

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第2区分

【発行日】平成19年1月25日(2007.1.25)

【公表番号】特表2006-508721(P2006-508721A)

【公表日】平成18年3月16日(2006.3.16)

【年通号数】公開・登録公報2006-011

【出願番号】特願2004-556291(P2004-556291)

【国際特許分類】

**A 6 1 M 1/02 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 M 1/02 5 4 0

【手続補正書】

【提出日】平成18年12月1日(2006.12.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

重力の作用下で全血を分離する方法であって、

- a) ろ過によって全血を第一の赤血球濃縮液と第一の血小板含有血漿画分とに分離し、得られる赤血球濃縮液のヘマトクリット値を少なくとも50%とし、
  - b) 前記第一の赤血球濃縮液にもう一度血漿ろ過を行って、ヘマトクリット値を少なくとも70%に増大させ、第二の血小板含有血漿画分を前記第一の血漿画分に加え、また適当な場合には、第三の血漿ろ過を実行し、
  - c) ろ過後に得られる赤血球濃縮液に添加剤溶液を混合し、
  - d) ろ過によって全血または赤血球濃縮液から微細凝集塊と白血球を除去する、
- ことを特徴とする方法。

【請求項2】

血漿ろ過が1.5～2.5 m水柱好ましくは1 m水柱の静水圧で実行されることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項3】

ステップa)において、全血を第一のバッグから血漿フィルターの血液室内に送り、ここで、ろ過により、血漿バッグ内に捕集される血漿と第二のバッグ内に捕集される第一の赤血球濃縮液とが採取され、ステップb)において、第二の血液バッグをやはり血液室を通じてただし逆向きの流れとなるように第三のバッグに接続し、第一の血液バッグを遮断して、第二の血漿ろ過を実行し、分離された血漿を血漿バッグ内に捕集し、第二の赤血球画分を第三の血液バッグ内に捕集することを特徴とする請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

血漿フィルター内に保持されている充填剤溶液を、血漿ろ過の開始時に、好ましくは、血漿室の出口と流体接続しているもう一つの捕集バッグ内に分離除去することを特徴とする請求項1から3の中のいずれか1つに記載の方法。

【請求項5】

第二の赤血球濃縮液が添加剤溶液としてのPAGGSマンニトール溶液で希釈されることを特徴とする請求項1から3の中のいずれか1つに記載の方法。

【請求項6】

血小板含有血漿画分がろ過により無細胞血漿と血小板含有血漿濃縮液とに分離されるこ

とを特徴とする請求項 1 から 5 の中のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 7】

重力の作用下で全血を赤血球濃縮液と血漿とに分離する装置であって、  
全血を収容する第一の血液バッグ(12)、  
赤血球を通さずに血小板は通す膜(30)によって血液室(32)と血漿室(34)とに分割されている血漿フィルター(28)であって、血液室(32)が第一のコネクター(26)と第二のコネクター(36)とを有し、血漿室(34)がもう一つのコネクター(38)を有する血漿フィルター(28)、  
第一のバッグ(12)から出て、血液室(32)の第一のコネクター(26)に接続されている管ライン(16、24)、  
微細凝集塊と白血球を除去する白血球フィルター(20)、  
血液室(32)の第二のコネクター(36)から出て、第二の血液バッグ(42)に接続されている第三の管ライン(40)、  
血漿室(34)の出口(38)から出て、血漿バッグ(54)に接続されている第四の管ライン、  
ライン(16)のための遮断器(44)と第三のライン(40)のための第二の遮断器(48)、  
から成ることを特徴とする装置。

【請求項 8】

白血球フィルター(20)が管ライン(16)に連結され、遮断器(46)が白血球フィルター(20)の下流でライン(24)に取り付けられており、第五の管ライン(62)が血液室(32)の第一のコネクター(26)から出て、第三の血液バッグ(66)に接続されていることを特徴とする請求項 7 に記載の装置。

【請求項 9】

血漿フィルター(28)の出口(38)が分岐ライン(56)によって血漿フィルター(28)の充填剤溶液のための捕集バッグ(60)と流体接続しており、また、分岐ライン(56)を遮断するための第二のクランプ(58)と第四のライン(50)を遮断するための第三のクランプ(52)とが備えられていることを特徴とする請求項 7 または 8 に記載の装置。

【請求項 10】

第三の血液バッグ(66)が第二の赤血球濃縮液と混合するための添加剤溶液を収容していることを特徴とする請求項 7 から 9 の中のいずれか 1 つに記載の装置。

【請求項 11】

血漿フィルター(28)が血漿、たんぱく質、および血小板のろ過のために平均細孔寸法  $1 \sim 2 \mu\text{m}$  を有することを特徴とする請求項 7 から 10 の中のいずれか 1 つに記載の装置。

【請求項 12】

さらに、血小板含有血漿画分から血小板濃縮液をろ過する為の平均細孔寸法  $0.03 \sim 0.4 \mu\text{m}$  を有する血小板フィルターを備える、請求項 7 から 11 の中のいずれか 1 つに記載の装置。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】重力の作用下で全血を赤血球濃縮液と血小板含有血漿、そして、適切な場合、無細胞血漿と、に分離する方法と装置

【技術分野】

【0001】

本発明は、全血を白血球の除去された赤血球濃縮液と血漿とに分離する方法、および該方法を実施するための装置とに関する。

【背景技術】

【0002】

全血分離においては、献血者から採取された全血を個々の血液成分に分離する。これら

は、主として、赤血球濃縮液、または無細胞もしくは血小板を含みうる血漿画分である。

【0003】

現在、全血の分離においては、特別設計の製造区域、高性能遠心分離器、血液分離器具たとえば血漿フィルター、および特別に訓練されたスタッフの使用が必要であり、あるいは、個々の血液成分もしくは混合血液成分の直接採取のために血漿分離器が使用される。

【0004】

品質要件と法的規制とが厳しくなり、また近年高性能血液分離器が発達したため、輸血専門家または小さな病院が前記のようにして血液製剤を製造し、または前記のようにして製造した血液製剤を販売するのが事実上不可能になっている。したがって、この分野においても、高い品質基準を犠牲にすることのない血液成分の簡単な分離を可能にすることが有効であると思われる。また、同じ理由により、技術に大きな投資をせず、したがって過大な費用を使用せず、前記のような血液製剤を簡単に製造することを可能にすることが有効であると思われる。

【0005】

ドイツ国特許公開公報DE 33 02 383 A1号には、全血を患者(patient)から生体採取し、そのあと血漿フィルターによって赤血球濃縮液と血漿画分とに分離する、血漿を採取する方法と装置が開示されている。

【0006】

別の構成においては、赤血球濃縮液を、血漿フィルターを通してさらなる血漿画分分離をしたあと、患者に戻す。

【0007】

この場合、血漿の二重ろ別が実行されるが、赤血球濃縮液は中間保存なしで直接にふたたび献血者に戻される。

【0008】

欧州特許公開公報EP 349 188号には、血液を血液成分に分離する方法と、これらの血液成分を採取する分離器ユニットが開示されている。この方法においては、まず血液が全血容器からフィルターを通して送られ、該フィルターが白血球を除去し、血小板をも除去する。次に、第一のバッグ内にもろ過済み血液を捕集し、次に該バッグを遠心分離にかけて、血液を血漿画分と赤血球濃縮液とに分離する。血漿は血漿ラインを通してもう一つの血漿バッグに送られる。

【0009】

上ですでに説明したように、この方法は技術的に複雑である。遠心分離機を使用するからである。また、血漿は完全には分離できない。そうしないと、赤血球との混合の危険があるからである。

【0010】

米国特許US 5,527,472号明細書にも、遠心分離によって全血成分を分離するための閉じたシステムが開示されている。この方法においては、まず第一のバッグに関して遠心分離を行って血漿と赤血球濃縮液とに分離し、次に該濃縮液に代用液(substitute solution)を混合する。次に、白血球除去フィルターによってこの混合物から白血球を除去して、赤血球濃縮液と代用液との混合物を得るが、これにはまだ大きな比率の血漿が含まれている。

【0011】

この方法も技術的に複雑であり、また大きな比率の血漿が赤血球濃縮液内に残留する。

【0012】

国際特許公開公報W002/13888号には、Akzo Faser AG製のMikro PSE-TF 10型のフィルターを使用して、全血を血漿と細胞成分とに分離するフィルター装置が開示されている。該装置は空気を通さず、微生物も通さないように閉鎖されている。全血の分離の前に、適切な場合、白血球及び血小板が分離される。第一回の通過後、該フィルター装置を通る流れの方向を反転させることにより、赤血球画分内において、少なくとも80%のヘマトクリット値が得られる。

## 【0013】

国際特許公開公報W002/13888号には、全血を赤血球濃縮液と血小板含有血漿とに同時に分離することは開示されていない。

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0014】

したがって、本発明の目的は、全血の赤血球濃縮液及び血小板含有血漿への分離のための技術的に簡単な方法を提供することであり、この方法においては、可能な限り少ない血漿しか赤血球濃縮液内に残留せず、またこの方法は、献血現場において、特に採決後遅れなしに、ただちに実行することができる。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0015】

この目的は、請求項1に記載の特徴によって達成される。

## 【0016】

この目的は、また、請求項7に記載の装置を使用することによって達成される。

## 【0017】

本発明のその他の利点は以下の説明によって明らかになるであろう。

## 【0018】

本発明の方法は、献血者から採取したあとただちに処理すべきであるか、または数時間保存したあと処理すべき全血に対して使用される。一時保存する実施形態の場合、献血者から採取した血液を白血球フィルターによってより良く処理することができる。というのは、約30分以上の保存のあと、白血球分離の程度はかなり向上し、したがって十分なものになるからである。

## 【0019】

また一方では、白血球及びその他の細胞の分離は、採血直後に実行することができる。

## 【0020】

以下の説明においては、前記のような全血を“保存”または“非保存”で表すことにする。

## 【0021】

第一の実施形態においては、白血球分離が、全血を収容しているバッグのすぐ下流、したがって血漿フィルターの上流で行われる。

## 【0022】

一方、この白血球分離を行う位置はそれほど重要ではなく、前記フィルターの下流、したがって最終赤血球濃縮液を収容するバッグのすぐ上流とすることもできる(第二の実施形態)。さらにまた、この白血球分離は、前記バッグの上流、すなわち該バッグの供給ラインまたは配給ライン内で、実行することもできる(第三の実施形態)。

## 【0023】

このように、全血は、微細凝集塊ならびに白血球を除去するフィルターを通過する。そのようなフィルターとしては、全血から99.9%以上の白血球を除去し、したがって実質的にすべての白血球を除去するためのものが知られている。

## 【0024】

次のステップにおいて、このように白血球の除去された全血は、血漿フィルターにおいて、赤血球を通さないがすべての流体成分及び血小板を通過させる微孔質膜によって、第一の赤血球濃縮液と第一の血小板含有血漿画分とに分離される。この血漿フィルターにはあらかじめ生理食塩水が満たされ、この生理食塩水は血液処理の前駆物質として分離される。

## 【0025】

この分離ステップにおいては、ヘマトクリット値、すなわち全血における赤血球容積率を、少なくとも45~55%好ましくは少なくとも50%まで増大させる。その結果、供給源にもよるが、通常、全血の約10~20 vol%が血漿フィルターの血漿出口で血小板含有血漿画分

として除去される。

【0026】

このステップにおける血漿ろ過あるいはろ別は重力によって行われ、静水圧は、全血バッグの出口と血漿フィルターの入口との間で最大1.5~2.5 m WC(0.15~0.25 bar)になる。血液バッグと血漿フィルターとの間の入口圧力は、好ましくは少なくとも0.7、好ましくは約1.5 m WC(水柱)(0.07~0.15 barに等しい)である。

【0027】

この割合に控えめの圧力差のため、膜における赤血球の溶血が起こらないことが保証される。

【0028】

普通に使用される血漿フィルターは、毛管現象膜すなわち中空繊維膜を備えたものであり、膜表面積0.1~0.5 m<sup>2</sup>を有する。

【0029】

普通に使用される膜材料は、EVAまたはPVAタイプのポリマー、セルロース誘導体、ポリオレフィン(ポリプロピレン)、PAN、PA、ポリエステル、ポリスルホン、その他である。ポリスルホンまたはポリプロピレンが好ましい。

【0030】

血小板(平均径約0.5~1 μm)を血漿とともに残りの微粒子成分から分離する為に、2 μmよりも小、好ましくは1~1.5 μmの平均細孔寸法が選択される。

【0031】

血漿画分から全ての細胞成分を分離する為に、普通の細孔寸法は、それぞれの場合に使用されている膜によって異なるが、0.03~0.4 μmである。細孔寸法に関して唯一重要なことは、血漿ろ過時に血液の細胞成分が膜によって止められるということである。使用できるフィルターの例としては、“Hemaplex”の名でDidecoが販売している血漿フィルターがある。

【0032】

前記のような血漿フィルターには、滅菌された、発熱性物質を含まない生理食塩水をあらかじめ満たして使用することが有効であり、そのようにすれば全血で濡らすことができる。血漿フィルターが疎水性の物質でできている場合には、特にそうである。

【0033】

前記のようなフィルターは、半透膜によって二つの室に分割されたハウジングを有する。二つの室というのは、第一のコネクターと第二のコネクターとを有する、赤血球とその他の細胞(白血球)を案内する室と、血漿出口を有する、血漿、血小板、及び血漿たんぱく質を案内する室とである。

【0034】

赤血球室の第二のコネクター(第一の赤血球濃縮後の出口)において、少なくとも45~55%好ましくは50%ヘマトクリット値まで濃縮された赤血球濃縮液が第一の赤血球濃縮液バッグに捕集される。

【0035】

第一の赤血球濃縮液を捕集するこのバッグは、通常、血漿フィルターよりも少し下、通常約0.1~0.3好ましくは0.2 m WC以下だけ下に配置される。

【0036】

合計すると、全血保存部の出口と第一の赤血球濃縮液のためのバッグの入口との間の圧力差は、好ましくは1~1.2 m WCである。

【0037】

無細胞血漿を捕集するバッグも、同様に、重力の法則にしたがって前記フィルターの下、通常1 m WC以下、好ましくは0.75~0.9 m WCだけ下に配置される。

【0038】

この全静水圧約1.5~2.5 m WC好ましくは1.8~2 m WCは、溶血の危険なしで血漿の効率的な分離を行うのに十分である。

## 【0039】

最終赤血球濃縮液に可能な最小量の血漿が含まれるようにするためには、赤血球濃縮液を、もう一度、同じ分離システムにより、すなわち同じ血漿フィルターを使用して、血漿ろ過する。しかし、この場合、血漿フィルターを通る流れの向きは逆であり、また同じコネクターラインが同じ血液バッグとともに使用される。したがって、第一の赤血球濃縮液は、この場合、(重量分析的に言えば)血漿フィルターの上方に配置されたバッグから流出する。このとき、このバッグのつるされている高さは、全血保存部のそれと大体同じである。すなわち、血漿フィルターに加わる静水圧は、全血の第一の分離のときのそれと等しい。このようにして、第二の赤血球濃縮液が第一のコネクター(第一のステップにおける入口)で捕集され、この赤血球濃縮液のヘマトクリット値は少なくとも60%好ましくは70%である。この第二の分離手順により、最初に存在していた血漿の約2/3好ましくは3/4以上が全血から分離された赤血球濃縮液が得られる。

## 【0040】

この第二のバッグは、第一のバッグと同様に、この第二の濃縮においても、やはり重量分析的に血漿フィルターの下に配置され、高さの比は、赤血球の第一の濃縮と血漿の第一の分離とにおけるそれと同じである。

## 【0041】

この手順は、もう一度繰り返して、ヘマトクリット値80~90%が得られ、したがって一方では血液の流動性が非常に大きく低下し、他方ではもとの血漿の約15%が赤血球濃縮液内に残留するようにすることができる。血漿の残留量は赤血球濃縮液の輸血における副作用の原因の一部となるので、このようにして、遠心分離によって得られない大きな利点が得られる。

## 【0042】

前記のようにして得られた赤血球濃縮液の一時保存のために、普通に赤血球濃縮液に加えられる代用液(添加剤(additive)溶液)を第二の濃縮液バッグに入れておくのが有効である。これらの溶液は、必要な場合にはマンニトール(SAGマンニトール)と混合した、塩化ナトリウム、アデニン、グルコース(SAG溶液)を含む水溶液である。そのような溶液は、赤血球濃縮液の一時保存のための添加剤系として公知であり、確立されたものである。

## 【0043】

本発明においては、第二の濃縮ステップで得られる溶液は、70%以上のヘマトクリット値に調節することができる。

## 【0044】

次に、添加剤溶液との混合により、たとえば、普通のヘマトクリット値(40%以上)を有する血液系とする。

## 【0045】

もう一つの実施形態においては、分離のあと、血漿バッグを密封取りはずしして、凍結と保存のための無細胞血漿として使用することができる。さらに、血漿フィルターの血漿室は無菌条件下で通気して空にし、約50 mlの高品質血漿という高収率を得ることができる。この収率は通常の遠心分離法におけるものよりも約20%高い。

## 【0046】

赤血球バッグは、密封して取りはずしたあと、約15%の残留血漿を含む。この赤血球濃縮液は、前述のように、加えられて完全に混合された添加剤溶液を含む。したがって、たとえば、約60%のヘマトクリット値の易流動性の生成物を得ることができ、これは白血球/血小板/血漿の除去された赤血球濃縮液として使用することができる。

## 【0047】

本発明の方法のもう一つの実施形態においては、依然として残留血漿を含む赤血球濃縮液を生理食塩水で洗浄することができる。このとき、まず無菌生理食塩水を赤血球濃縮液に加え、この生理食塩水はそのあと血漿フィルターによってあらためてろ過する。たとえば、500~1000 mlの濃度0.9%のNaCl溶液を無菌接続により赤血球濃縮液に加えることができる。そのあと、完全に混合する。そのあと、得られる混合物を血漿フィルターを通して

、ふたたび約85%のヘマトクリット値となるようにする。生理食塩水またはこれを含む混合物は空のバッグに捕集される。添加剤溶液をもう一度加えて、生成物を、白血球/血小板/血漿が除去された(すなわち、本発明のステップにより、血漿が実質的にすべて洗い流された)赤血球濃縮液として使用することができる。

【0048】

本発明の方法は、赤血球濃縮液を採取すると同時に血小板濃縮液を生成させるのに使用することができる。そのためには、血小板を通過させるが赤血球と白血球を通さないように細孔寸法(約2  $\mu\text{m}$ 以下)を選択した膜を備えた血漿フィルターを使用する。三回のろ過のあと、この場合にも、約85%のヘマトクリット値の赤血球濃縮液と血小板富化血漿画分とを得ることができる。

【0049】

もう一つの実施形態においては、血小板富化血漿をさらに濃縮することができる。この場合、該血漿を、血小板を通さない通常の血漿フィルター(最大細孔寸法0.3  $\mu\text{m}$ )によってろ過する。この場合、たとえば300 mlの出発血漿の反復分離により、250 mlの無細胞血漿と約15 mlの血小板富化血漿とを生成させることができる。

【0050】

さらに、得られた赤血球濃縮液から白血球を除去するために、通常の白血球除去フィルターを使用する。このとき、易流動性にするために赤血球濃縮液に添加剤溶液を加えるのが有効である。

【0051】

分離システム自体は全体として無菌密封し、ドイツのPaul Ehrlich Instituteが規定する品質要件を満たす無細胞血漿生成物と赤血球濃縮液とが生成されるようにする。

【0052】

本発明による方法は下記のように実施される。

【0053】

約0.5 lの献血血液を血液バッグに少なくとも0.5時間保存するか、または献血者から採血するとただちにフィルターを通し、該フィルターにより、微細凝集塊および少なくとも99%の白血球が除去される。次に、この献血血液には全血として本発明の方法により血漿分離が行われ、もとの血漿の少なくとも1/4しか血漿を含まない赤血球濃縮液が得られる。

【0054】

別の実施形態(濃縮液の洗浄)によれば、洗浄液好ましくは生理食塩水による洗浄によって、赤血球濃縮液の血漿含有率を約0.5%以下に低下させることができる。

【0055】

副作用(ふるえ、発熱、またはショック)の危険が最小限に抑えられるやり方で保存血液を患者に与えることができるように、得られた赤血球濃縮液をまずフィルターにかけて白血球および微細凝集塊を除去する。前述のように、これは、保存全血のすぐ下流または上流で実行し、あるいは最終赤血球濃縮液バッグの入口の前で実行する。

【0056】

赤血球濃縮液は、最終赤血球濃縮液バッグの入口の上流でフィルターにかけて血小板を除去することができる。

【0057】

処理温度は大体室温に等しい。全血は、通常、保存時間経過直後の温度で使用される。この温度は、また23~35 の範囲にありうる。

【0058】

全血のヘマトクリット値は、その供給源(男/女)によって異なり、通常36~45%の範囲にある。

【0059】

第一の血漿ろ過が行われる作業時間は、ろ過圧力と吸引作用とに依存し、通常、15~45分、好ましくは約0.5時間である。

## 【 0 0 6 0 】

第一のろ過のあと、50%よりも大、好ましく52~57%よりも大のヘマトクリット値が達成される。

## 【 0 0 6 1 】

第一の血漿分離のあと、血漿フィルターの下方につるしてあった、第一の赤血球濃縮液を収容しているバッグを、血漿フィルターの上方の位置につるし、このようにバッグを回転させることにより、第一の赤血球濃縮液が血漿フィルターを逆向きに通過して流れる。

## 【 0 0 6 2 】

第二の分離時間は、通常、第一の分離時間よりも短く、約15~40分、通常15~20分である。

## 【 0 0 6 3 】

第二のステップにおいては、血漿フィルターの出口において、65~75%、好ましくは70%よりも大、場合によっては73%よりも大のヘマトクリット値が達成される。

## 【 0 0 6 4 】

さらに、第三のろ過を行って、ヘマトクリット値を約80%以上に増大させることができる。

## 【 0 0 6 5 】

添加剤溶液(SAGまたはSAG-M)を使用して、前記第二/第三の赤血球濃縮液のヘマトクリット値を該濃縮液の保存と患者のための調節とのために調節し、該ヘマトクリット値を約40~45%とする。

## 【 0 0 6 6 】

バッグ/ラインに使用する材料は、医学において普通に使用されるポリマー(PE、PP、その他)であり、これは、一方では、柔軟で簡単に動かすことができ、他方、滅菌が容易であり、光学的に透明である。

## 【 発明を実施するための最良の形態 】

## 【 0 0 6 7 】

以下、実施形態により、本発明を説明する。

## 【 0 0 6 8 】

図1においては、参照番号10で、全血を血漿と赤血球濃縮液とに分離するための装置の第一の実施形態を示す。この装置は、全血バッグ12を有し、該バッグは通常0.5lの全血を収容する。

## 【 0 0 6 9 】

この全血には、抗凝固剤溶液たとえばACDまたはCBD溶液を加える。これらの溶液は、グルコース、クエン酸三ナトリウム、およびクエン酸を基剤とする通常の溶液であり、分離システム内で血液の凝固が起こらないような量だけ加えられる。

## 【 0 0 7 0 】

第一の柔軟ライン16が全血バッグ12の出口14に接続され、柔軟ライン16の他端18は白血球および微細凝集塊を除去するフィルター20に接続されている。フィルター20の出口22から第二のライン24が出ており、該ラインは血漿フィルター28の第一のコネクター26に接続している。この血漿フィルター28は、膜30によって血液室32と血漿室34とに分割されている。血液室32には、血液室32に開口している第一のコネクター26の反対側に、第二のコネクター36があり、また血漿コネクター38が血漿室34から出ている。第三のライン40が第二のコネクター36から出ており、ライン40は第一の赤血球濃縮液を収容するための第二の血液バッグ42に接続している。

## 【 0 0 7 1 】

各ライン16、24、および40は、クランプ44、46、および48を有し、これらのクランプは通常ローラークランプであり、これらにより、それぞれの柔軟ラインを開閉することができる。

## 【 0 0 7 2 】

第四のライン50すなわち血漿ラインが血漿コネクター38から出ており、このラインも同



様にクランプ52によって締めつけ遮断することができる。第四のライン50の端は血漿バッグ54に開口している。

【0073】

第四のライン50は、クランプ52の上流で、分岐点55において、分岐ライン56に枝分かれし、該分岐ラインにもクランプ58が該分岐ラインを締めつけ遮断するために備えてある。分岐ライン56自身は、その端で捕集バッグ60に接続され、該バッグは、以下で説明するように、血漿フィルター28のための充填剤溶液 (filler solution) を収容するためのものである。

【0074】

この分岐ライン56は、必ずしもライン50から分岐させる必要はない。そのようにしないで、直接血漿コネクター38に接続することもできる。

【0075】

最後に、第五のライン62が血漿フィルターの第一のコネクター26から出ており、該ライン62にも、クランプ64が備えられている。第五のライン62の他端は、第二の最終赤血球濃縮液を収容する第三の血液バッグ66に接続されている。

【0076】

この第三のバッグ66は、添加剤溶液として、あらかじめ用意された無菌の血液希釈溶液たとえばSAG溶液をはじめから収容している。

【0077】

図1においては、血漿フィルター28は垂直に配置されている。すなわち、第一のコネクター26が第二のコネクター36の下方にある。したがって、血液がコネクター26から血液室32を通過して第二のコネクター36に送られるとき、流れは重力と逆向きであるが、流れは、向きが逆転すると、すなわちコネクター36からコネクター26に流れるときには、重力の向きになる。

【0078】

図1から明らかなように、装置10そのものは全体として閉じており、無菌的なやり方で作られているので、無菌である。抗凝固剤溶液がバッグ12に、生理食塩水の形のプライマー (primer) 溶液が血漿フィルター28に、添加剤溶液が第三の血液バッグ66にはいつている。すべてのクランプ44、46、48、52、58、および64が閉じてある。

【0079】

図1の装置10は、下記のように動作する。

【0080】

全血が血液採取ライン (図示せず) から全血バッグ12に送られ、それから該バッグは密封または溶着される。この全血は、白血球の分離を良くするために、少なくとも30分間一時保存する。

【0081】

そのあと、まずクランプ44と46が開かれて、全血がフィルター20を通過して流れることができるようになる。クランプ58が開かれると、この全血は血液室32に流入し、まず生理食塩水を膜30の細孔を通して血漿室34内に押しだす。全血バッグ12から血漿フィルター28の入口26までの距離aのために生じる静水圧により、血漿が膜30の細孔を通して強制的に送られ、クランプ58が開いている場合、プライマー溶液は血漿コネクター38から押しだされ、ライン50を通過して分岐点55にいたり、分岐ライン56を通り、それから捕集バッグ60にはいる。捕集バッグ60の寸法はプライマー溶液全部を収容できるようなものである。黄色い血漿が分岐点55に現れるとすぐに、クランプ58が閉じられて血漿クランプ52が開かれ、したがって血漿は血漿バッグ54に流入することができる。同時に、第三のライン40のクランプ48が開かれ、赤血球濃縮液が第一の赤血球濃縮液バッグに流入することができる。

【0082】

ろ過は、全血バッグ12が空になるまで進行する。このとき、第一の赤血球濃縮液は血漿フィルター28の下方の距離bに配置された第二の血液バッグ42内にあり、一方、血小板含有血漿は血漿フィルター28の下方の距離cに配置された血漿バッグ54内にある。

## 【0083】

図2には、第二の分離ステップにある装置10を示す。この場合、第一の赤血球濃縮液を収容した第二の血液バッグ42は、逆さにされて、血漿フィルター28の上方の位置に動かされる。このとき、第二の血液バッグ42は、通常、血漿フィルター28から全血バッグ12と同じ距離aだけ離れている。

## 【0084】

図2は、また、白血球フィルター20の配置の異なる実施形態を示している。この場合、白血球フィルター20は、第一のライン16ではなく、第四のライン62のクランプ64の下流に配置されている。

## 【0085】

白血球フィルターのどちらの配置も同様に適当である。

## 【0086】

第二の分離ステップにおいては、最初配給ライン16はクランプ44によって閉じられている。同時に、第五のライン62はクランプ64によって開放されている。

## 【0087】

図2からわかるように、第二の赤血球バッグ66は、第一の分離ステップにおける第一の赤血球バッグ42と大体同じ距離bだけ血漿フィルター28から下方に配置されている。

## 【0088】

この再度の血漿分離は、逆向きに行われ、流れは、コネクター36からコネクター26に向い、コネクター26からライン62を通してバッグ66にいたる。

## 【0089】

システムが空になるとただちに、血漿バッグ54と第二の赤血球濃縮液を収容しているバッグ66とは、密閉溶断され、次の用途にまわされる。残りは廃棄される。

## 【0090】

別の実施形態においては、手動クランプを、前述のような所定の仕方で作動する電動クランプで置き換えることもできる。流れセンサーにより、血液バッグ12と第二の分離ステップにおける血液バッグ42とからの流れの終了を検出することができる。それによって、前述のような後続の動作を開始させることができる。第一の分離手順の終了後、バッグ42を下方の位置から上方の位置に動かすことができ、同時にそれぞれのクランプを前述のように作動させる。このようにして、装置10全体を完全に自動的に動作させることもできる。

## 【0091】

図3には、全血を血漿と赤血球濃縮液とに分離するための装置のもう一つの実施形態として装置70を示す。この装置は大部分装置10と同じなので、個々の要素の参照番号は同じものを使用する。しかし、装置70の本質的に異なる点は、フィルター20がライン16に接続されておらず、全血バッグ12の上流に配置されているということである。図3では、このことを、フィルター20が全血バッグ12に接続されていないように記号的に示すことによって表している。したがって、これは白血球の分離のためのろ過がシステムの外部で行われると言うことを意味する。そのため、クランプ46およびライン配置62～66も必要でなくなる。二つのバッグ12と42を交互に上下に配置できるからである。このことを図4に示す。この図には、図3のように二つのバッグを使用する場合の三つのろ過ステップを示す。

## 【0092】

図4は、バッグ12と42を上げ下げした個々のろ過ステップを示す。血漿フィルター28における流れの向きが矢印で示されている。

## 【0093】

さらに、図3の装置70には、添加剤溶液を収容したバッグ72を備えることができる。このバッグ72は閉鎖できるライン71によって全血バッグ12に接続される。したがって、ろ過手順の終わりに、全血バッグ12内に収容されている赤血球濃縮液のヘマトクリット値を、添加剤溶液によって、所定の値に調節することができる。

## 【0094】

最後に、さらにもう一つの実施形態においては、生理食塩水が、ライン73によって全血バッグに接続されているもう一つのバッグ74に入れてある。この生理食塩水は、全血バッグ12内の赤血球濃縮液の洗浄のために使用することができ、それによって、血漿含有率を低下させることができる。上述のように、生理食塩水は、ライン73によって全血バッグ12に送り込まれ、次に赤血球濃縮液と混合される。そのあと、重力による再度のろ過が血漿フィルター28によって行われる。次に、添加剤溶液が、前述のように、赤血球濃縮液に加えられる。

【実施例1】

【0095】

献血者から採血したあと30分保存した552 gの全血(ヘマトクリット値40.8%)に、26での血漿分離操作を加えた。該全血をまずろ過システムの外部で白血球フィルターに通して、白血球を除去した(図3参照)。そのあと、血漿分離を温度32~26で実施した。

【0096】

第一の分離が完了するまでの作業時間は約 $10 \pm 5$ 分である。この第一の分離ステップにより、ヘマトクリット値約55~65%が達成された。

【0097】

距離aは100 cm(=1 m WC)以下である。距離bは10~20 cm、cは85~100 cmである。

【0098】

次に、バッグを逆さにして、ろ過の向きを逆にした。このように、第二のステップを開始した。このステップは $15 \pm 5$ 分後に終了した。ヘマトクリット値約65~75%を達成した。

【0099】

もう一回のろ過により、ヘマトクリット値を80~85%に増大させることができた。赤血球濃縮液の正味重量約180~200 gを達成した。

【図面の簡単な説明】

【0100】

【図1】第一の実施形態による、第一の赤血球濃縮液を作るための血漿分離装置の第一の模式構造図である。

【図2】第二の赤血球濃縮液を作るための、図1の装置のもう一つの模式構造図である。

【図3】図1と2に示すものと同様の血漿分離装置であるが、第二の実施形態によるものであり、供給ラインに白血球フィルターを有しない。

【図4】図3の装置を使用する、3段階血漿分離の模式図である。

【符号の説明】

【0101】

- 10 本発明の装置
- 12 全血バッグ、第一の血液バッグ
- 14 出口
- 16 第一の柔軟ライン、管ライン
- 18 16の端
- 20 フィルター、白血球フィルター
- 22 出口
- 24 第二のライン、管ライン
- 26 第一のコネクター
- 28 血漿フィルター
- 30 膜
- 32 血液室
- 34 血漿室
- 36 第二のコネクター
- 38 血漿コネクター
- 40 第三のライン、管ライン
- 42 第二の血液バッグ

- 44 クランプ、遮断器
- 46 クランプ、遮断器
- 48 クランプ、遮断器
- 50 第四のライン
- 52 クランプ
- 54 血漿バッグ
- 55 分岐点
- 56 分岐ライン
- 58 クランプ
- 60 捕集バッグ
- 62 第五のライン、管ライン
- 64 クランプ
- 66 第三の血液バッグ
- 70 本発明の装置
- 71 ライン
- 72 バッグ
- 73 ライン
- 74 バッグ
- a 距離
- b 距離
- c 距離