	78,8	91,7	1,16	0,0711	0,0557	0,78

Таблица 3

	Внутренний диаметр коллектора D0 [мм]	Внутренний диаметр основной части корпуса D1 [мм]	Внешний диаметр пучка волокон D2 [мм]	D0/D1	Волнистость		Степень наполнения в торцевой поверхности [%]	Степень наполнения в части корпуса [%]	Степень наполнения в каждой зоне ¹⁾ [%]										Тест на остаточную кровь [пробирка]	CL мочевины [мл/мин]
					Амплитуда W [мм]	шаг P [мм]			A	B	C	D	E	F	G	H	среднее			
5	Пример 6	37,3	35,1	36,7	1,063	0,1	8	54,1	61,1	28,6	29,5	33,9	22,4	24,7	27,7	30,4	30,4	28,5	0	198
										34,3	30,8	19,4	33,5	30,8	21,6	24,2	34,3	23,6		
10	Пример 7	37,3	35,1	36,3	1,063	0,85	17	54,1	61,1	15,8	17,6	20,1	20,4	15,6	14,7	18,3	15,0	17,2	1	196
										25,1	15,9	13,7	15,0	18,9	15,4	18,4	22,5	18,1		
10	Пример 8	35,1	35,1	34,3	1,000	0,1	8	61,1	61,1	15,6	15,0	17,6	15,4	15,9	18,1	20,3	15,3	16,7	1	192
										17,2	16,7	22,5	22,9	24,7	18,9	19,4	21,5	20,5		
15	Пример 9	37,3	35,1	36,7	1,063	0,1	8	54,1	61,1	25,0	33,2	31,5	27,7	25,5	26,2	25,7	32,2	28,4	1	197
										35,3	31,2	30,3	25,5	27,8	28,8	25,3	26,8	28,9		
15	Пример 10	37,3	35,1	36,7	1,063	0,1	8	54,1	61,1	19,0	30,5	31,1	23,3	24,3	33,5	32,2	31,2	28,1	1	197
										33,4	29,0	24,3	20,4	30,6	27,5	22,2	30,9	27,3		
20	Сравнительный пример 3	37,3	35,1	35,4	1,063	0,1	8	54,1	61,1	2,2	0,0	0,9	10,6	5,7	0,0	0,0	4,8	3,0	более 50	195
										1,3	0,4	0,0	7,9	13,2	0,4	0,4	0,0	3,0		
20	Сравнительный пример 4	37,3	35,1	36,7	1,063	0,1	8	54,1	61,1	29,0	9,9	4,2	18,6	31,8	19,2	17,7	17,8	18,5	12	197
										15,0	18,1	15,4	16,3	6,6	8,4	12,3	7,9	12,5		
20	Сравнительный пример 5	44,3	35,1	41,2	1,262	0,1	8	38,4	61,1	4,2	0,0	0,0	3,5	6,7	0,0	0,0	2,6	2,1	более 50	197
										16,3	5,7	0,4	2,6	1,8	0	2,2	7,1	4,5		
25	Сравнительный пример 6	37,3	35,1	36,7	1,063	0,1	8	54,1	61,1	33,3	29,3	23,3	32,4	27,0	25,3	30,1	29,9	28,8	20	196
										26,6	28,7	20,8	30,5	29,9	34,9	22,1	34,1	23,5		

1) Верхняя колонка: разделительная перегородка торцевой поверхности на стороне впускного отверстия для крови (Фиг. 1-31), нижняя колонка: разделительная перегородка торцевой поверхности на стороне выпускного отверстия для крови (Фиг. 1-33)

ОПИСАНИЕ СПРАВОЧНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 1: Устройство для обработки крови
- 2: Корпус
- 3: Герметизирующий агент
- 4: Впускное отверстие на стороне крови (Vi)
- 5: Выпускное отверстие на стороне крови (Do)
- 6: Впускное отверстие на стороне диализата (Di)
- 7: Выпускное отверстие на стороне диализата (Do)
- 8: Половолоконная мембрана
- 10: Основной корпус
- 11: Отражатель
- 12: Впускной порт для диализата
- 13: Выпускной порт для диализата
- 21: Впускной коллектор для крови
- 22: Впускной порт для крови
- 23: Выпускной коллектор для крови
- 24: Выпускной порт для крови
- 25: Контактная поверхность коллектора с разделительной перегородкой
- 27, 28: Внутреннее пространство коллектора
- 30, 32: Разделительная перегородка
- 31, 33: Торцевая поверхность разделительной перегородки

40: Пучок полволоконных мембран

41: Полволоконная мембрана

58: Базовая линия

59: Диализатор

5 61: В_i насос

62: F насос

63: Контейнер для отходов

64: Кровь для циркуляции

65: Кровь для измерения клиренса

10 66: Контур В_i

67: Контур В_o

68: Контур D_i

69: Контур D_o

70: Емкость с теплой водой

15

Формула изобретения

1. Полволоконный мембранный модуль для обработки крови, содержащий медицинский материал для контакта с кровью, содержащий на своей поверхности, которая должна контактировать с кровью, гидрофильный сополимеризационный полимер, где выступающие частицы, каждая из которых имеет диаметр 50 нм или более, присутствуют на поверхности, которая должна контактировать с кровью, при плотности 3 частицы/мкм² или менее, при этом время релаксации адсорбированной воды в гидрофильном сополимеризационном полимере составляет $2,5 \times 10^{-8}$ секунд или менее и $5,0 \times 10^{-10}$ секунд или более при -40°C ,

25 где гидрофильный сополимеризационный полимер включает водорастворимое звено и гидрофобное звено и

30 где степень наполнения полволоконной мембраны в зоне, лежащей между внешней периферией и положением, расположенным на расстоянии 1 мм от внешней периферии, в направлении внутренней периферии в части торцевой поверхности, составляет 15% или более, и разность между степенью наполнения полволоконной мембраны в данной зоне и в центральной части составляет 40% или менее.

2. Полволоконный мембранный модуль для обработки крови, включающий: пучок полволоконных мембран, который состоит из полволоконных мембран, каждая из которых содержит на своей поверхности, которая должна контактировать с кровью, гидрофильный сополимеризационный полимер, характеризующийся временем релаксации адсорбированной воды $2,5 \times 10^{-8}$ секунд или менее и $5,0 \times 10^{-10}$ или более при -40°C и включающий водорастворимое звено и гидрофобное звено; основной корпус, в который помещен пучок полволоконных мембран; разделительные перегородки, которые позволяют пучку полволоконных мембран удерживаться в непроницаемом для жидкости состоянии на обоих концах основного корпуса, тогда как полые торцевые поверхности находятся в открытом состоянии; и коллекторы, которые соответственно присоединены к обоим концам основного корпуса и через которые кровь может входить и выходить;

45 где степень наполнения полволоконной мембраны в каждой из зон А-Н, которые являются зонами, полученными при делении зоны, лежащей между положением, соответствующим внутреннему диаметру D₀ каждого из коллекторов, и положением, расположенным на расстоянии 1 мм от вышеуказанного положения в направлении

внутренней периферии, на 8 равных частей, равноугольных относительно центральной оси основного корпуса в качестве его центра, на торцевой поверхности каждой из разделительных перегородок, на стороне, обращенной к каждому коллектору, находится в пределах от 13 до 40%.

5 3. Половолоконный мембранный модуль по п. 2, где выступающие частицы, каждая из которых имеет диаметр 50 нм или более, присутствуют на поверхности, которая должна контактировать с кровью, в каждой из половолоконных мембран при плотности 3 частицы/мкм² или менее.

10 4. Половолоконный мембранный модуль по любому из пп. 1-3, где гибкий слой присутствует на поверхности, которая должна контактировать с кровью, в каждой из половолоконных мембран, когда материал находится в увлажненном состоянии, при этом гибкий слой имеет толщину 7 нм или более.

15 5. Половолоконный мембранный модуль по любому из пп. 1-3, где количество гидрофильного сополимеризационного полимера на поверхности, которая должна контактировать с кровью, в каждой из половолоконных мембран, составляет 5-30% по весу включительно.

6. Половолоконный мембранный модуль по п. 1, где в качестве медицинского материала использован полисульфон или полиэфирсульфон.

20 7. Половолоконный мембранный модуль по п. 2 или 3, где половолоконная мембрана содержит полисульфон или полиэфирсульфон.

8. Половолоконный мембранный модуль для обработки крови, содержащий медицинский материал для контакта с кровью, содержащий на своей поверхности, которая должна контактировать с кровью, гидрофильный сополимеризационный полимер, где выступающие частицы, каждая из которых имеет диаметр 50 нм или
25 более, присутствуют на поверхности, которая должна контактировать с кровью, при плотности 3 частицы/мкм² или менее, при этом время релаксации адсорбированной воды в гидрофильном сополимеризационном полимере составляет $2,5 \times 10^{-8}$ секунд или менее и $5,0 \times 10^{-10}$ секунд или более при -40°C ,

30 где гидрофильный сополимеризационный полимер включает водорастворимое звено и гидрофобное звено и

где мембрана получена способом, включающим стадию приложения растягивающей силы 15 г/мм² или более перед стадией сушки.

35 9. Половолоконный мембранный модуль по п. 8, где температура на стадии сушки составляет 200°C или менее.

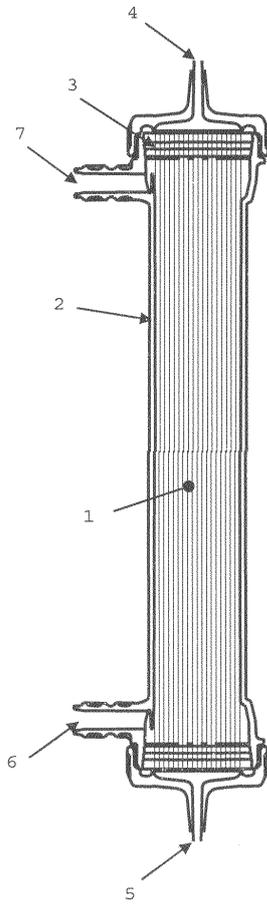
10. Половолоконный мембранный модуль по п. 9, где температура составляет 90°C или более.

40

45

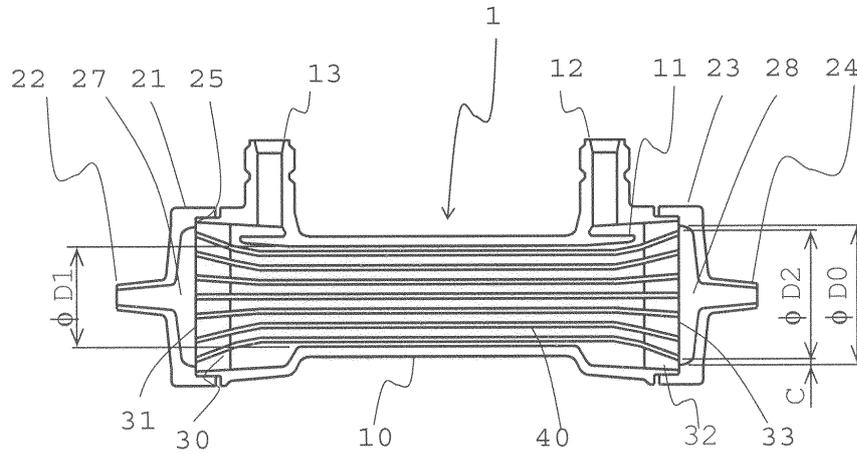
1/4

ФИГ. 1

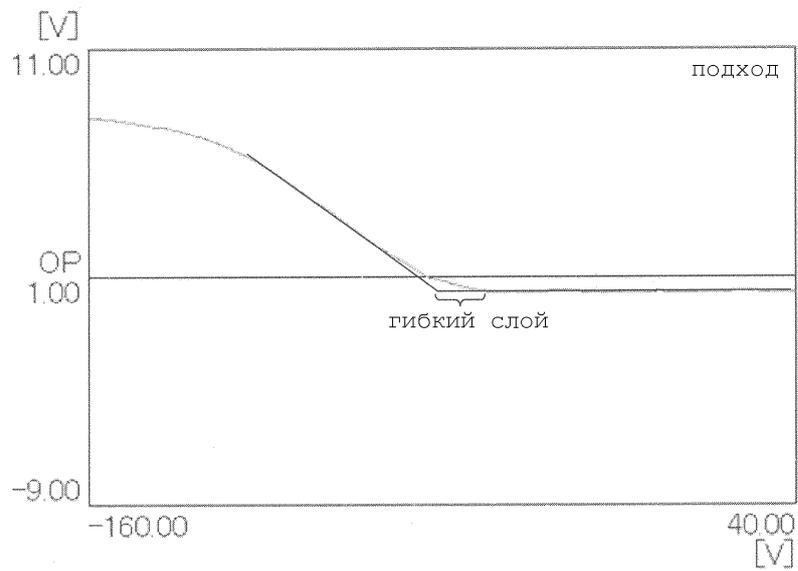


2/4

ФИГ. 2

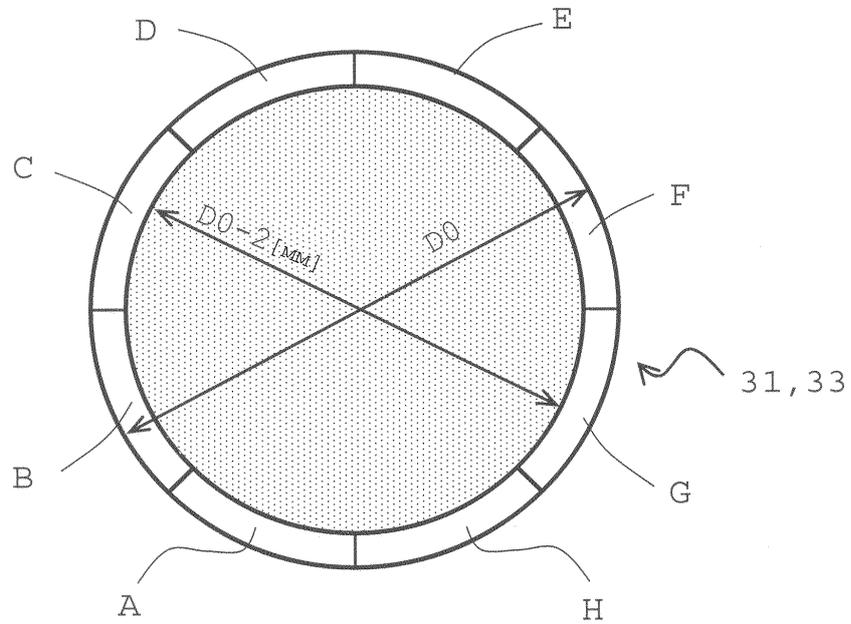


ФИГ. 3

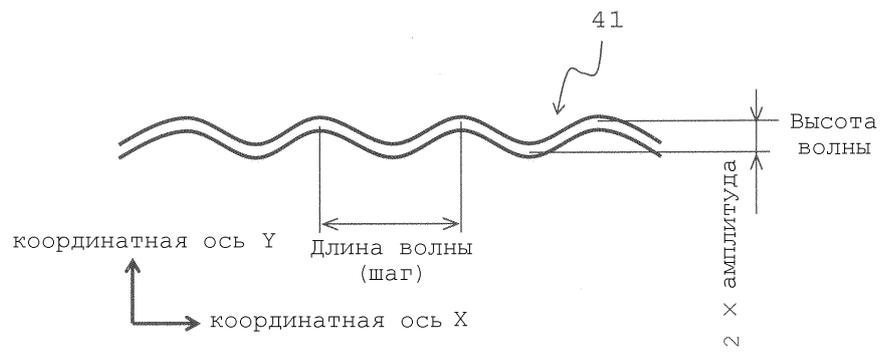


3/4

ФИГ. 4

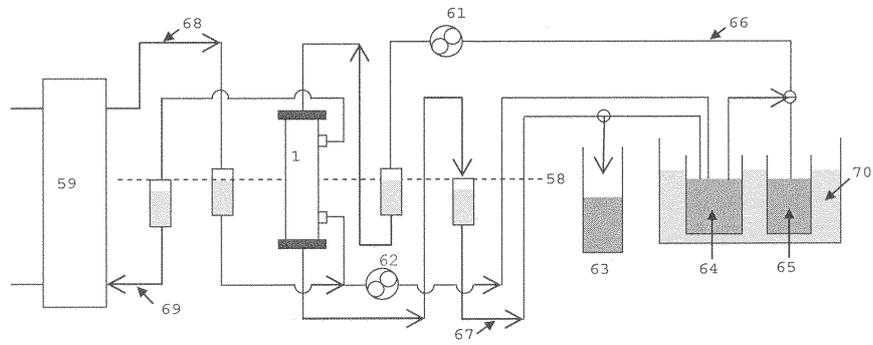


ФИГ. 5



4/4

ФИГ. 6



ФИГ. 7

