

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 737 433**

51 Int. Cl.:

A61L 33/00 (2006.01)

B01D 71/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2003** E 12183460 (0)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019** EP 2543428

54 Título: **Sustrato de membrana modificado con adsorción reducida de plaquetas**

30 Prioridad:

21.08.2002 JP 2002240247

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

14.01.2020

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
2-1, Nihonbashi Muromachi 2-chome Chuo-ku
Tokyo 103, JP**

72 Inventor/es:

**UENO, YOSHIYUKI;
TAKAHASHI, HIROSHI y
SUGAYA, HIROYUKI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 737 433 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

Sustrato de membrana modificado con adsorción reducida de plaquetas

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un sustrato modificado en el que la superficie del mismo se somete a un tratamiento de hidrofiliación. El sustrato modificado de la presente invención se puede usar preferentemente en dispositivos médicos. Preferentemente, el sustrato modificado de la presente invención también puede usarse como, por ejemplo, membranas de separación para tratamiento de agua, membranas de separación de sustancias biogénicas, instrumentos usados para experimentos biológicos, biorreactores, motores moleculares, sistemas de administración de fármacos (DDS), chips de proteínas, chips de ADN, biosensores, o componentes de instrumentos analíticos. En particular, el sustrato modificado de la presente invención se usa preferentemente para aplicaciones en las que el sustrato se pone en contacto con una sustancia biogénica, por ejemplo, un módulo para la purificación de la sangre como un riñón artificial.

Técnica anterior

En dispositivos médicos que están en contacto con un fluido corporal, por ejemplo, un vaso sanguíneo artificial, un catéter, una bolsa de sangre, una lente de contacto, una lente intraocular y un riñón artificial, la biocompatibilidad, en particular, la compatibilidad hematológica es un problema importante. Por ejemplo, en las membranas de separación usadas para la purificación de la sangre, la adhesión de proteínas o la adhesión o activación de las plaquetas de la sangre provoca la coagulación de la sangre. Se sabe que realizar un tratamiento de hidrofiliación en la superficie de un sustrato es eficaz para remediar dicho problema de compatibilidad hematológica. Por ejemplo, los polímeros de polisulfona se usan como material para las membranas de separación para la purificación de la sangre. Con el fin de proporcionar una polisulfona con compatibilidad hematológica, se mezcla un polímero hidrófilo como la polivinilpirrolidona en la solución madre para la preparación de la membrana. Aunque este método proporciona compatibilidad hematológica hasta cierto punto, la compatibilidad hematológica no es suficiente.

En un método divulgado en la publicación de solicitud de patente japonesa no examinada n.º 10-118472, con el fin de mejorar la compatibilidad hematológica en la superficie de un sustrato, una membrana de separación de polisulfona se pone en contacto con una solución de un polímero hidrófilo como la polivinilpirrolidona. Por lo tanto, la membrana de separación adsorbe físicamente el polímero hidrófilo. Sin embargo, en este método, el polímero hidrófilo solo se adsorbe en la superficie. Por lo tanto, cuando la membrana de separación está en contacto con la sangre, el polímero hidrófilo puede disolverse en la sangre. En un método divulgado en la publicación de solicitud de patente japonesa no examinada n.º 6-238139, una membrana de separación de polisulfona se pone en contacto con una solución de un polímero hidrófilo como la polivinilpirrolidona. En este método, se forma una capa de polímero hidrófilo insolubilizado en la superficie de la membrana utilizando la reticulación por radiación. Este método suprime la disolución del polímero hidrófilo. Sin embargo, cuando la membrana está en contacto con la sangre, el polímero hidrófilo insolubilizado activa las plaquetas de la sangre. Como resultado, la compatibilidad hematológica se deteriora en lugar de mejorar.

El documento JPH 11-047570A divulga una membrana de separación haciendo que exista un polialquilenglicol sobre al menos parte de una superficie de la membrana que consiste en una resina de polisulfona que contiene polivinilpirrolidona. El documento JP 2000-254222A se refiere a una membrana de fibra hueca preparada a partir de una solución madre en la que se mezclan un polímero hidrófilo y un polímero hidrófobo y disolvente en un disolvente común y en la que la relación entre el polímero hidrófilo y el polímero hidrófobo sobre la superficie externa de la membrana es del 5 al 25 %. En el documento JP 2000-237557A, se sumerge una membrana en una solución de polialquilenglicol y, a continuación, se irradia con el fin de proporcionar una membrana con propiedad hidrófoba y libre de elución del polímero soluble en agua. El documento JP53-134876A propone un producto moldeado, tal como una membrana, que consiste en un polímero altamente soluble en agua y un polímero de fluoruro de vinilideno que se irradia con radiación. El documento EP-1439212A divulga sustratos de membrana obtenidos a partir de una materia prima de alimentación de polisulfona y polivinilpirrolidona. Se irradian membranas de fibra hueca.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un sustrato modificado que tenga una alta compatibilidad hematológica en el que un polímero hidrófilo esté inmovilizado sobre la superficie del sustrato, y un método para producir el mismo.

Como resultado de un estudio intensivo, los presentes inventores han descubierto un método para inmovilizar un polímero hidrófilo sobre un sustrato sin reticular o degradar excesivamente el polímero hidrófilo, y han logrado la presente invención.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un sustrato modificado como se define en la reivindicación 1 adjunta, en el que el número de plaquetas de sangre humana adheridas en un área de $4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$ es de 10 o menos.

La presente invención también incluye una membrana de separación que usa el sustrato modificado.

Los aspectos adicionales de la invención se refieren a un dispositivo médico que comprende el sustrato modificado o la membrana de separación.

5

Breve descripción del dibujo

La Figura 1 es una vista que muestra un ejemplo de la estructura básica de un sistema renal artificial.

10 Mejor modo para llevar a cabo la invención

En la presente invención, un sustrato se irradia con radiación mientras el sustrato se pone en contacto con una solución acuosa de un polímero hidrófilo, produciendo así un sustrato modificado en el que el polímero hidrófilo está inmovilizado sobre la superficie del sustrato. La compatibilidad hematológica de un sustrato depende del estado de la superficie de las áreas que están en contacto con la sangre. En general, cuanto mayor sea la hidrofiliidad de la superficie y mayor sea la movilidad del polímero hidrófilo inmovilizado sobre la superficie, mayor será la compatibilidad hematológica del sustrato. Esto se debe a que un polímero hidrófilo que tiene una alta movilidad elimina proteínas o plaquetas de la sangre debido a su movimiento molecular.

En el presente documento, el término inmovilización se refiere a un estado en el que un polímero hidrófilo está unido a un sustrato. En la presente invención, es necesario que la proporción de polímero hidrófilo soluble sea de 15 por ciento en peso o menos, y preferentemente, 10 por ciento en peso o menos. En el presente documento, la expresión polímero hidrófilo soluble se refiere a un polímero hidrófilo que no está reticulado ni insolubilizado debido a la inmovilización sobre el sustrato. La proporción de polímero hidrófilo soluble se define como una proporción del polímero hidrófilo soluble con respecto al total del polímero hidrófilo en el sustrato modificado. Un método detallado para medir la proporción de polímero hidrófilo soluble se describirá más adelante. Cuando la proporción de polímero hidrófilo soluble supera el 15 por ciento en peso, la unión del polímero hidrófilo con el sustrato es insuficiente. Por lo tanto, cuando el sustrato modificado se pone en contacto con la sangre, el polímero hidrófilo puede disolverse en la sangre.

La cantidad de la solución del polímero hidrófilo es preferentemente de 0,5 mg/m² o menos, más preferentemente, 0,3 mg/m² o menos. En el presente documento, la cantidad de solución del polímero hidrófilo se define de la siguiente manera: un sustrato se pone en contacto con agua purificada a 37 °C durante 4 horas. La cantidad de polímero hidrófilo que se disuelve en el agua purificada se convierte en una cantidad por unidad de área del sustrato medido. Un método detallado para medir la cantidad de solución se describirá más adelante. Cuando la cantidad de solución del polímero hidrófilo supera el intervalo anterior, existe la preocupación de que, en los dispositivos médicos que están en contacto con la sangre, el polímero hidrófilo disuelto se acumula en el cuerpo de los pacientes. Cuando el peso molecular del polímero hidrófilo supera 50.000, el polímero no se filtra por los riñones y no se excreta del cuerpo. Por lo tanto, dicha acumulación es una preocupación particular. Además, cuando el sustrato se usa como un riñón artificial, el riñón artificial se usa para pacientes que tienen una función renal deficiente o nula.

Por lo tanto, incluso cuando el peso molecular del polímero hidrofílico es de 50.000 o menos, la acumulación en el cuerpo de los pacientes es una preocupación. Además, cuando el sustrato se usa como instrumentos analíticos, como un chip de proteína o un biosensor, existe la preocupación de que el polímero hidrófilo disuelto se convierta en un factor inhibidor en el análisis.

La condición para irradiar con radiación se controla preferentemente de la siguiente manera. En una solución acuosa de un polímero hidrófilo que está en contacto con un sustrato, el valor de aumento máximo del valor de absorción ultravioleta en el intervalo de longitud de onda de 260 a 300 nm, siendo el aumento causado por la irradiación con radiación, es preferentemente 1 o menos, más preferentemente 0,5 o menos. En el presente documento, el valor de aumento máximo del valor de absorción ultravioleta se define de la siguiente manera: Los valores se calculan restando los valores de absorción ultravioleta de la solución acuosa del polímero hidrófilo en el intervalo de 260 a 300 nm antes de irradiar con radiación de los valores de absorción ultravioleta de la solución acuosa del polímero hidrófilo en el mismo intervalo de longitud de onda después de irradiar con radiación. Entre los valores anteriores, el valor máximo en el intervalo de longitud de onda anterior se define como el valor de aumento máximo del valor de absorción ultravioleta. En algunas condiciones para irradiar con radiación, el polímero hidrófilo se degrada para generar una sustancia que absorbe luz en el intervalo de longitud de onda de 260 a 300 nm y que tiene una reactividad relativamente alta. En particular, en dispositivos médicos, la cantidad de dicha sustancia es preferentemente pequeña en términos de seguridad.

En el sustrato modificado de la presente invención, una proporción de polímero hidrófilo superficial es de al menos 20 por ciento en peso. En el presente documento, la proporción del polímero hidrófilo superficial se define como una proporción representada por $A/(A + B)$, en la que (A) es el peso de la unidad monomérica del polímero hidrófilo sobre la superficie del sustrato modificado (el número de moles de la unidad monomérica x el peso molecular de la unidad monomérica) y (B) es el peso de la unidad monomérica del polímero que forma el sustrato en la superficie del sustrato modificado (el número de moles de la unidad monomérica x el peso molecular de la unidad monomérica). Esta relación de polímero hidrófilo superficial es un parámetro que representa el grado de hidrofiliidad en la

65

superficie del sustrato modificado.

La proporción del polímero hidrófilo de la superficie se mide analizando solo la superficie del sustrato modificado, es decir, el perfil de profundidad de aproximadamente 10 nm desde la superficie, mediante espectrometría fotoelectrónica de rayos X (ESCA). La proporción de polímero hidrófilo superficial es al menos 20 por ciento en peso, más preferentemente, al menos 32 por ciento en peso. Cuando la proporción de polímero hidrófilo superficial es inferior al 20 por ciento en peso, el efecto en la supresión de la adhesión de materia orgánica como proteínas o sustancias biogénicas disminuye. Esto se debe a que el polímero hidrófilo no puede cubrir la superficie del sustrato y, por lo tanto, la proporción del sustrato expuesto en la superficie del sustrato modificado aumenta.

En el sustrato modificado de la presente invención, un polímero hidrófilo se inmoviliza sobre la superficie del sustrato, y además, por ejemplo, se evita la reticulación o degradación excesiva del polímero hidrófilo. Como resultado, se puede suprimir la adhesión de materia orgánica como proteínas o sustancias biogénicas. El sustrato modificado de la presente invención particularmente tiene una alta compatibilidad hematológica. Específicamente, en el sustrato modificado de la presente invención, el número de plaquetas de sangre humana adheridas es $10/4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$ o menos. El número de plaquetas de sangre adheridas se define de la siguiente manera: Un sustrato modificado se pone en contacto con la sangre durante una hora. El número de plaquetas de sangre adheridas en la superficie del sustrato modificado se representa como el número por $4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$ del área superficial del sustrato modificado. Los métodos detallados para medir el número de plaquetas de sangre adheridas se describirán más adelante. Cuando el número de plaquetas de sangre humana adheridas supera $10/4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$, la compatibilidad hematológica es insuficiente y, además, el efecto de suprimir la adhesión de materia orgánica como proteínas o sustancias biogénicas también es insuficiente.

Debido a su alta compatibilidad hematológica, el sustrato modificado de la presente invención se puede usar preferentemente como sustratos médicos. Los sustratos médicos usados en la presente invención incluyen sustratos utilizados en un vaso sanguíneo artificial, un catéter, una bolsa de sangre, una lente de contacto, una lente intraocular, instrumentos auxiliares para operación quirúrgica y un módulo para la purificación de la sangre. En particular, el sustrato modificado de la presente invención es adecuado para aplicaciones en las que el sustrato se pone en contacto con una sustancia biogénica, por ejemplo, un módulo para la purificación de la sangre como un riñón artificial. En el presente documento, el módulo para la purificación de la sangre se refiere a un módulo que tiene la función de hacer circular la sangre con el fin de eliminar los productos de desecho o las sustancias dañinas de la sangre para expulsarlos del cuerpo. Ejemplos del módulo para la purificación de la sangre incluyen un riñón artificial y una columna de adsorción para las exotoxinas. El módulo para un riñón artificial incluye un tipo de serpentín, un tipo de placa plana y un tipo de membrana de fibra hueca. En términos de, por ejemplo, alta eficiencia de procesamiento, se prefiere el tipo de membrana de fibra hueca.

Además, se conocen los sustratos médicos usados para adsorber y eliminar sustancias como una citocina, por ejemplo, interleucina-6 (abreviada en lo sucesivo como IL-6), sustancias que tienen un efecto adverso en el cuerpo vivo. Preferentemente, dichos sustratos médicos también tienen una alta compatibilidad hematológica. Como resultado del tratamiento de hidrofiliación realizado en la superficie del sustrato, se suprime la adhesión sobre el sustrato de las plaquetas o proteínas de la sangre relacionadas con la coagulación. Sin embargo, al mismo tiempo, también se suprime la adsorción en el sustrato de las sustancias objetivo que se eliminarán, como la IL-6. El sustrato modificado de la presente invención puede lograr una alta compatibilidad hematológica mientras se mantiene la adsorción de una citocina como la IL-6. Específicamente, se puede producir un sustrato modificado que tiene una alta compatibilidad hematológica, mientras que la adsorción a la citocina del sustrato modificado se mantiene para que sea al menos el 90 % de la adsorción a la citocina del sustrato antes de la modificación. En el sustrato modificado de la presente invención, la adsorción a IL-6 es preferentemente de al menos $0,1 \text{ ng/cm}^2$. Cuando la adsorción a IL-6 está dentro de este intervalo, el sustrato modificado se puede usar preferentemente como una columna de adsorción para IL-6.

Preferentemente, el sustrato modificado de la presente invención también puede usarse como, por ejemplo, membranas de separación para tratamiento de agua, membranas de separación de sustancias biogénicas, instrumentos usados para experimentos biológicos, biorreactores, motores moleculares, DDS, chips de proteínas, chips de ADN, biosensores, o componentes de instrumentos analíticos, que utilizan la característica en la que el sustrato modificado suprime la adhesión de sustancias biogénicas.

Además, dado que el sustrato modificado de la presente invención incluye un polímero hidrófilo que tiene un bajo grado de reticulación tridimensional sobre el mismo, el sustrato modificado puede aplicarse a un material que requiere una baja fricción.

En la presente invención, el sustrato representa un material al que se proporciona hidrofiliación. El sustrato está compuesto de un material polimérico. Ejemplos de materiales poliméricos incluyen polisulfonas, poliestireno, poliuretanos, policarbonato, polimetilmetacrilato, polietileno, polipropileno, fluoruro de polivinilideno, poliácilonitrilo, poliésteres y poliamidas.

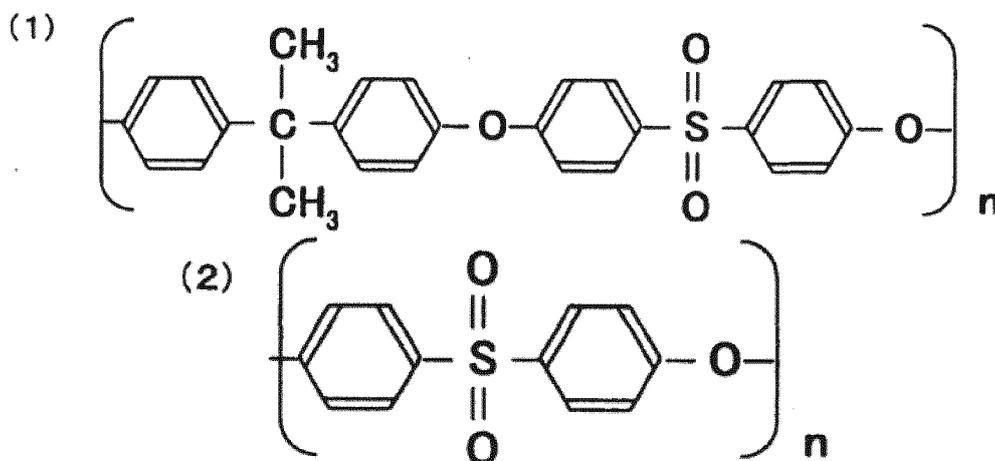
En la presente invención, el sustrato se compone de un material polimérico que es una polisulfona o copolímeros de

la misma.

Los ejemplos de la forma del sustrato incluyen una fibra, una película, una resina y una membrana de separación. La forma del sustrato no se limita a las anteriores.

5 Cuando se usa un sustrato como sustrato médico, un sustrato está compuesto preferentemente de, por ejemplo, cloruro de polivinilo; polímeros de celulosa; poliestireno; polimetacrilato de metilo; policarbonato; polímeros de polisulfona como polisulfonas y polietersulfonas; poliuretanos; poliacrilonitrilo; y fluoruro de polivinilideno. En la presente invención, los polímeros de polisulfona se seleccionan porque los polímeros de polisulfona se forman fácilmente y las membranas de separación compuestas de polímeros de polisulfona tienen un rendimiento excelente en términos de permeación de una sustancia.

10 Los polímeros de polisulfona incluyen anillos aromáticos, un grupo sulfonilo y un grupo éter en la cadena principal. Por ejemplo, se usan preferentemente polisulfonas representadas mediante la siguiente fórmula química (1) y/o (2). El símbolo n en las fórmulas es preferentemente de 50 a 80.



20 Ejemplos de las polisulfonas incluyen Udel (marca comercial registrada) polisulfona P-1700, P-3500 (de Teijin Amoco Engineering Plastics Limited); Ultrason (marca comercial registrada) S3010 y S6010 (de BASF); Victrex (marca comercial registrada) (de Sumitomo Chemical Co., Ltd.); Radel (marca comercial registrada) A (de Teijin Amoco Engineering Plastics Limited); y Ultrason (marca comercial registrada) E (de BASF). Aunque las polisulfonas usadas en la presente invención incluyen preferentemente solo la unidad de repetición representada mediante la fórmula (1) y/o (2) anterior, las polisulfonas pueden copolimerizarse con otros monómeros siempre que la ventaja de la presente invención no se vea afectada. La cantidad de los otros monómeros de copolimerización es preferentemente del 10 por ciento en peso o menos.

30 Cuando se usa el sustrato como sustrato médico para adsorber y eliminar una citocina como la IL-6, el sustrato está compuesto preferentemente de un polímero hidrófobo porque dicho polímero tiene un alto rendimiento de adsorción. Debido a su alto rendimiento de adsorción, se prefiere particularmente el polimetacrilato de metilo.

35 En la presente invención, un polímero hidrófilo se refiere a un polímero que incluye un grupo funcional hidrófilo en la cadena principal o la cadena lateral del polímero. Los polímeros hidrófilos que tienen solubilidad en agua a 25 °C de, preferentemente, al menos 0,001 por ciento en peso, más preferentemente, al menos 0,01 por ciento en peso, y lo más preferentemente, al menos 0,1 por ciento en peso, se aplican fácilmente a la presente tecnología. Ejemplos de un polímero hidrófilo incluyen polivinilpirrolidona, polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, polietilenimina, polialilaminas, polivinilamina, poli(acetato de vinilo), poli(ácido acrílico), poli(acrilamida) y copolímeros y polímeros de injerto de estos y otros monómeros. Los polímeros hidrófilos no iónicos, como los polialquilenglicoles y la polivinilpirrolidona, proporcionan un efecto inhibitor de la adsorción no específica.

40 En la presente invención, se selecciona la polivinilpirrolidona porque proporciona un alto efecto inhibitor de la adsorción.

45 El método para medir la cantidad de polímero hidrófilo inmovilizado sobre la superficie del sustrato es diferente dependiendo de los tipos de sustrato y polímero hidrófilo y el método se selecciona de manera adecuada. Preferentemente, la cantidad del polímero hidrófilo unido al sustrato modificado se mide directamente. Sin embargo, también se pueden usar métodos más simples. Por ejemplo, la concentración del polímero hidrófilo en una solución acuosa antes de irradiar con radiación puede compararse con la de la solución acuosa después de irradiar con radiación. Por lo tanto, se calcula la cantidad de disminución en el polímero hidrófilo en la solución acuosa. Esta cantidad puede definirse como la cantidad del polímero hidrófilo inmovilizado. En otro método simple, el ángulo de

contacto de la superficie se puede medir para estimar la cantidad del polímero hidrófilo inmovilizado.

El peso molecular del polímero hidrófilo es preferentemente al menos 100, más preferentemente, al menos 500, y lo más preferentemente al menos 1.000. El peso molecular del polímero hidrófilo es preferentemente 50.000 o menos.

5 Ejemplos de la radiación usada incluyen rayos α , rayos β , rayos γ , rayos X, rayos ultravioleta y haces de electrones. Los dispositivos médicos, como un riñón artificial, requieren esterilización. En términos de baja toxicidad residual y conveniencia, recientemente, a menudo se usa la radioesterilización con rayos γ o un haz de electrones. En otras palabras, cuando el método de la presente invención se usa en sustratos médicos, la esterilización y la modificación de un sustrato se pueden lograr preferentemente al mismo tiempo. En particular, el método de la presente invención se aplica preferentemente a un riñón artificial. En el riñón artificial, se usa principalmente un tipo húmedo en el que la membrana de separación está en un estado que contiene agua. En consecuencia, el método de la presente invención se puede usar de manera práctica sustituyendo solo el agua con una solución acuosa que contiene una solución de polímero hidrófilo.

15 Cuando la esterilización y modificación de un sustrato se realizan al mismo tiempo, el sustrato se irradia con radiación con una dosis absorbida de al menos 20 kGy. Esto se debe a que una dosis absorbida de al menos 20 kGy es efectiva para esterilizar, por ejemplo, un módulo para la purificación de la sangre con rayos γ . Sin embargo, cuando la dosis absorbida es de 20 kGy o más, el polímero hidrófilo es sometido a reticulación tridimensional o degradado, disminuyendo así la compatibilidad hematológica. Por lo tanto, en la presente invención, se añade un antioxidante. Específicamente, el sustrato se irradia con radiación mientras el sustrato se pone en contacto con una solución acuosa que contiene un polímero hidrófilo y un antioxidante. La adición del antioxidante proporciona las siguientes características: Se puede evitar la reticulación o degradación excesiva del polímero hidrófilo, mientras que el polímero hidrófilo está inmovilizado, además, la esterilización se puede realizar al mismo tiempo.

25 El antioxidante de acuerdo con la presente invención se refiere a moléculas que proporcionan fácilmente otras moléculas con electrones. Cuando un polímero hidrófilo como la polivinilpirrolidona se somete a una reacción radical con radiación, el antioxidante inhibe la reacción. Ejemplos de un antioxidante incluyen vitaminas solubles en agua como la vitamina C; polifenoles; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etilenglicol y glicerina; sacáridos tales como glucosa, galactosa, manosa y trehalosa; sales inorgánicas tales como hidrosulfito de sodio, piro-sulfito de sodio y ditionato de sodio; ácido úrico; cisteína; glutatión; y oxígeno. Estos antioxidantes se pueden usar solos o en combinación de dos o más. Cuando el método de la presente invención se usa en dispositivos médicos, la seguridad debe ser considerada. Por lo tanto, los antioxidantes que tienen baja toxicidad se usan en dicho caso. En la presente invención, se usan alcoholes, sacáridos y sales inorgánicas.

30 La concentración de antioxidante en una solución acuosa es diferente dependiendo, por ejemplo, del tipo de antioxidante y la dosis de exposición de la radiación. Una concentración excesivamente baja de antioxidante causa la reticulación tridimensional o la degradación del polímero hidrófilo para disminuir la compatibilidad hematológica. Por otro lado, la adición de una cantidad excesiva de antioxidante disminuye la eficiencia de inmovilización sobre el sustrato. Por lo tanto, no se logra suficiente compatibilidad hematológica.

Un método para producir un sustrato modificado de la presente invención se describirá ahora en detalle con referencia a un ejemplo que usa un antioxidante.

45 En un método para modificar el sustrato, el sustrato se irradia con radiación mientras el sustrato se pone en contacto con una solución acuosa que contiene un polímero hidrófilo y un antioxidante. Por ejemplo, cuando el sustrato es una película, preferentemente, el sustrato se irradia con radiación mientras que el sustrato se sumerge en una solución acuosa que contiene un polímero hidrófilo y un antioxidante. Cuando el sustrato es un sustrato hueco como una membrana de fibra hueca y se debe proporcionar hidrofiliencia en la superficie interna de la parte hueca, la solución acuosa se llena dentro de la parte hueca y luego el sustrato se irradia preferentemente con radiación. Además, cuando el sustrato se dispone en un módulo, la solución acuosa se llena en el módulo y luego todo el módulo se irradia preferentemente con radiación. Por ejemplo, en un riñón artificial, las membranas de separación se disponen en una caja de módulo. En dicho caso, una solución acuosa que contiene un polímero hidrófilo y un antioxidante se llena en el módulo y luego todo el módulo se puede irradiar con radiación. Como alternativa, solo las membranas de separación pueden irradiarse con radiación, mientras que las membranas de separación se sumergen en la solución acuosa que contiene el polímero hidrófilo y el antioxidante. Posteriormente, las membranas de separación se pueden colocar en el módulo. Dado que la modificación y la esterilización se pueden realizar al mismo tiempo, más preferentemente, la solución acuosa que contiene el polímero hidrófilo y el antioxidante se llena en el módulo y luego todo el módulo se irradia con radiación.

60 Preferentemente, el sustrato puede irradiarse con radiación mientras el sustrato está en un estado húmedo con una solución acuosa que contiene un polímero hidrófilo y un antioxidante. En el presente documento, el estado húmedo se refiere a un estado en el que la solución acuosa usada para sumergir el sustrato se elimina pero el sustrato no se seca. Aunque el contenido de agua no está particularmente limitado, el sustrato contiene preferentemente al menos un porcentaje en peso de agua en relación con el sustrato seco. En otras palabras, el sustrato se sumerge en la solución acuosa y luego se elimina de la solución acuosa. Posteriormente, el sustrato puede ser irradiado con

radiación. Como alternativa, la solución acuosa se llena en el módulo que incluye el sustrato y la mayor parte de la solución acuosa se descarga luego del módulo con, por ejemplo, un chorro de gas nitrógeno. Posteriormente, el módulo puede ser irradiado con radiación.

5 En otro método, el sustrato se sumerge en una solución acuosa de un polímero hidrófilo por adelantado, de manera que la superficie del sustrato se recubre con el polímero hidrófilo. Posteriormente, el sustrato puede irradiarse con rayos y mientras el sustrato se sumerge en una solución que contiene un antioxidante. Este método también puede hacer que la superficie del sustrato sea hidrófila de manera eficiente.

10 El área en la que se proporciona el polímero hidrófilo puede controlarse de diversas maneras de acuerdo con el tipo de sustrato y el método de modificación. Por ejemplo, en un sustrato usado como membrana de fibra hueca, se introduce una solución acuosa que contiene un polímero hidrófilo en el interior de la membrana de fibra hueca y la membrana de fibra hueca luego se irradia con radiación. En dicho caso, el polímero hidrófilo puede inmovilizarse en la superficie interna de la membrana de fibra hueca. Por ejemplo, este método se aplica preferentemente a un riñón artificial en el que se usa el sustrato de manera que la sangre fluye solo en la superficie interna del mismo. Además de la superficie interna, cuando la hidrofiliación debe realizarse en la superficie externa de la membrana de fibra hueca, la solución acuosa que contiene el polímero hidrófilo se pone en contacto con la superficie externa de la membrana de fibra hueca. Por ejemplo, cuando las membranas de fibra hueca se disponen en una caja de módulo, la solución acuosa que contiene el polímero hidrófilo se llena en el aclaramiento formado entre las membranas de fibra hueca y la caja de módulo.

25 En un sustrato usado como membrana de separación, se llena una solución acuosa que contiene un polímero hidrófilo mientras la solución se filtra a través de la membrana. Dado que el polímero hidrófilo se concentra en la superficie de la membrana, este método es eficaz para hacer que la superficie sea más hidrófila. En dicho caso, cuando un polímero que no penetra fácilmente a través de la membrana, por ejemplo, un polímero hidrófilo de alto peso molecular, se usa como polímero hidrófilo, el polímero hidrófilo se concentra aún más en la superficie de la membrana para proporcionar una mayor efecto.

30 A diferencia, cuando se usa un polímero hidrófilo de bajo peso molecular, el tratamiento de hidrofiliación se puede realizar en el interior de la membrana. Por ejemplo, en una membrana usada para separar sustancias biogénicas y recuperar una parte de las sustancias mediante filtración o diálisis, es decir, una membrana de separación de sustancias biogénicas, incluso cuando solo la superficie de la membrana se somete a hidrofiliación, la adsorción de las sustancias biogénicas en el interior de la membrana no puede ser suprimida. En consecuencia, en una realización de la membrana de separación de sustancias biogénicas, el tratamiento de hidrofiliación se realiza preferentemente en el interior de la membrana.

40 En la presente invención, una pluralidad de sustratos se irradia con radiación al mismo tiempo, mientras que un sistema que incluye la pluralidad de los sustratos se pone en contacto con una solución acuosa que contiene un polímero hidrófilo y un antioxidante. Por lo tanto, una pluralidad de sustratos se puede modificar a la vez. En particular, cuando la pluralidad de sustratos se compone de diferentes materiales, este método proporciona un efecto significativo. En un método conocido para la modificación, es difícil modificar una pluralidad de sustratos compuestos de diferentes materiales al mismo tiempo porque las condiciones para modificar cada sustrato dependen significativamente de los tipos de los sustratos.

45 En el presente documento, el sistema que incluye una pluralidad de sustratos se refiere, por ejemplo, a un sistema de membranas de separación que incluye elementos de puerto, membranas de separación y un circuito. Por ejemplo, los módulos para la purificación de la sangre, como un riñón artificial y una columna de adsorción para exotoxinas, incluyen una pluralidad de sustratos, como un catéter, un circuito de sangre, una cámara, un elemento de puerto de entrada y un elemento de puerto de salida de un módulo, y membranas de separación, estando los sustratos compuestos de diferentes materiales. En la presente invención, todos o una parte de los sustratos pueden modificarse al mismo tiempo. Preferentemente, se modifica al menos una parte de los elementos de puerto, las membranas de separación y el circuito. Por ejemplo, en un sistema de riñón artificial, un elemento de puerto de entrada de un módulo, un elemento de puerto de salida del módulo, y un circuito de sangre están conectados a un módulo de membrana de fibra hueca. Luego se introduce una solución acuosa de un polímero hidrófilo desde el

50 circuito de sangre para llenar todo el sistema con la solución. Posteriormente, todo el sistema se irradia con radiación en este estado.

60 Se conocen diversos métodos para producir un módulo para la purificación de la sangre dependiendo de la aplicación. Los métodos se dividen ampliamente en las etapas de producir membranas de separación para la purificación de la sangre y las etapas de colocar las membranas de separación en el módulo.

Ahora se describirá un ejemplo de un método para producir un módulo de membrana de fibra hueca usado en un riñón artificial. Un método para producir una membrana de fibra hueca colocada en el riñón artificial incluye el siguiente método. Se prepara una solución madre disolviendo una polisulfona y polivinilpirrolidona en un buen disolvente o un disolvente mixto que contiene un buen disolvente. La concentración del polímero es preferentemente de 10 a 30 por ciento en peso, más preferentemente, de 15 a 25 por ciento en peso. La relación en peso de la

polisulfona a la polivinilpirrolidona es preferentemente de 20:1 a 1:5, más preferentemente, 5:1 a 1:1. N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dimetilformamida y N-metilpirrolidona, y dioxano se usan preferentemente como buen disolvente. La solución madre se descarga desde un tubo exterior de una hilera doble anular para pasar por una etapa seca. Posteriormente, la solución madre se lleva a un baño de coagulación. Un líquido de inyección o un gas para formar una parte hueca se descarga desde un tubo interno de la hilera de doble anular. En este proceso, la humedad en la etapa seca afecta las características de la membrana. Por lo tanto, se puede suministrar humedad desde la superficie exterior de la membrana mientras la solución madre pasa por la etapa seca con el fin de acelerar el comportamiento de separación de fase en las proximidades de la superficie exterior. Como resultado, el diámetro de la abertura aumenta. Por lo tanto, la resistencia a la permeación y la resistencia a la difusión cuando se usan para diálisis pueden disminuir. Sin embargo, cuando la humedad relativa es excesivamente alta, la coagulación de la solución madre en la superficie exterior se vuelve dominante. Como resultado, el diámetro de la abertura disminuye. En consecuencia, la resistencia a la permeación y la resistencia a la difusión cuando se usan para diálisis aumentan. Por lo tanto, la humedad relativa es preferentemente del 60 % al 90 %. En términos de la idoneidad del proceso, la composición del líquido de inyección incluye preferentemente el disolvente usado para preparar la solución madre como un componente básico. Con respecto a la concentración del líquido de inyección, por ejemplo, cuando se usa dimetilacetamida, se usa una solución acuosa que tiene una concentración de preferentemente 45 a 80 por ciento en peso, más preferentemente, 60 a 75 por ciento en peso.

Aunque un método para colocar membranas de fibra hueca en un módulo no está particularmente limitado, un ejemplo del método es el siguiente. En primer lugar, las membranas de fibra hueca se cortan para tener una longitud deseada. Un número requerido de las membranas de fibra hueca se agrupan para colocarlas en una caja cilíndrica. Posteriormente, ambos extremos se cierran con tapones temporales. Se añade un agente de encapsulación en ambos extremos de las membranas de fibra hueca. Preferentemente, el agente de encapsulación se añade mientras el módulo gira con una centrífuga porque el agente de encapsulación se puede llenar uniformemente. Después de que el agente de encapsulación se solidifique, ambos extremos se cortan de manera que ambos extremos de las membranas de fibra hueca se abren, produciendo así un módulo de membrana de fibra hueca.

La Figura 1 muestra un ejemplo de la estructura básica de un sistema de riñón artificial usando un módulo de membrana de fibra hueca producido por el método anterior. Un haz de membranas de fibra hueca 5 se inserta en una caja cilíndrica de plástico 7. Una resina 10 sella ambos extremos de las fibras huecas. La caja 7 incluye una entrada 8 y una salida 9 para el dializado. Por ejemplo, el dializado, la solución salina fisiológica o el agua filtrada fluyen en el exterior de las membranas de fibra hueca 5. Un elemento de puerto de entrada 1 y un elemento de puerto de salida 2 están dispuestos en los extremos de la caja 7. La sangre 6 se introduce desde una entrada de sangre 3 dispuesta en el elemento de puerto de entrada 1, y se introduce en el interior de las membranas de fibra hueca 5 mediante el elemento de puerto 1 que tiene una forma de embudo. La sangre 6 filtrada con las membranas de fibra hueca 5 se recoge mediante el elemento de puerto de salida 2 para descargar desde una salida de sangre 4. La entrada de sangre 3 y la salida de sangre 4 están conectadas a un circuito de sangre 11.

La presente invención se describirá ahora con referencia a los ejemplos. Los Ejemplos 4 a 15 se proporcionan solo a título informativo; no ilustran un sustrato modificado de acuerdo con la reivindicación 1.

1. Métodos para preparar sustratos

(Preparación de la película de polisulfona 1)

Se añadió Polisulfona (Udel (marca comercial registrada) P-3500 de Teijin Amoco Engineering Plastics Limited) (10 partes en peso) a N,N'-dimetilacetamida (80 partes en peso) y se dejó disolver a temperatura ambiente. Por lo tanto, se preparó una solución madre de membrana. Una placa de vidrio se calentó con una placa calefactora de manera que la temperatura de la superficie de la placa de vidrio era de 100 °C. La solución madre de membrana se vertió de manera que el espesor fuera de 203 µm. La temperatura de la superficie se midió con un termómetro de tipo contacto. Después del moldeo, se dejó reposar la membrana durante 5 minutos sobre la placa calefactora para evaporar el disolvente. Posteriormente, toda la placa de vidrio se sumergió en un baño de agua para preparar una película de polisulfona 1. El objetivo de la inmersión en el baño de agua es permitir que la película de polisulfona se desprenda fácilmente de la placa de vidrio.

(Preparación del módulo de membrana de fibra hueca 1)

Polisulfona (Udel (marca comercial registrada) P-3500 de Teijin Amoco Engineering Plastics Limited). (18 partes en peso) y polivinilpirrolidona (K30 de BASF) (9 partes en peso) se añadieron a un disolvente mixto que contenía N,N'-dimetilacetamida (72 partes en peso) y agua (1 parte en peso). La mezcla se calentó a 90 °C durante 14 horas para disolver los polímeros. Por lo tanto, se preparó una solución madre de membrana. La solución madre de membrana se descargó desde un tubo exterior de una hilera de doble cilindro de tipo orificio que tiene un diámetro exterior de 0,3 mm y un diámetro interior de 0,2 mm. Un líquido interno que contiene N,N'-dimetilacetamida (58 partes en peso) y agua (42 partes en peso) se descargó desde un tubo interno. La solución madre de membrana descargada se pasó por una etapa seca que tiene una longitud de 350 mm y luego se introdujo en un baño de coagulación con agua al 100 %. Por lo tanto, se preparó una fibra hueca.

Las 10.000 fibras huecas resultantes se insertaron en una caja de plástico cilíndrica como se muestra en la Figura 1, que incluye una entrada y una salida para el dializado. Ambos extremos de las membranas se sellaron con una resina para preparar un módulo de membrana de fibra hueca 1 para un riñón artificial que tiene un área de membrana efectiva de 1,6 m².

(Preparación del módulo de membrana de fibra hueca 2)

Se añadió poli(metacrilato de metilo isotáctico) (5 partes en peso) y poli(metacrilato de metilo sindiotáctico) (20 partes en peso) a dimetilsulfóxido (75 partes en peso). La mezcla se calentó para disolver los polímeros. Por lo tanto, se preparó una solución madre de membrana. La solución de madre de membrana se descargó desde un tubo exterior de una hilera de doble cilindro de tipo orificio. La solución madre de membrana descargada se pasó a través de aire por 200 mm y luego se introdujo en un baño de coagulación con agua al 100 %. Por lo tanto, se preparó una fibra hueca. En este proceso, se descargó nitrógeno seco desde un tubo interno como gas de inyección interno. La fibra hueca resultante tenía un diámetro interior de 0,2 mm y un espesor de 0,03 mm. Un módulo de membrana de fibra hueca 2 que tiene un área de membrana efectiva de 1,6 m² se preparó usando las 10.000 fibras huecas resultantes, como en el módulo de membrana de fibra hueca 1.

2. Método de medición

(1) Medición de la proporción de polímero hidrófilo soluble

Se secó una muestra de medición y se midió el peso seco. Posteriormente, la muestra se disolvió en un disolvente que puede disolver tanto el sustrato como el polímero hidrófilo. Un disolvente que disuelve el polímero hidrófilo pero no disuelve el sustrato se añadió a la solución resultante. Como resultado de esta operación, el sustrato y el polímero hidrófilo inmovilizado sobre el sustrato se precipitaron, mientras que un polímero hidrófilo soluble permaneció disuelto. La cantidad de polímero hidrófilo en el sobrenadante se determinó cuantitativamente mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Por lo tanto, se podría calcular el peso de polímero hidrófilo soluble por unidad de peso de la muestra de medición. Por otro lado, el análisis elemental de la muestra de medición proporcionó el peso del polímero hidrófilo total por unidad de peso de la muestra de medición. La proporción de polímero hidrófilo soluble se calculó dividiendo el peso de polímero hidrófilo soluble por unidad de peso de la muestra de medición por el peso de polímero hidrófilo total por unidad de peso de la muestra de medición.

Cuando se usó polivinilpirrolidona como polímero hidrófilo y se usó Udel (marca comercial registrada) P-3500 como sustrato, la proporción de polímero hidrófilo soluble se midió de la siguiente manera. Una muestra de medición seca se disolvió en N-metil-2-pirrolidona de manera que la concentración de la solución fue de 2,5 por ciento en peso. Se añadió agua (1,7 veces en volumen) gota a gota a la solución mientras se agitaba la solución, precipitando así el polímero de sustrato. En este proceso, el agua no se debe añadir de una vez porque la polisulfona se precipita mientras que la polisulfona se envuelve con polivinilpirrolidona soluble. Se debe prestar atención porque una medición precisa puede ser imposible en dicho caso. La polivinilpirrolidona soluble se incluyó en la solución con las partículas finas dispersadas de polisulfona. La solución se filtró con un filtro no acuoso (de Tosoh Corporation, diámetro 2,5 µm) para HPLC para eliminar las partículas finas de polisulfona en la solución, posteriormente, la polivinilpirrolidona en el filtrado se determinó cuantitativamente mediante HPLC en las siguientes condiciones.

Aparato: Aguas, GPC-244

Columna: TSK-gel GMPWXL, 2 columnas

Disolvente: a base de agua, cloruro de amonio 0,1 M, amoníaco 0,1 N, pH 9,5

Caudal: 1,0 ml/min.

Temperatura: 23 °C

El peso de polivinilpirrolidona soluble por unidad de peso de la muestra de medición se calculó a partir de la cantidad de polivinilpirrolidona en el filtrado. Este peso se dividió por el peso de polivinilpirrolidona total por unidad de peso de la medición, muestra, que se determinó mediante análisis elemental. Por lo tanto, se determinó la proporción de polivinilpirrolidona soluble.

(2) Ensayo de disolución de polímero hidrófilo

Se eliminó una solución acuosa de un polímero hidrófilo en el que se sumergió una muestra de medición. Posteriormente, la muestra de medición se sumergió en agua a 37 °C durante 4 horas. El volumen de agua fue 0,25 ml/cm² en relación con el área de la superficie del sustrato modificado. Por lo tanto, la cantidad de polímero hidrófilo disuelto se determinó cuantitativamente.

Cuando se usó el módulo de membrana de fibra hueca 1 como muestra de medición, la cantidad de solución se midió de la siguiente manera. El lado de la sangre del módulo de membrana de fibra hueca 1 se lavó con 700 ml de agua ultrapura a temperatura ambiente, y el lado de dializado del mismo se lavó con 2.500 ml de agua ultrapura a temperatura ambiente. El lado de la sangre se lavó de nuevo con 300 ml de agua ultrapura a temperatura ambiente.

para lavar los polímeros hidrófilos originalmente incluidos en el fluido de llenado. Posteriormente, el lado de la sangre se perfundió con 4.000 ml de agua ultrapura calentada a 37 °C durante 4 horas a un caudal de 200 ml/min. Posteriormente, el perfundido se concentró 200 veces para medir mediante cromatografía de permeación en gel (CPG). La cantidad total de polímero hidrófilo disuelto en el perfundido se calculó a partir del valor analítico. Cuando el polímero hidrófilo era polivinilpirrolidona, las condiciones de medición para CPG fueron las siguientes. Se usó una columna GMPWXL, el caudal fue de 0,5 ml/min, se usó un disolvente mixto de metanol que contenía nitrato de litio 0,1 N: agua = 1:1 (relación de volumen) y la temperatura de la columna fue de 40 °C. Se usó Polivinilpirrolidona K90 (de BASF) para una curva de calibración de la concentración de polivinilpirrolidona.

10 (3) Medición del valor de aumento máximo del valor de absorción ultravioleta

Se midió un valor de absorción ultravioleta de una solución acuosa de un polímero hidrófilo que estaba en contacto con una muestra de medición antes y después de la irradiación con radiación. El valor de absorción ultravioleta se midió en un intervalo de longitud de onda de 260 a 300 nm. Se preparó una solución acuosa (aproximadamente 3 ml) para medir en una celda de cuarzo que tiene una longitud de trayectoria óptica de 1 cm. El valor de absorción ultravioleta se midió con un espectrofotómetro U-2000 (de Hitachi, Ltd.) a temperatura ambiente. El valor de aumento del valor de absorción ultravioleta se calculó restando el valor de absorción ultravioleta medido antes de irradiar con radiación del valor de absorción ultravioleta medido después de irradiar con radiación. El valor de aumento máximo en el intervalo de longitud de onda de 260 a 300 nm se definió como el valor de aumento máximo del valor de absorción ultravioleta.

Cuando se usó un módulo de membrana de fibra hueca como muestra de medición y se llenó una solución acuosa de un polímero hidrófilo en el lado de la sangre, después de la irradiación con radiación, solo se tomaron muestras de la solución acuosa que goteaba por caída libre. Sin embargo, cuando la solución acuosa del polímero hidrófilo se llenó en el lado de la sangre, la solución se descargó luego, por ejemplo, mediante soplado, y el sustrato se irradió con radiación en estado húmedo, la solución acuosa podría no gotear por caída libre. En dicho caso, el agua se llena nuevamente en el módulo y el módulo se deja reposar a temperatura ambiente durante al menos una hora. Posteriormente, se pueden tomar muestras del agua del lado de la sangre que gotea por caída libre.

Cuando un sustrato distinto de un módulo de membrana de fibra hueca se irradia con radiación en estado húmedo, el sustrato se sumerge en agua de 0,1 ml/cm² a temperatura ambiente durante una hora. Posteriormente, la medición se realiza usando el agua y el valor medido se multiplica por 20. Se usa el valor resultante. En el módulo de membrana de fibra hueca anterior, el volumen de fluido de llenado en el lado de la sangre en relación con el área de la superficie interna, es decir, la relación del baño, es de 0,005 ml/cm². El cálculo anterior indica que la relación del baño se convierte para corresponder con el valor anterior. Si el sustrato no puede sumergirse en el volumen de agua de 0,1 ml/cm², el agua puede ser añadida adecuadamente para realizar la medición. Posteriormente, la relación del baño se convierte para corresponder con 0,005 ml/cm².

40 (4) Medición de la proporción de polímero hidrófilo superficial

La proporción del polímero hidrófilo en la superficie se midió mediante espectrometría fotoelectrónica de rayos X (ESCA). Se usó un aparato de medición ESCALAB220iXL y se preparó una muestra en el aparato. En la medición, el ángulo de un detector con respecto al ángulo de incidencia de los rayos X fue de 90 grados. En una muestra de película, se midió la superficie de la película sobre el vidrio usado para el moldeo. En una muestra de membrana de fibra hueca, la membrana de fibra hueca se cortó con una cuchilla de un solo filo para formar una forma semicilíndrica y se midió la superficie interna de la membrana de fibra hueca. La muestra de medición se enjuagó con agua ultrapura y luego se secó a temperatura ambiente y a 66,7 Pa (0,5 torr) durante 10 horas. Posteriormente, se usó la muestra para la medición.

50 Cuando se usó polivinilpirrolidona como polímero hidrófilo y se usó Udel (marca comercial registrada) P-3500 como sustrato, la proporción de polivinilpirrolidona en la superficie se calculó de la siguiente manera. La cantidad de nitrógeno (a) en la superficie y la cantidad de azufre (b) en la superficie se calcularon a partir de la intensidad integrada de los espectros C1s, N1s y S2p, que se obtuvieron por ESCA, usando un coeficiente de sensibilidad relativa proporcionado por el aparato. La proporción de polivinilpirrolidona superficial se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Proporción de polivinilpirrolidona superficial (porcentaje en peso)} = ax100/(ax111+bx442)$$

60 (5) Medición de la densidad de inmovilización del polietilenglicol

Una fibra hueca después de irradiar con radiación se sumergió en agua destilada a 37 °C durante una hora. El volumen del agua destilada fue de 1 l por 1 m² del área de la superficie del sustrato. La fibra hueca se lavó mientras se cambiaba el agua destilada hasta que la cantidad de polietilenglicol disuelto en el agua destilada fue de 1 mg o menos. Por lo tanto, se eliminó el polietilenglicol que no está inmovilizado sobre el sustrato. El sustrato lavado se secó a 50 °C y a 66,7 Pa (0,5 torr) durante 10 horas. En un tubo de ensayo, se prepararon de 10 a 100 mg del sustrato seco. Se añadió una solución mixta (2 ml) que contenía anhídrido acético y ácido para-toluensulfónico al

5 sustrato para acetilar la mezcla a 120 °C durante aproximadamente una hora. Después de enfriar, la pared se lavó con 2 ml de agua purificada. Posteriormente, se añadió hidrogenocarbonato de sodio al 20 % a la mezcla para neutralizar. La solución neutralizada se extrajo con triclorometano (5 ml). El extracto se analizó mediante cromatografía de gases (abreviada en lo sucesivo como CG). Las condiciones analíticas para la CG fueron las siguientes. La cantidad de polietilenglicol inmovilizado sobre el sustrato se determinó usando una curva de calibración preparada de antemano.

(Condiciones analíticas para CG)

10 Aparato: Shimadzu GC-9A
 Columna: Supelcowax-10, 60 m x 0,75 mm de DI.
 Gas portador: Helio
 Detector: detector de ionización de llama (FID) (entrada de H₂: 0,7 kg/cm², entrada de aire: 0,6 kg/cm²,
 Temperatura: 200 °C)
 15 Temperatura de la columna: 80 °C, manteniéndose durante 5 min.-(20 min.)-200 °C, manteniéndose durante 5 min.
 Temperatura del inyector: 200 °C

(6) Medición del ángulo de contacto

20 El ángulo de contacto se midió con un medidor de ángulo de contacto CA-D de Kyowa Interface Science Co., Ltd. La medición se realizó en una habitación donde la temperatura ambiente se controló a 25 °C.

(7) Método de la prueba de adherencia de plaquetas de sangre de conejo en una película

25 Se dispuso una película para medir en el fondo de un tubo cilíndrico de poliestireno que tiene un diámetro de 18 mm. El tubo cilíndrico se llenó con solución salina fisiológica. Si se eliminan contaminaciones, defectos, líneas de pliegue o similares sobre la superficie de la película, se adhieren plaquetas de la sangre en dichas áreas. Se debe prestar atención porque una evaluación precisa puede ser imposible en dicho caso. Una muestra de sangre que contenía
 30 una solución acuosa de citrato trisódico dihidratado al 3,2 % y sangre fresca de conejo en una relación de volumen de 1:9 se sometió a separación centrífuga a 1.000 rpm durante 10 minutos para recuperar el sobrenadante (denominado plasma sanguíneo 1). Después de que se recuperó el sobrenadante, la sangre resultante se sometió a separación centrífuga nuevamente a 3.000 rpm durante 10 minutos para recuperar el sobrenadante (denominado plasma sanguíneo 2). El plasma sanguíneo 1 se diluyó añadiendo el plasma sanguíneo 2 (la concentración de
 35 plaquetas en el plasma sanguíneo 2 era más baja que la de en el plasma sanguíneo 1) para preparar un plasma rico en plaquetas (denominado en lo sucesivo PRP) que tenía 20x10⁹/ml de plaquetas sanguíneas. La solución salina fisiológica preparada en el tubo cilíndrico se eliminó y luego se añadieron 1,0 ml de PRP en el tubo cilíndrico. El tubo cilíndrico se agitó a 37 °C durante una hora. Posteriormente, la película de medición se lavó tres veces con solución salina fisiológica. El componente sanguíneo se fijó con una solución acuosa de glutaraldehído al 3 %. La película se
 40 lavó con agua destilada y luego se secó a presión reducida durante al menos 5 horas.

La película se adhirió sobre un soporte de muestra para un microscopio electrónico de barrido con una cinta adhesiva de doble cara. Se depositó una película delgada compuesta de Pt-Pd sobre la superficie de la película mediante pulverización catódica para preparar una muestra. La superficie de la muestra se observó con un
 45 microscopio electrónico de barrido (S800 de Hitachi, Ltd.). Dado que la sangre retenida fácilmente en las partes de la película que están en contacto con el tubo cilíndrico, la parte central de la película se observó principalmente a una relación de aumento de 3.000 para contar el número de plaquetas de sangre adheridas encontradas por campo de visión (1,12x10³ μm²). Se calculó el número medio de plaquetas de sangre adheridas en 10 campos de visión diferentes en las proximidades del centro de la película. El número de plaquetas de sangre adheridas
 50 (número/1,0x10³ μm²) se calculó dividiendo el número medio anterior de plaquetas de sangre adheridas por 1,12.

(8) Método de la prueba de adherencia de plaquetas de sangre humana en una película

Una película para medir se fijó en una placa circular de poliestireno que tenía un diámetro de 18 mm con una cinta adhesiva de doble cara. Si se eliminan contaminaciones, defectos, líneas de pliegue o similares sobre la superficie de la película, se adhieren plaquetas de la sangre en dichas áreas. Se debe prestar atención porque una evaluación precisa puede ser imposible en dicho caso. La placa circular se colocó en un tubo Falcon (marca comercial registrada) (18 mm de diámetro, n. ° 2051), que se cortó en forma tubular, de manera que la superficie que tiene la
 60 película estaba dispuesta en el interior del cilindro. El aclaramiento se llenó con Parafilm. El interior de este tubo cilíndrico se lavó con solución salina fisiológica y luego se llenó con solución salina fisiológica. La sangre venosa humana se recolectó y luego se añadió heparina a la sangre inmediatamente para tener una concentración de 50 U/ml. Se eliminó la solución salina fisiológica en el tubo cilíndrico. Posteriormente, se llenó 1,0 ml de sangre en el tubo cilíndrico dentro de los 10 minutos posteriores a la recolección. El tubo cilíndrico se agitó a 37 °C durante una hora. Posteriormente, la película de medición se lavó con 10 ml de solución salina fisiológica. El componente
 65 sanguíneo se fijó con solución salina fisiológica que contenía glutaraldehído al 2,5 %. La película se lavó con 20 ml de agua destilada. La película lavada se secó luego a temperatura ambiente a presión reducida de 66,7 Pa (0,5 torr)

durante 10 horas. Luego se depositó una película delgada compuesta de Pt-Pd sobre la superficie de la película mediante pulverización catódica para preparar una muestra. La superficie de la muestra se observó con un microscopio electrónico de barrido de emisión de campo (S800 de Hitachi, Ltd.) a una relación de aumento de 1.500 para contar el número de plaquetas de sangre adheridas encontradas por campo de visión ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$). Se calculó el número medio de plaquetas de sangre adheridas en 10 campos de visión diferentes en las proximidades del centro de la película. El número medio de plaquetas de sangre adheridas se definió como el número de plaquetas de sangre adheridas (número/ $4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$).

(9) Método de la prueba de adherencia de plaquetas de sangre de conejo en una membrana de fibra hueca

Se agruparon treinta membranas de separación de fibras hueca. Ambos extremos de las membranas se fijaron en una caja de módulo de tubo de vidrio con un agente de encapsulación a base de epoxi, de manera que las partes huecas de las fibras huecas no se obstruyeron. Por lo tanto, se preparó un mini módulo que tenía un diámetro de aproximadamente 7 mm y una longitud de aproximadamente 10 cm. Se conectó una entrada de sangre del mini módulo a una salida de dializado del mismo con un tubo de silicona. Con el fin de lavar las fibras huecas y el interior del módulo, se dejó fluir 100 ml de agua destilada desde una salida de sangre a un caudal de 10 ml/min. Luego se llenó solución salina fisiológica, y se cerraron con tapones una entrada de dializado y la salida. Posteriormente, se suministró solución salina fisiológica desde la entrada de sangre a un caudal de 0,59 ml/min. durante dos horas para realizar la estimulación. Se preparó una muestra de sangre que contiene una solución acuosa de citrato trisódico dihidratado al 3,2 % y sangre fresca de conejo en una relación de volumen de 1:9. Se perfundieron siete mililitros de la muestra de sangre a un caudal de 0,59 ml/min. durante una hora. Posteriormente, las membranas se lavaron con solución salina fisiológica con una jeringa de 10 ml. Se llenó una solución acuosa de glutaraldehído al 3 % en el interior de las fibras huecas y en el lado del dializado. El módulo se dejó reposar al menos una noche para realizar la fijación del glutaraldehído. Posteriormente, el glutaraldehído se lavó con agua destilada. Se cortó una membrana de fibra hueca del mini módulo y se secó a presión reducida durante al menos 5 horas. La membrana de fibra hueca se adhirió sobre un soporte de muestra para un microscopio electrónico de barrido con una cinta adhesiva de doble cara. La membrana se cortó luego en la dirección longitudinal para exponer la superficie interna. Se depositó una película delgada compuesta de Pt-Pd sobre la muestra mediante pulverización catódica. La superficie interna de la muestra se observó con un microscopio electrónico de barrido (S800 de Hitachi, Ltd.) a una relación de aumento de 3.000 para contar el número de plaquetas de sangre adheridas encontradas por campo de visión ($1,12 \times 10^3 \mu\text{m}^2$). Se calculó el número medio de plaquetas de sangre adheridas en 10 campos de visión diferentes. El número de plaquetas de sangre adheridas (número/ $1,0 \times 10^3 \mu\text{m}^2$) se calculó dividiendo el número medio anterior de plaquetas de sangre adheridas por 1,12.

(10) Método de la prueba de adherencia de plaquetas de sangre humana en una membrana de fibra hueca

Una membrana de fibra hueca se fijó en una placa circular de poliestireno que tenía un diámetro de 18 mm con una cinta adhesiva de doble cara. La membrana de fibra hueca adherida se cortó con una cuchilla de un solo filo para formar una forma semicilíndrica, exponiendo así la superficie interna de la membrana de fibra hueca. Si se eliminan contaminaciones, defectos, líneas de pliegue o similares sobre la superficie de la fibra hueca, se adhieren plaquetas de la sangre en dichas áreas. Se debe prestar atención porque una evaluación precisa puede ser imposible en dicho caso. La placa circular se colocó en un tubo Falcon (marca comercial registrada) (18 mm de diámetro, n. ° 2051), que se cortó en forma tubular, de manera que la superficie que tiene la membrana de fibra hueca estaba dispuesta en el interior del cilindro. El aclaramiento se llenó con Parafilm. El interior de este tubo cilíndrico se lavó con solución salina fisiológica y luego se llenó con solución salina fisiológica. La sangre venosa humana se recolectó y luego se añadió heparina a la sangre inmediatamente para tener una concentración de 50 U/ml. Se eliminó la solución salina fisiológica en el tubo cilíndrico. Posteriormente, se llenó 1,0 ml de sangre en el tubo cilíndrico dentro de los 10 minutos posteriores a la recolección. El tubo cilíndrico se agitó a 37 °C durante una hora. Posteriormente, la membrana de fibra hueca se lavó con 10 ml de solución salina fisiológica. El componente sanguíneo se fijó con solución salina fisiológica que contenía glutaraldehído al 2,5 %. La membrana de fibra hueca se lavó con 20 ml de agua destilada. La membrana de fibra hueca lavada se secó luego a temperatura ambiente a presión reducida de 66,7 Pa (0,5 torr) durante 10 horas. La película se adhirió sobre un soporte de muestra para un microscopio electrónico de barrido con una cinta adhesiva de doble cara. Luego se depositó una película delgada compuesta de Pt-Pd sobre la superficie de la membrana de fibra hueca mediante pulverización catódica para preparar una muestra. La superficie interna de la membrana de fibra hueca se observó con un microscopio electrónico de barrido de emisión de campo (S800 de Hitachi, Ltd.) a una relación de aumento de 1.500 para contar el número de plaquetas de sangre adheridas encontradas por campo de visión ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$). Se calculó el número medio de plaquetas de sangre adheridas en 10 campos de visión diferentes en las proximidades del centro de la fibra hueca en la dirección longitudinal. El número medio de plaquetas de sangre adheridas se definió como el número de plaquetas de sangre adheridas (número/ $4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$). Esto se debió a que la sangre se conserva fácilmente en las porciones finales de la fibra hueca en la dirección longitudinal.

(11) Método de la prueba de adherencia de plaquetas de sangre humana en un circuito de sangre para riñón artificial

Se cortó finamente un circuito de sangre para un riñón artificial en pequeños trozos de aproximadamente 0,1 g. (Si se usó una parte de malla, el peso fue de aproximadamente 0,01 g). Se realizó una prueba de adherencia de

plaquetas de sangre humana usando los trozos pequeños como en el artículo anterior (9).

En las pruebas de adherencia de las plaquetas sanguíneas descritas en los puntos (7) a (11) anteriores, con el fin de confirmar si las pruebas se realizaron adecuadamente o no, se añadieron un control positivo y un control negativo en cada prueba como punto de referencia. El control positivo fue una muestra conocida en la que se puede adherir una gran cantidad de plaquetas sanguíneas. A diferencia, el control negativo fue una muestra conocida en la que se adhiere una pequeña cantidad de plaquetas sanguíneas. En las pruebas de adherencia de plaquetas de sangre humana, se usó una muestra que tiene un número de plaquetas de sangre adheridas de al menos 40 ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$) en las condiciones experimentales anteriores como control positivo. Además, una muestra que tiene un número de plaquetas de sangre adheridas de hasta 5 ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$) en las condiciones experimentales anteriores se usó como control negativo. En las pruebas de adherencia de plaquetas de sangre de conejo, se usó una muestra que tiene un número de plaquetas de sangre adheridas de al menos 30 ($1,0 \times 10^3 \mu\text{m}^2$) como control positivo. Además, una muestra que tiene un número de plaquetas de sangre adheridas de hasta 5 ($1,0 \times 10^3 \mu\text{m}^2$) se usó como control negativo. En los siguientes ejemplos, una membrana de fibra hueca usada en un riñón artificial Filtryzer BG-1.6U de Toray Industries, Inc. se usó como control positivo. Una membrana de fibra hueca usada en un riñón artificial PS-1.6UW de Kawasumi Laboratories, Inc. se usó como control negativo. Después de una prueba, cuando el número de plaquetas de sangre adheridas en el control positivo era el valor anterior o más, y además, el número de plaquetas de sangre adheridas en el control negativo era el valor anterior o menos, se podían usar los valores de medición. Cuando el número de plaquetas de sangre adheridas en los controles no estaba dentro de los intervalos anteriores, la prueba se realizó nuevamente. En dicho caso, la frescura de la sangre puede ser insuficiente o la sangre puede activarse excesivamente.

(12) Prueba de adsorción de IL-6

Las mismas treinta membranas de separación de fibra hueca que se usaron en el módulo 2 de membrana de fibra hueca anterior se agruparon. Ambos extremos de las membranas se fijaron en una caja de módulo de tubo de vidrio con un agente de encapsulación a base de epoxi, de manera que las partes huecas de las fibras huecas no se obstruyeron. Por lo tanto, se preparó un mini módulo que tenía un diámetro de aproximadamente 7 mm y una longitud de aproximadamente 10 cm. Se conectó una entrada de sangre del mini módulo a una salida de dializado del mismo con un tubo de silicona. Con el fin de lavar las fibras huecas y el interior del módulo, se dejó fluir 100 ml de agua destilada desde una salida de sangre a un caudal de 10 ml/min. Posteriormente, se llenó una solución acuosa de PBS (Dulbecco PBS (-) de Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.), y una entrada de dializado y la salida se cerraron con tapones.

Se añadió IL-6 a 10 ml de plasma humano para tener una concentración de 1 ng/ml (denominado líquido 1). La entrada de dializado y la salida de dializado se cerraron con los tapones, y la entrada del lado de la sangre se conectó a la salida del lado de la sangre con un tubo de silicona. La perfusión se realizó a 37 °C durante 4 horas con el líquido 1 a un caudal de 1 ml/min. La IL-6 se determinó cuantitativamente antes y después de la perfusión. La adsorción en el sustrato se calculó a partir de la disminución en la IL-6.

(13) Métodos de la prueba de eliminación por adsorción de LDL oxidada

(a) Preparación de anticuerpo LDL antioxidado

Se usaron muestras de anticuerpos LDL antioxidados preparados por Itabe et al. (H. Itabe et al., J. Biol. Chem. Vol. 269: pág. 15274, 1994). Específicamente, los ratones se inmunizaron inyectando un homogenado de lesión aterosclerótica humana. Los hibridomas se prepararon a partir de las células del bazo de los ratones, seguido de la selección de los que se dejaron reaccionar con LDL que se habían tratado con sulfato de cobre. Por lo tanto, se preparó el anticuerpo LDL antioxidado. El anticuerpo resultante se clasificó como IgM de ratón y no se dejó reaccionar con LDL nativa, LDL acetilada o LDL tratada con malondialdehído. Por otro lado, se permitió que el anticuerpo LDL antioxidado reaccionara con algunos productos de peroxidación de fosfatidilcolina, incluyendo derivados de aldehído e hidroperóxidos de fosfatidilcolina. El anticuerpo LDL antioxidado se disolvió en una solución tampón de borato 10 mM. (pH 8,5) que contenía NaCl 150 mM. La solución (concentración de proteína 0,60 mg/ml) se usó como muestras.

(b) Preparación de LDL oxidada

Una LDL comercial. (de Funakoshi Co., Ltd.) se desalinizó y luego se diluyó con una solución tampón de fosfato (abreviada en lo sucesivo como PBS) para tener una concentración de 0,2 mg/ml. Posteriormente, se añadió 2 por ciento en peso de una solución acuosa 0,5 mM de sulfato de cobre a la solución. La solución se dejó reaccionar a 37 °C durante 5 horas. Se añadieron una solución de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 25 mM y 10 por ciento en peso de azida de sodio a la solución resultante, de manera que la concentración de EDTA fue 1 por ciento en peso y la concentración de la azida de sodio fue 0,02 por ciento en peso. Esta solución se usó como una muestra de LDL oxidada.

(c) Determinación de la concentración de LDL oxidada

5 El anticuerpo LDL antioxidado anterior se diluyó con PBS para tener una concentración de 5 µg/ml. La solución se dispensó a una placa de 96 pocillos a una velocidad de 100 µl/pocillo. La placa se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Posteriormente, la placa se dejó reposar a 4 °C durante al menos una noche para permitir que el anticuerpo se adsorbiera en las paredes.

10 La solución de anticuerpo resultante se retiró de los pocillos. Se dispensó una solución tampón de tris-HCl (pH 8,0) que contenía albúmina de suero bovino al 1 % (ASB, fracción V de Seikagaku Corporation) a una velocidad de 200 µl/pocillo. La placa se agitó a temperatura ambiente durante dos horas para bloquear las paredes. La solución de ASB se retiró luego de los pocillos. El plasma sanguíneo que contenía la LDL oxidada se dispensó a una velocidad de 100 µl/pocillo. Las soluciones convencionales usadas para trazar una curva de calibración se dispensaron a una velocidad de 100 µl/pocillo. La placa se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se dejó reposar a 4 °C durante una noche.

15 La temperatura de las muestras se aumentó a temperatura ambiente y la solución se eliminó de los pocillos. Los pocillos se lavaron tres veces con una solución tampón de tris-HCl (pH 8,0) que contenía Tween al 0,05 % (marca comercial registrada)-20. Una solución de anticuerpo anti-apoB de oveja diluida con un volumen de PBS de 2.000 veces se dispensó en cada pocillo lavado a una velocidad de 100 µl/pocillo. La placa se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y el anticuerpo anti-apoB se eliminó de los pocillos. Los pocillos se lavaron tres veces
20 con una solución tampón de tris-HCl (pH 8,0) que contenía Tween-20 al 0,05 %. Posteriormente, el anticuerpo anti-oveja IgG de burro conjugado con fosfatasa alcalina diluida con un volumen de 2.000 veces de una solución tampón de tris-HCl (pH 8,0) que contiene un 2 % de Block Ace (de Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.) se dispensó en cada pocillo lavado a una velocidad de 100 µl/pocillo. La placa se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Posteriormente, el anticuerpo conjugado se eliminó de los pocillos. Los pocillos se lavaron tres veces con una
25 solución tampón de tris-HCl (pH 8,0) que contenía Tween-20 al 0,05 %. Los pocillos se lavaron adicionalmente dos veces con una solución tampón de tris-HCl (pH 8,0). Posteriormente, una solución de p-nitrofenilfosfato (1 mg/ml) (MgCl₂ 0,0005 M, solución tampón de dietanolamina 1 M pH 9,8) se dispensó a una velocidad de 100 µl/pocillo. La placa se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante un período de tiempo adecuado. Posteriormente, se midió la absorbancia a la longitud de onda de 415 nm con un lector de placas. La curva de calibración se trazó usando los
30 resultados con las soluciones convencionales para determinar la concentración de la LDL oxidada.

(d) Medición de la proporción de eliminación de adsorción de LDL oxidada

35 La anterior LDL oxidada se añadió al plasma sanguíneo de un sujeto sano normal (30 años de edad japonés, concentración de LDL (lipoproteína β) 275 mg/dl, concentración de HDL-colesterol 70 mg/dl) para tener una concentración de 2 µg/ml.

40 Setenta membranas de fibra hueca se agruparon y se insertaron en una caja de módulo de tubo de vidrio con un diámetro de aproximadamente 7 mm y una longitud de 12 cm. Ambos extremos de las membranas de fibra hueca se fijaron con un agente de encapsulación basado en epoxi, de modo que las partes huecas de las membranas de fibra hueca no se obstruyeron. Por lo tanto, se preparó un mini módulo (área superficial interna de 53 cm²). El mini módulo se lavó con agua ultrapura a 37 °C durante 30 minutos. Posteriormente, se conectó un tubo de silicona (nombre del producto ARAM (marca comercial registrada), diámetro interno: 0,8 mm, diámetro exterior: 1 mm, longitud: 37 cm) a ambos extremos del mini módulo a través de tubos de silicona (nombre del producto ARAM
45 (marca comercial registrada), diámetro interno: 7 mm, diámetro exterior: 10 mm, longitud: 2 cm) y conectores de forma irregular. El plasma sanguíneo anterior (1,5 ml) se perfundió en las membranas de fibra hueca bajo una atmósfera de nitrógeno a 25 °C durante 4 horas con un caudal de 0,5 ml/min. El volumen de plasma sanguíneo por 1 m² del área superficial de las membranas de fibra hueca fue de 2,8x10² ml/m². Además, se realizó el mismo procedimiento de perfusión para los tubos de silicona solos sin usar el mini módulo. La concentración de LDL oxidada en el plasma sanguíneo se determinó cuantitativamente antes y después del procedimiento de perfusión. La
50 proporción de eliminación por adsorción se calculó mediante las siguientes fórmulas.

Proporción de eliminación por adsorción de LDL oxidada (%) = relación de eliminación por adsorción de LDL oxidada (%) en el mini modulo – relación de eliminación por adsorción de LDL oxidada (%) solo en tubos de silicona
55

$$\text{Proporción de eliminación por adsorción de LDL oxidada (\%)} = 100 \times \frac{\text{concentración antes de perfundir} - \text{concentración después de perfundir}}{\text{concentración antes de perfundir}}$$

60 Los Ejemplos 1 a 3 ilustran la invención.

(EJEMPLO 1)

65 La película de polisulfona 1 anterior se usó como sustrato. Se usó Polivinilpirrolidona (K90 de BASF) como polímero hidrófilo y se usó etanol como antioxidante. El sustrato se sumergió en una solución acuosa que contenía polivinilpirrolidona (0,1 por ciento en peso) y etanol (0,5 por ciento en peso) y se irradió con rayos γ. La dosis absorbida de los rayos γ fue de 27 kGy. La película se enjuagó con agua purificada. Posteriormente, la película se

colocó en agua purificada a 80 °C y el agua purificada se agitó durante 60 minutos. El agua purificada se reemplazó con agua fresca purificada y se agitó nuevamente a 80 °C durante 60 minutos. Además, el agua purificada se reemplazó con agua fresca purificada y se agitó a 80 °C durante 60 minutos para eliminar la polivinilpirrolidona adsorbida. La medición de la proporción de polivinilpirrolidona superficial, la medición del ángulo de contacto de la superficie, las pruebas de adherencia de las plaquetas de la sangre y la medición de la proporción de polímero hidrófilo soluble se realizaron usando la película. Como resultado, tal como se muestra en la Tabla 1, se proporcionó una película de polisulfona que tiene una baja proporción de polímero hidrófilo soluble, alta hidrofiliidad, pequeñas cantidades de plaquetas sanguíneas adheridas y alta compatibilidad hematológica.

10 (EJEMPLO COMPARATIVO 1)

La película de polisulfona 1 anterior se irradió con rayos y en agua purificada. La dosis absorbida de los rayos y fue de 28 kGy. La película se enjuagó con agua purificada. Posteriormente, la película se colocó en agua purificada a 80 °C y el agua purificada se agitó durante 60 minutos. El agua purificada se reemplazó con agua fresca purificada y se agitó nuevamente a 80 °C durante 60 minutos. Además, el agua purificada se reemplazó con agua fresca purificada y se agitó a 80 °C durante 60 minutos. La medición de la proporción de polivinilpirrolidona superficial, la medición del ángulo de contacto de la superficie, las pruebas de adherencia de las plaquetas de la sangre y la medición de la proporción de polímero hidrófilo soluble se realizaron usando la película. Como resultado, tal como se muestra en la Tabla 1, el número de plaquetas de sangre adheridas de esta película fue mayor que el de la película del Ejemplo 1. Por lo tanto, se proporcionó una película de polisulfona que tiene baja compatibilidad hematológica.

(EJEMPLO COMPARATIVO 2)

Se usó Polivinilpirrolidona (K90 de BASF) como polímero hidrófilo y se usó etanol como antioxidante. La película de polisulfona 1 se sumergió en una solución acuosa que contenía polivinilpirrolidona (0,1 por ciento en peso) y etanol (0,5 por ciento en peso) y se dejó reposar durante tres días a temperatura ambiente. Posteriormente, la película se enjuagó con agua purificada. La película se colocó en agua purificada a 80 °C y el agua purificada se agitó durante 60 minutos. El agua purificada se reemplazó con agua fresca purificada y se agitó nuevamente a 80 °C durante 60 minutos. Además, el agua purificada se reemplazó con agua fresca purificada y se agitó a 80 °C durante 60 minutos. La medición de la proporción de polivinilpirrolidona superficial, la medición del ángulo de contacto de la superficie, las pruebas de adherencia de las plaquetas de la sangre y la medición de la proporción de polímero hidrófilo soluble se realizaron usando la película. Como resultado, tal como se muestra en la Tabla 1, el ángulo de contacto y el número de plaquetas de sangre adheridas de esta película fueron mayores que las de la película del Ejemplo 1. Por lo tanto, se proporcionó una película de polisulfona que tiene baja hidrofiliidad y baja compatibilidad hematológica.

(EJEMPLO COMPARATIVO 3)

La película de polisulfona 1 sin irradiar con rayos y se enjuagó con agua purificada. La película se colocó en agua purificada a 80 °C y el agua purificada se agitó durante 60 minutos. El agua purificada se reemplazó con agua fresca purificada y se agitó nuevamente a 80 °C durante 60 minutos. Además, el agua purificada se reemplazó con agua fresca purificada y se agitó a 80 °C durante 60 minutos. La medición de la proporción de polivinilpirrolidona superficial, la medición del ángulo de contacto de la superficie, las pruebas de adherencia de las plaquetas de la sangre y la medición de la proporción de polímero hidrófilo soluble se realizaron usando la película. Como resultado, tal como se muestra en la Tabla 1, el ángulo de contacto y el número de plaquetas de sangre adheridas de esta película fueron mayores que las de la película del Ejemplo 1. Por lo tanto, se proporcionó una película de polisulfona que tiene baja hidrofiliidad y baja compatibilidad hematológica.

Tabla 1-1

	Dosis absorbida de rayos y	Polímero hidrófilo	Antioxidante	Proporción de polivinilpirrolidona superficial
Ejemplo 1	27 kGy	Polivinilpirrolidona 0,1 % en peso	Etanol 0,5 % en peso	21 % en peso
Ejemplo comparativo 1	28 kGy	Ninguno	Ninguno	< 2 % en peso
Ejemplo comparativo 2	0 kGy	Polivinilpirrolidona 0,1 % en peso	Etanol 0,5 % en peso	5 % en peso
Ejemplo comparativo 3	0 kGy	Ninguno	Ninguno	< 2 % en peso

Tabla 1-2

	Ángulo de contacto	Número de plaquetas de sangre humana adheridas (número/4,3x10 ³ μm ²)	Número de plaquetas de sangre de conejo adheridas (número/10 ³ μm ²)	Proporción de polímero hidrófilo soluble
Ejemplo 1	41°	0,1	0,1	0,2
Ejemplo comparativo 1	43°	83	60	0
Ejemplo comparativo 2	80°	78	50	0,1
Ejemplo comparativo 3	82°	77	58	0

(EJEMPLO 2)

5 Se usó Polivinilpirrolidona (K90 de BASF) como polímero hidrófilo y se usó etanol como antioxidante. Se preparó una solución acuosa que contenía la polivinilpirrolidona (0,1 por ciento en peso) y etanol (0,5 por ciento en peso). Se introdujeron mil mililitros de la solución acuosa en el lado de la sangre y se introdujeron 1.000 ml adicionales en el lado del dializado del módulo 1 de membrana de fibra hueca anterior, de modo que el módulo se llenó con la solución acuosa. Posteriormente, el módulo fue irradiado con rayos γ . La dosis absorbida de los rayos γ fue de 29 kGy. La prueba de disolución de polivinilpirrolidona se realizó usando este módulo. Como resultado, la cantidad de solución de polivinilpirrolidona fue de 0,15 mg/m². Una fibra hueca en el módulo se cortó en trozos para evaluar la proporción de polivinilpirrolidona en la superficie, la proporción de polímero hidrófilo soluble y el número de plaquetas de sangre adheridas. La Tabla 2 muestra los resultados.

(EJEMPLO 3)

15 Se usó Polivinilpirrolidona (K90 de BASF) como polímero hidrófilo y se usó piro-sulfito de sodio como antioxidante. Se preparó una solución acuosa que contenía la polivinilpirrolidona (0,1 por ciento en peso) y piro-sulfito de sodio (500 ppm). Se introdujeron mil mililitros de la solución acuosa en el lado de la sangre y se introdujeron 1.000 ml adicionales en el lado del dializado del módulo 1 de membrana de fibra hueca, de modo que el módulo se llenó con la solución acuosa. Posteriormente, el módulo fue irradiado con rayos γ . La dosis absorbida de los rayos γ fue de 29 kGy. Una fibra hueca en el módulo se cortó en trozos para evaluar la proporción de polivinilpirrolidona en la superficie, la proporción de polímero hidrófilo soluble y el número de plaquetas de sangre adheridas. La Tabla 2 muestra los resultados.

(EJEMPLO COMPARATIVO 4)

25 Se introdujeron mil mililitros de agua purificada en el lado de la sangre y se introdujeron 1.000 ml adicionales en el lado del dializado del módulo de membrana de fibra hueca 1, de modo que el módulo se llenó con el agua purificada. Posteriormente, el módulo fue irradiado con rayos γ . La dosis absorbida de los rayos γ fue de 28 kGy. Una fibra hueca en el módulo se cortó en trozos para evaluar la proporción de polivinilpirrolidona en la superficie, la proporción de polímero hidrófilo soluble y el número de plaquetas de sangre adheridas. Como resultado, tal como se muestra en la Tabla 2, el número de plaquetas de sangre adheridas de esta membrana fue mayor que el de las membranas de los Ejemplos 2 y 3. En el líquido de llenado en el lado de la sangre del módulo, el valor de aumento máximo del valor de absorción ultravioleta en el intervalo de longitud de onda de 260 a 300 nm, siendo el aumento causado por la irradiación con rayos γ , también fue medido. Además, se preparó un mini módulo usando las mismas membranas de fibra hueca que se usaron en el módulo 1 de membrana de fibra hueca. El mini módulo se usó para la prueba de adsorción de la LDL oxidada. Tal como se muestra en la Tabla 3, la proporción de eliminación por adsorción de LDL oxidada de esta membrana fue más baja que la de una membrana de fibra hueca en la que se inmovilizó un polímero hidrófilo catiónico.

(EJEMPLO COMPARATIVO 5)

45 Se usó Polivinilpirrolidona (K90 de BASF) como polímero hidrófilo. Se preparó una solución acuosa que contenía la polivinilpirrolidona (0,1 por ciento en peso). Se introdujeron mil mililitros de la solución acuosa en el lado de la sangre y se introdujeron 1.000 ml adicionales en el lado del dializado del módulo 1 de membrana de fibra hueca, de modo que el módulo se llenó con la solución acuosa. Posteriormente, el módulo fue irradiado con rayos γ . La dosis absorbida de los rayos γ fue de 29 kGy. Una fibra hueca en el módulo se cortó en trozos para evaluar la proporción de polivinilpirrolidona en la superficie, la proporción de polímero hidrófilo soluble y el número de plaquetas de sangre adheridas. Como resultado, tal como se muestra en la Tabla 2, el número de plaquetas de sangre adheridas de esta membrana fue mayor que el de las membranas de los Ejemplos 2 y 3.

(EJEMPLO COMPARATIVO 6)

55 Se usó etanol como antioxidante. Se preparó una solución acuosa que contenía etanol (0,5 por ciento en peso). Se introdujeron mil mililitros de la solución acuosa en el lado de la sangre y se introdujeron 1.000 ml adicionales en el lado del dializado del módulo 1 de membrana de fibra hueca, de modo que el módulo se llenó con la solución acuosa. Posteriormente, el módulo fue irradiado con rayos γ . La dosis absorbida de los rayos γ fue de 29 kGy. Una fibra hueca en el módulo se cortó en trozos para evaluar la proporción de polivinilpirrolidona en la superficie, la proporción de polímero hidrófilo soluble y el número de plaquetas de sangre adheridas. Como resultado, tal como se muestra en la Tabla 2, el número de plaquetas de sangre adheridas de esta membrana fue mayor que el de las membranas de los Ejemplos 2 y 3.

(EJEMPLO COMPARATIVO 7)

65 Se usó piro-sulfito de sodio como antioxidante. Se preparó una solución acuosa que contenía piro-sulfito de sodio (500 ppm). Se introdujeron mil mililitros de la solución acuosa en el lado de la sangre y se introdujeron 1.000 ml

adicionales en el lado del dializado del módulo 1 de membrana de fibra hueca, de modo que el módulo se llenó con la solución acuosa. Posteriormente, el módulo fue irradiado con rayos γ . La dosis absorbida de los rayos γ fue de 29 kGy. Una fibra hueca en el módulo se cortó en trozos para evaluar la proporción de polivinilpirrolidona en la superficie, la proporción de polímero hidrófilo soluble y el número de plaquetas de sangre adheridas. Como resultado, tal como se muestra en la Tabla 2, el número de plaquetas de sangre adheridas de esta membrana fue mayor que el de las membranas de los Ejemplos 2 y 3.

(EJEMPLO COMPARATIVO 8)

Se usó Polivinilpirrolidona (K90 de BASF), como polímero hidrófilo y se usó etanol como antioxidante. Se preparó una solución acuosa que contenía la polivinilpirrolidona (0,1 por ciento en peso) y etanol (0,5 por ciento en peso). Se introdujeron mil mililitros de la solución acuosa en el lado de la sangre y se introdujeron 1.000 ml adicionales en el lado del dializado del módulo 1 de membrana de fibra hueca, de modo que el módulo se llenó con la solución acuosa. Posteriormente, el módulo se dejó reposar durante tres días a temperatura ambiente. La prueba de disolución de polivinilpirrolidona se realizó usando este módulo. Como resultado, la cantidad de solución de polivinilpirrolidona fue de 0,68 mg/m², que era mayor que la de la membrana del Ejemplo 2. Una fibra hueca en el módulo se cortó en trozos para evaluar la proporción de polivinilpirrolidona en la superficie, la proporción de polímero hidrófilo soluble y el número de plaquetas de sangre adheridas. La Tabla 2 muestra los resultados. Esta membrana no fue irradiada con rayos γ . Por lo tanto, el número de plaquetas de sangre adheridas fue pequeño. Sin embargo, la cantidad de solución de polivinilpirrolidona fue grande debido a que no se realizó una reacción de injerto o una reticulación de la polivinilpirrolidona.

Tabla 2-1

	Dosis absorbida de rayos γ	Polímero hidrófilo	Antioxidante
Ejemplo 2	29 kGy	Polivinilpirrolidona 0,1 % en peso	Etanol 0,5 % en peso
Ejemplo 3	29 kGy	Polivinilpirrolidona 0,1 % en peso	Pirosulfito de sodio 500 ppm
Ejemplo comparativo 4	28 kGy	Ninguno	Ninguno
Ejemplo comparativo 5	29 kGy	Polivinilpirrolidona 0,1 % en peso	Ninguno
Ejemplo comparativo 6	29 kGy	Ninguno	Etanol 0,5 % en peso
Ejemplo comparativo 7	29 kGy	Ninguno	Pirosulfito de sodio 500 ppm
Ejemplo comparativo 8	0 kGy	Polivinilpirrolidona 0,1 % en peso	Etanol 0,5 % en peso

25

Tabla 2-2

	Número de plaquetas de sangre humana adheridas (número/4,3x10 ³ μ m ²)	Número de plaquetas de sangre de conejo adheridas (número/10 ³ μ m ³)	Proporción de polímero hidrófilo soluble (%)
Ejemplo 2	0,1	0,1	9
Ejemplo 3	0,1	0,1	8,5
Ejemplo comparativo 4	65	48	3,5
Ejemplo comparativo 5	30	25	3,6
Ejemplo comparativo 6	25	22	9,7
Ejemplo comparativo 7	31	18	9,5
Ejemplo comparativo 8	0,5	1	73,3

(EJEMPLO 4)-SOLO DE REFERENCIA

Se usó Polivinilpirrolidona (K90 de BASF) como polímero hidrófilo no iónico y se usó polietilenimina (peso molecular medio en peso: 1.000.000, de BASF) como polímero hidrófilo catiónico. Se preparó una solución acuosa que contenía la polivinilpirrolidona (0,1 por ciento en peso) y la polietilenimina (0,1 por ciento en peso). Se introdujeron mil mililitros de la solución acuosa en el lado de la sangre y se introdujeron 1.000 ml adicionales en el lado del dializado del módulo 1 de membrana de fibra hueca, de modo que el módulo se llenó con la solución acuosa. Posteriormente, el módulo fue irradiado con rayos γ . La dosis absorbida de los rayos γ fue de 27 kGy. En el líquido de llenado en el lado de la sangre del módulo, el valor de aumento máximo del valor de absorción ultravioleta en el intervalo de longitud de onda de 260 a 300 nm, siendo el aumento causado por la irradiación con rayos γ , fue medido. Una fibra hueca en el módulo se cortó en trozos para evaluar el número de plaquetas de sangre adheridas. Además, se preparó un mini módulo usando las mismas membranas de fibra hueca que se usaron en el módulo 1 de membrana de fibra hueca. El mini módulo se usó para la prueba de adsorción de la LDL oxidada. Se obtuvieron los resultados mostrados en la Tabla 3. La Tabla 3 muestra los resultados.

(EJEMPLO 5)-SOLO DE REFERENCIA

Se usó Polietilenimina (peso molecular medio en peso: 1.000.000, de BASF) como polímero hidrófilo catiónico y se usó etanol como antioxidante. Se preparó una solución acuosa que contenía la polietilenimina (0,1 por ciento en

peso) y el etanol. Se introdujeron mil mililitros de la solución acuosa en el lado de la sangre y se introdujeron 1.000 ml adicionales en el lado del dializado del módulo 1 de membrana de fibra hueca, de modo que el módulo se llenó con la solución acuosa. Posteriormente, el módulo fue irradiado con rayos γ . La dosis absorbida de los rayos γ fue de 29 kGy. En el líquido de llenado en el lado de la sangre del módulo, el valor de aumento máximo del valor de absorción ultravioleta en el intervalo de longitud de onda de 260 a 300 nm, siendo el aumento causado por la irradiación con rayos γ , fue medido. Como resultado, tal como se muestra en la Tabla 3, el valor de aumento máximo del valor de absorción ultravioleta de esta membrana es más bajo que el de la membrana del Ejemplo comparativo 9. Una fibra hueca en el módulo se cortó en trozos para evaluar el número de plaquetas de sangre adheridas. Además, se preparó un mini módulo usando las mismas membranas de fibra hueca que se usaron en el módulo 1 de membrana de fibra hueca. El mini módulo se usó para la prueba de adsorción de la LDL oxidada. La Tabla 3 muestra los resultados.

(EJEMPLO COMPARATIVO 9)

Se usó Polietilenimina (peso molecular medio en peso: 1.000.000, de BASF) como polímero hidrófilo catiónico. Se preparó una solución acuosa que contenía la polietilenimina (0,1 por ciento en peso). Se introdujeron mil mililitros de la solución acuosa en el lado de la sangre y se introdujeron 1.000 ml adicionales en el lado del dializado del módulo 1 de membrana de fibra hueca, de modo que el módulo se llenó con la solución acuosa. Posteriormente, el módulo fue irradiado con rayos γ . La dosis absorbida de los rayos γ fue de 28 kGy. En el líquido de llenado en el lado de la sangre del módulo, el valor de aumento máximo del valor de absorción ultravioleta en el intervalo de longitud de onda de 260 a 300 nm, siendo el aumento causado por la irradiación con rayos γ , fue medido. Una fibra hueca en el módulo se cortó en trozos para evaluar el número de plaquetas de sangre adheridas. Además, se preparó un mini módulo usando las mismas membranas de fibra hueca que se usaron en el módulo 1 de membrana de fibra hueca. El mini módulo se usó para la prueba de adsorción de la LDL oxidada. Como resultado, tal como se muestra en la Tabla 3, el número de plaquetas de sangre adheridas de esta membrana fue mayor que el de la membrana del Ejemplo 4.

Tabla 3-1

	Dosis absorbida de rayos γ	Polímero hidrófilo no iónico	Polímero hidrófilo catiónico	Antioxidante
Ejemplo 4	27 kGy	Polivinilpirrolidona 0,1 % en peso	Polietilenimina 0,1 % en peso	Ninguno
Ejemplo 5	29 kGy	Ninguno	Polietilenimina 0,1 % en peso	Etanol 0,5 % en peso
Ejemplo comparativo 9	28 kGy	Ninguno	Polietilenimina 0,1 % en peso	Ninguno
Ejemplo comparativo 4	28 kGy	Ninguno	Ninguno	Ninguno

Tabla 3-2

	Número de plaquetas de sangre humana adheridas (número/4,3x10 ³ μ m ²)	Proporción de polímero hidrófilo soluble (%)	Valor de aumento máximo del valor de absorción ultravioleta	Proporción de eliminación por adsorción de LDL oxidada (%)
Ejemplo 4	0,2	10	0,60	26
Ejemplo 5	12	12	0,25	27
Ejemplo comparativo 9	14	8,7	0,61	30
Ejemplo comparativo 4	65	3,5	0,15	10

(EJEMPLO 6)-SOLO DE REFERENCIA

Se introdujeron cinco mil mililitros de agua ultrapura a 40 °C en el lado de la sangre y se introdujeron 5.000 ml adicionales de agua ultrapura a 40 °C en el lado del dializado del módulo 2 de membrana de fibra hueca anterior con el fin de lavar el módulo. Se usó Polietilenglicol (Macrogol (marca comercial registrada) 6000 de NOF Corporation) como polímero hidrófilo. Se preparó una solución acuosa que contenía el polietilenglicol (0,075 por ciento en peso). Se introdujeron mil mililitros de la solución acuosa en el lado de la sangre y se introdujeron 1.000 ml adicionales en el lado del dializado del módulo, de modo que el módulo se llenó con la solución acuosa. Posteriormente, el módulo fue irradiado con rayos γ . La dosis absorbida de los rayos γ fue de 28 kGy. La medición de la densidad de inmovilización del polietilenglicol, la prueba de adherencia de las plaquetas de la sangre y la prueba de adsorción de IL-6 se realizaron con el módulo. La Tabla 4 muestra los resultados.

(EJEMPLO 7)-SOLO DE REFERENCIA

Se introdujeron cinco mil mililitros de agua ultrapura a 40 °C en el lado de la sangre y se introdujeron 5.000 ml adicionales de agua ultrapura a 40 °C en el lado del dializado del módulo 2 de membrana de fibra hueca con el fin de lavar el módulo. Se usó Polietilenglicol (Macrogol (marca comercial registrada) 6000 de NOF Corporation) como

polímero hidrófilo. Se preparó una solución acuosa que contenía el polietilenglicol (0,100 por ciento en peso). Se introdujeron mil mililitros de la solución acuosa en el lado de la sangre y se introdujeron 1.000 ml adicionales en el lado del dializado del módulo, de modo que el módulo se llenó con la solución acuosa. Posteriormente, el módulo fue irradiado con rayos γ . La dosis absorbida de los rayos γ fue de 28 kGy. La medición de la densidad de inmovilización del polietilenglicol, la prueba de adherencia de las plaquetas de la sangre y la prueba de adsorción de IL-6 se realizaron con el módulo. La Tabla 4 muestra los resultados.

(EJEMPLO 8)-SOLO DE REFERENCIA

Se introdujeron cinco mil mililitros de agua ultrapura a 40 °C en el lado de la sangre y se introdujeron 5.000 ml adicionales de agua ultrapura a 40 °C en el lado del dializado del módulo 2 de membrana de fibra hueca con el fin de lavar el módulo. Se usó Polivinilpirrolidona (K90 de ISP) como polímero hidrófilo. Se preparó una solución acuosa que contenía la polivinilpirrolidona (0,100 por ciento en peso). Se introdujeron mil mililitros de la solución acuosa en el lado de la sangre y se introdujeron 1.000 ml adicionales en el lado del dializado del módulo, de modo que el módulo se llenó con la solución acuosa. Posteriormente, el módulo fue irradiado con rayos γ . La dosis absorbida de los rayos γ fue de 28 kGy. La prueba de adherencia de las plaquetas de la sangre y la prueba de adsorción de IL-6 se realizaron con el módulo. La Tabla 4 muestra los resultados.

(EJEMPLO COMPARATIVO 10)

Se introdujeron cinco mil mililitros de agua ultrapura a 40 °C en el lado de la sangre y se introdujeron 5.000 ml adicionales de agua ultrapura a 40 °C en el lado del dializado del módulo 2 de membrana de fibra hueca con el fin de lavar el módulo. Se usó Polietilenglicol (Macrogol (marca comercial registrada) 6000 de NOF Corporation) como polímero hidrófilo. Se preparó una solución acuosa que contenía el polietilenglicol (0,010 por ciento en peso). Se introdujeron mil mililitros de la solución acuosa en el lado de la sangre y se introdujeron 1.000 ml adicionales en el lado del dializado del módulo, de modo que el módulo se llenó con la solución acuosa. Posteriormente, el módulo fue irradiado con rayos γ . La dosis absorbida de los rayos γ fue de 28 kGy. La medición de la densidad de inmovilización del polietilenglicol, la prueba de adherencia de las plaquetas de la sangre y la prueba de adsorción de IL-6 se realizaron con el módulo. La Tabla 4 muestra los resultados.

(EJEMPLO COMPARATIVO 11)

Se introdujeron cinco mil mililitros de agua ultrapura a 40 °C en el lado de la sangre y se introdujeron 5.000 ml adicionales de agua ultrapura a 40 °C en el lado del dializado del módulo 2 de membrana de fibra hueca con el fin de lavar el módulo. Se usó Polietilenglicol (polietilenglicol n. ° 200 de Nacalai Tesque, Inc.) como polímero hidrófilo. Se preparó una solución acuosa que contenía el polietilenglicol (0,100 por ciento en peso). Se introdujeron mil mililitros de la solución acuosa en el lado de la sangre y se introdujeron 1.000 ml adicionales en el lado del dializado del módulo, de modo que el módulo se llenó con la solución acuosa. Posteriormente, el módulo fue irradiado con rayos γ . La dosis absorbida de los rayos γ fue de 28 kGy. La medición de la densidad de inmovilización del polietilenglicol, la prueba de adherencia de las plaquetas de la sangre y la prueba de adsorción de IL-6 se realizaron con el módulo. La Tabla 4 muestra los resultados.

(EJEMPLO COMPARATIVO 12)

Se introdujeron cinco mil mililitros de agua ultrapura a 40 °C en el lado de la sangre y se introdujeron 5.000 ml adicionales de agua ultrapura a 40 °C en el lado del dializado del módulo 2 de membrana de fibra hueca con el fin de lavar el módulo. Se usó Polietilenglicol (Pm 900.000 de Scientific Polymers Products, Inc.) como polímero hidrófilo. Se preparó una solución acuosa que contenía el polietilenglicol (0,100 por ciento en peso). Se introdujeron mil mililitros de la solución acuosa en el lado de la sangre y se introdujeron 1.000 ml adicionales en el lado del dializado del módulo, de modo que el módulo se llenó con la solución acuosa. Posteriormente, el módulo fue irradiado con rayos γ . La dosis absorbida de los rayos γ fue de 28 kGy. La medición de la densidad de inmovilización del polietilenglicol, la prueba de adherencia de las plaquetas de la sangre y la prueba de adsorción de IL-6 se realizaron con el módulo. La Tabla 4 muestra los resultados.

(EJEMPLO COMPARATIVO 13)

Se introdujeron cinco mil mililitros de agua ultrapura a 40 °C en el lado de la sangre y se introdujeron 5.000 ml adicionales de agua ultrapura a 40 °C en el lado del dializado del módulo 2 de membrana de fibra hueca con el fin de lavar el módulo. Posteriormente, el módulo se llenó con agua ultrapura y se irradió con rayos γ . La dosis absorbida de los rayos γ fue de 28 kGy. La prueba de adherencia de las plaquetas de la sangre y la prueba de adsorción de IL-6 se realizaron con el módulo. La Tabla 4 muestra los resultados.

Tabla 4

	Número de plaquetas de sangre humana adheridas (número/4,3x10 ³ μm ²)	Adsorción a IL-6 (ng/cm ²)	Densidad de inmovilización del polietilenglicol (mg/m ²)
Ejemplo 6	0,56	0,209	384
Ejemplo 7	0,43	0,180	353
Ejemplo 8	0,99	0,163	-
Ejemplo comparativo 10	3,23	0,032	137
Ejemplo comparativo 11	48,59	0,282	172
Ejemplo comparativo 12	0,56	0,053	239
Ejemplo comparativo 13	100 o más	0,162	0

(EJEMPLO 9)-SOLO DE REFERENCIA

- 5 Una parte del conector en el lado de la sangre de un módulo de riñón artificial de un circuito de sangre comercial para un riñón artificial (circuito de sangre de riñón artificial H-102-KTS de Toray Medical Co., Ltd) se cortó en trozos pequeños para preparar una muestra de medición de 1 g. Se usó Polivinilpirrolidona (K90 de ISP) como polímero hidrófilo y se usó etanol como antioxidante. La muestra de medición se sumergió en una solución acuosa (60 ml) que contenía polivinilpirrolidona (0,100 por ciento en peso) y etanol (0,100 por ciento en peso), y se irradió con rayos γ.
- 10 Se realizó la prueba de adherencia de las plaquetas de la sangre. La Tabla 5 muestra el resultado.

(EJEMPLO 10)-SOLO DE REFERENCIA

- 15 Una parte del tubo de sangre de un circuito de sangre comercial para un riñón artificial (circuito de sangre de riñón artificial H-102-KTS de Toray Medical Co., Ltd) se cortó en trozos pequeños para preparar una muestra de medición de 1 g. Se usó polivinilpirrolidona (K90 de ISP) como polímero hidrófilo y se usó etanol como antioxidante. La muestra de medición se sumergió en una solución acuosa (60 ml) que contenía polivinilpirrolidona (0,100 por ciento en peso) y etanol (0,100 por ciento en peso) y se irradió con rayos γ. Se realizó la prueba de adherencia de las plaquetas de la sangre. La Tabla 5 muestra el resultado.
- 20

(EJEMPLO 11)-SOLO DE REFERENCIA

- 25 Una parte de la cámara de sangre de un circuito de sangre comercial para un riñón artificial (circuito de sangre de riñón artificial H-102-KTS de Toray Medical Co., Ltd) se cortó en trozos pequeños para preparar una muestra de medición de 1 g. Se usó polivinilpirrolidona (K90 de ISP) como polímero hidrófilo y se usó etanol como antioxidante. La muestra de medición se sumergió en una solución acuosa (60 ml) que contenía polivinilpirrolidona (0,100 por ciento en peso) y etanol (0,100 por ciento en peso) y se irradió con rayos γ. Se realizó la prueba de adherencia de las plaquetas de la sangre. La Tabla 5 muestra el resultado.
- 30

(EJEMPLO 12)-SOLO DE REFERENCIA

- 35 Una parte de malla de un circuito de sangre comercial para un riñón artificial (circuito de sangre de riñón artificial H-102-KTS de Toray Medical Co., Ltd) se cortó en trozos pequeños para preparar una muestra de medición de 1 g. Se usó polivinilpirrolidona (K90 de ISP) como polímero hidrófilo y se usó etanol como antioxidante. La muestra de medición se sumergió en una solución acuosa (60 ml) que contenía polivinilpirrolidona (0,100 por ciento en peso) y etanol (0,100 por ciento en peso), y se irradió con rayos γ. Se realizó la prueba de adherencia de las plaquetas de la sangre. La Tabla 5 muestra el resultado.
- 40

(EJEMPLO COMPARATIVO 14)

- 40 Una parte del conector en el lado de la sangre de un módulo de riñón artificial de un circuito de sangre comercial para un riñón artificial (circuito de sangre de riñón artificial H-102-KTS de Toray Medical Co., Ltd) se cortó en trozos pequeños para realizar la prueba de adherencia de las plaquetas de la sangre. La Tabla 5 muestra el resultado.
- 45

(EJEMPLO COMPARATIVO 15)

- 45 Una parte del tubo de sangre de un circuito de sangre comercial para un riñón artificial (circuito de sangre de riñón artificial H-102-KTS de Toray Medical Co., Ltd) se cortó en trozos pequeños para realizar la prueba de adherencia de las plaquetas de la sangre. La Tabla 5 muestra el resultado.
- 50

(EJEMPLO COMPARATIVO 16)

- 55 Una parte de la cámara de sangre de un circuito de sangre comercial para un riñón artificial (circuito de sangre de riñón artificial H-102-KTS de Toray Medical Co., Ltd) se cortó en trozos pequeños para realizar la prueba de adherencia de las plaquetas de la sangre. Como resultado, tal como se muestra en la Tabla 5, el número de plaquetas de sangre adheridas fue de 7,0/(4,3x10³ μm²).

(EJEMPLO COMPARATIVO 17)

- 5 Una parte de malla de un circuito de sangre comercial para un riñón artificial (circuito de sangre de riñón artificial H-102-KTS de Toray Medical Co., Ltd) se cortó en trozos pequeños para realizar la prueba de adherencia de las plaquetas de la sangre. La Tabla 5 muestra el resultado.

Tabla 5

	Número de plaquetas de sangre humana adheridas (número/4,3x10 ³ μm ²)
Ejemplo 9	0,67
Ejemplo 10	0,67
Ejemplo 11	0,33
Ejemplo 12	29,00
Ejemplo comparativo 14	5,67
Ejemplo comparativo 15	3,33
Ejemplo comparativo 16	7,00
Ejemplo comparativo 17	100 o más

10 (EJEMPLO 13)-SOLO DE REFERENCIA

- Se usó una placa de carbono vítrea comercial (de Toyo Tanso Co., Ltd.) como sustrato. Se usó Polivinilpirrolidona (K90 de BASF) como polímero hidrófilo y se usó etanol como antioxidante. El sustrato se sumergió en una solución acuosa que contenía polivinilpirrolidona (0,01 por ciento en peso) y etanol (0,1 por ciento en peso) y se irradió con rayos γ. La dosis absorbida de los rayos γ fue de 27 kGy. La película se enjuagó con agua purificada. Posteriormente, la película se colocó en agua purificada a 80 °C y el agua purificada se agitó durante 60 minutos. El agua purificada se reemplazó con agua fresca purificada y se agitó nuevamente a 80 °C durante 60 minutos. Además, el agua purificada se reemplazó con agua fresca purificada y se agitó a 80 °C durante 60 minutos para eliminar la polivinilpirrolidona adsorbida. Se midió el ángulo de contacto de la superficie de la película. El ángulo de contacto de la película fue de 39 grados, mientras que el de una película sin tratar fue de 98 grados. Este resultado mostró que la película se sometió significativamente a hidrofiliación.

(EJEMPLO 14)-SOLO DE REFERENCIA

- 25 Se usó una placa de carbono vítrea comercial (de Toyo Tanso Co., Ltd.) como sustrato. Se usó Polivinilpirrolidona (K90 de BASF) como polímero hidrófilo. El sustrato se sumergió en una solución acuosa que contenía polivinilpirrolidona (0,01 por ciento en peso) y se irradió con rayos γ. La dosis absorbida de los rayos γ fue de 27 kGy. La película se enjuagó con agua purificada. Posteriormente, la película se colocó en agua purificada a 80 °C y el agua purificada se agitó durante 60 minutos. El agua purificada se reemplazó con agua fresca purificada y se agitó nuevamente a 80 °C durante 60 minutos. Además, el agua purificada se reemplazó con agua fresca purificada y se agitó a 80 °C durante 60 minutos para eliminar la polivinilpirrolidona adsorbida. Se midió el ángulo de contacto de la superficie de la película. El ángulo de contacto de la película fue de 52 grados, mientras que el de la película sin tratar fue de 98 grados. Este resultado mostró que la película se sometió significativamente a hidrofiliación.

35 (EJEMPLO COMPARATIVO 18)

- La placa de carbono vítrea usada en el Ejemplo 13 se irradió con rayos γ en agua purificada. La dosis absorbida de los rayos γ fue de 28 kGy. La película se enjuagó con agua purificada. Posteriormente, la película se colocó en agua purificada a 80 °C y el agua purificada se agitó durante 60 minutos. El agua purificada se reemplazó con agua fresca purificada y se agitó nuevamente a 80 °C durante 60 minutos. Además, el agua purificada se reemplazó con agua fresca purificada y se agitó a 80 °C durante 60 minutos. El ángulo de contacto de la superficie de la película fue de 98 grados, que era el mismo que los 98 grados de la película sin tratar.

(EJEMPLO 15)-SOLO DE REFERENCIA

- 45 Se usó una lámina de carbono comercial (de Toray Industries, Inc.) como sustrato. Se usó Polivinilpirrolidona (K90 de BASF) como polímero hidrófilo y se usó etanol como antioxidante. El sustrato se sumergió en una solución acuosa que contenía polivinilpirrolidona (0,1 por ciento en peso) y etanol (0,1 por ciento en peso) y se irradió con rayos γ. La dosis absorbida de los rayos γ fue de 27 kGy. La película se enjuagó con agua purificada. Posteriormente, la película se colocó en agua purificada a 80 °C y el agua purificada se agitó durante 60 minutos. El agua purificada se reemplazó con agua fresca purificada y se agitó nuevamente a 80 °C durante 60 minutos. Además, el agua purificada se reemplazó con agua fresca purificada y se agitó a 80 °C durante 60 minutos para eliminar la polivinilpirrolidona adsorbida. Se midió el ángulo de contacto de la superficie de la película. El ángulo de contacto de la película fue de 30 grados, mientras que el de una película sin tratar fue de 131 grados. Este resultado mostró que la película se sometió significativamente a hidrofiliación.

Aplicabilidad industrial

- 5 De acuerdo con un sustrato modificado de la presente invención, se inmoviliza un polímero hidrófilo en la superficie y, además, se evita la reticulación excesiva, la degradación o similares del polímero hidrófilo. En consecuencia, se puede suprimir la adhesión de materia orgánica como proteínas o sustancias biogénicas. En particular, el sustrato modificado de la presente invención tiene una alta compatibilidad hematológica. Además, la alta compatibilidad hematológica se puede lograr mientras se mantiene la adsorción de una citocina.
- 10 El sustrato modificado de la presente invención puede usarse ampliamente para aplicaciones que requieren hidrofiliidad en la superficie. Por ejemplo, el sustrato modificado de la presente invención se puede usar preferentemente en dispositivos médicos como un vaso sanguíneo artificial, un catéter, una bolsa de sangre, un filtro de sangre, una lente de contacto, una lente intraocular, un riñón artificial, un pulmón artificial e instrumentos auxiliares para la operación quirúrgica. El sustrato modificado de la presente invención se puede usar
- 15 preferentemente en membranas de separación de sustancias biogénicas tales como aminoácidos, péptidos, sacáridos, proteínas y compuestos de los mismos. El sustrato modificado de la presente invención puede usarse preferentemente en instrumentos usados para experimentos biológicos, tales como puntas de pipeta, tubos, placas de Petri y tubos de recolección de muestras; biorreactores; motores moleculares; DDS; chips de proteínas; chips de ADN; biosensores; y componentes de instrumentos analíticos como un microscopio de fuerza atómica (AFM), un
- 20 microscopio óptico de barrido de campo cercano (SNOM) y un sensor de resonancia de plasmón de superficie (SPR). Además, El sustrato modificado de la presente invención se puede usar preferentemente en membranas de separación para el tratamiento de agua, como membranas para un purificador de agua, membranas para purificar agua limpia, membranas para purificar aguas residuales y membranas de ósmosis inversa (OI). En particular, el sustrato modificado de la presente invención se usa preferentemente para aplicaciones en las que el sustrato se
- 25 pone en contacto con una sustancia biogénica, por ejemplo, un módulo para la purificación de la sangre como un riñón artificial.

REIVINDICACIONES

1. Un sustrato modificado que comprende un polímero hidrófilo, en donde el sustrato se compone de un material polimérico que es una polisulfona o copolímeros de la misma y el polímero hidrófilo que es una polivinilpirrolidona o un copolímero de polivinilpirrolidona, en donde la relación de polímero hidrófilo soluble, medida tal como se describe en la memoria descriptiva, es del 15 por ciento en peso o menos y un número de plaquetas de sangre humana adheridas en un área de $4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$, medido tal como se describe en la memoria descriptiva, es de 10 o menos, y la relación de polímero hidrófilo en superficie, medida tal como se describe en la memoria descriptiva, es de al menos el 20 por ciento en peso, estando definido el número de plaquetas de sangre adheridas como el número de plaquetas de sangre adheridas sobre la superficie del sustrato modificado cuando se pone en contacto con la sangre durante una hora y en donde el sustrato se puede obtener mediante la irradiación con radiación con una dosis absorbida de al menos 20 kGy, al tiempo que el sustrato se pone en contacto con una solución acuosa del polímero hidrófilo y un antioxidante seleccionado de un alcohol, un sacárido o una sal inorgánica.
2. El sustrato modificado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el antioxidante se selecciona de metanol, etanol, propanol, etilenglicol, glicerina, glucosa, galactosa, manosa, trehalosa, hidrosulfito de sodio, pirosulfito de sodio y ditionato de sodio.
3. El sustrato modificado de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que la cantidad de disolución del polímero hidrófilo es de $0,5 \text{ mg/m}^2$ o menos, en donde la cantidad de disolución del polímero hidrófilo es la cantidad del polímero hidrófilo que se disuelve en agua purificada cuando el sustrato modificado se pone en contacto con el agua purificada a 37°C durante 4 horas, cuando se mide tal como se describe en la memoria descriptiva.
4. Un dispositivo médico que comprende el sustrato modificado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
5. Una membrana de separación que comprende el sustrato modificado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
6. La membrana de separación de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la membrana de separación es una membrana de fibra hueca.
7. La membrana de separación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el polímero hidrófilo está enlazado sobre la superficie interna de la membrana de fibra hueca.
8. La membrana de separación de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el polímero hidrófilo está enlazado adicionalmente sobre la parte interna de la membrana de fibra hueca.
9. La membrana de separación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la membrana de fibra hueca se obtiene a partir de una solución madre preparada mediante la disolución de una polisulfona y polivinilpirrolidona.
10. La membrana de separación de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la relación en peso de la polisulfona respecto a la polivinilpirrolidona en la solución madre es de 20:1 a 1:5.
11. Un dispositivo médico que comprende la membrana de separación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10.

Fig. 1

