

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 835**

51 Int. Cl.:

C08L 81/06 (2006.01)
C08L 33/12 (2006.01)
B01D 71/68 (2006.01)
B01D 69/14 (2006.01)
B01D 69/08 (2006.01)
B01D 67/00 (2006.01)
B01D 65/10 (2006.01)
A61M 1/16 (2006.01)
B01D 63/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2014** **PCT/JP2014/083309**
87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015** **WO15093493**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2014** **E 14872034 (5)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018** **EP 3085400**

54 Título: **Dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca**

30 Prioridad:

16.12.2013 JP 2013259551

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.12.2018

73 Titular/es:

ASAHI KASEI MEDICAL CO., LTD. (100.0%)
1-105 Kanda Jinbocho
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8101, JP

72 Inventor/es:

HORI, RYOKO;
HATA, YOSUKE y
KAWAKAMI, JUNYA

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 694 835 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca

5 La presente invención se refiere a un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

Antecedentes de la técnica

10 En una terapia de purificación de sangre convencional empleada para tratar insuficiencia renal y similares, se han usado ampliamente dispositivos de purificación de sangre de membrana hueca tales como un hemodializador, un hemofiltro y un hemodiafiltro que incluyen, como material de separación, una membrana de fibra hueca que usa un polímero tal como celulosa, acetato de celulosa, polisulfona, polietersulfona, poli(metacrilato de metilo) o poliacrilonitrilo con el fin de retirar toxinas urémicas y desechos de cuerpo de la sangre.

15 Como estos dispositivos de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, se usan ampliamente una membrana de fibra hueca basada en polisulfona y una membrana de fibra hueca basada en polietersulfona porque tales membranas son excelentes en cuanto a la reducción de la cantidad de sangre que van a hacer que circule de manera extracorpórea, alta eficiencia de retirada de sustancias tóxicas urémicas de la sangre, y alta productividad en la producción modular, y puede particularmente obtener simultáneamente tanto una alta permeabilidad como
20 compatibilidad sanguínea (documentos patente 1 y 2).

En los últimos años, no solamente con el fin de retirar toxinas urémicas y desechos de cuerpo de la sangre sino también para aliviar el estrés oxidativo que se produce aparentemente en un paciente en diálisis durante un largo periodo de tiempo, se han realizado intentos, por ejemplo, para usar una membrana de separación para eliminar un
25 peróxido, es decir, una sustancia causante del estrés oxidativo, o para restaurar un efecto antioxidante de un organismo vivo.

Los documentos patente 3 y 4 proponen un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca en el que se introduce una vitamina liposoluble, tal como vitamina E, que tiene diversas acciones fisiológicas incluyendo un efecto antioxidante *in vivo*, una acción de estabilización de membrana biológica y una acción de inhibición de la
30 agregación plaquetaria, en una membrana de fibra hueca. Se sabe que una membrana de fibra hueca basada en polisulfona y una membrana de fibra hueca basada en polietersulfona tienen alta afinidad con una vitamina liposoluble que puede inhibir eficazmente el estrés oxidativo provocado a través de la circulación de sangre extracorpórea y, así, la vitamina liposoluble puede inmovilizarse fácilmente en la membrana de fibra hueca.

35 Mientras tanto, se han notificado de manera continua incluso en la actualidad casos de complicaciones que aparecen en la terapia de purificación de sangre, tales como síndrome de desequilibrio que presenta unos síntomas de cefalea, náuseas o vómitos derivados de una diferencia osmótica provocada entre la sangre en la que se ha disminuido bruscamente la concentración de toxinas urémicas y un tejido corporal en el que la concentración de
40 toxinas urémicas se retiene fácilmente, y estas complicaciones no inducen inmediatamente riesgo de muerte o impedimento físico grave pero son dolorosas para el paciente.

El documento EP 0923955 da a conocer un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca que comprende membranas de fibra hueca llenas en un recipiente, en el que las membranas de fibra hueca contienen un
45 polímero hidrófobo, un polímero hidrófilo y una vitamina liposoluble en la que la cantidad de la vitamina liposoluble por m² de una superficie interna de membrana de fibra hueca es de entre 10 mg/m² o más y de 300 mg/m² o menos.

Lista de referencias

50 Documentos patente

Documento patente 1: Patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 7-178166

Documento patente 2: Patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 2006-296931

55 Documento patente 3: Patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 2013-9761

Documento patente 4: Patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 2013-94525

60 Sumario de la invención

Problema técnico

65 Se considera que las complicaciones pueden aliviarse usando un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca en el que se introduce la vitamina liposoluble en una membrana de fibra hueca, pero para reducir adicionalmente la carga de un paciente, se desea un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra

hueca que tenga un rendimiento antioxidante más eficaz.

En estudios serios realizados considerando las circunstancias mencionadas anteriormente, se ha examinado el aumento de la cantidad de la vitamina liposoluble que va a inmovilizarse para mejorar adicionalmente el rendimiento antioxidante, dando como resultado el hallazgo de que la cantidad de la vitamina liposoluble que va a inmovilizarse no puede aumentarse simplemente debido a un problema descrito más adelante.

Como método para introducir una vitamina liposoluble en una membrana de fibra hueca, se han propuesto a groso modo dos métodos. Uno es un método en el que se añade una vitamina liposoluble a una disolución de hilatura (por ejemplo, el documento patente 4), y el otro es un método en el que se recubre una membrana de fibra hueca con una vitamina liposoluble (por ejemplo, el documento patente 3).

En un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca producido mediante cualquiera de estos métodos, la vitamina liposoluble se distribuye de manera sustancialmente uniforme en la dirección longitudinal del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca. Se halló, en este dispositivo, que si se aumenta la cantidad de la vitamina liposoluble que va a inmovilizarse sobre la totalidad de las membranas de fibra hueca del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca para mejorar el rendimiento antioxidante, surgen las desventajas de que se degrada la permeabilidad al agua de la totalidad de las membranas de fibra hueca, que se reduce la compatibilidad sanguínea, y que el dispositivo resultante no resulta económico.

Por consiguiente, los presentes inventores se centraron en lo siguiente:

En la verdadera circulación de sangre realizada en la terapia de purificación de sangre, hay una parte de orificio de entrada de sangre de un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca en la que la concentración de una sustancia de peróxido presente en sangre que pasa a través del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca es la mayor. Dicho de otro modo, se consume una vitamina liposoluble en la mayor cantidad en la parte de orificio de entrada de sangre en el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

Además, cuando pasa sangre a través del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, se produce oxígeno reactivo a través de la interacción entre la membrana de fibra hueca y la sangre y, por tanto, probablemente se consume la vitamina liposoluble en una gran cantidad también en una parte de orificio de salida de sangre del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca. Como resultado, la vitamina liposoluble se consume relativamente en gran medida en ambas partes de extremo del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca y, así, se supone que si se aumenta la cantidad de la vitamina liposoluble que va a inmovilizarse en estas partes solamente, puede obtenerse un rendimiento antioxidante mayor que en la técnica convencional sin provocar la degradación de la permeabilidad al agua, la reducción de la compatibilidad sanguínea y el aumento del coste.

Además, cuando se comparan entre sí una parte central y una parte exterior de un haz de membranas de fibra hueca, se halló que la cantidad de sangre que pasa a través de la parte central es mayor que la que pasa a través de la parte exterior. La parte central y la parte exterior del haz de membranas de fibra hueca se describirán más adelante.

En la verdadera circulación de sangre realizada en la terapia de purificación de sangre, la parte central del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca se ve afectado por la velocidad lineal y, así, aumenta la cantidad de sangre que pasa a su través y, por tanto, en el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, la concentración de una sustancia de peróxido presente en la sangre es relativamente mayor en la parte central que en la parte exterior. Dicho de otro modo, la vitamina liposoluble se consume relativamente en gran medida en la parte central del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

En los antecedentes de la técnica, no había ningún dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca concebido considerando los puntos mencionados anteriormente.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca que tiene un rendimiento antioxidante mejorado, un buen rendimiento de permeación de agua y rendimiento de compatibilidad sanguínea, y racionalidad económica.

Solución al problema

Como resultado de realizar estudios serios para resolver el problema mencionado anteriormente, los presentes inventores han hallado que el problema que ha de resolver la presente invención puede superarse controlando la cantidad de una vitamina liposoluble presente en un haz de membranas de fibra hueca en un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca en el que las membranas de fibra hueca se llenan en un recipiente y, por tanto, se ha obtenido la presente invención.

Específicamente, la presente invención proporciona lo siguiente:

- 5 (1) Un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca que comprende membranas de fibra hueca llenas en un recipiente,
- en el que las membranas de fibra hueca contienen un polímero hidrófobo, un polímero hidrófilo y una vitamina liposoluble, caracterizado porque
- 10 cuando se divide el haz de membranas de fibra hueca en cinco secciones de igual tamaño en la dirección longitudinal y las secciones divididas situadas en las partes más de extremo se definen como partes de extremo de cuerpo, la cantidad de la vitamina liposoluble presente en al menos una de las partes de extremo de cuerpo es la mayor cantidad de la vitamina liposoluble presente en cualquiera de las secciones divididas individuales, y la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca de la al menos una
- 15 parte de extremo de cuerpo es de 20 mg/m^2 o más y de 300 mg/m^2 o menos,
- cuando dentro de un círculo interior que tiene un radio 1/2 del haz de membranas de fibra hueca se define como la parte central y la parte no incluida en la parte central se define como la parte exterior, la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte central es mayor que la
- 20 cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte exterior,
- en el que cuando la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte de extremo de cuerpo en la que la cantidad de la vitamina liposoluble es la mayor se define como A (mg/m^2) y la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en una sección dividida en la que la cantidad de la vitamina liposoluble es la menor entre las otras secciones divididas se define como B (mg/m^2), la razón (A/B) entre las cantidades A y B es de 1,1 o más y de 10 o
- 25 menos, y
- en el que cuando la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte central se define como C (mg/m^2) y la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte exterior se define como D (mg/m^2), la razón (C/D) entre las cantidades C y D es de 1,1 o más y de 50 o menos.
- 30 (2) El dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca según (1), en el que la razón (A/B) entre las cantidades A y B es de 1,3 o más y de 10 o menos.
- (3) El dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca según (1) o (2), en el que el polímero hidrófobo tiene un parámetro de solubilidad $\delta MPa^{1/2}$ de 26,6 o menos ($(cal/cm^3)^{1/2}$ de 13,0 o menos)
- 40 (4) El dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca según uno cualquiera de (1) a (3), en el que el polímero hidrófobo es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en polisulfonas, polietersulfonas y acetatos de celulosa.
- 45 (5) El dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca según uno cualquiera de (1) to (4), en el que el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona.

Efectos ventajosos de la invención

- 50 Según la presente invención, puede proporcionarse un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca que tiene un rendimiento antioxidante mejorado, buen rendimiento de permeación de agua y rendimiento de compatibilidad sanguínea, y racionalidad económica.

Breve descripción de los dibujos

- 55 [Figura 1] La figura 1 ilustra un caso en el que un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca tiene una parte de extremo de cuerpo en la que la cantidad de una vitamina liposoluble es la mayor.
- [Figura 2] La figura 2 ilustra un caso en el que un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca
- 60 tiene dos partes de extremo de cuerpo en las que la cantidad de una vitamina liposoluble es la mayor.
- [Figura 3] La figura 3 ilustra un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca típico, y también ilustra un ejemplo de una gama de un haz de membranas de fibra hueca en el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.
- 65 [Figura 4] La figura 4 es un diagrama que ilustra esquemáticamente una parte central y una parte exterior del haz de

membranas de fibra hueca.

Descripción de realizaciones

- 5 Ahora se describirá en detalle una realización para poner en práctica la presente invención (a continuación en el presente documento, denominada la "presente realización").

Un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la presente realización es un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca en el que se llenan membranas de fibra hueca en un recipiente; las membranas de fibra hueca contienen un polímero hidrófobo, un polímero hidrófilo y una vitamina liposoluble; cuando se divide el haz de membranas de fibra hueca en cinco secciones de igual tamaño en la dirección longitudinal y las secciones divididas situadas en las partes más de extremo se definen como partes de extremo de cuerpo, la cantidad de la vitamina liposoluble presente en al menos una de las partes de extremo de cuerpo es la mayor cantidad de la vitamina liposoluble presente respectivamente en cualquiera de las secciones divididas individuales, y la cantidad de la vitamina liposoluble por m² de superficie interna de membrana de fibra hueca de la al menos una parte de extremo de cuerpo es de 20 mg/m² o más y de 300 mg/m² o menos.

El "dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca" de la presente invención se refiere a equipos para purificar sangre que van a usarse en una terapia de circulación extracorpórea de sangre tal como un hemodializador, un filtro de hemodiálisis, un hemofiltro o un hemo(dia)filtro continuo.

<Membrana de fibra hueca>

En la presente realización, una "membrana de fibra hueca" se refiere a una membrana en forma de una fibra hueca para un tratamiento de sangre usada en un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

La forma de la membrana de fibra hueca tal como el diámetro interior, el grosor y la longitud pueden controlarse arbitrariamente, y por ejemplo, el diámetro interior puede ser de 100 μm o más y de 300 μm o menos, el grosor puede ser de 10 μm o más y de 100 μm o menos, y la longitud puede ser de 10 μm o más y de 40 cm o menos.

Puede ser lo que se denomina una membrana asimétrica que incluye una capa densa delgada (capa de separación de actividad) para lograr simultáneamente tanto una propiedad de alto fraccionamiento de peso molecular como una alta permeabilidad al agua, y una capa porosa (capa de soporte) que porta la resistencia de la membrana de fibra hueca, o a membrana simétrica que incluye meramente una capa densa delgada (capa de separación de actividad) con fraccionamiento de peso molecular considerado significativo.

En la presente realización, la "superficie interna de membrana de fibra hueca" se refiere a la superficie en el lado de la parte hueca de la membrana de fibra hueca.

En el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la presente realización, la membrana de fibra hueca se llena en un recipiente que constituye el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, y una pluralidad de membranas de fibra hueca se llenan en forma de un haz de las membranas de fibra hueca.

<Polímero hidrófobo>

En la presente realización, el polímero hidrófobo se refiere a un polímero sintético o un polímero natural que no se disuelve en agua o no tiene afinidad con agua.

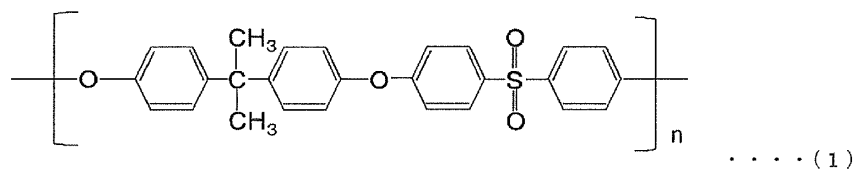
El polímero hidrófobo no está limitado especialmente, y los ejemplos del mismo incluyen resinas basadas en polisulfona tales como polisulfona, polietersulfona, y una aleación de polímero de polietersulfona-poliarilato; resinas basadas en metacrilato tales como poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de hidroxietilo), y copolímeros que contienen metacrilato de metilo o metacrilato de hidroxietilo; poliolefinas tales como polietileno, polipropileno, poli(3-metil-1-buten) y poli(4-metil-1-penten); acetatos de celulosa tales como triacetato de celulosa y diacetato de celulosa; y poliacrilonitrilo, poliamida, poliariolato, policarbonato, polieteretercetona y polialilitercetona.

Como el polímero hidrófobo, estos pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

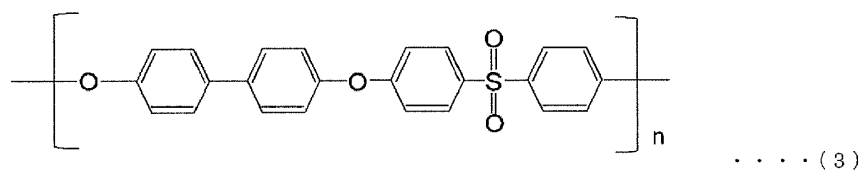
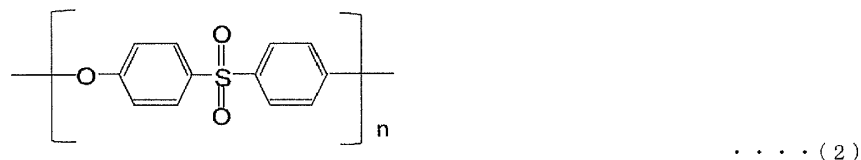
Entre estos, los polímeros sintéticos se prefieren desde el punto de vista de la homogeneidad en la composición como un polímero y polisulfona, una aleación de polímero de polietersulfona-poliarilato, poli(metacrilato de metilo) y polietileno se prefieren más porque estos polímeros se han usado de manera adecuada para la purificación de sangre en un gran número de casos clínicos y son excelentes en cuanto al suministro estable como materia prima.

Las resinas basadas en polisulfona incluyen polifenilsulfona, polialiletersulfona y similares, y puede ser un compuesto en el que una parte de un anillo aromático se modifica químicamente.

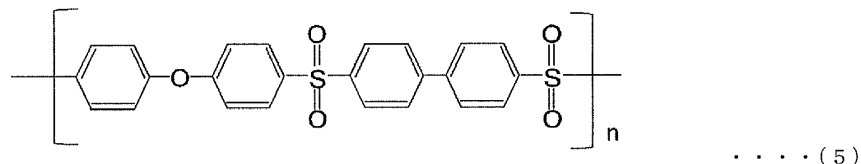
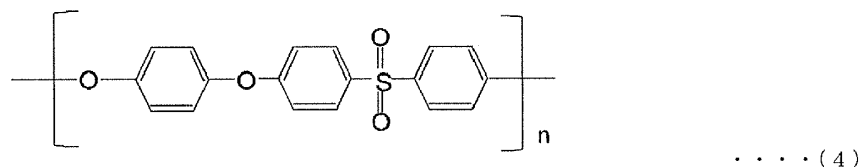
Las resinas basadas en polisulfona no están limitadas especialmente, y los ejemplos de las mismas incluyen polímeros que tienen una unidad de repetición representada por cualquiera de las siguientes fórmulas (1) a (5). En esta fórmula, n representa el grado de polimerización y puede ser un valor arbitrario.



5



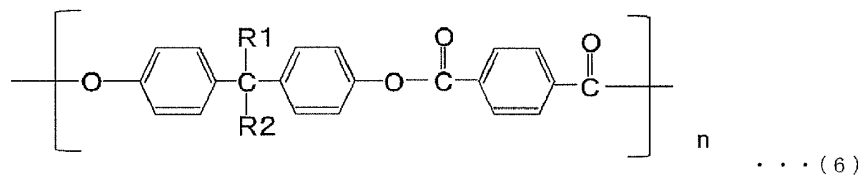
10



15 Una polisulfona de fórmula (1) no está limitada especialmente, y los ejemplos de la misma incluyen un producto disponible con el nombre de producto de "Udel" de Solvay Advanced Polymers (designado a continuación en el presente documento como "Solvay") y un producto disponible con el nombre de producto de "Ultrazone" de BASF Japan Ltd., y hay una pluralidad de tipos según el grado de polimerización.

20 Una polietersulfona de fórmula (2) no está limitada especialmente, y los ejemplos de la misma incluyen un producto disponible con el nombre comercial de "Sumika Excel PES" de Sumitomo Chemical Co., Ltd, y un producto disponible con el nombre comercial de "Ultrazone" de BASF Japan Ltd. Desde el punto de vista de la manejabilidad y fácil disponibilidad, una viscosidad reducida medida usando una disolución de dimetilformamida al 1% (p/v) es preferiblemente de 0,30 a 0,60, y más preferiblemente de 0,36 a 0,50.

25 Un poliarilato no está limitado especialmente, y un ejemplo incluye un polímero que tiene una unidad de repetición representada por la siguiente fórmula (6), y puede usarse un compuesto en el que una parte de un anillo aromático se modifica químicamente. En esta fórmula, n representa el grado de polimerización y puede ser un valor arbitrario.



30

En la fórmula (6), R1 y R2 representan un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono. R1 y R2 pueden ser iguales o diferentes entre sí.

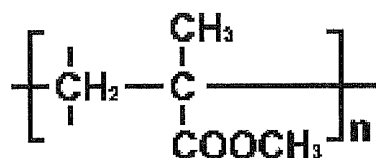
35 Los ejemplos de R1 y R2 incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo y un grupo pentilo.

Desde el punto de vista de la manejabilidad y la fácil disponibilidad, el poliarilato tiene preferiblemente un peso molecular de aproximadamente 20.000 a 50.000.

- 5 Como el poliarilato, puede usarse un poliarilato sintetizado de manera apropiada mediante policondensación de un fenol bivalente y un ácido dicarboxílico aromático, o puede usarse un producto disponible comercialmente.

El producto disponible comercialmente no está limitado especialmente, y los ejemplos del mismo incluyen productos disponibles con el nombre de producto de "U polymer" de Unitika Ltd., el nombre de producto de "APE" de Bayer, el
10 nombre de producto de "DUREL" de Celanese Corporation, y el nombre de producto de "Arylon" de Du Pont.

Las resinas basadas en metacrilato no están limitadas especialmente, y un ejemplo incluye un poli(metacrilato de metilo) que tiene una unidad de repetición representada por la siguiente fórmula (7). En esta fórmula, n representa el
15 grado de polimerización y puede ser un valor arbitrario.

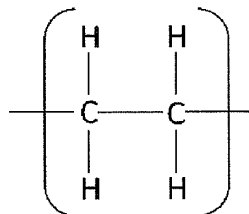


. . . . (7)

20 Las poliolefinas no están limitadas especialmente, y los ejemplos de las mismas incluyen polietileno, polipropileno, poli(3-metil-1-buteno) y poli(4-metil-1-penteno).

Entre estas, se prefieren polietileno y polipropileno porque puede obtenerse una membrana de fibra hueca que tiene
25 un tamaño de poro suficientemente grande usando estos.

El polietileno no está limitado especialmente pero tiene una unidad de repetición representada por la siguiente
fórmula (8), y los ejemplos del mismo incluyen productos disponibles con el nombre de producto de "HI-ZEX 2208J"
30 de Prime Polymer Co., Ltd. y el nombre de producto de "Suntec HdJ240" de Asahi Kasei Chemicals Corp.



. . . . (8)

<Polímero hidrófilo>

- 35 En la presente realización, el polímero hidrófilo no está limitado especialmente, y los ejemplos del mismo incluyen polivinilpirrolidona, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), polipropilenglicol y un copolímero de etileno-alcohol vinílico.

Desde el punto de vista de la estabilidad de hilatura y afinidad con una resina basada en polisulfona, se usa
40 preferiblemente polivinilpirrolidona.

Como el polímero hidrófilo, estos pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

La polivinilpirrolidona no está limitada especialmente, y un ejemplo incluye un producto disponible con el nombre de
45 producto de "Plasdone" de BASF Japan Ltd., y hay productos que tienen diferentes pesos moleculares tales como K-15, -30 y -90.

El copolímero de etileno-alcohol vinílico no está limitado especialmente, y los ejemplos del mismo incluyen productos
disponibles con el nombre de producto de "Soarnol E" de Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., y el nombre
50 de producto de "Eval" de Kuraray Co., Ltd.

<Vitamina liposoluble>

En la presente realización, la vitamina liposoluble no está limitada especialmente, y los ejemplos de la misma

incluyen vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K.

Entre estas, se prefiere la vitamina E desde el punto de vista de que no induce daño ni siquiera cuando se experimenta una sobredosis.

Como la vitamina liposoluble, estas pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

La vitamina E no está limitada especialmente, y los ejemplos de la misma incluyen α -tocoferol, acetato de α -tocoferol, nicotinato de α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol y δ -tocoferol.

Entre estos, se prefiere α -tocoferol porque es excelente en diversas acciones fisiológicas incluyendo un efecto antioxidante *in vivo*, una acción de estabilización de membrana biológica y una acción de inhibición de la agregación plaquetaria, y tiene un alto efecto de supresión del estrés oxidativo.

<Vitamina liposoluble presente en cada sección dividida obtenida dividiendo el haz de membranas de fibra hueca en cinco secciones en la dirección longitudinal>

En la presente realización, una sección situada en una parte más de extremo cuando se divide el haz de membranas de fibra hueca en cinco secciones de igual tamaño en la dirección longitudinal se define como una parte de extremo de cuerpo (figuras 1 y 2).

Tal como se ilustra en la figura 2, un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca tiene dos partes de extremo de cuerpo.

En la circulación de sangre, una de estas partes de extremo de cuerpo corresponde a un lado de entrada de sangre y el otro corresponde a un lado de salida de sangre.

En la presente realización, el haz de membranas de fibra hueca se refiere a una parte que tiene sustancialmente la capacidad de un tratamiento de sangre en el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, y corresponde, por ejemplo, a una parte presente entre capas de encapsulado (correspondiendo cada una a un límite entre una zona a la que se ha añadido agente de encapsulado y una zona a la que no se ha añadido agente de encapsulado) dispuestas en ambos extremos del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca cuando se desmonta el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca (figura 3).

<Vitamina liposoluble presente en la parte central y la parte exterior con la parte central definida como dentro del círculo interior que tiene un radio 1/2 del haz de membranas de fibra hueca y la parte exterior definida como la parte no incluida en la parte central>

En la presente realización, un círculo que tiene un radio 1/2 en una dirección en sección transversal del haz de membranas de fibra hueca se define como círculo interior. Además, una parte dentro del círculo interior en la dirección en sección transversal del haz de membranas de fibra hueca se define como parte central, y una parte no incluida en la parte central se define como parte exterior (figura 4).

Dicho de otro modo, cuando una parte correspondiente a la circunferencia exterior del haz de membranas de fibra hueca se define como círculo exterior y un círculo que tiene un radio 1/2 en la dirección en sección transversal se define como círculo interior, una parte del haz de membranas de fibra hueca no incluida en el círculo interior, concretamente, una parte que tiene un radio del radio 1/2 o más dentro de la circunferencia exterior (correspondiente al radio) en la dirección en sección transversal, se define como la parte exterior (figura 4).

<Distribución de vitamina liposoluble>

En la presente realización, la cantidad de la vitamina liposoluble presente en al menos una de las partes de extremo de cuerpo es la mayor cantidad de la vitamina liposoluble presente respectivamente en cualquiera de las secciones divididas individuales. Además, la cantidad de la vitamina liposoluble presente en la parte central es preferiblemente mayor que la cantidad de la vitamina liposoluble presente en la parte exterior.

Tal como se describe en los ejemplos a continuación, si la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca en la parte de extremo de cuerpo o la parte central se compara con la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca en las otras secciones divididas o la parte exterior, puede determinarse que la cantidad de la vitamina liposoluble presente en la parte de extremo de cuerpo o la parte central es mayor que las cantidades de la vitamina liposoluble presentes respectivamente en las otras secciones divididas o la parte exterior. A propósito, se considera que una membrana de fibra hueca presente en la circunferencia del círculo interior del haz de membranas de fibra hueca pertenece a la parte central.

En la verdadera circulación de sangre, es en las partes de salida/entrada de sangre del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca donde es mayor la concentración de una sustancia de peróxido presente en la

sangre que pasa a través del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca. Si la cantidad de la vitamina liposoluble presente en la parte de extremo de cuerpo en el lado de entrada de sangre del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca es la mayor, la sustancia de peróxido se elimina eficazmente por la vitamina liposoluble. Además, si la cantidad de la vitamina liposoluble presente en la parte de extremo de cuerpo en el lado de salida de sangre del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca es la mayor, se elimina eficazmente el oxígeno reactivo producido a través de la interacción entre la membrana de fibra hueca y la sangre. Las cantidades de la vitamina liposoluble en las dos partes de extremo de cuerpo pueden fijarse para ser las mayores, de modo que tanto la sustancia de peróxido como el oxígeno reactivo pueden eliminarse eficazmente.

Además, cuando se compara entre la parte central y la parte exterior del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, la concentración de la sustancia de peróxido presente en la sangre que pasa a través del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca es mayor en la parte central en la que se aumenta la cantidad de sangre debido a la influencia de la velocidad lineal, que en la parte exterior. Por tanto, si la cantidad de la vitamina liposoluble es mayor en la parte central que en la parte exterior, la sustancia de peróxido se elimina eficazmente por la vitamina liposoluble. Además, el oxígeno reactivo producido a través de la interacción entre la membrana de fibra hueca y la sangre puede eliminarse eficazmente.

En la presente realización, un valor, en cuanto al área de superficie interna de membrana de fibra hueca, de la cantidad de la vitamina liposoluble presente en al menos una de las partes de extremo de cuerpo, concretamente, la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca de la parte de extremo de cuerpo, es de 20 mg/m^2 o más y de 300 mg/m^2 o menos, preferiblemente de 20 mg/m^2 o más y de 250 mg/m^2 o menos, y más preferiblemente de 20 mg/m^2 o más y de 200 mg/m^2 o menos. Si la cantidad de la vitamina liposoluble es de 20 mg/m^2 o más, puede lograrse el efecto que resulta del uso de la vitamina liposoluble, y si la cantidad es de 300 mg/m^2 o menos, pueden lograrse un rendimiento de compatibilidad sanguínea y un rendimiento de permeación de agua excelentes.

En la presente realización, un valor, en cuanto al área de superficie interna de membrana de fibra hueca, de la cantidad de la vitamina liposoluble presente en la parte central, concretamente, la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca de la parte central, es preferiblemente de 20 mg/m^2 o más y de 300 mg/m^2 o menos, más preferiblemente 20 mg/m^2 o más y de 250 mg/m^2 o menos, y todavía más preferiblemente de 20 mg/m^2 o más y de 200 mg/m^2 o menos. Si la cantidad de la vitamina liposoluble es de 20 mg/m^2 o más, puede lograrse el efecto que resulta del uso de la vitamina liposoluble, y si la cantidad es de 300 mg/m^2 o menos, pueden lograrse un rendimiento de compatibilidad sanguínea y un rendimiento de permeación de agua excelentes.

En la presente realización, se prefiere que la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en al menos una de las partes de extremo de cuerpo sea la mayor entre las cantidades de la vitamina liposoluble presentes respectivamente en todas las secciones divididas; que la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la al menos una parte de extremo de cuerpo sea de 20 mg/m^2 o más y de 300 mg/m^2 o menos; y que, cuando la parte dentro del círculo interior que tiene un radio $1/2$ del haz de membranas de fibra hueca se define como la parte central y la parte no incluida en la parte central se define como la parte exterior, la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte central sea mayor que la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte exterior.

La cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte central es preferiblemente de 20 mg/m^2 o más y de 300 mg/m^2 o menos, más preferiblemente de 20 mg/m^2 o más y de 250 mg/m^2 o menos, y todavía más preferiblemente de 20 mg/m^2 o más y de 200 mg/m^2 o menos. Además, cuando las cantidades de la vitamina liposoluble presentes en la parte central y la parte exterior están respectivamente dentro de los intervalos preferidos, la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en al menos una parte de extremo de cuerpo es preferiblemente de 20 mg/m^2 o más y de 250 mg/m^2 o menos, y más preferiblemente de 20 mg/m^2 o más y de 200 mg/m^2 o menos.

En la presente invención, el término "cantidad de la vitamina liposoluble presente en una membrana de fibra hueca" significa el contenido de la vitamina liposoluble que se adhiere a, se adsorbe por o se recubre sobre la membrana de fibra hueca, y la cantidad de la vitamina liposoluble presente en la membrana de fibra hueca puede determinarse cuantitativamente, por ejemplo, dependiendo del contenido de la vitamina liposoluble extraído usando un disolvente sin romper ni disolver la membrana de fibra hueca.

A continuación se describirá un ejemplo de un método para medir la cantidad de la vitamina liposoluble presente en la membrana de fibra hueca.

Se desmonta un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca y se lava con agua una membrana de fibra hueca así extraída, y se seca. A la membrana de fibra hueca que se ha secado y pesado con precisión, se le añade un tensioactivo que puede disolver una vitamina liposoluble, tal como una disolución acuosa de t-octilfenil éter de polietilenglicol al 1% en masa, seguido por agitación y extracción. El área de superficie interna

de membrana de fibra hueca de la membrana de fibra hueca extraída se calcula basándose en el diámetro interior y la longitud de la membrana de fibra hueca.

En la medición de las cantidades de la vitamina liposoluble presentes respectivamente en una parte central y una parte exterior de membranas de fibra hueca, se desmonta un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, se divide en la parte central y la parte exterior, y se recogen las membranas de fibra hueca de las partes respectivas para la medición.

La operación de medición cuantitativa se realiza, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos, para calcular la concentración de la vitamina liposoluble en un extracto usando una curva de calibración obtenida basándose en el área de pico de una disolución patrón de vitamina liposoluble.

La cromatografía de líquidos, que se describe meramente a modo de ejemplo, puede realizarse de la siguiente manera: una columna (columna de relleno ODP-506E para HPLC fabricada por Shodex Asahipak) se conecta a un cromatógrafo de líquidos de alta resolución (bomba: PU-1580 de Jasco Corporation, detector: RID-6A de Shimadzu, autoinyector: SIL-6B de Shimadzu, procesador de datos: GPC-8020 de Tosoh, horno de columna: 556 de GL Sciences), se permitió que pasase a su través metanol para cromatografía de líquidos de alta resolución usado como fase móvil a una temperatura de columna de 40°C y una velocidad de flujo de, por ejemplo, 1 ml/min, y se obtiene la concentración de la vitamina liposoluble basándose en el área de un pico de absorción a una longitud de onda de 295 nm detectada por un detector UV.

En la presente realización, cuando la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la al menos una parte de extremo de cuerpo en la que la cantidad de la vitamina liposoluble es la mayor se define como A (mg/m^2) y la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en una sección dividida en la que la cantidad de la vitamina liposoluble es la menor entre las otras secciones divididas se define como B (mg/m^2), la razón (A/B) entre las cantidades A y B es de 1,1 o más y de 10 o menos, preferiblemente de 1,3 o más y de 10 o menos, y todavía más preferiblemente de 1,3 o más y de 5,0 o menos.

Si la razón A/B es de 1,1 o más, el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca es excelente en el rendimiento antioxidante, y si la razón A/B es de 10 o menos, la cantidad de la vitamina liposoluble inmovilizada en las secciones divididas distintas de las partes de extremo de cuerpo del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca puede ser apropiada y, así, el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca es excelente en el rendimiento antioxidante en su totalidad.

Cuando la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte central se define como C (mg/m^2) y la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte exterior se define como D (mg/m^2), la razón (C/D) entre las cantidades C y D es de 1,1 o más y de 50 o menos, preferiblemente de 1,3 o más y de 50 o menos, más preferiblemente de 2,0 o más y de 50 o menos, y todavía más preferiblemente de 4,0 o más y de 50 o menos.

Si la razón C/D es de 1,1 o más, el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca es excelente en el rendimiento antioxidante, y si la razón C/D es de 50 o menos, la cantidad de la vitamina liposoluble inmovilizada en la parte exterior del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca puede ser apropiada y, así, el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca es excelente en el rendimiento antioxidante en su totalidad.

En la presente realización, puesto que la variación en el rendimiento antioxidante puede suprimirse así, se prefiere que la cantidad de la vitamina liposoluble presente en al menos una parte de extremo de cuerpo sea la mayor entre las cantidades de la vitamina liposoluble presentes respectivamente en todas las secciones divididas, y que la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte central sea mayor que la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte exterior.

Además, cuando la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte central se define como C (mg/m^2) y la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte exterior se define como D (mg/m^2), la razón (C/D) es preferiblemente de 1,1 o más y de 50 o menos, y cuando la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte de extremo de cuerpo en la que la cantidad de la vitamina liposoluble es la mayor se define como A (mg/m^2) y la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la sección dividida en la que la cantidad de la vitamina liposoluble es la menor entre las otras secciones divididas se define como B (mg/m^2), la razón (A/B) entre las cantidades A y B es de 1,1 o más y de 10 o menos.

En la presente realización, la razón A/B es de 1,1 o más y de 10 o menos y la razón C/D es de 1,1 o más y de 50 o menos.

Si ambas razones A/B y C/D se encuentran en los intervalos descritos anteriormente, en concreto si la vitamina liposoluble se distribuye en la dirección longitudinal así como en la dirección en sección transversal de las membranas de fibra hueca, puede suprimirse la variación en el rendimiento antioxidante, de modo que el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca puede presentar un rendimiento antioxidante estable.

Basándose en los exámenes realizados hasta la fecha, se ha hallado que se degrada el rendimiento de permeación de agua del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca si se inmoviliza la vitamina liposoluble sobre las membranas de fibra hueca. Este problema puede superarse generalmente elevando el rendimiento de permeación de agua total cambiando la estructura de las membranas de fibra hueca antes de inmovilizar la vitamina liposoluble, pero el grado de degradación en el rendimiento de permeación de agua varía dependiendo de la cantidad de la vitamina liposoluble que va a inmovilizarse y, así, es necesario producir y almacenar membranas de fibra hueca que tengan diversos rendimientos de permeación de agua, lo que aumenta enormemente la carga del fabricante.

En el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la presente realización, el rendimiento de permeación de agua puede controlarse seleccionando las condiciones para inmovilizar la vitamina en la parte de extremo de cuerpo y las otras secciones divididas del haz de membranas de fibra hueca. Además, en comparación con un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca en el que se distribuye de manera sustancialmente uniforme la misma cantidad de una vitamina liposoluble que en una parte de extremo de cuerpo en la dirección longitudinal, puede lograrse un mayor rendimiento de permeación de agua manteniéndose un rendimiento antioxidante sustancialmente equivalente.

<Parámetro de solubilidad δ >

Si el polímero hidrófobo de la presente realización tiene un parámetro de solubilidad $\text{MPa}^{1/2}$ de 26,6 o menos ($(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ de 13,0 o menos) la afinidad con la vitamina liposoluble es preferiblemente buena de modo que la vitamina liposoluble puede estar contenida fácilmente en las membranas de fibra hueca. El parámetro de solubilidad δ es preferiblemente de $19,4 \text{ MPa}^{1/2}$ ($9,5 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$) o más y de $24,6 \text{ MPa}^{1/2}$ ($12,0 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$) o menos.

El parámetro de solubilidad δ corresponde a un índice descrito, por ejemplo, en "Polymer Data Handbook, Fundamental edition" editado por The Society of Polymer Science, publicado por Baifukan Co., Ltd., primera edición publicada el 30 de enero de 1986, págs. 591 - 593, y un alto parámetro de solubilidad significa fuerte hidrofilicidad y un bajo parámetro de solubilidad significa fuerte hidrofobicidad, y si se usa un polímero hidrófobo que tiene un parámetro de solubilidad dentro del intervalo mencionado anteriormente, una cantidad recomendada de la vitamina liposoluble está contenida en las membranas de fibra hueca.

Los ejemplos del polímero hidrófobo incluyen polietileno de $17,2 \text{ MPa}^{1/2}$ ($8,4 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$), poli(metacrilato de metilo) ($\delta = 18,62 \text{ MPa}^{1/2}$ ($9,10 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$), poliarilato de $19,0 \text{ MPa}^{1/2}$ ($9,3 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$), una aleación de polímero de polietersulfona-poliarilato de $19,6 \text{ MPa}^{1/2}$ ($9,6 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$), polisulfona ($\delta = 20,3 \text{ MPa}^{1/2}$ ($9,9 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$), polietersulfona de $20,3 \text{ MPa}^{1/2}$ ($9,9 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$), poli(metacrilato de hidroxietilo) ($\delta = 20,5 \text{ MPa}^{1/2}$ ($10,0 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$), diacetato de celulosa ($\delta = 23,3 \text{ MPa}^{1/2}$ ($11,4 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$), poliacrilonitrilo ($\delta = 25,4 \text{ MPa}^{1/2}$ ($12,4 (\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$), triacetato de celulosa y policarbonato. Se indica que cada valor facilitado anteriormente como δ se menciona meramente como ejemplo.

Como el polímero hidrófobo, estos pueden usarse individualmente o en combinaciones de dos o más.

<Método para producir una membrana de fibra hueca>

En la presente realización, la membrana de fibra hueca puede producirse utilizando una técnica de formación de película conocida.

El polímero hidrófobo y el polímero hidrófilo se disuelven en un disolvente común para preparar una disolución de hilatura.

El disolvente común no está limitado especialmente, y los ejemplos del mismo incluyen N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida, sulfolano, acetona, dioxano, y un disolvente mixto que contiene dos o más de estos disolventes.

La disolución de hilatura se extruye de manera continua en forma de una fibra hueca y se coagula simultáneamente permitiendo que entre en contacto con un agente coagulante y, por tanto, se obtiene una membrana de fibra hueca continua. El agente coagulante contiene una disolución mixta de un disolvente para el polímero hidrófobo y un no disolvente, que tiene una concentración del disolvente del 0% o más y del 70% o menos. A propósito, para controlar un tamaño de poro deseado de la membrana de fibra hueca, puede añadirse un aditivo tal como agua a la disolución de hilatura.

- La concentración del polímero hidrófobo en la disolución de hilatura no está limitada especialmente siempre que pueda formarse una membrana y la membrana resultante pueda lograr un rendimiento como membrana permeable, y es preferiblemente del 5% en masa o más y del 35% en masa o menos, y más preferiblemente del 10% en masa o más y del 30% en masa o menos. Para lograr un alto rendimiento de permeación de agua, la concentración del polímero hidrófobo es preferiblemente menor, y todavía más preferiblemente del 10% en masa o más y del 25% en masa o menos.
- En cuanto a la concentración del polímero hidrófilo basándose en el polímero hidrófobo en la disolución de hilatura, la razón de mezclado del polímero hidrófilo basándose en el 100% en masa del polímero hidrófobo es preferiblemente del 27% en masa o menos, más preferiblemente del 18% en masa o más y del 27% en masa o menos, y todavía más preferiblemente del 20% en masa o más y del 27% en masa o menos.
- Si la razón de mezclado del polímero hidrófilo basándose en el polímero hidrófobo es del 27% en masa o menos, la cantidad del polímero hidrófilo que va a eluirse tiende preferiblemente a reducirse. Además, si es del 18% en masa o más, disminuye la concentración del polímero hidrófilo en la superficie de la membrana de fibra hueca, y puede reducirse preferiblemente la aparición de leucopenia de disminución abrupta de la concentración de leucocitos en la sangre del paciente.
- En la etapa de producción de la membrana de fibra hueca, se usa una hilera anular doble, y la disolución de hilatura se descarga a través de una tobera para hilar, simultáneamente con un fluido interno hueco usado como el agente coagulante, desde un tubo al aire.
- Como el fluido interno hueco, puede usarse agua o una disolución que contiene principalmente agua, y la composición y similares del mismo pueden determinarse según un rendimiento de permeación de agua deseado de la membrana de fibra hueca. En general, se usa de manera adecuada una disolución mixta del disolvente común usado en la disolución de hilatura y agua. Para controlar el rendimiento de permeación de soluto de la membrana, se controla preferiblemente la concentración del disolvente común, y se usa generalmente una disolución acuosa del 0% en masa o más y del 70% en masa o menos. El polímero hidrófilo puede añadirse al fluido interno hueco hasta un contenido del 0% en masa o más y del 2% en masa o menos, de modo que también puede controlarse la cantidad del polímero hidrófilo presente en la superficie de la membrana de fibra hueca.
- Se permite que pase la disolución de hilatura que se ha descargado a través de la tobera para hilar con el fluido interno hueco a través de una sección de marcha lenta, se introduzca en y se sumerja en un baño de coagulación que contiene principalmente agua y se disponga por debajo de la tobera para hilar de modo que se coagule por completo, y después de una etapa de lavado y similares, se bobina la membrana de fibra hueca así obtenida en un estado húmedo mediante una bobinadora para obtener un haz de las membranas de fibra hueca, y después de eso, se somete el producto resultante a una etapa de secado. Alternativamente, después de la etapa de lavado, puede secarse el producto resultante en una secadora para obtener un haz de las membranas de fibra hueca.
- Una membrana de fibra hueca que contiene una poliolefina como el polímero hidrófobo puede producirse mediante cualquier método conocido tal como un método de transición de fase húmeda, un método de separación de fase de fusión y un método de estirado-apertura.
- Entre estos métodos, el método de estirado-apertura es un método en el que se moldea un polímero cristalino en forma de una fibra hueca o una película, se provoca escisión entre láminas cristalinas mediante estirado en frío, y se aumenta el tamaño de poro mediante estirado en caliente para obtener una estructura porosa, y en este método, se produce una estructura porosa mediante los medios físicos del estirado sin añadir un aditivo tal como un disolvente a un material de polímero, y no surge un problema del disolvente residual y similares y, por tanto, este método puede emplearse de manera adecuada en la presente realización para producir una membrana de fibra hueca que contiene una poliolefina.
- Específicamente, se produce una membrana de fibra hueca mediante hilatura de la poliolefina usando una hilera anular doble a una temperatura de hilera de 145°C o más y de 155°C o menos, recocido de la fibra hueca así obtenida a 115°C o más y de 120°C o menos durante 1 hora o más y durante 3 horas o menos, y estirado en caliente del producto resultante a temperatura ambiente o más y a 100°C o menos en el 10% o más y en el 30% o menos, y posteriormente a 100°C o más y a 120°C o menos en el 30% o más y en el 350% o menos.
- Si se usa una poliolefina como el polímero hidrófobo, un copolímero de etileno-alcohol vinílico se usa preferiblemente como el polímero hidrófilo desde el punto de vista de la mejora de la compatibilidad sanguínea recubriendo una superficie de poros de la membrana de fibra hueca.
- El contenido de etileno en el copolímero de etileno-alcohol vinílico es preferiblemente del 20% en moles o más y del 70% en moles o menos, y más preferiblemente del 25% en moles o más y del 50% en moles o menos desde el punto de vista de la mejora de la adhesividad para impedir que se desprenda una capa recubierta de la membrana de fibra hueca y desde el punto de vista de la hidrofiliidad.

La superficie de poros de la membrana de fibra hueca que contiene la poliolefina se trata con una disolución de copolímero de etileno-alcohol vinílico y, por tanto, puede obtenerse la membrana de fibra hueca que contiene el polímero hidrófobo y el polímero hidrófilo.

5 Si la disolución de copolímero de etileno-alcohol vinílico contiene una vitamina liposoluble, la membrana de fibra hueca puede recubrirse con el copolímero de etileno-alcohol vinílico y al mismo tiempo, puede obtenerse la membrana de fibra hueca que contiene la vitamina liposoluble.

10 Se obtiene un haz de las membranas de fibra hueca que contiene el copolímero de etileno-alcohol vinílico, y después de eso, se somete el producto resultante a un tratamiento de secado.

El copolímero de etileno-alcohol vinílico se disuelve en un disolvente orgánico miscible en agua.

15 El disolvente orgánico miscible en agua no está limitado especialmente, y los ejemplos del mismo incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol y ciclohexanol, alcoholes polihidroxilados tales como etilenglicol, propilenglicol y glicerina, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, formamida y etilenclorhidrina.

20 Entre estos, se usa preferiblemente un disolvente orgánico que tiene una fuerte polaridad desde el punto de vista de la mejora de la adhesividad a la poliolefina a través de la localización del copolímero de etileno-alcohol vinílico, y se prefieren etanol y acetona desde el punto de vista de la solubilidad y baja toxicidad.

25 Uno de estos disolventes orgánicos puede usarse individualmente, o cualquiera de estos puede usarse como disolvente mixto. Se usa preferiblemente un disolvente mixto con agua porque así se mejora la polaridad.

30 La razón de agua en el disolvente mixto no está limitada especialmente siempre que la solubilidad del copolímero de etileno-alcohol vinílico no se vea afectada, y la razón puede fijarse de manera apropiada dependiendo del contenido de etileno en el copolímero, la temperatura de la disolución y similares. La razón de agua es, por ejemplo, preferiblemente del 5% en masa o más y del 75% en masa o menos.

La concentración del copolímero que va a usarse puede seleccionarse de manera arbitraria para que sea adecuada para el recubrimiento, y es, por ejemplo, preferiblemente del 0,1% en masa o más y del 5% en masa o menos.

35 Si se usa una disolución que contiene la vitamina liposoluble, la concentración de la vitamina liposoluble es preferiblemente del 0,01% en masa o más y del 10% en masa o menos, y más preferiblemente del 0,1% en masa o más y del 5% en masa o menos.

<Método para producir un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca>

40 En un método preferido para producir el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la presente realización, por ejemplo, se produce un haz de membranas de fibra hueca tal como se describió anteriormente, el haz de las membranas de fibra hueca se inserta en un recipiente cilíndrico que tiene un orificio de entrada/salida de líquido de tratamiento en contacto con el exterior de las membranas de fibra hueca, un agente de encapsulado de poliuretano o similar se inyecta en ambos extremos del haz para formar capas de encapsulado para sellar los dos extremos, y después de eso, se retira la parte en exceso del agente de encapsulado que se ha curado cortándola para abrir superficies de extremo, se conectan cabeceras que tienen un orificio de entrada/salida de fluido a las superficies de extremo, y entonces se inmoviliza una vitamina liposoluble y, por tanto, se produce el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

50 La figura 3 ilustra un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca típico, pero el diseño puede cambiarse de manera apropiada dentro del alcance del objeto. Además, las cabeceras pueden conectarse después de inmovilizar la vitamina liposoluble.

55 Se realiza preferiblemente una etapa de tratamiento de esterilización descrita más adelante. La vitamina liposoluble puede inmovilizarse cuando las membranas de fibra hueca están en forma de un haz tal como se describe más adelante.

<Etapa de inmovilización de la vitamina liposoluble sobre la membrana de fibra hueca>

60 El dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la presente realización puede producirse combinando un método de inmersión directa y un método de recubrimiento, por ejemplo, tales como los descritos en los ejemplos de producción 1 a 6 a continuación, pero el método de producción no está limitado a los siguientes.

65 (Ejemplo de producción 1)

Una parte de un haz de membranas de fibra hueca correspondiente a una parte de extremo de cuerpo del haz de membranas de fibra hueca se sumerge directamente en una disolución de vitamina liposoluble. Después de haber transcurrido un tiempo recomendado, las membranas de fibra hueca se sacan de la disolución. Posteriormente, la disolución que queda en las membranas de fibra hueca se retira por soplado y se seca mediante soplado de aire o similar desde un extremo de las membranas de fibra hueca si es necesario (etapa de soplado de aire). Si el soplado de aire se realiza desde el lado que se ha sumergido en la disolución de vitamina liposoluble hacia el otro lado que no se ha sumergido, una pequeña cantidad de la vitamina liposoluble puede recubrirse también en el lado que no se ha sumergido. El haz puede secarse sin realizar la etapa de soplado de aire.

Se monta el haz de las membranas de fibra hueca así obtenido y, por tanto, puede obtenerse el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la presente realización.

En el haz de las membranas de fibra hueca antes de la inmersión, pueden usarse membranas de fibra hueca en las que no se ha inmovilizado en absoluto la vitamina liposoluble, o pueden usarse membranas de fibra hueca en las que se ha inmovilizado de manera uniforme una gran cantidad de la vitamina liposoluble en la dirección longitudinal mediante el método de recubrimiento, y cuando se combinan estos métodos, puede controlarse la distribución de la vitamina liposoluble en la dirección longitudinal.

En la presente realización, el método de recubrimiento se refiere a un método para obtener una membrana de fibra hueca que tiene una vitamina liposoluble inmovilizada en la misma permitiendo que pase una disolución de vitamina liposoluble a través de una parte hueca de la fibra hueca y luego secando un disolvente. Alternativamente, después de montar el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, puede permitirse además que pase una disolución de recubrimiento de la vitamina liposoluble a través del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

También puede controlarse la distribución de la vitamina liposoluble en la dirección longitudinal del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca según la concentración de la vitamina liposoluble en la disolución de vitamina liposoluble usada para la inmersión, el tipo de disolvente, y un tensioactivo tal como glicerina. Un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca tiene dos partes de extremo de cuerpo, y si se desea que aumente la cantidad de la vitamina liposoluble que va a inmovilizarse en las dos partes de extremo de cuerpo, se pone en práctica el método mencionado anteriormente en las dos partes de extremo de cuerpo.

Cuando se inmoviliza la vitamina liposoluble en al menos una parte de extremo de cuerpo, se obtiene el haz de membranas de fibra hueca tal como se ilustra en la figura 1, y cuando se inmoviliza la vitamina liposoluble en las dos partes de extremo de cuerpo, puede obtenerse el haz de membranas de fibra hueca tal como se ilustra en la figura 2. Alternativamente, la vitamina liposoluble puede inmovilizarse en diferentes cantidades inmovilizadas en las dos partes de extremo de cuerpo.

(Ejemplo de producción 2)

Una parte de un haz de membranas de fibra hueca correspondiente a una parte de extremo de cuerpo del haz de membranas de fibra hueca se sumerge directamente en una disolución de vitamina liposoluble. Después de haber transcurrido un tiempo recomendado, la totalidad de las membranas de fibra hueca se sumergen además directamente en la disolución de vitamina liposoluble. Las membranas de fibra hueca se sacan de la disolución de vitamina liposoluble, y la disolución que queda en las membranas de fibra hueca se retira por soplado y se seca mediante el soplado de aire o similar desde un extremo de las membranas de fibra hueca si es necesario. En este caso, puesto que se sumerge meramente una de las partes de extremo de cuerpo en la disolución de vitamina liposoluble durante un periodo de tiempo relativamente más largo, la cantidad de la vitamina liposoluble inmovilizada en esta parte de extremo de cuerpo es la mayor. El haz puede secarse sin realizar la etapa de soplado de aire.

Se monta el haz de las membranas de fibra hueca así obtenido y, por tanto, puede obtenerse el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la presente realización.

En el haz de las membranas de fibra hueca antes de la inmersión, pueden usarse membranas de fibra hueca en las que no se ha inmovilizado en absoluto la vitamina liposoluble, o pueden usarse membranas de fibra hueca en las que se ha inmovilizado de manera uniforme una cantidad dada de la vitamina liposoluble en la dirección longitudinal mediante el método de recubrimiento, y cuando se combinan estos métodos, puede controlarse la distribución de la vitamina liposoluble en la dirección longitudinal.

Alternativamente, después de montar el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, puede permitirse que pase además una disolución de recubrimiento de la vitamina liposoluble a través del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

También puede controlarse la distribución de la vitamina liposoluble en la dirección longitudinal del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca según la concentración de la vitamina liposoluble en la disolución de vitamina liposoluble usada para la inmersión, el tipo de disolvente, y un tensioactivo tal como glicerina.

En el ejemplo de producción 2, pueden cambiarse la concentración de la vitamina liposoluble en la disolución de vitamina liposoluble usada para sumergir la parte correspondiente a la parte de extremo de cuerpo y la concentración de la vitamina liposoluble en la disolución de vitamina liposoluble usada para sumergir la totalidad de las membranas de fibra hueca y, por tanto, puede controlarse la distribución de la vitamina liposoluble en la dirección longitudinal del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca. Pueden emplearse métodos similares, no solamente con respecto a la concentración de la vitamina liposoluble sino también al tipo de disolvente y a la concentración y el tipo de tensioactivo. Un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca tiene dos partes de extremo de cuerpo, y si se desea que aumente la cantidad de la vitamina liposoluble que va a inmovilizarse en las dos partes de extremo de cuerpo, se pone en práctica el método mencionado anteriormente en las dos partes de extremo de cuerpo.

Cuando se inmoviliza la vitamina liposoluble en al menos una parte de extremo de cuerpo, se obtiene el haz de membranas de fibra hueca tal como se ilustra en la figura 1, y cuando se inmoviliza la vitamina liposoluble en dos partes de extremo de cuerpo, puede obtenerse el haz de membranas de fibra hueca tal como se ilustra en la figura 2. Alternativamente, la vitamina liposoluble puede inmovilizarse en diferentes cantidades inmovilizadas en las dos partes de extremo de cuerpo.

(Ejemplo de producción 3)

Una parte de un haz de membranas de fibra hueca correspondiente a una parte de extremo de cuerpo del haz de membranas de fibra hueca se sumerge directamente en una disolución de vitamina liposoluble. En este caso, como el disolvente usado en la disolución de vitamina liposoluble, se usa un disolvente mixto de un buen disolvente y un mal disolvente para la vitamina liposoluble, tal como alcohol/agua, y se fija la concentración del buen disolvente (por ejemplo, alcohol) en la menor concentración a la que puede disolverse la vitamina liposoluble. Después de haber transcurrido un tiempo recomendado, las membranas de fibra hueca se sacan de la disolución de vitamina liposoluble, o la totalidad de las membranas de fibra hueca se sumergen además directamente en la disolución de vitamina liposoluble durante un tiempo recomendado y luego se sacan de la disolución de vitamina. Las membranas de fibra hueca así obtenidas se someten al soplado de aire o similar desde un extremo de las membranas de fibra hueca para retirar por soplado y secar la disolución que queda en las membranas de fibra hueca si es necesario. En este caso, puesto que se sumerge meramente la parte de extremo de cuerpo en la disolución de vitamina liposoluble durante un periodo de tiempo relativamente más largo, y se disminuye la concentración del buen disolvente (por ejemplo, alcohol) hasta la concentración de límite inferior a la que puede disolverse la vitamina liposoluble, la vitamina liposoluble se inmoviliza selectivamente en el polímero hidrófobo y, por tanto, la cantidad de la vitamina liposoluble inmovilizada en la parte de extremo de cuerpo es la mayor. El haz puede secarse sin realizar la etapa de soplado de aire.

Se monta el haz de las membranas de fibra hueca así obtenido y, por tanto, puede obtenerse el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la presente realización.

En el haz de las membranas de fibra hueca antes de la inmersión, pueden usarse membranas de fibra hueca en las que no se ha inmovilizado en absoluto la vitamina liposoluble, o pueden usarse membranas de fibra hueca en las que se ha inmovilizado de manera uniforme una cantidad dada de la vitamina liposoluble en la dirección longitudinal mediante el método de recubrimiento, y cuando se combinan estos métodos, puede controlarse la distribución de la vitamina liposoluble en la dirección longitudinal.

Alternativamente, después de montar el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, puede permitirse además que pase una disolución de recubrimiento de la vitamina liposoluble a través del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

También puede controlarse la distribución de la vitamina liposoluble en la dirección longitudinal del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca según la concentración de la vitamina liposoluble en la disolución de vitamina liposoluble usada para la inmersión, los tipos y las concentraciones del buen disolvente y el mal disolvente, y el tensioactivo tal como glicerina. En el ejemplo de producción 3, puesto que pueden cambiarse la composición de la disolución de vitamina liposoluble usada para sumergir la parte correspondiente a la parte de extremo de cuerpo y la composición de la disolución de vitamina liposoluble de la disolución de vitamina liposoluble usada para sumergir la totalidad de las membranas de fibra hueca, puede controlarse de manera más precisa la distribución de la vitamina liposoluble en la dirección longitudinal del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

Un dispositivo de purificación de sangre tiene dos partes de extremo de cuerpo, y si se desea que aumente la cantidad de la vitamina liposoluble que va a inmovilizarse en las dos partes de extremo de cuerpo, se pone en práctica el método mencionado anteriormente en las dos partes de extremo de cuerpo. Cuando se inmoviliza la vitamina liposoluble en al menos una parte de extremo de cuerpo, se obtiene el haz de membranas de fibra hueca tal como se ilustra en la figura 1, y cuando se inmoviliza la vitamina liposoluble en dos partes de extremo de cuerpo, puede obtenerse el haz de membranas de fibra hueca tal como se ilustra en la figura 2. Alternativamente, la vitamina liposoluble puede inmovilizarse en diferentes cantidades inmovilizadas en las dos partes de extremo de cuerpo.

(Ejemplo de producción 4)

El haz de las membranas de fibra hueca al que se hace que se adhiera la vitamina liposoluble en la parte de extremo de cuerpo mediante cada uno de los métodos de producción de los ejemplos de producción 1 a 3 se monta en un recipiente, y se fija el producto resultante en un dispositivo de recubrimiento para la disolución de vitamina liposoluble. El dispositivo de recubrimiento incluye, en una punta del mismo, una plantilla que tiene una parte resistente a la presión en la circunferencia exterior del mismo. La plantilla tiene una estructura en contacto próximo con el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, y la parte resistente a la presión puede tener una forma de malla o una parte que enmascara toda la circunferencia. La disolución de vitamina liposoluble se suministra desde el dispositivo de recubrimiento para que pase a través del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca a una velocidad de flujo de 100 ml/min o más y de 1500 ml/min o menos durante 30 segundos o más y de 100 segundos o menos, y después de eso, se saca el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca. Posteriormente, la disolución de vitamina liposoluble que queda en las membranas de fibra hueca se retira por soplado y se seca realizando el soplado de aire o similar desde un extremo del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca si es necesario. En este punto, si el soplado de aire se realiza desde el lado recubierto con la disolución de vitamina liposoluble, la disolución de vitamina liposoluble puede moverse también hasta el lado no recubierto para recubrir las membranas de fibra hueca de manera uniforme en la dirección longitudinal. Alternativamente, puede secarse con el lado recubierto orientado hacia arriba sin realizar la etapa de soplado de aire. Se conectan tapas al producto resultante y, por tanto, puede obtenerse el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la presente realización.

(Ejemplo de producción 5)

El haz de las membranas de fibra hueca al que se hace que se adhiera la vitamina liposoluble en la parte de extremo de cuerpo mediante cada uno de los métodos de producción de los ejemplos de producción 1 a 3 se monta en un recipiente, y se fija el producto resultante en un dispositivo de recubrimiento para la disolución de vitamina liposoluble. El dispositivo de recubrimiento incluye, en una punta del mismo, una plantilla en contacto próximo con el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca. Desde el dispositivo de recubrimiento, en el que un tubo para alimentar la plantilla con la disolución de vitamina liposoluble tiene un diámetro interior 1/10 veces o más y 1/50 veces o menos tan grande como el área de la sección transversal del haz de membranas de fibra hueca, se permite que pase la disolución de vitamina liposoluble a través del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca a una velocidad de flujo de 100 ml/min o más y de 1500 ml/min o menos durante 30 segundos o más y durante 100 segundos o menos, y después de eso, se saca el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca. Posteriormente, la disolución que queda en las membranas de fibra hueca se retira por soplado y se seca realizando el soplado de aire o similar desde un extremo del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca si es necesario. En este punto, si el soplado de aire se realiza desde el lado recubierto con la disolución de vitamina liposoluble, la disolución de vitamina liposoluble puede moverse también hasta el lado no recubierto para recubrir las membranas de fibra hueca de manera uniforme en la dirección longitudinal. Alternativamente, puede secarse con el lado recubierto orientado hacia arriba sin realizar la etapa de soplado de aire. Se conectan tapas al producto resultante y, por tanto, puede obtenerse el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la presente realización.

(Ejemplo de producción 6)

El haz de las membranas de fibra hueca al que se hace que se adhiera la vitamina liposoluble en la parte de extremo de cuerpo mediante cada uno de los métodos de producción de los ejemplos de producción 1 a 3 se monta en un recipiente, y se fija el producto resultante en un dispositivo de recubrimiento para la disolución de vitamina liposoluble. El dispositivo de recubrimiento tiene, en una punta del mismo, una plantilla en contacto próximo con el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca. La disolución de vitamina liposoluble se suministra desde el dispositivo de recubrimiento para que pase a través del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca a una velocidad de flujo de 100 ml/min o más y de 1500 ml/min o menos durante 30 segundos o más y durante 100 segundos o menos, y después de eso, se saca el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca. Posteriormente, si es necesario, con una máscara proporcionada en la parte central, la disolución de vitamina liposoluble que queda en la parte exterior de las membranas de fibra hueca se retira por soplado y se seca mediante el soplado de aire o similar realizado desde un extremo del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca. Después de eso, se permite que permanezca en reposo el producto resultante durante 1 hora o más y durante 12 horas o menos, de modo que la parte central de las membranas de fibra hueca pueda impregnarse con la disolución de vitamina liposoluble en la dirección del grosor, y después de eso, se retira la máscara proporcionada en la parte central, y la disolución que queda en las membranas de fibra hueca se retira por soplado y se seca mediante el soplado de aire o similar. En este punto, si el soplado de aire se realiza desde el lado recubierto con la disolución, la disolución de vitamina liposoluble puede moverse también hasta el lado no recubierto para recubrir las membranas de fibra hueca de manera uniforme en la dirección longitudinal. Se conectan tapas al producto resultante y, por tanto, puede obtenerse el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la presente realización.

Después de montar el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, puede permitirse además que pase la disolución de recubrimiento de la vitamina liposoluble a través del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

5 También puede controlarse la distribución de la vitamina liposoluble en la dirección longitudinal y la dirección en sección transversal del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca según la concentración de la vitamina liposoluble en la disolución de vitamina liposoluble usada para el recubrimiento, el tipo de disolvente y el tensioactivo tal como glicerina.

10 En cada uno de los ejemplos de producción 1 a 6 de la presente realización, la concentración de la vitamina liposoluble en la disolución de vitamina liposoluble es preferiblemente del 0,01% en masa o más y del 10% en masa o menos, y más preferiblemente del 0,1% en masa o más y del 5% en masa o menos. Además, se añade preferiblemente un aditivo (tal como un tensioactivo) para enmascarar la vitamina liposoluble soluble en una disolución acuosa de vitamina liposoluble en una cantidad 1/10 veces o más y del doble o menos que la de la vitamina liposoluble.

Como el disolvente usado en la disolución de vitamina liposoluble, puede usarse cualquiera de diversos disolventes, y se usa preferiblemente una disolución acuosa de alcohol tal como propanol en una concentración del 50% en masa o más y del 80% en masa o menos.

El tiempo para sumergir las membranas de fibra hueca en la disolución de vitamina liposoluble en la que se disuelve la vitamina liposoluble en una concentración del 0,1% en masa o más y del 2,0% en masa o menos es preferiblemente de 30 segundos o más y de 60 minutos o menos, y más preferiblemente de 40 segundos o más y de 10 minutos o menos.

Se permite que pase la disolución de vitamina liposoluble en condiciones de una velocidad de flujo de 100 ml/min o más y de 1500 ml/min o menos durante 30 segundos o más y durante 60 minutos o menos, y preferiblemente una velocidad de flujo de 300 ml/min o más y de 1200 ml/min o menos durante 50 segundos o más y durante 10 minutos o menos.

En cada uno de los ejemplos de producción 1 a 6 de la presente realización, como el haz de las membranas de fibra hueca antes del recubrimiento, pueden usarse membranas de fibra hueca en las que no se ha inmovilizado en absoluto la vitamina liposoluble, pueden usarse membranas de fibra hueca en las que se ha inmovilizado de manera uniforme una cantidad dada de la vitamina liposoluble en la dirección en sección transversal mediante el método de recubrimiento, o puede usarse un haz de membranas de fibra hueca que tienen diferentes rendimientos de permeación de agua en la parte central y la parte exterior. Cuando se combinan estos métodos, puede controlarse la distribución de la vitamina liposoluble en la dirección longitudinal y la dirección en sección transversal.

<Etapa de humectación de membrana de fibra hueca>

En el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca que se ha montado después de inmovilizar la vitamina liposoluble, las membranas de fibra hueca pueden humectarse mediante una disolución acuosa antes de la esterilización. Cuando las membranas de fibra hueca se humectan mediante una disolución acuosa, las membranas de fibra hueca se estabilizan, y se cambian menos en los rendimientos tales como el rendimiento de permeación de agua, el rendimiento de diálisis y el rendimiento de filtración. Los ejemplos de un método para humectar las membranas de fibra hueca mediante una disolución acuosa incluyen un método en el que la disolución acuosa se llena en el recipiente lleno con las membranas de fibra hueca, y un método en el que la disolución acuosa se llena en el recipiente y luego se descarga. Esta etapa de humectación de las membranas de fibra hueca puede realizarse también como una etapa de adición de un agente protector de esterilización descrito a continuación.

<Etapa de adición de agente protector de esterilización>

Un agente protector de esterilización es un eliminador de radicales que tiene una pluralidad de grupos hidroxilo o anillos aromáticos en una molécula que va a usarse para proteger al polímero hidrófilo de las membranas de fibra hueca frente a que se modifique mucho por la energía de radiación emitida en la etapa de tratamiento de esterilización descrita a continuación.

Los ejemplos del agente protector de esterilización incluyen alcoholes (polihidroxilados) tales como glicerina y propilenglicol, azúcares solubles en agua tales como oligosacárido y polisacárido, y sales inorgánicas que tienen una acción antioxidante tales como sulfito.

Como método para impregnar las membranas de fibra hueca con el agente protector de esterilización, se emplea un método en el que el agente protector de esterilización se disuelve en un disolvente apropiado para introducirse en el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, un método en el que el agente protector de esterilización se disuelve en, por ejemplo, agua o una solución salina fisiológica que va a llenarse en un espacio dentro del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca o que va a impregnarse en las

membranas de fibra hueca solo, o similar. En la etapa de humectación, puede usarse una disolución acuosa que contiene el agente protector de esterilización como la disolución acuosa usada para la humectación.

Si el agente protector de esterilización está presente en el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, puede inhibirse que el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, y las membranas de fibra hueca en particular, cambie a través de un tratamiento de esterilización con radiación descrito más adelante.

Si se usa el agente protector de esterilización en forma de una disolución, la concentración del agente protector de esterilización puede determinarse de manera óptima según el material del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, el tipo de polímero hidrófilo y las condiciones para la esterilización, y es preferiblemente del 0,001% en masa o más y del 1% en masa o menos, y más preferiblemente del 0,005% en masa o más y del 0,5% en masa o menos.

<Etapa de tratamiento de esterilización para el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca>

El dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca se somete preferiblemente a un tratamiento de esterilización. Los ejemplos de un método de tratamiento de esterilización incluyen esterilización con radiación y esterilización con vapor de agua.

Puesto que una membrana de fibra hueca que contiene una gran cantidad de una vitamina liposoluble corre el riesgo de dañarse cuando se calienta excesivamente, se realiza más preferiblemente esterilización con radiación. Para la esterilización con radiación, pueden usarse haces de electrones, rayos γ , rayos X o similar. La dosis de exposición de la radiación es, al usar rayos γ o haces de electrones, preferiblemente de 5 kGy o más y de 50 kGy o menos, y más preferiblemente de 20 kGy o más y de 40 kGy o menos.

Ejemplos

A continuación se describirá la presente invención con más detalle con referencia a los ejemplos, pero se indica que la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos. Los métodos de medición empleados en los ejemplos son los siguientes:

<Medición de la cantidad de vitamina liposoluble presente en membranas de fibra hueca de sección dividida del haz de membranas de fibra hueca>

Se desmontó un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca para sacar las membranas de fibra hueca, y se dividieron las membranas de fibra hueca en cinco secciones para recoger las membranas de fibra hueca de cada una de las secciones divididas. Se lavaron con agua las membranas de fibra hueca así obtenidas y se secaron a vacío a 40°C. Se pesaron las membranas de fibra hueca secadas en un frasco de vidrio para obtener un área de superficie interna de membrana de fibra hueca de 0,2 m², se añadieron al mismo 80 ml de una disolución acuosa de Triton X-100 (Kishida Chemical Co., Ltd., para uso químico) al 1% en masa, y se extrajo una vitamina liposoluble a temperatura ambiente durante 60 minutos con vibración ultrasónica. Se realiza una operación de determinación cuantitativa mediante cromatografía de líquidos, y se obtuvo la cantidad de la vitamina liposoluble en un extracto usando una curva de calibración obtenida basándose en el área de pico de una disolución patrón de vitamina liposoluble. Específicamente, en la presente realización, la cantidad de la vitamina liposoluble corresponde a un valor que puede obtenerse como un promedio entre membranas de fibra hueca que tienen un área de superficie interna de fibra hueca de 0,2 m².

Se conectó una columna (columna de relleno ODP-506E para HPLC de Shodex Asahipak) a un cromatógrafo de líquidos de alta resolución (bomba: PU-1580 de Jasco Corporation, detector: RID-6A de Shimadzu, autoinyector: SIL-6B de Shimadzu, procesador de datos: GPC-8020 de Tosoh, horno de columna: 556 de GL Sciences), se permitió que pasase a su través metanol para cromatografía de líquidos de alta resolución usado como fase móvil a una temperatura de columna de 40°C y una velocidad de flujo de 1 ml/min, y se obtuvo la concentración de la vitamina liposoluble basándose en el área de un pico de absorción en la región del ultravioleta. Basándose en la concentración así obtenida, se obtuvo la cantidad (mg/m²) de la vitamina liposoluble presente en las membranas de fibra hueca de cada sección dividida de las membranas de fibra hueca con la suposición de que la eficiencia de extracción fue del 100%.

La cantidad de la vitamina liposoluble parcialmente oxidada a través del tratamiento de esterilización también se incluyó en la cantidad de la vitamina liposoluble por m² de superficie interna de membrana de fibra hueca. Para determinar cuantitativamente la cantidad de la vitamina liposoluble parcialmente oxidada a través del tratamiento de esterilización, se expuso al aire una vitamina liposoluble que iba a usarse anteriormente para crear una curva de calibración a la radiación de 50 kGy para determinar anteriormente un pico de absorción de la vitamina liposoluble parcialmente oxidada, y se incluyó el pico de absorción obtenido, para la suma, en los picos usados para el cálculo del área.

<Medición de las cantidades de vitamina liposoluble presente en la parte central y la parte exterior de las membranas de fibra hueca>

Se desmontó un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca para dividirse en la parte central y la parte exterior, y se recogieron las membranas de fibra hueca de cada una de estas partes, se lavaron con agua y se secaron a vacío a 40°C. Se pesaron las membranas de fibra hueca secadas en un frasco de vidrio para obtener un área de superficie interna de membrana de fibra hueca de 0,2 m², se añadieron al mismo 80 ml de una disolución acuosa de Triton X-100 (Kishida Chemical Co., Ltd., para uso químico) al 1% en masa, y se extrajo una vitamina liposoluble a temperatura ambiente durante 60 minutos con vibración ultrasónica. Se realiza una operación de determinación cuantitativa mediante cromatografía de líquidos, y se obtuvo la cantidad de la vitamina liposoluble en un extracto usando una curva de calibración obtenida basándose en el área de pico de una disolución patrón de vitamina liposoluble. Específicamente, en la presente realización, la cantidad de la vitamina liposoluble corresponde a un valor que puede obtenerse como un promedio entre las membranas de fibra hueca que tienen un área de superficie interna de fibra hueca de 0,2 m².

Se conectó una columna (columna de relleno ODP-506E para HPLC de Shodex Asahipak) a un cromatógrafo de líquidos de alta resolución (bomba: PU-1580 de Jasco Corporation, detector: RID-6A de Shimadzu, autoinyector: SIL-6B de Shimadzu, procesador de datos: GPC-8020 de Tosoh, horno de columna: 556 de GL Sciences), se permitió que pasase a su través metanol para cromatografía de líquidos de alta resolución usado como fase móvil a una temperatura de columna de 40°C y una velocidad de flujo de 1 ml/min, y se obtuvo la concentración de la vitamina liposoluble basándose en el área de un pico de absorción en la región del ultravioleta. Basándose en la concentración así obtenida, se obtuvo la cantidad (mg/m²) de la vitamina liposoluble presente en las membranas de fibra hueca con la suposición de que la eficiencia de extracción fue del 100%.

La cantidad de la vitamina liposoluble parcialmente oxidada a través del tratamiento de esterilización también se incluyó en la cantidad de la vitamina liposoluble por m² de superficie interna de membrana de fibra hueca. Para determinar cuantitativamente la cantidad de la vitamina liposoluble parcialmente oxidada a través del tratamiento de esterilización, se expuso al aire una vitamina liposoluble que iba a usarse anteriormente para crear una curva de calibración a la radiación de 50 kGy para determinar anteriormente un pico de absorción de la vitamina liposoluble parcialmente oxidada, y se incluyó el pico de absorción obtenido, para la suma, en los picos usados para el cálculo del área.

<Medición de la capacidad antioxidante del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca>

Se disolvió cloruro férrico hexahidratado en agua pura para preparar una disolución acuosa al 0,3% p/v (una cantidad (g) del soluto en 100 ml de la disolución). Posteriormente, se desmontó un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca para recoger las membranas de fibra hueca, y se lavaron con agua las membranas de fibra hueca y se secaron a vacío a 40°C. Se pesaron 1 g de las membranas de fibra hueca secadas y 20 ml de la disolución acuosa de cloruro férrico en un frasco de vidrio, se desgasificó el producto resultante a 8000 Pa (60 mmHg) durante 10 minutos, y luego se incubó a 30°C durante 4 horas con agitación (y por tanto, una vitamina liposoluble presente en las membranas de fibra hueca redujo iones de hierro (III) para producir hierro (II)). Luego, se mezclaron 2,6 ml de la disolución acuosa incubada, 0,7 ml de etanol y 0,7 ml de una disolución acuosa de 2,2'-bipiridil-etanol al 0,5% p/v preparada por separado, y se incubó la mezcla resultante a 30°C durante 30 minutos con agitación (y por tanto, el hierro (II) y el bipiridilo formaron juntos un complejo para desarrollar un color). Se usó un espectrómetro para medir la absorbancia a 520 nm de la disolución así coloreada.

Se realizaron la incubación, una reacción de desarrollo de color y la medición de la absorbancia de manera similar a las descritas anteriormente, para crear una curva de calibración usando, en vez de las membranas de fibra hueca, una disolución en etanol de vitamina liposoluble que tiene una concentración conocida, y se obtuvo la capacidad antioxidante mostrada por 1 m² de superficie interna de membrana de fibra hueca como un valor equivalente en masa de la vitamina liposoluble (redondeado al primer decimal).

Si el valor equivalente en masa de la vitamina liposoluble por m² de superficie interna de membrana de fibra hueca era de 15 (mg/m²) o más, se determinó que la capacidad antioxidante era buena y se evaluó como ○, y si era menor de 15 mg/m², se determinó que la capacidad antioxidante no era buena y se evaluó como ×.

Además, para medir la variación en el rendimiento antioxidante, las membranas de fibra hueca incluidas en tres dispositivos de purificación del tipo de membrana de fibra hueca se sometieron a la medición en las mismas condiciones para obtener una desviación estándar. Si la desviación estándar era menor de 10, se determinó que la variación era pequeña y se evaluó como ○, y si era de 10 o más, se determinó que el rendimiento antioxidante no era estable y se evaluó como ×.

<Medición del aumento del rendimiento de permeación de agua del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca>

En ambos de un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca producido en cada uno de los

ejemplos y ejemplos comparativos y un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca (preparado por separado) en el que se inmovilizó de manera sustancialmente uniforme en la dirección longitudinal una vitamina liposoluble, en la misma cantidad que en al menos una parte de extremo de cuerpo en la que la cantidad de la vitamina liposoluble era la mayor en el dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca anterior, se filtró totalmente el agua pura a través de los dispositivos de purificación de sangre de membrana de fibra hueca en condiciones de presión (200 mmHg) y temperatura (37°C) fijas, y se midió el tiempo requerido para la filtración. Basándose en el resultado, se calculó el rendimiento de permeación de agua (UFR (ml/h·mmHg)).

Posteriormente, se calculó el aumento del rendimiento de permeación de agua según la siguiente ecuación (1):

$$\text{Aumento del rendimiento de permeación de agua (UFR (ml/h·mmHg))} = C - D \dots (1)$$

C: rendimiento de permeación de agua (UFR (ml/h·mmHg)) del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca

D: rendimiento de permeación de agua (UFR (ml/h·mmHg)) del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca en el que se inmovilizó de manera sustancialmente uniforme en la dirección longitudinal la vitamina liposoluble en la misma cantidad que en la parte de extremo de cuerpo

Si el aumento del rendimiento de permeación de agua era mayor, se consideró y evaluó que el rendimiento de permeación de agua era alto y la racionalidad de producción era alta en comparación con el dispositivo de purificación de sangre que tiene el rendimiento antioxidante al mismo nivel, y si el aumento del rendimiento de permeación de agua es de 10 (UFR (ml/h·mmHg)) o más, se determinó que el rendimiento de permeación de agua era bueno.

<Medición de la actividad lactato deshidrogenasa (LDH) del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca>

Se desmontó un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca para dividir las membranas de fibra hueca en una parte central y una parte exterior, y se recogieron aleatoriamente las membranas de fibra hueca de las partes respectivas de modo que la razón en número entre las membranas de fibra hueca de la parte central y las membranas de fibra hueca de la parte exterior pudiera ser de 1:3. Se ajustaron las longitudes de las membranas de fibra hueca de una parte de extremo de cuerpo, en la que la cantidad de la vitamina liposoluble era grande, para que estuviesen dentro de una longitud efectiva de 15 cm. Posteriormente, se produjo un minimódulo uniendo ambos extremos de las membranas de fibra hueca entre sí con un adhesivo epoxídico de modo que el área de superficie interna de membrana de fibra hueca pudiera ser de 50 mm². Se lavó el minimódulo permitiendo que pasasen 3 ml de una solución salina (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., solución salina normal Otsuka) a través de partes huecas de las membranas de fibra hueca a una velocidad de flujo de 0,6 ml/min.

Después de eso, se controló la temperatura de 15 ml de sangre humana heparinizada a 37°C y se hizo circular a través del minimódulo a una velocidad de flujo de 1,2 ml/min durante 4 horas. Después de la circulación, se lavaron las partes huecas del minimódulo con 10 ml de solución salina y se lavó el exterior del mismo con 10 ml de solución salina.

Se recogieron las membranas de fibra hueca del minimódulo lavado, se trituraron y se pusieron en un tubo de centrífuga para su uso en la medición de la actividad LDH, y se usó el producto resultante como muestra de medición.

A continuación, se añadieron 0,5 ml de una disolución al 0,5% en volumen de Triton X-100/PBS obtenida disolviendo Triton X-100 (Nacalai Tesque) en una disolución de tampón fosfato (PBS) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) al tubo de centrífuga para su uso en la medición de LDH, se centrifugó el producto resultante (a 2700 rpm durante 5 min) para hundir las membranas de fibra hueca en la disolución, y se sometió el producto resultante a extracción con agitación durante 60 minutos para romper las células (principalmente plaquetas) que se adhieren a las membranas de fibra hueca y, por tanto, se extrajo la LDH que había estado presente en las células. Se dispensó el extracto así obtenido en una cantidad de 0,05 ml, y se añadieron al mismo 2,7 ml de una disolución de piruvato de sodio 0,6 mM y 0,3 ml de una disolución de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) 1,277 mg/ml para producir una reacción, y después de hacer reaccionar el producto resultante a 37°C durante 1 hora, se midió la absorbancia a 340 nm.

De manera similar, también se midieron las membranas de fibra hueca que no reaccionaron con la sangre (concretamente, blanco) para determinar la absorbancia, y se calculó una diferencia en la absorbancia según la siguiente ecuación (2). Además, se obtuvo como actividad LDH un valor obtenido dividiendo un valor resultante de la siguiente ecuación (2) entre el área de superficie interna de membrana de fibra hueca según la siguiente ecuación (3).

$$\Delta 340 \text{ nm} = \text{absorbancia de la muestra obtenida después de reaccionar durante 60 minutos} -$$

absorbancia del blanco obtenida después de reaccionar durante 60 minutos ... (2)

Actividad LDH = $\Delta 340 \text{ nm/área de superficie interior de membrana de fibra hueca}$... (3)

- 5 Se evaluó que un valor mayor calculado mediante la ecuación (3) significa una mayor cantidad de plaquetas que se adhieren a la superficie interna de membrana de fibra hueca, y si la actividad LDH del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca era 50 o menos, se evaluó que tenía buena compatibilidad sanguínea.

[Ejemplo 1] (Ejemplo de referencia, no es según la invención)

- 10 Como disolución de hilatura, se disolvieron el 17,5% en masa de polisulfona (Solvay P-1700, parámetro de solubilidad δ de 9,9) y el 3,5% en masa de polivinilpirrolidona (BASF K90) en el 79,0% en masa de N,N-dimetilacetamida para obtener una disolución homogénea. La razón de mezclado de la polivinilpirrolidona con respecto a la polisulfona en la disolución de hilatura fue del 20% en masa.

- 15 Se mantuvo la disolución de hilatura obtenida a 60°C, se descargó a través de una hilera anular doble junto con un fluido interno hueco de una disolución mixta del 58,1% en masa de N,N-dimetilacetamida y el 41,9% en masa de agua, se permitió que pasase a través de un entrehierro de 0,96 m y se sumergió en un baño de coagulación que contenía agua a 75°C, y luego se bobinó en un haz de fibras a 80 m/min. Después de cortar el haz de fibras así bobinado, se lavó el haz con una ducha de agua caliente a 80°C suministrada desde arriba de la sección transversal cortada del haz a lo largo de 2 horas para retirar el disolvente que quedaba en las membranas, y se secaron las membranas resultantes para obtener membranas secadas que tenían un contenido de agua menor del 1%, un diámetro interior de 185,0 μm y un grosor de 45,0 μm .

- 25 A continuación, se sumergió directamente una parte de las membranas secadas que incluía sustancialmente una 1/5 parte (una parte de extremo de cuerpo) en la dirección longitudinal en una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo el 3,2% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa. Después de 5 minutos, se sumergió la totalidad de las membranas de fibra hueca en la disolución de recubrimiento adicionalmente durante 5 minutos. Se sacaron las membranas de fibra hueca de la disolución de recubrimiento, y se secó y retiró el disolvente permitiendo que pasase a su través aire seco a 24°C durante 30 minutos y, por tanto, se inmovilizó la vitamina liposoluble sobre las membranas de fibra hueca mediante recubrimiento.

- 35 Después de inmovilizar la vitamina liposoluble, se llenaron las membranas de fibra hueca en un recipiente cilíndrico que tiene dos toberas para la entrada y salida de un líquido, se incrustaron ambos extremos de las mismas con una resina de uretano, y se cortó una parte de uretano curada para obtener una parte de extremo en la que se abrieron las membranas de fibra hueca. Se conectó una tapa de cabecera que tiene una tobera para la entrada (salida) de sangre a cada una de las partes de extremo y, por tanto, se montaron las membranas de fibra hueca en forma de un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca que tiene un área de superficie interna de
40 membrana de fibra hueca de 1,5 m^2 .

- Como etapa de humectación, se llenó una disolución acuosa que contenía el 0,06% en masa de piro-sulfito de sodio usado como agente protector de esterilización y el 0,03% en masa de carbonato de sodio usado para el control del pH en un conducto de lado de sangre y un conducto de lado de filtrado del dispositivo de purificación de sangre de
45 membrana de fibra hueca, y con las toberas taponadas fuertemente, se irradió el producto resultante para su esterilización con rayos γ a 25 kGy, y de esta manera, se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

[Ejemplo 2] (Ejemplo de referencia, no es según la invención)

- 50 Como disolución de hilatura, se disolvieron el 17,5% en masa de polisulfona (Solvay P-1700, parámetro de solubilidad δ de 9,9) y el 3,5% en masa de polivinilpirrolidona (BASF K90) en el 79,0% en masa de N,N-dimetilacetamida para obtener una disolución homogénea. La razón de mezclado de la polivinilpirrolidona con respecto a la polisulfona en la disolución de hilatura fue del 20% en masa.

- 55 Se mantuvo la disolución de hilatura obtenida a 60°C, se descargó a través de una hilera anular doble junto con un fluido interno hueco de una disolución mixta del 58,1% en masa de N,N-dimetilacetamida y el 41,9% en masa de agua, se permitió que pasase a través de un entrehierro de 0,96 m y se sumergió en un baño de coagulación que contenía agua a 75°C, y luego se bobinó en un haz de fibras a 80 m/min. Después de cortar el haz de fibras así bobinado, se lavó el haz con una ducha de agua caliente a 80°C suministrada desde arriba de la sección transversal cortada del haz a lo largo de 2 horas para retirar el disolvente que quedaba en las membranas, y se secaron las membranas resultantes para obtener membranas secadas que tenían un contenido de agua menor del 1%, un diámetro interior de 185,0 μm y un grosor de 45,0 μm .

- 65 A continuación, se sumergió directamente una parte de las membranas secadas que incluía sustancialmente una 1/5

parte (una parte de extremo de cuerpo) en la dirección longitudinal en una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo 0,64% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa. Después de 2 minutos, se sacaron las membranas de fibra hueca de la disolución de recubrimiento, y se sometieron a soplado de aire desde el extremo de las membranas de fibra hueca en el lado sumergido en la disolución de isopropanol, para retirar por soplado la disolución de recubrimiento que queda en las membranas y para aplicar simultáneamente la disolución de recubrimiento también sobre una parte no sumergida en la disolución de recubrimiento. Se secó y retiró el disolvente permitiendo que pasase a su través aire seco a 24°C durante 30 minutos y, por tanto, se inmovilizó la vitamina liposoluble sobre las membranas de fibra hueca mediante recubrimiento.

Después de inmovilizar la vitamina liposoluble, se llenaron las membranas de fibra hueca en un recipiente cilíndrico que tiene dos toberas para la entrada y salida de un líquido, se incrustaron ambos extremos de las mismas con una resina de uretano, y se cortó una parte de uretano curada para obtener una parte de extremo en la que se abrieron las membranas de fibra hueca. Se conectó una tapa de cabecera que tiene una tobera para la entrada (salida) de sangre a cada una de las partes de extremo y, por tanto, se montaron las membranas de fibra hueca en forma de un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca que tiene un área de superficie interna de membrana de fibra hueca de 1,5 m².

Como etapa de humectación, se llenó una disolución acuosa que contenía el 0,06% en masa de piro-sulfito de sodio usado como agente protector de esterilización y el 0,03% en masa de carbonato de sodio usado para el control del pH en un conducto de lado de sangre y un conducto de lado de filtrado del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, y con las toberas taponadas fuertemente, se irradió el producto resultante para su esterilización con rayos γ a 25 kGy, y de esta manera, se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

[Ejemplo 3]

Se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto en que se usó una disolución obtenida disolviendo el 0,21% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como la vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa.

[Ejemplo 4]

En las membranas de fibra hueca obtenidas después de inmovilizar la vitamina liposoluble en el ejemplo 3, se sumergió además una parte de las membranas de fibra hueca que incluía la parte de extremo de cuerpo en una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo el 3,2% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como la vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa. Después de 1 minuto, se sacaron las membranas de fibra hueca de la disolución de recubrimiento, y se sometieron a soplado de aire desde el extremo en el lado opuesto al lado sumergido en la disolución de recubrimiento para retirar por soplado la disolución de recubrimiento que queda en las membranas. Se permitió que pasase a su través aire seco a 24°C durante 30 minutos para retirar el disolvente mediante secado y, por tanto, se inmovilizó la vitamina liposoluble sobre las membranas de fibra hueca mediante recubrimiento.

Después de inmovilizar la vitamina liposoluble, se llenaron las membranas de fibra hueca en un recipiente cilíndrico que tiene dos toberas para la entrada y salida de un líquido, se incrustaron ambos extremos de las mismas con una resina de uretano, y se cortó una parte de uretano curada para obtener una parte de extremo en la que se abrieron las membranas de fibra hueca.

Se preparó una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo el 1,1% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como la vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa en un dispositivo de recubrimiento. Se fijaron las membranas de fibra hueca obtenidas tal como se describió anteriormente en el dispositivo de recubrimiento equipado con una plantilla que tenía una parte resistente a la presión en la circunferencia exterior del mismo, y se permitió que pasase la disolución de recubrimiento, desde el dispositivo de recubrimiento, a través de las membranas de fibra hueca a una velocidad de flujo de 500 ml/min durante 30 segundos, y luego, se sacaron las membranas de fibra hueca. Se permitió que pasase a su través aire seco a 35°C durante 30 minutos desde el extremo de las membranas de fibra hueca en el lado para permitir que pasase la disolución de recubrimiento, para retirar el disolvente mediante secado y, por tanto, se inmovilizó mediante recubrimiento.

Se conectó una tapa de cabecera que tiene una tobera para la entrada (salida) de sangre a cada una de las partes de extremo y, por tanto, se montaron las membranas de fibra hueca en forma de un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca que tiene un área de superficie interna de membrana de fibra hueca de 1,5 m².

Como etapa de humectación, se llenó una disolución acuosa que contenía el 0,06% en masa de piro-sulfito de sodio

usado como agente protector de esterilización y el 0,03% en masa de carbonato de sodio usado para el control del pH en un conducto de lado de sangre y un conducto de lado de filtrado del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, y con las toberas taponadas fuertemente, se irradió el producto resultante para su esterilización con rayos γ a 25 kGy, y de esta manera, se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

[Ejemplo 5]

Como disolución de hilatura, se disolvieron el 17,5% en masa de polisulfona (Solvay P-1700, parámetro de solubilidad δ de 9,9) y el 3,5% en masa de polivinilpirrolidona (BASF K90) en el 79,0% en masa de N,N-dimetilacetamida para obtener una disolución homogénea. La razón de mezclado de la polivinilpirrolidona con respecto a la polisulfona en la disolución de hilatura fue del 20% en masa.

Se mantuvo la disolución de hilatura obtenida a 60°C, se descargó a través de una hilera anular doble junto con un fluido interno hueco de una disolución mixta del 58,1% en masa de N,N-dimetilacetamida y el 41,9% en masa de agua, se permitió que pasase a través de un entrehierro de 0,96 m y se sumergió en un baño de coagulación que contenía agua a 75°C, y luego se bobinó en un haz de fibras a 80 m/min. Después de cortar el haz de fibras así bobinado, se lavó el haz con una ducha de agua caliente a 80°C suministrada desde arriba de la sección transversal cortada del haz a lo largo de 2 horas para retirar el disolvente que quedaba en las membranas, y se secaron las membranas resultantes para obtener membranas secadas que tenían un contenido de agua menor del 1%, un diámetro interior de 185,0 μm y un grosor de 45,0 μm .

A continuación, se sumergió directamente una parte de las membranas secadas que incluía sustancialmente una 1/5 parte (una parte de extremo de cuerpo) en la dirección longitudinal en una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo el 0,64% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa. Después de 1 minuto, se sumergió la totalidad de las membranas de fibra hueca en la disolución de recubrimiento adicionalmente durante 1 minuto. Se sacaron las membranas de fibra hueca de la disolución de recubrimiento, y se secó y retiró el disolvente permitiendo que pasase a su través aire seco a 24°C durante 30 minutos y, por tanto, se inmovilizó la vitamina liposoluble sobre las membranas de fibra hueca mediante recubrimiento. Posteriormente, se llenaron las membranas de fibra hueca en un recipiente cilíndrico que tiene dos toberas para la entrada y salida de un líquido, se incrustaron ambos extremos de las mismas con una resina de uretano, y se cortó una parte de uretano curada para obtener una parte de extremo en la que se abrieron las membranas de fibra hueca.

Se preparó una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo el 1,2% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como la vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa en un dispositivo de recubrimiento. Se fijaron las membranas de fibra hueca obtenidas tal como se describió anteriormente en el dispositivo de recubrimiento, y se permitió que pasase la disolución de recubrimiento a través de las membranas de fibra hueca a una velocidad de flujo de 1500 ml/min durante 10 segundos, y luego se sacaron las membranas de fibra hueca. Un tubo para alimentar la disolución de recubrimiento tenía un diámetro interior 1/40 veces tan grande como el área de la sección transversal del haz de membranas de fibra hueca. Se permitió que pasase a su través aire seco a 35°C durante 30 minutos desde el extremo de las membranas de fibra hueca en el lado para permitir que pasase la disolución de recubrimiento, para retirar el disolvente mediante secado y, por tanto, se inmovilizó la vitamina liposoluble sobre las membranas de fibra hueca mediante recubrimiento.

Se conectó una tapa de cabecera que tiene una tobera para la entrada (salida) de sangre a cada una de las partes de extremo y, por tanto, se montaron las membranas de fibra hueca en forma de un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca que tiene un área de superficie interna de membrana de fibra hueca de 1,5 m².

Como etapa de humectación, se llenó una disolución acuosa que contenía el 0,06% en masa de piro-sulfito de sodio usado como agente protector de esterilización y el 0,03% en masa de carbonato de sodio usado para el control del pH en un conducto de lado de sangre y un conducto de lado de filtrado del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, y con las toberas taponadas fuertemente, se irradió el producto resultante para su esterilización con rayos γ a 25 kGy, y de esta manera, se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

[Ejemplo 6]

Como disolución de hilatura, se disolvieron el 17,5% en masa de polisulfona (Solvay P-1700, parámetro de solubilidad δ de 9,9) y el 3,5% en masa de polivinilpirrolidona (BASF K90) en el 79,0% en masa de N,N-dimetilacetamida para obtener una disolución homogénea. La razón de mezclado de la polivinilpirrolidona con respecto a la polisulfona en la disolución de hilatura fue del 20% en masa.

Se mantuvo la disolución de hilatura obtenida a 60°C, se descargó a través de una hilera anular doble junto con un

fluido interno hueco de una disolución mixta del 58,1% en masa de N,N-dimetilacetamida y el 41,9% en masa de agua, se permitió que pasase a través de un entrehierro de 0,96 m y se sumergió en un baño de coagulación que contenía agua a 75°C, y luego se bobinó en un haz de fibras a 80 m/min. Después de cortar el haz de fibras así bobinado, se lavó el haz con una ducha de agua caliente a 80°C suministrada desde arriba de la sección transversal cortada del haz a lo largo de 2 horas para retirar el disolvente que quedaba en las membranas, y se secaron las membranas resultantes para obtener membranas secadas que tenían un contenido de agua menor del 1%, un diámetro interior de 185,0 µm y un grosor de 45,0 µm.

A continuación, se sumergió directamente una parte de las membranas secadas que incluía sustancialmente una 1/5 parte (una parte de extremo de cuerpo) en la dirección longitudinal en una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo el 1,7% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa. Después de 30 segundos, se sacaron las membranas de fibra hueca de la disolución de recubrimiento, y se sometieron a soplado de aire desde el extremo de las membranas de fibra hueca en el lado sumergido en la disolución de recubrimiento, para retirar por soplado la disolución de recubrimiento que queda en las membranas y para aplicar simultáneamente la disolución de recubrimiento sobre una parte no sumergida en la disolución de recubrimiento. Se permitió que pasase a su través aire seco a 24°C durante 30 minutos, para retirar el disolvente mediante secado y, por tanto, se inmovilizó la vitamina liposoluble sobre las membranas de fibra hueca mediante recubrimiento.

Después de inmovilizar la vitamina liposoluble, se llenaron las membranas de fibra hueca en un recipiente cilíndrico que tiene dos toberas para la entrada y salida de un líquido, se incrustaron ambos extremos de las mismas con una resina de uretano, y se cortó una parte de uretano curada para obtener una parte de extremo en la que se abrieron las membranas de fibra hueca.

Se preparó una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo el 1,3% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como la vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa en un dispositivo de recubrimiento. Se fijaron las membranas de fibra hueca obtenidas tal como se describió anteriormente en el dispositivo de recubrimiento equipado con una plantilla que tenía una parte resistente a la presión en la circunferencia exterior del mismo, y se permitió que pasase la disolución de recubrimiento, desde el dispositivo de recubrimiento, a través de las membranas de fibra hueca a una velocidad de flujo de 500 ml/min durante 2 minutos, y luego, se sacaron las membranas de fibra hueca. Un tubo para alimentar la disolución de recubrimiento tenía un diámetro interior 1/10 veces tan grande como el área de la sección transversal del haz de membranas de fibra hueca. Se permitió que pasase a su través aire seco a 35°C durante 30 minutos desde el extremo de las membranas de fibra hueca en el lado para permitir que pasase la disolución de recubrimiento, para retirar el disolvente mediante secado y, por tanto, se inmovilizó mediante recubrimiento.

Se conectó una tapa de cabecera que tiene una tobera para la entrada (salida) de sangre a cada una de las partes de extremo y, por tanto, se montaron las membranas de fibra hueca en forma de un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca que tiene un área de superficie interna de membrana de fibra hueca de 1,5 m².

Como etapa de humectación, se llenó una disolución acuosa que contenía el 0,06% en masa de piro-sulfito de sodio usado como agente protector de esterilización y el 0,03% en masa de carbonato de sodio usado para el control del pH en un conducto de lado de sangre y un conducto de lado de filtrado del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, y con las toberas taponadas fuertemente, se irradió el producto resultante para su esterilización con rayos γ a 25 kGy, y de esta manera, se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

[Ejemplo 7]

Como disolución de hilatura, se disolvieron el 17,5% en masa de polisulfona (Solvay P-1700, parámetro de solubilidad δ de 9,9) y el 3,5% en masa de polivinilpirrolidona (BASF K90) en el 79,0% en masa de N,N-dimetilacetamida para obtener una disolución homogénea. La razón de mezclado de la polivinilpirrolidona con respecto a la polisulfona en la disolución de hilatura fue del 20% en masa.

Se mantuvo la disolución de hilatura obtenida a 60°C, se descargó a través de una hilera anular doble junto con un fluido interno hueco de una disolución mixta del 58,1% en masa de N,N-dimetilacetamida y el 41,9% en masa de agua, se permitió que pasase a través de un entrehierro de 0,96 m y se sumergió en un baño de coagulación que contenía agua a 75°C, y luego se bobinó en un haz de fibras a 80 m/min. Después de cortar el haz de fibras así bobinado, se lavó el haz con una ducha de agua caliente a 80°C suministrada desde arriba de la sección transversal cortada del haz a lo largo de 2 horas para retirar el disolvente que quedaba en las membranas, y se secaron las membranas resultantes para obtener membranas secadas que tenían un contenido de agua menor del 1%, un diámetro interior de 185,0 µm y un grosor de 45,0 µm.

A continuación, se sumergió directamente una parte de las membranas secadas que incluía sustancialmente una 1/5 parte (una parte de extremo de cuerpo) en la dirección longitudinal en una disolución de recubrimiento obtenida

disolviendo el 2,2% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa. Después de 1 minuto, se sacaron las membranas de fibra hueca de la disolución de recubrimiento, y se sometieron a soplado de aire desde el extremo de las membranas de fibra hueca en el lado sumergido en la disolución de recubrimiento, para retirar por soplado la disolución de recubrimiento que queda en las membranas y para aplicar simultáneamente la disolución de recubrimiento sobre una parte no sumergida en la disolución de recubrimiento. Se permitió que pasase a su través aire seco a 24°C durante 30 minutos, para retirar el disolvente mediante secado y, por tanto, se inmovilizó la vitamina liposoluble sobre las membranas de fibra hueca mediante recubrimiento.

Después de inmovilizar la vitamina liposoluble, se llenaron las membranas de fibra hueca en un recipiente cilíndrico que tiene dos toberas para la entrada y salida de un líquido, se incrustaron ambos extremos de las mismas con una resina de uretano, y se cortó una parte de uretano curada para obtener una parte de extremo en la que se abrieron las membranas de fibra hueca. Se conectó una tapa de cabecera que tiene una tobera para la entrada (salida) de sangre a cada una de las partes de extremo y, por tanto, se montaron las membranas de fibra hueca en forma de un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca que tiene un área de superficie interna de membrana de fibra hueca de 1,5 m².

Como etapa de humectación, se llenó una disolución acuosa que contenía el 0,06% en masa de piro-sulfito de sodio usado como agente protector de esterilización y el 0,03% en masa de carbonato de sodio usado para el control del pH en un conducto de lado de sangre y un conducto de lado de filtrado del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, y con las toberas taponadas fuertemente, se irradió el producto resultante para su esterilización con rayos γ a 25 kGy, y de esta manera, se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

[Ejemplo 8]

Como disolución de hilatura, se disolvieron el 17,5% en masa de polisulfona (Solvay P-1700, parámetro de solubilidad δ de 9,9) y el 3,5% en masa de polivinilpirrolidona (BASF K90) en el 79,0% en masa de N,N-dimetilacetamida para obtener una disolución homogénea. La razón de mezclado de la polivinilpirrolidona con respecto a la polisulfona en la disolución de hilatura fue del 20% en masa.

Se mantuvo la disolución de hilatura obtenida a 60°C, se descargó a través de una hilera anular doble junto con un fluido interno hueco de una disolución mixta del 58,1% en masa de N,N-dimetilacetamida y el 41,9% en masa de agua, se permitió que pasase a través de un entrehierro de 0,96 m y se sumergió en un baño de coagulación que contenía agua a 75°C, y luego se bobinó en un haz de fibras a 80 m/min. Después de cortar el haz de fibras así bobinado, se lavó el haz con una ducha de agua caliente a 80°C suministrada desde arriba de la sección transversal cortada del haz a lo largo de 2 horas para retirar el disolvente que quedaba en las membranas, y se secaron las membranas resultantes para obtener membranas secadas que tenían un contenido de agua menor del 1%, un diámetro interior de 185,0 μ m y un grosor de 45,0 μ m.

A continuación, se sumergió directamente una parte de las membranas secadas que incluía sustancialmente una 1/5 parte (una parte de extremo de cuerpo) en la dirección longitudinal en una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo el 3,2% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa. Después de 5 minutos, se sumergió la totalidad de las membranas de fibra hueca en la disolución de recubrimiento adicionalmente durante 3 minutos. Se sacaron las membranas de fibra hueca de la disolución de recubrimiento, y se secó y retiró el disolvente permitiendo que pasase a su través aire seco a 24°C durante 30 minutos y, por tanto, se inmovilizó la vitamina liposoluble sobre las membranas de fibra hueca mediante recubrimiento. Posteriormente, se llenaron las membranas de fibra hueca en un recipiente cilíndrico que tiene dos toberas para la entrada y salida de un líquido, se incrustaron ambos extremos de las mismas con una resina de uretano, y se cortó una parte de uretano curada para obtener una parte de extremo en la que se abrieron las membranas de fibra hueca.

Se preparó una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo el 1,6% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como la vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa en un dispositivo de recubrimiento. Se fijaron las membranas de fibra hueca obtenidas tal como se describió anteriormente en el dispositivo de recubrimiento equipado con una plantilla que tenía una parte resistente a la presión en la circunferencia exterior del mismo, y se permitió que pasase la disolución de recubrimiento, desde el dispositivo de recubrimiento, a través de las membranas de fibra hueca a una velocidad de flujo de 500 ml/min durante 30 segundos, y luego, se sacaron las membranas de fibra hueca. Se permitió que pasase a su través aire seco a 35°C durante 30 minutos desde el extremo de las membranas de fibra hueca en el lado para permitir que pasase la disolución de recubrimiento, para retirar el disolvente mediante secado y, por tanto, se inmovilizó la vitamina liposoluble sobre las membranas de fibra hueca mediante recubrimiento.

Se conectó una tapa de cabecera que tiene una tobera para la entrada (salida) de sangre a cada una de las partes de extremo, se sometió el producto resultante a un tratamiento de esterilización realizando una etapa de

humectación de la misma manera que en el ejemplo 1 y, por tanto, se montaron las membranas de fibra hueca en forma de un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca que tiene un área de superficie interna de membrana de fibra hueca de 1,5 m².

5 [Ejemplo 9]

Se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la misma manera que en el ejemplo 7 excepto en que se usó una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo el 3,2% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como la vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa.

10 [Ejemplo 10]

Se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la misma manera que en el ejemplo 3 excepto en que se cambió el tiempo para sumergir directamente una parte de las membranas secadas que incluye sustancialmente la 1/5 parte (parte de extremo de cuerpo) en la dirección longitudinal en α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) a 40 segundos y se cambió el área de superficie interna de membrana de fibra hueca a 2,5 m².

20 [Ejemplo 11]

Como disolución de hilatura, se disolvieron el 17,5% en masa de polisulfona (Solvay P-1700, parámetro de solubilidad δ de 9,9) y el 3,5% en masa de polivinilpirrolidona (BASF K90) en el 79,0% en masa de N,N-dimetilacetamida para obtener una disolución homogénea. La razón de mezclado de la polivinilpirrolidona con respecto a la polisulfona en la disolución de hilatura fue del 20% en masa.

Se mantuvo la disolución de hilatura obtenida a 60°C, se descargó a través de una hilera anular doble junto con un fluido interno hueco de una disolución mixta del 58,1% en masa de N,N-dimetilacetamida y el 41,9% en masa de agua, se permitió que pasase a través de un entrehierro de 0,96 m y se sumergió en un baño de coagulación que contenía agua a 75°C, y luego se bobinó en un haz de fibras a 80 m/min. Después de cortar el haz de fibras así bobinado, se lavó el haz con una ducha de agua caliente a 80°C suministrada desde arriba de la sección transversal cortada del haz a lo largo de 2 horas para retirar el disolvente que quedaba en las membranas, y se secaron las membranas resultantes para obtener membranas secadas que tenían un contenido de agua menor del 1%, un diámetro interior de 185,0 μ m y un grosor de 45,0 μ m.

A continuación, se sumergió directamente una parte de las membranas secadas que incluía sustancialmente una 1/5 parte (una parte de extremo de cuerpo) en la dirección longitudinal en una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo el 3,2% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa. Después de 5 minutos, se sumergió la totalidad de las membranas de fibra hueca en la disolución de recubrimiento adicionalmente durante 1 minuto. Se sacaron las membranas de fibra hueca de la disolución de recubrimiento, y se secó y retiró el disolvente permitiendo que pasase a su través aire seco a 24°C durante 30 minutos y, por tanto, se inmovilizó la vitamina liposoluble sobre las membranas de fibra hueca mediante recubrimiento.

Después de inmovilizar la vitamina liposoluble, se llenaron las membranas de fibra hueca en un recipiente cilíndrico que tiene dos toberas para la entrada y salida de un líquido, se incrustaron ambos extremos de las mismas con una resina de uretano, y se cortó una parte de uretano curada para obtener una parte de extremo en la que se abrieron las membranas de fibra hueca.

Se preparó una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo el 1,6% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como la vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa en un dispositivo de recubrimiento. Se fijaron las membranas de fibra hueca obtenidas tal como se describió anteriormente en el dispositivo de recubrimiento equipado con una plantilla que tenía una parte resistente a la presión en la circunferencia exterior del mismo, y se permitió que pasase la disolución de recubrimiento, desde el dispositivo de recubrimiento, a través de las membranas de fibra hueca a una velocidad de flujo de 500 ml/min durante 10 segundos, y luego, se sacaron las membranas de fibra hueca. Se permitió que pasase a su través aire seco a 35°C durante 30 minutos desde el extremo de las membranas de fibra hueca en el lado para permitir que pasase la disolución de recubrimiento, para retirar el disolvente mediante secado y, por tanto, se inmovilizó mediante recubrimiento.

Se conectó una tapa de cabecera que tiene una tobera para la entrada (salida) de sangre a cada una de las partes de extremo y, por tanto, se montaron las membranas de fibra hueca en forma de un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca que tiene un área de superficie interna de membrana de fibra hueca de 2,5 m².

Como etapa de humectación, se llenó una disolución acuosa que contenía el 0,06% en masa de piro-sulfito de sodio

usado como agente protector de esterilización y el 0,03% en masa de carbonato de sodio usado para el control del pH en un conducto de lado de sangre y un conducto de lado de filtrado del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, y con las toberas taponadas fuertemente, se irradió el producto resultante para su esterilización con rayos γ a 25 kGy, y de esta manera, se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

[Ejemplo 12]

Se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la misma manera que en el ejemplo 4 excepto en que se cambió en primer lugar la concentración de la disolución acuosa de la vitamina liposoluble para sumergir directamente la parte de las membranas secadas que incluye sustancialmente la 1/5 parte (parte de extremo de cuerpo) en la dirección longitudinal a una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo el 2,5% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como la vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa, y en que se cambió el área de superficie interna de membrana de fibra hueca a 2,5 m².

[Ejemplo 13]

En las membranas de fibra hueca obtenidas después de inmovilizar la vitamina liposoluble en el ejemplo 3, se sumergió además una parte de las membranas de fibra hueca que incluía la parte de extremo de cuerpo en una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo el 3,0% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como la vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa. Después de 1 minuto, se sacaron las membranas de fibra hueca de la disolución de recubrimiento, y se sometieron a soplado de aire desde el extremo de las membranas de fibra hueca opuesto al lado sumergido en la disolución de recubrimiento, para retirar por soplado la disolución de recubrimiento que queda en las membranas, y se permitió que pasase a su través aire seco a 24°C durante 30 minutos, para retirar el disolvente mediante secado y, por tanto, se inmovilizó la vitamina liposoluble sobre las membranas de fibra hueca mediante recubrimiento.

Después de inmovilizar la vitamina liposoluble, se llenaron las membranas de fibra hueca en un recipiente cilíndrico que tiene dos toberas para la entrada y salida de un líquido, se incrustaron ambos extremos de las mismas con una resina de uretano, y se cortó una parte de uretano curada para obtener una parte de extremo en la que se abrieron las membranas de fibra hueca.

Se preparó una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo el 3,2% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como la vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa en un dispositivo de recubrimiento. Se fijaron las membranas de fibra hueca obtenidas tal como se describió anteriormente en el dispositivo de recubrimiento equipado con una plantilla que tenía una parte resistente a la presión en la circunferencia exterior del mismo, y se permitió que pasase la disolución de recubrimiento, desde el dispositivo de recubrimiento, a través de las membranas de fibra hueca a una velocidad de flujo de 500 ml/min durante 25 segundos, y luego, se sacó el dispositivo de tratamiento de sangre. Se permitió que pasase a su través aire seco a 35°C durante 30 minutos desde el extremo de las membranas de fibra hueca en el lado para permitir que pasase la disolución de recubrimiento, para retirar el disolvente mediante secado y, por tanto, se inmovilizó la vitamina liposoluble sobre las membranas de fibra hueca mediante recubrimiento.

Se conectó una tapa de cabecera que tiene una tobera para la entrada (salida) de sangre a cada una de las partes de extremo y, por tanto, se montaron las membranas de fibra hueca en forma de un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca que tiene un área de superficie interna de membrana de fibra hueca de 2,5 m².

Como etapa de humectación, se llenó una disolución acuosa que contenía el 0,06% en masa de piro-sulfito de sodio usado como agente protector de esterilización y el 0,03% en masa de carbonato de sodio usado para el control del pH en un conducto de lado de sangre y un conducto de lado de filtrado del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, y con las toberas taponadas fuertemente, se irradió el producto resultante para su esterilización con rayos γ a 25 kGy, y de esta manera, se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

[Ejemplo 14]

Se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto en que se usó una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo el 0,7% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como la vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa.

[Ejemplo 15] (no es según la invención)

Se mantuvo a 45°C una disolución de hilatura que contenía el 17,5% en masa de polietersulfona (Sumitomo

Chemical Co., Ltd., 4800P, parámetro de solubilidad δ de 9,9), el 3,5% en masa de polivinilpirrolidona (BASF K90), el 31,2% en masa de trietilenglicol (fabricada por Mitsubishi Chemical Corporation), el 1,0% en masa de agua usada como no disolvente, y el 46,8% en masa de dimetilacetamida (fabricada por Mitsui Chemicals Inc.), se descargó a través de una hilera anular doble junto con un fluido interno hueco de agua, se permitió que pasase a través de un
 5 entrehierro de 600 mm y se sumergió en un baño de coagulación que contiene agua, y luego se bobinó en un haz de fibras a 60 m/min. Después de cortar el haz de fibras así bobinado, se lavó el haz con una ducha de agua caliente a 80°C suministrada desde arriba de la sección transversal cortada del haz a lo largo de 2 horas para retirar el disolvente que quedaba en las membranas, y se secaron las membranas resultantes para obtener membranas
 10 secadas que tenían un contenido de agua menor del 1%.

Después de eso, se lavaron las membranas resultantes con agua pura a 45°C durante 1 minuto y agua pura a 80°C durante 90 segundos, y luego se enmadejaron y, por tanto, se obtuvieron membranas de fibra hueca que tenían un diámetro interior de 199,0 μm y un grosor de 29,5 μm .

Se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la misma manera que en el ejemplo 2 excepto en que se usó una disolución obtenida disolviendo el 0,7% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como la vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa fue usado en el método para inmovilizar la vitamina liposoluble, y en que se cambió el área de superficie interna de membrana de fibra hueca a 2,5 m^2 .

[Ejemplo 16]

Como disolución de hilatura, se disolvieron el 15% en masa de poliarilato (Unitika U polymer, parámetro de solubilidad δ de 9,3) y el 15% en masa de polietersulfona (Sumitomo Chemical Co., Ltd., Sumika Excel PES, parámetro de solubilidad δ de 9,9) en el 70% en masa de N-metilpirrolidona para obtener una disolución homogénea.

Se mantuvo la disolución de hilatura obtenida a 60°C, se descargó a través de una hilera anular doble junto con un fluido interno hueco de una disolución mixta obtenida disolviendo el 0,5% en masa de polivinilpirrolidona (BASF Kollidon K-90) en el 19,5% en masa de N-metilpirrolidona y el 80,0% en masa de agua, se permitió que pasase a través de un entrehierro de 0,9 m y se sumergió en un baño de coagulación a 50°C que contenía el 19,5% en masa de N-metilpirrolidona y el 80,5% en masa de agua, y luego se bobinó en un haz de fibras a 700 m/min. Después de cortar el haz de fibras así bobinado, se lavó el haz con agua para retirar el disolvente que quedaba en las membranas, y se secaron las membranas resultantes con aire seco a 35°C para obtener membranas secadas que tenían un diámetro interior de 210 μm y un grosor de 30 μm .

Se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la presente invención de la misma manera que en el ejemplo 2 excepto en que se usó una disolución obtenida disolviendo el 1,0% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como la vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa en el método para inmovilizar la vitamina liposoluble, y en que se cambió el área de superficie interna de membrana de fibra hueca a 2,1 m^2 .

[Ejemplo 17]

Como disolución de hilatura, se disolvieron 125 g de syn-PMMA que tenía un peso molecular promedio en peso de 400.000 y 25 g de iso-PMMA que tenía un peso molecular promedio en peso de 500.000 en 150 g de glicerina y 1200 g de dimetilsulfóxido con agitación a 125°C durante 18 horas, y se permitió que el producto resultante estuviese en reposo para su desgasificación para obtener una disolución homogénea.

Se descargó la disolución de hilatura así obtenida, usando una bomba de engranajes, desde una tolva a 120°C a una velocidad de 5,3 g/min al aire a través de una tobera de fibra hueca a una temperatura de tobera de 60°C. Simultáneamente, se inyectó un fluido interno hueco de una disolución mixta del 70% en masa de dimetilsulfóxido y el 30% en masa de agua a una velocidad de 1,65 ml/min. Posteriormente, se sumergió el producto resultante en un baño de coagulación a 60°C que contenía una disolución acuosa de dimetilsulfóxido al 5%, y se lavó con agua, y se impregnaron las membranas de fibra hueca resultantes con una disolución acuosa de glicerina al 63% en masa glicerina usada como humectante. Se sometió el producto resultante a un baño de tratamiento con calor a 85°C para retirar la glicerina en exceso, y se bobinó a 60 m/min con un bobinado de hilo. Se cortó el haz así bobinado para obtener un haz de fibra hueca. Las membranas de fibra hueca así obtenidas tenían un diámetro interior de 200 μm y un grosor de 30 μm .

Se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la presente invención de la misma manera que en el ejemplo 2 excepto en que se usó una disolución obtenida disolviendo el 0,6% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como la vitamina liposoluble y el 10% en masa de glicerina en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa en el método para inmovilizar la vitamina liposoluble, y en que se cambió el área de superficie interna de membrana de fibra hueca a 1,6 m^2 .

[Ejemplo 18]

Se hiló polietileno de alta densidad (que tenía una densidad de 0,988, valor de μ de 5,5, HI-ZEX 2208J, que tiene un parámetro de solubilidad δ de 8,40) usando una hilera anular doble a una temperatura de hilera de 150°C para obtener una fibra hueca.

Se sometió la fibra hueca obtenida a un tratamiento de recocido a 120°C durante 2 horas, y luego al estirado en caliente a temperatura ambiente en el 30% y posteriormente a 105°C en el 350% para obtener membranas de fibra hueca. Las membranas de fibra hueca tenían un diámetro interior de 300 μm y un grosor de 45 μm .

Se disolvió un copolímero de etileno-alcohol vinílico que tenía un contenido de etileno del 38% en moles (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., Soarnol E), mediante calentamiento, en una disolución acuosa de acetona al 75% en masa para obtener una disolución al 0,5% en masa. Una parte de las membranas de fibra hueca que incluía sustancialmente una 1/5 parte en la dirección longitudinal (parte de extremo de cuerpo) se sumergió directamente durante 5 minutos en una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo, en la disolución descrita anteriormente, el 0,9% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como la vitamina liposoluble. A continuación, se sumergió la totalidad de las membranas de fibra hueca durante 3 minutos en la disolución al 0,5% en masa obtenida disolviendo, mediante calentamiento, en el copolímero de etileno-alcohol vinílico que tenía un contenido de etileno del 38% en moles (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., Soarnol E) en una disolución acuosa de acetona al 75% en masa. Después de retirar una parte en exceso de la disolución de copolímero, se secó el producto resultante con aire caliente a 40°C durante 3 horas.

Después de inmovilizar la vitamina liposoluble, se llenaron las membranas de fibra hueca en un recipiente cilíndrico que tiene dos toberas para la entrada y salida de un líquido, se incrustaron ambos extremos de las mismas con una resina de uretano, y se cortó una parte de uretano curada para obtener una parte de extremo en la que se abrieron las membranas de fibra hueca. Se conectó una tapa de cabecera que tiene una tobera para la entrada (salida) de sangre a cada una de las partes de extremo y, por tanto, se montaron las membranas de fibra hueca en forma de un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca que tenía un área de membrana de 1,6 m^2 .

[Ejemplo 19] (no es según la invención)

Como disolución de hilatura, se disolvieron el 17,5% en masa de polisulfona (Solvay P-1700, parámetro de solubilidad δ de 9,9) y el 3,5% en masa de polivinilpirrolidona (BASF K90) en el 79,0% en masa de N,N-dimetilacetamida para obtener una disolución homogénea. La razón de mezclado de la polivinilpirrolidona con respecto a la polisulfona en la disolución de hilatura fue del 20% en masa.

Se mantuvo la disolución de hilatura obtenida a 60°C, se descargó a través de una hilera anular doble junto con un fluido interno hueco de una disolución mixta del 58,1% en masa de N,N-dimetilacetamida y el 41,9% en masa de agua, se permitió que pasase a través de un entrehierro de 0,96 m y se sumergió en un baño de coagulación que contenía agua a 75°C, y luego se bobinó en un haz de fibras a 80 m/min. Después de cortar el haz de fibras así bobinado, se lavó el haz con una ducha de agua caliente a 80°C suministrada desde arriba de la sección transversal cortada del haz a lo largo de 2 horas para retirar el disolvente que quedaba en las membranas, y se secaron las membranas resultantes para obtener membranas secadas que tenían un contenido de agua menor del 1%, un diámetro interior de 185,0 μm y un grosor de 45,0 μm .

A continuación, se sumergió directamente una parte de las membranas secadas que incluía sustancialmente una 1/5 parte (una parte de extremo de cuerpo) en la dirección longitudinal en una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo el 0,64% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) usado como vitamina liposoluble en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa. Después de 2 minutos, se sacaron las membranas de fibra hueca de la disolución de recubrimiento. Posteriormente, una parte de las membranas secadas que incluía la otra 1/5 parte (una parte de extremo de cuerpo) se sumergió directamente en la disolución de recubrimiento. Después de 2 minutos, se sometieron las membranas de fibra hueca a soplado de aire desde el extremo en el lado sumergido en último lugar en la disolución de recubrimiento, para retirar por soplado la disolución de recubrimiento que queda en las membranas y para aplicar simultáneamente la disolución de recubrimiento también sobre una parte no sumergida en la disolución de recubrimiento. Se permitió que pasase a su través aire seco a 24°C durante 30 minutos para retirar el disolvente mediante secado y, por tanto, se inmovilizó la vitamina liposoluble sobre las membranas de fibra hueca mediante recubrimiento.

Después de inmovilizar la vitamina liposoluble, se llenaron las membranas de fibra hueca en un recipiente cilíndrico que tiene dos toberas para la entrada y salida de un líquido, se incrustaron ambos extremos de las mismas con una resina de uretano, y se cortó una parte de uretano curada para obtener una parte de extremo en la que se abrieron las membranas de fibra hueca. Se conectó una tapa de cabecera que tiene una tobera para la entrada (salida) de sangre a cada una de las partes de extremo y, por tanto, se montaron las membranas de fibra hueca en forma de un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca que tiene un área de superficie interna de membrana de fibra hueca de 1,5 m^2 .

Como etapa de humectación, se llenó una disolución acuosa que contenía el 0,06% en masa de piro sulfito de sodio usado como agente protector de esterilización y el 0,03% en masa de carbonato de sodio usado para el control del pH en un conducto de lado de sangre y un conducto de lado de filtrado del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, y con las toberas taponadas fuertemente, se irradió el producto resultante para su esterilización con rayos γ a 25 kGy, y de esta manera, se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

[Ejemplo comparativo 1]

Como disolución de hilatura, se disolvieron el 17,5% en masa de polisulfona (Solvay P-1700, parámetro de solubilidad δ de 9,90) y el 3,5% en masa de polivinilpirrolidona (BASF K90) en el 79,0% en masa de N,N-dimetilacetamida para obtener una disolución homogénea. La razón de mezclado de la polivinilpirrolidona con respecto a la polisulfona en la disolución de hilatura fue del 20% en masa.

Se mantuvo la disolución de hilatura obtenida a 60°C, se descargó a través de una hilera anular doble junto con un fluido interno hueco de una disolución mixta del 58,1% en masa de N,N-dimetilacetamida y el 41,9% en masa de agua, se permitió que pasase a través de un entrehierro de 0,96 m y se sumergió en un baño de coagulación que contenía agua a 75°C, y luego se bobinó en un haz de fibras a 80 m/min. Después de cortar el haz de fibras así bobinado, se lavó el haz con una ducha de agua caliente a 80°C suministrada desde arriba de la sección transversal cortada del haz a lo largo de 2 horas para retirar el disolvente que quedaba en las membranas, y se secaron las membranas resultantes para obtener membranas secadas que tenían un contenido de agua menor del 1%.

Se llenaron las membranas secadas en un recipiente cilíndrico que tiene dos toberas para la entrada y salida de un líquido, se incrustaron ambos extremos de las mismas con una resina de uretano, y se cortó una parte de uretano curada para obtener una parte de extremo en la que se abrieron las membranas de fibra hueca. Se conectó una tapa de cabecera que tiene una tobera para la entrada (salida) de sangre a cada una de las partes de extremo y, por tanto, se montaron las membranas de fibra hueca en forma de un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca que tiene un área de superficie interna de membrana de fibra hueca de 1,5 m².

A continuación, se permitió que pasase una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo el 3,5% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa a través de partes huecas de las membranas de fibra hueca a 24°C durante 1 minuto desde una tobera de entrada de sangre del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca para poner el α -tocoferol en contacto con las membranas de fibra hueca. En este punto, un tubo para alimentar la disolución de recubrimiento tenía un diámetro interior 1/5 veces tan grande como el área de la sección transversal del haz de membranas de fibra hueca.

Después de eso, se retiró la disolución que quedaba en las partes huecas mediante el soplado de aire, se permitió que pasase a su través aire seco a 24°C bajo una atmósfera de isopropanol durante 30 minutos para retirar el disolvente mediante secado y, por tanto, se inmovilizó el α -tocoferol sobre las membranas de fibra hueca.

Como etapa de humectación, se llenó una disolución acuosa que contenía el 0,06% en masa de piro sulfito de sodio usado como agente protector de esterilización y el 0,03% en masa de carbonato de sodio usado para el control del pH en un conducto de lado de sangre y un conducto de lado de filtrado del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, y con las toberas taponadas fuertemente, se irradió el producto resultante para su esterilización con rayos γ a 25 kGy, y de esta manera, se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

[Ejemplo comparativo 2]

Se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la misma manera que en el ejemplo comparativo 1 excepto en que se cambió la concentración del α -tocoferol en la disolución de recubrimiento al 0,16% en masa.

[Ejemplo comparativo 3]

Se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca basándose en el contenido descrito en el ejemplo 1 de la patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 2006-296931 específicamente de la siguiente manera.

Como disolución de hilatura, se disolvieron el 18,0% en masa de polisulfona (Solvay P-1700, parámetro de solubilidad δ de 9,90) y el 4,3% en masa de polivinilpirrolidona (BASF K90) en el 77,7% en masa de N,N-dimetilacetamida para obtener una disolución homogénea. La razón de mezclado de la polivinilpirrolidona con respecto a la polisulfona en la disolución de hilatura fue del 24% en masa.

Se mantuvo la disolución de hilatura obtenida a 60°C, se descargó a través de una hilera anular doble junto con un fluido interno hueco de una disolución mixta del 30% en masa de N,N-dimetilacetamida y el 70% en masa de agua, se permitió que pasase a través de un entrehierro de 0,96 m y se sumergió en un baño de coagulación que contenía

5 agua a 75°C, y luego se bobinó en un haz de fibras a 80 m/min. Después de cortar el haz de fibras así bobinado, se lavó el haz con una ducha de agua caliente a 80°C suministrada desde arriba de la sección transversal cortada del haz a lo largo de 2 horas para retirar el disolvente que quedaba en las membranas, y se secaron las membranas resultantes para obtener membranas secadas que tenían un contenido de agua menor del 1%.

10 Se llenaron las membranas secadas en un recipiente cilíndrico que tiene dos toberas para la entrada y salida de un líquido, se incrustaron ambos extremos de las mismas con una resina de uretano, y se cortó una parte de uretano curada para obtener una parte de extremo en la que se abrieron las membranas de fibra hueca. Se conectó una tapa de cabecera que tiene una tobera para la entrada (salida) de sangre a cada una de las partes de extremo y, por tanto, se montaron las membranas de fibra hueca en forma de un dispositivo de purificación de sangre de membrana

15 de fibra hueca que tiene un área de superficie interna de membrana de fibra hueca de 1,5 m².

A continuación, se permitió que pasase una disolución de recubrimiento obtenida disolviendo el 0,23% en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) en una disolución acuosa de isopropanol al 57% en masa a través de partes huecas de las membranas de fibra hueca durante 52 segundos desde la tobera de

20 entrada de sangre de las membranas de fibra hueca para poner el α -tocoferol en contacto con las membranas de fibra hueca. Además, después de retirar la disolución que quedaba en las partes huecas mediante purgado con aire, se permitió que pasase a su través aire seco a 24°C durante 30 minutos para retirar el disolvente mediante secado y, por tanto, se recubrieron las membranas de fibra hueca con el α -tocoferol.

25 Como etapa de humectación, se llenó una disolución acuosa que contenía el 0,06% en masa de piro sulfito de sodio usado como agente protector de esterilización y el 0,03% en masa de carbonato de sodio usado para el control del pH en un conducto de lado de sangre y un conducto de lado de filtrado del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, y con las toberas taponadas fuertemente, se irradió el producto resultante para su esterilización con rayos γ a 25 kGy, y de esta manera, se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de

30 membrana de fibra hueca.

[Ejemplo comparativo 4]

Se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca basándose en el contenido descrito en el ejemplo 2 de la patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 2013-9761 específicamente de la siguiente manera.

Como disolución de hilatura, se disolvieron el 17,0% en masa de polisulfona (Solvay P-1700, parámetro de solubilidad δ de 9,90), 4,0% en masa de polivinilpirrolidona (BASF K90) y 0,5 partes en masa de α -tocoferol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) en 78,5 partes en masa de N,N-dimetilacetamida para obtener una disolución homogénea. La razón de mezclado de la polivinilpirrolidona con respecto a la polisulfona en la disolución de hilatura fue del 20% en masa.

Se mantuvo la disolución de hilatura obtenida a 60°C, se descargó a través de una hilera anular doble junto con un fluido interno hueco de una disolución mixta del 42,0% en masa de N,N-dimetilacetamida y el 58,0% en masa de agua, se permitió que pasase a través de un entrehierro de 0,5 m y se sumergió en un baño de coagulación que contenía agua a 60°C, se permitió que pasase a través de una etapa de coagulación y una etapa de lavado con agua (un tratamiento de lavado con agua) a una velocidad de 30 m/min, y luego se introdujo en un secador para su secado a 120°C durante 2 minutos, y se sometió adicionalmente a un tratamiento con calor a 160°C durante 0,5 minutos, y después de eso, se bobinó la membrana de fibra hueca basada en polisulfona resultante dotada de ondulaciones.

Se llenó un haz de 10000 membranas de fibra hueca así bobinado en un recipiente cilíndrico de plástico diseñado para obtener un área de superficie interna de membrana de fibra hueca de 1,5 m², se fijaron de manera adhesiva los dos extremos del mismo con una resina de uretano, y se cortaron para obtener partes de extremo en las que se abrieron las membranas de fibra hueca.

Se permitió que pasasen cien ml de una disolución acuosa que contenía 95 partes en masa de agua destilada (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) y 5 partes en masa de glicerina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., calidad especial) a través de membranas de fibra hueca, y se sopló con aire el producto resultante a 0,3 MPa durante 10 segundos. Posteriormente, se secó el producto resultante con aire seco a 40°C durante 1 hora. Después del secado, se conectaron tapas de cabecera a los dos extremos. Después de taponar las toberas de entrada/salida de sangre, se irradiaron haces de electrones a 20 kGy y, por tanto, se obtuvo un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca.

65

[Tabla 1]

	Ej. 1*	Ej. 2*	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11	Ej. 12
A: Cantidad (mg/m ²) de vitamina liposoluble por m ² de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en al menos una parte de extremo de cuerpo	300	60	20	300	300	156	200	300	300	22	300	240
B: Cantidad (mg/m ²) de vitamina liposoluble por m ² de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la sección dividida en la que la cantidad de vitamina es la menor entre otras secciones divididas	230	46	18	30	273	120	20	273	30	20	150	120
A/B	1,3	1,3	1,1	10	1,1	1,3	10	1,1	10	1,1	2,0	2,0
C: Cantidad (mg/m ²) de vitamina liposoluble por m ² de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte central	150	45	20	120	300	120	20	300	300	20	300	120
D: Cantidad (mg/m ²) de vitamina liposoluble por m ² de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte exterior	230	50	10	30	273	30	15	150	6	15	150	30
C/D	0,7	0,9	2,0	4,0	1,1	4,0	1,3	2,0	50	1,3	2,0	4,0
Capacidad antioxidante (mg/m ²)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	229	45	17	79	261	119	53	261	79	19	169	135
Desviación estándar (variación) de la capacidad antioxidante	15	15	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
E: Rendimiento de permeación de agua (UFR (ml/h·mmHg))	111	359	434	289	90	223	342	90	289	423	163	201
F: Rendimiento de permeación de agua (UFR (ml/h·mmHg)) del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca en el que se inmoviliza de manera sustancialmente uniforme vitamina liposoluble en la misma cantidad que en la parte de extremo de cuerpo en la dirección longitudinal	79	334	424	79	79	188	144	79	79	413	79	113
Aumento del rendimiento de permeación de agua (UFR (ml/h·mmHg))	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
E-F	32	25	10	210	11	35	198	11	210	10	83	88
Actividad lactato deshidrogenasa (LDH) (Δ abs/ h·m ²)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	7,7	2,3	0,9	4,1	9,1	6,7	2,7	9,1	4,1	1,0	5,7	7.5

* no es según la invención

[Tabla 2]

	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15*	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18	Ej. 19*	Ej. comp. 1	Ej. comp. 2	Ej. comp. 3	Ej. comp. 4
A: Cantidad (mg/m ²) de vitamina liposoluble por m ² de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en al menos una parte de extremo de cuerpo	300	77	50	84	36	86	60	340	15	71	84
B: Cantidad (mg/m ²) de vitamina liposoluble por m ² de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la sección dividida en la que la cantidad de vitamina es la menor entre otras secciones divididas	30	68	34	58	29	75	46	340	15	71	84
A/B	10	1,1	1,5	1,4	1,2	1,1	1,3	1,0	1,0	1,0	1,0

C: Cantidad (mg/m ²) de vitamina liposoluble por m ² de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte central	300	68	40	58	29	75	45	340	15	71	84
D: Cantidad (mg/m ²) de vitamina liposoluble por m ² de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte exterior	6	62	50	40	24	68	50	340	15	71	84
C/D	50	1,1	0,8	1,5	1,2	1,1	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0
Capacidad antioxidante (mg/m ²)	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○
	71	66	35	60	29	73	50	319	14	67	79
Desviación estándar (variación) de la capacidad antioxidante (mg/m ²)	5	5	15	5	5	5	15	20	15	15	20
E: Rendimiento de permeación de agua (UFR (ml/h·mmHg))	289	314	212	327	290	461	351	62	437	313	289
F: Rendimiento de permeación de agua (UFR (ml/h·mmHg)) del dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca en el que se inmoviliza de manera sustancialmente uniforme vitamina liposoluble en la misma cantidad que en la parte de extremo de cuerpo en la dirección longitudinal	79	302	165	289	83,8	86	334	62	437	313	289
Aumento del rendimiento de permeación de agua (UFR (ml/h·mmHg))	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×
E-F	210	13	47	38	99,5	178,5	17	0	0	0	0
Actividad lactato deshidrogenasa (LDH) (Δ abs/h·m ²)	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○
	4,1	3,4	11,7	3,1	5,1	22,2	2,5	270	0,7	3,4	4,1

*no es según la invención

Aplicabilidad industrial

- 5 La presente invención puede proporcionar un dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca que reduce las complicaciones y es excelente en cuanto a biocompatibilidad. El dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca de la presente invención tiene aplicabilidad industrial en una terapia de purificación de sangre.
- 10 **Lista de símbolos de referencia**
- 1 membrana de fibra hueca
- 1a primer conducto
- 15 2 recipiente cilíndrico
- 2a, 2b orificios
- 20 3a, 3b resina de sellado
- 6a, 6b tobera
- 7a, 7b tapa de cabecera
- 25 8 espacio interno de cabecera
- 10 dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca
- 30 11 segundo conducto
- Fa sentido de flujo del líquido 1 de tratamiento (tal como dializado o sangre)
- Fb sentido de flujo del líquido 2 de tratamiento (tal como sangre)
- 35

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca, que comprende membranas de fibra hueca llenas en un recipiente,
 5 en el que las membranas de fibra hueca contienen un polímero hidrófobo, un polímero hidrófilo y una vitamina liposoluble,
 10 caracterizado porque
 cuando se divide el haz de membranas de fibra hueca en cinco secciones de igual tamaño en la dirección longitudinal y las secciones divididas situadas en las partes más de extremo se definen como partes de extremo de cuerpo, la cantidad de la vitamina liposoluble presente en al menos una de las partes de extremo de cuerpo es la mayor cantidad de la vitamina liposoluble presente en cualquiera de las secciones divididas individuales, y la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca de la al menos una parte de extremo de cuerpo es de 20 mg/m^2 o más y de 300 mg/m^2 o menos,
 15 cuando dentro de un círculo interior que tiene un radio $1/2$ del haz de membranas de fibra hueca se define como la parte central y la parte no incluida en la parte central se define como la parte exterior, la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte central es mayor que una cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte exterior,
 20 en el que cuando la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte de extremo de cuerpo en la que la cantidad de la vitamina liposoluble es la mayor se define como A (mg/m^2) y la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en una sección dividida en la que la cantidad de la vitamina liposoluble es la menor entre las otras secciones divididas se define como B (mg/m^2), la razón (A/B) entre las cantidades A y B es de 1,1 o más y de 10 o menos, y en el que cuando la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte central se define como C (mg/m^2) y la cantidad de la vitamina liposoluble por m^2 de superficie interna de membrana de fibra hueca presente en la parte exterior se define como D (mg/m^2), la razón (C/D) entre las cantidades C y D es de 1,1 o más y de 50 o menos.
 25
 30
 35
2. Dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca según la reivindicación 1, en el que la razón (A/B) entre las cantidades A y B es de 1,3 o más y de 10 o menos.
3. Dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca según la reivindicación 1 ó 2, en el que el polímero hidrófobo tiene un parámetro de solubilidad $\delta \text{ MPa}^{1/2}$ de 26,6 o menos ($(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$ de 13,0 o menos).
 40
4. Dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el polímero hidrófobo es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en polisulfonas, polietersulfonas y acetatos de celulosa.
 45
5. Dispositivo de purificación de sangre de membrana de fibra hueca según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el polímero hidrófilo es polivinilpirrolidona.

Figura 1

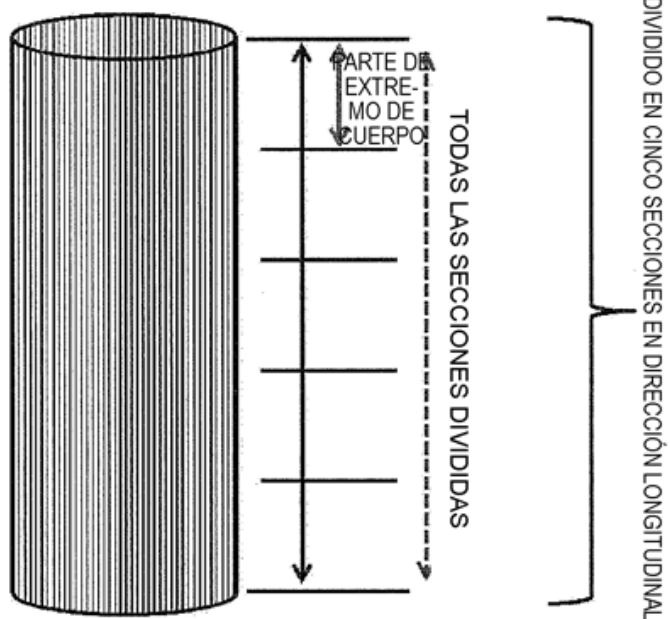


Figura 2

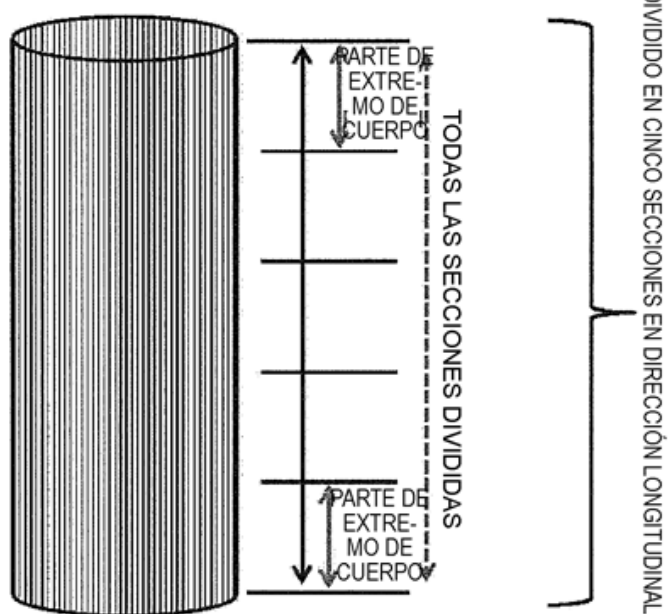


Figura 3

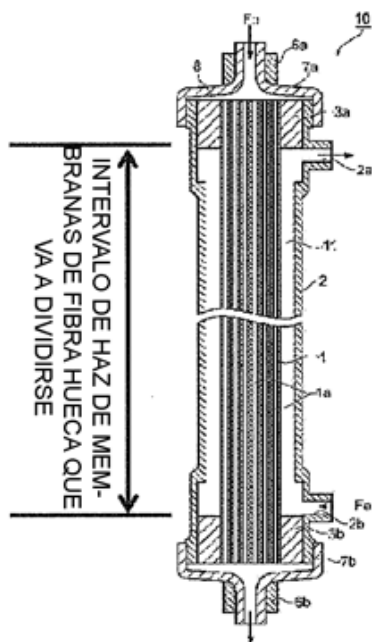


Figura 4

