



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 38 56 587 T2** 2006.06.22

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 238 694 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **P 38 56 587.0**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 076 566.5**

(96) Europäischer Anmeldetag: **20.10.1988**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.09.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **07.12.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.06.2006**

(51) Int Cl.⁸: **B01D 39/16** (2006.01)
A61M 1/36 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

110413	20.10.1987	US
218169	13.07.1988	US

(73) Patentinhaber:

Pall Corp., East Hills, N.Y., US

(74) Vertreter:

HOEGER, STELLRECHT & PARTNER
Patentanwälte, 70182 Stuttgart

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, ES, FR, GR, IT, LI, NL, SE

(72) Erfinder:

Pall, David B., Roslyn Estates, New York 11576, US

(54) Bezeichnung: **Vorrichtung und Verfahren zur Verminderung des Leukocytengehalts von Blutkomponenten**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET

[0001] Diese Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Verringerung des Leukozytengehaltes von Blutprodukten, insbesondere von humanen Erythrozytenkonzentraten, einschließlich Zellen, die vor einer Transfusion für einen beliebigen Zeitraum bis zu ihrem erlaubten Lagerungszeitraum gelagert wurden, und eine Vorrichtung zur Durchführung dieser Verringerung.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Es war für 50 Jahre oder mehr die Praxis, Vollblut und seit kurzem Blutkomponenten von einem oder mehreren Spendern an andere Personen zu übertragen. Im Laufe der Zeit und mit Ansammlung von Forschungsdaten und klinischen Daten wurden die Transfusionspraktiken stark verbessert. Ein Aspekt der derzeitigen Praxis ist, dass Vollblut selten verabreicht wird; vielmehr wird Patienten, die Erythrozyten benötigen, Erythrozytenkonzentrat (nachfolgend PRC, packed red cells) und Patienten, die Blutplättchen benötigen, Blutplättchenkonzentrat gegeben. Diese Komponenten werden aus Vollblut durch Zentrifugieren abgetrennt, wobei dieses Verfahren als drittes Produkt Plasma zur Verfügung stellt, von dem verschiedene andere nützliche Komponenten erhalten werden.

[0003] Zusätzlich zu den drei oben angeführten Komponenten enthält Vollblut weiße Blutkörperchen (zusammen als Leukozyten bekannt) verschiedener Arten, von denen die wichtigsten Granulozyten und Lymphozyten sind. Weiße Blutkörperchen bieten Schutz vor bakteriellen und Virusinfektionen.

[0004] Mitte bis Ende der Siebzigerjahre hat eine Reihe von Forschern vorgeschlagen, Granulozyten von Spenderblut abzutrennen und an Patienten mit einem Mangel daran zu übertragen, z.B. an jene, deren eigene Zellen durch eine Infektion überwältigt wurden. In den daraus resultierenden Forschungsarbeiten wurde offensichtlich, dass diese Praxis im Allgemeinen schädlich ist, da die Patienten, die eine solche Transfusion erhielten, hohes Fieber bekamen, andere nachteilige Reaktionen hatten und im Allgemeinen die übertragenen Zellen abstießen. Ferner kann die Transfusion von Zellkonzentrat oder Vollblut, das Spenderleukozyten enthält, für den Empfänger auf andere Weise schädlich sein. Einige der durch Transfusionstherapie induzierten Viruserkrankungen, z.B. das Cytomegalie-Syndrom, das für Neugeborene und geschwächte Erwachsene eine lebensbedrohende Infektion ist, werden durch die Infusion von homologen Leukozyten übertragen. Ein anderes lebensbedrohendes Phänomen, welches immungeschwächte Patienten angreift, ist die Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (graft versus host disease, GVH); eine Erkrankung, in der die übertragenen Leukozyten den Organen des Blutempfängers, einschließlich der Haut, des Magendarmtraktes und des neurologischen Systems, irreversiblen Schaden zufügen. Herkömmliche Erythrozytentransfusionen wurden auch beschuldigt, das Überleben von Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff bei Dickdarmkrebs unterzogen haben, nachteilig zu beeinflussen. Man glaubt, dass diese nachteilige Wirkung durch die Transfusion anderer Mittel als der Spendererythrozyten, einschließlich der Spenderleukozyten, begünstigt wird.

[0005] Das Entfernen von Leukozyten auf ausreichend niedrige Niveaus, um die ungewünschten Reaktionen zu verhindern, insbesondere in Erythrozytenkonzentraten, einschließlich jener, die für relativ lange Zeiträume gelagert wurden, ist ein Ziel der vorliegenden Erfindung.

[0006] Bei den derzeit verwendeten Zentrifugationsverfahren zum Trennen des Blutes in die drei Basisfraktionen (Erythrozytenkonzentrat, Blutplättchenkonzentrat und Plasma) sind die Leukozyten sowohl in der Erythrozytenkonzentratfraktion als auch in der Blutplättchenkonzentratfraktion in beträchtlichen Mengen vorhanden. Es wird nun im Allgemeinen akzeptiert, dass es äußerst wünschenswert wäre, die Leukozytenkonzentration dieser Blutkomponenten auf ein möglichst geringes Niveau zu reduzieren. Obwohl es kein festes Kriterium gibt, ist allgemein anerkannt, dass viele der unerwünschten Wirkungen von Transfusionen adäquat reduziert werden würden, wenn der Leukozytengehalt um einen Faktor von etwa 100 oder mehr vor der Verabreichung an den Patienten reduziert würde. Das ist annähernd die Reduktion des gesamten Gehaltes an Leukozyten in einer einzelnen Einheit von PRC (die Menge an PRC, die aus einer einzigen Blutspende erhalten wird) auf weniger als $0,1 \times 10^9$.

Definieren einer Bluteinheit und einer Einheit Erythrozytenkonzentrat:

[0007] Blutbanken in den Vereinigten Staaten entnehmen üblicherweise ungefähr 450 ml Blut vom Spender in einen Beutel, der üblicherweise ein Antikoagulans enthält, um die Gerinnung des Blutes zu verhindern. Die

Menge, die während einer solchen Spende abgenommen wird, wird hier als eine Einheit Vollblut definiert.

[0008] Vollblut wird selten als solches verwendet; stattdessen werden die meisten Einheiten durch Zentrifugieren oder durch Absetzverfahren einzeln bearbeitet, um eine Einheit Erythrozytenkonzentrat in Blutplasma zu erzeugen, die hier als PRC bezeichnet wird. Das Volumen einer Einheit PRC variiert beträchtlich, abhängig vom Hämatokrit (Volumenprozent der Erythrozyten) des abgenommenen Blutes, der im Allgemeinen im Bereich von 37 % bis 54 % liegt; und dem Hämatokrit des PRC, der im Allgemeinen im Bereich von 70 % bis 80 % liegt. Die meisten PRC-Einheiten sind im Bereich von 250 bis 300 ml, aber Abweichungen nach unten oder oben sind nicht ungewöhnlich.

[0009] Abgenommenes Vollblut kann alternativ durch Abtrennen der Erythrozyten aus dem Plasma und Resuspendieren in einer physiologischen Lösung verarbeitet werden. Eine Anzahl an physiologischen Lösungen sind in Verwendung. Die so verarbeiteten Erythrozyten können für einen längeren Zeitraum vor ihrer Verwendung gelagert werden, und für manche Patienten kann die Entfernung des Plasmas Vorteile haben. "Adsol" ist der Handelsname eines solchen Systems. Ähnliche Produkte werden in Europa und in anderen Teilen der Welt verwendet.

[0010] Der Ausdruck "Blutprodukt", wie er hier verwendet wird, beinhaltet gerinnungsgehemmtes Vollblut, daraus erhaltenes Erythrozytenkonzentrat und Erythrozyten, die von Plasma abgetrennt und in physiologischer Flüssigkeit resuspendiert wurden.

[0011] In anderen Teilen der Welt als den Vereinigten Staaten mögen Blutbanken und Spitäler weniger oder mehr als etwa 450 ml Blut abnehmen; hier jedoch wird eine "Einheit" durch die Praxis in den Vereinigten Staaten definiert, und eine Einheit PRC oder Erythrozyten in physiologischer Flüssigkeit ist die Menge, die aus einer Einheit Vollblut erhalten wird.

[0012] PRC, wie es hier verwendet wird, bezieht sich auf das oben beschriebene Blutprodukt und auf ähnliche Blutprodukte, die durch andere Mittel erhalten wurden und ähnliche Eigenschaften haben.

Früher erhältliche Mittel zum Entfernen von Leukozyten aus PRC

[0013] Das Spin-Filter-System zum Erhalt von leukozytenverringerten Erythrozytenkonzentraten wurde durch Parravicini, Rebulla, Apuzzo, Wenz und Sirchia in Transfusion 1984; 24:508–510, beschrieben und wird mit anderen Methoden von Wenz in CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences 1986; 24:1–20, verglichen. Dieses Verfahren ist praktisch und relativ kostengünstig durchzuführen; es wurde und wird in großem Umfang verwendet. Obwohl sie im Allgemeinen 90 % oder besser ist, ist die Effizienz der Leukozytenentfernung jedoch nicht ausreichend hoch, um nachteilige Reaktionen bei manchen Patienten zu verhindern.

[0014] Es stehen Zentrifugierverfahren zur Verfügung, die geringere Niveaus von Leukozyten in Erythrozyten herstellen, aber dies sind Laborverfahren, die sehr teuer zu betreiben sind, und die Sterilität des Produktes ist so, dass es innerhalb von 24 h verwendet werden muss.

[0015] Andere Verfahren zur Leukozytenverringern, wie Waschen mit Kochsalzlösung oder Deglycerinisieren bei eingefrorenen Erythrozyten wurden und werden verwendet, aber diese haben Nachteile hinsichtlich eines wirtschaftlichen und zuverlässigen Betriebs und können nicht am Krankenbett verwendet werden.

[0016] Eine Anzahl von Vorrichtungen wurde vorgeschlagen, in denen Fasern in Gehäuse gepackt wurden und Vollblut durch sie geführt wurde, um Mikroaggregate und einen Teil des Gehaltes an weißen Blutkörperchen zu entfernen. Alle diese Vorrichtungen erforderten die Anwendung einer Kochsalzlösung entweder vor oder nach der Verwendung oder sowohl vor als auch nach der Verwendung. Ferner waren diese Vorrichtungen nur schlecht für die Verwendung mit PRC geeignet, bei der sie baldige Verstopfung zeigen und oft oder immer dabei versagen, die Leukozyten unter $0,1 \times 10^9$ pro Einheit PRC oder Vollblut zu entfernen. Keine ist für die Verwendung am Bett ideal.

Wünschenswerte Merkmale in einer Vorrichtung zur Verringerung der Leukozyten

[0017] Eine ideale Vorrichtung zur Verwendung für die Verringerung von Leukozyten wäre kostengünstig, relativ klein und fähig zur Abgabe von Blut an den Patienten innerhalb von 30 Sekunden nach der Verbindung mit dem Beutel mit roten Blutkörperchen und der Vene des Patienten. Die Vorrichtung sollte dann an den Patienten mindestens eine Einheit (das Produkt einer einzelnen Blutspende) an Erythrozyten, worin der Leuko-

zytengehalt auf eine Gesamtmenge von nicht größer als 1×10^9 , und vorzugsweise auf ein Niveau von weniger als $0,1 \times 10^9$, reduziert wurde, abgeben. Die Fähigkeit zur Abgabe einer ganzen zweiten Einheit an Erythrozytenkonzentrat bei Aufrechterhaltung der hohen Effizienz im Hinblick auf die Entfernung von Leukozyten ist ebenfalls wünschenswert. Aufgrund der hohen Kosten und der begrenzten Verfügbarkeit von Erythrozyten würde diese ideale Vorrichtung ferner den höchstmöglichen Anteil an Erythrozyten, der ursprünglich im Beutel vorhanden war, abgeben. Die Vorrichtung wäre in gleicher Weise für Blutprodukte wirksam, die für eine relativ lange Zeitdauer gelagert wurden, einschließlich bis zu dem Tag, nach dem ihre Brauchbarkeitsdauer abgelaufen ist. Solch eine Vorrichtung ist ein Ziel dieser Erfindung.

[0018] Vorrichtungen, die früher entwickelt wurden, um dieses Ziel zu erreichen, basierten auf der Verwendung von gepackten Fasern und wurden im Allgemeinen als Filter bezeichnet. Aber es scheint, dass Verfahren, die auf Größentrennung basierende Filtration verwenden, aus zwei Gründen nicht erfolgreich sein können. Erstens reichen die verschiedenen Arten von Leukozyten von Granulozyten und Makrozyten, die größer als 15 μm sein können, bis Lymphozyten, die im Bereich von 5 bis 7 μm und größer sind. Zusammen stellen Granulozyten und Lymphozyten den Hauptanteil aller Leukozyten im normalen Blut dar. Rote Blutkörperchen haben einen Durchmesser von etwa 7 μm , d.h., größtmäßig zwischen den beiden Hauptkomponenten, die entfernt werden müssen. Zweitens können sich alle diese Zellen verformen, um durch viel kleinere Öffnungen als ihre normale Größe durchzutreten. Daher und weil durch mikroskopische Untersuchung beobachtet werden kann, dass Leukozyten an einer Vielzahl von Oberflächen adsorbiert werden, ist es weitgehend akzeptiert, dass die Entfernung von Leukozyten durch Adsorption statt durch Filtration erfolgt.

[0019] Es wurden Versuche unternommen, die Leukozytenkonzentration im Blut zu reduzieren, indem es einer Vielzahl von Oberflächen, einschließlich Polyamid, Polyester, Acrylharz(derivate), Cellulose-Fasern (z.B. Baumwolle), Celluloseacetat und siliconisierter Glaswolle, ausgesetzt wurde. Derzeit zur Verfügung stehende Faservorrichtungen waren aus den Gründen, die unten beschrieben werden, höchstens teilweise erfolgreich. Wenn die Probleme im Zusammenhang mit den früheren Vorrichtungen angesehen werden, wird die Art und Weise, in welcher die Vorrichtung und das Verfahren gemäß der Erfindung überlegen sind, offensichtlich.

Rückgewinnung von Blutkomponenten

[0020] Im vorangegangenen Abschnitt wurde auf den Wunsch Bezug genommen, einen hohen Anteil des Erythrozytenkonzentrats, das der Trennvorrichtung zugeführt wird, wieder zu erhalten. Es gibt verschiedene Ursachen für die verminderte Rückgewinnung von Erythrozyten:

- (a) Verluste aufgrund des Zurückbleibens in den Verbindungsschläuchen und der Tropfkammer;
- (b) Verluste aufgrund der Flüssigkeit, die in der Vorrichtung selbst am Ende der Transfusion verbleibt; und
- (c) Verluste aufgrund der Adsorption an den Oberflächen der Vorrichtung oder aufgrund von mechanischem Auffangen in der Vorrichtung.
- (d) Verlust aufgrund des Verstopfens des Filters vor dem Abschluss des Durchgangs von einer oder zwei Einheiten Blut.

[0021] Verluste aufgrund der Ursache (a) können dadurch minimiert werden, dass eine Vorrichtung verwendet wird, die bei Verwendung am Bett nur die Verbindung ihres Einlasses mit dem Blutbeutel und ihres Auslasses mit einer Tropfkammer, die mit der Vene des Patienten verbunden ist, erforderlich macht, so dass die Verwendung von Seitenverbindungen, die z.B. erforderlich sind, wenn Kochsalzlösung zur Vorbehandlung verwendet wird, vermieden wird. Verluste können weiter reduziert werden, wenn die Ausbildung der Vorrichtung so ist, dass sie die Verwendung einer relativ kleinen Tropfkammer erlaubt. Verluste aufgrund der Ursache (b) werden im Allgemeinen und auch hier als "Hold-up-Volumen", gemessen in Milliliter, bezeichnet. Verluste aufgrund der Ursache (c), wenn vorhanden, werden als auf Adsorption zurückgehend beschrieben. Was die Verluste aufgrund der Ursache (d) betrifft, so ist es eines der Ziele dieser Erfindung, eine Vorrichtung zu schaffen, die nicht oder sehr selten während der Verabreichung von zwei Einheiten PRC verstopft, selbst wenn das PRC an seinem oder nahe dem Ende der erlaubten Lagerungsdauer ist. Allgemeiner gesprochen ist ein Ziel der Erfindung, eine Vorrichtung zur Verringerung der Leukozyten bei höchstmöglicher Rückgewinnung von Erythrozyten.

Kapazität

[0022] Nach der Abtrennung vom Vollblut enthalten in der derzeitigen Blutbankpraxis Erythrozytenkonzentrate nicht nur einen Anteil der Leukozyten, die in dem Blut bei Abnahme vom Spender vorhanden sind, sondern auch einige Blutplättchen (welche dazu tendieren, sehr adhäsiv zu sein), Fibrinogen, Fibrinstränge, kleine Fettkügelchen und zahlreiche andere Komponenten, die normalerweise in kleinen Anteilen vorhanden sind. Eben-

falls enthalten sind Faktoren, die zum Zeitpunkt der Blutabnahme zugesetzt werden, um Gerinnung zu verhindern, und Nährstoffe, die helfen, die roten Blutkörperchen während der Lagerung zu konservieren.

[0023] Während des Zentrifugierverfahrens, das die roten Blutkörperchen konzentriert und teilweise von den restlichen Komponenten abtrennt, gibt es eine Tendenz zur Bildung von Mikroaggregaten in PRC. Diese können einige rote Blutkörperchen zusammen mit Leukozyten, Blutplättchen, Fibrinogen, Fibrin und anderen Komponenten enthalten. Gele, die durch Fibrinogen und/oder Fibrin gebildet werden können, sind häufig in PRC, das in Blutbanken hergestellt wird, vorhanden.

[0024] Die Gele sind etwas viskos und bilden, obwohl sie flüssig sind, eine gallertartige Phase im Blutplasma. Nachdem sie durch Filtration abgetrennt wurden, können Gele in einem gebrauchten Filter durch ihre Tendenz, in Fadenformen zusammenzuhängen, identifiziert werden, wenn sie unter einem Mikroskop bei 30- bis 50facher Vergrößerung manipuliert werden.

[0025] Erythrozytenkonzentrate können tiefgefroren werden und für die Verwendung innerhalb eines Zeitraumes von 21 bis 42 Tagen oder mehr, abhängig vom verwendeten Additivsystem, gelagert werden. Für CPDA-1 gerinnungsgehemmte PRC ist die erlaubte Lagerungsdauer in den Vereinigten Staaten 35 Tage. Während der Lagerung nimmt die Anzahl und Größe der Mikroaggregate mit der Zeit zu. Ferner bilden sich im Allgemeinen gelartige Körper aus, die Fibrinogen, degeneriertes Protein und degenerierte Nukleinsäuren enthalten können und die häufig etwas enthalten, was bei mikroskopischer Untersuchung Leukozytenaggregate zu sein scheinen. Manchmal können kleine Fettkügelchen, die im Blut bei der Abnahme vorhanden sind, verschmelzen, um größere Kügelchen zu bilden.

[0026] Wenn die Vorrichtung zur Verringerung der Leukozyten eine poröse Struktur enthält, tendieren die Mikroaggregate, Gele und die manchmal vorhandenen Fettkügelchen dazu, sich an oder in den Poren zu sammeln, wobei sie eine Blockierung verursachen, die den Fluss hemmt.

[0027] In der Spitalspraxis verwenden Transfusionen am Bett üblicherweise Schwerkraft, die nicht mehr als 0,1 bis 0,14 kg/cm² entwickelt, um den Fluss vom Aufbewahrungsbeutel durch die Leukozytenentfernungsvorrichtung zum Patienten zu induzieren. Aus diesem Grund ist ein besonders wichtiges Merkmal einer Trennvorrichtung ihr Widerstand gegen Verstopfen.

[0028] Aufgrund der ungewöhnlichen und stark variierenden Kombination von Verstopfungsfaktoren ist die Erfahrung eines Fachmannes für Filteraufbau ungenügend für die Entfernung der oben aufgelisteten, unerwünschten Komponenten aus PRC, und neue erfinderische Ansätze waren erforderlich, um einen effizienten Vorfilter zu entwerfen, insbesondere wenn das PRC für eine relativ lange Zeitdauer gelagert war.

[0029] Für die Beste der während der Dauer der Entwicklung dieser Erfindung auf dem Markt befindlichen Vorrichtungen wurde von deren Hersteller geschätzt, dass sie eine Kapazität für eine Einheit CPDA-1 gerinnungsgehemmtes PRC hat, mit einem Blut-Hold-up-Volumen von etwa 64 cm³. Die gleiche Vorrichtung wurde für die Verwendung mit zwei Einheiten eines Blutproduktes, das von Plasma durch Zentrifugieren und nachfolgendes Resuspendieren in physiologischer Lösung befreit wurde, eingeschätzt. Vorgängervorrichtungen vom selben Hersteller hatten ein Blutprodukt-Hold-up-Volumen von etwa 52 cm³; jedoch wird diese Vorrichtung nicht länger vermarktet und wegen der übermäßigen Häufigkeit des Verstopfens durch eine größere Vorrichtung ersetzt.

[0030] Vorrichtungen gemäß dieser Erfindung können so entworfen werden, dass sie jede benötigte Anzahl PRC-Einheiten abgeben, während sie eine mittlere Entfernungseffizienz von größer als etwa 99,5 %, vorzugsweise größer als etwa 99,9 %, behalten. Jedoch kann eine solche Einheit, z.B. eine, die gedacht ist, vier Einheiten PRC zu verarbeiten, ein solches Innenvolumen haben, dass 30 bis 50 % der roten Blutkörperchen durch Hold-up in der Vorrichtung verloren gehen könnten, wenn sie eingesetzt würde, um eine einzelne Einheit PRC zu verarbeiten. Am häufigsten werden eine oder zwei PRC-Einheiten von einem Patienten benötigt. Daher wird eine Vorrichtung, die so dimensioniert ist, dass sie eine einzelne Einheit PRC mit einer Effizienz von mehr als 99,9 % verarbeitet, aber geeignet ist, eine zweite Einheit hindurchzulassen, wobei die hohe Effizienz erhalten bleibt, als sehr nützlich und als eine ökonomische Größe angesehen und als Hauptziel der Erfindung gewählt. Bei der folgenden Erörterung ist es, wenn nichts anders angegeben wird, diese Vorrichtungsgröße, auf die Bezug genommen wird (die als eine "Erwachsenen"-Größe bezeichnet wird).

[0031] Während die hier beschriebenen Vorrichtungen hauptsächlich auf das oben beschriebene Hauptziel gerichtet sind, können durch proportionale Änderung der Dimensionen Ausrüstungen gemacht werden, die für

die Verwendung mit größeren oder kleineren Mengen PRC geeignet sind. Eine Version der Vorrichtung gemäß der Erfindung, als "Kinder"-Größe bezeichnet, mit ungefähr der halben Fläche und daher halben Kapazität der Erwachsenenvorrichtung wurde während der Entwicklung dieser Erfindung aus Gründen der Ökonomie von Vollblut und PRC, das zum Testen verwendet wurde, und da in der Krankenhauspraxis Bedarf an solch einer Einheit besteht, extensiv verwendet.

[0032] Die Mikroaggregate, die Verstopfen verursachen, variieren in der Größe von etwa 200 µm abwärts und variieren in Menge und Größenverteilung mit dem Alter sowie zufällig von einer Einheit Erythrozytenkonzentrat zur nächsten. Die Gele variieren sowohl im Hinblick auf die Festigkeit als auch auf die Menge. Große Fettkügelchen treten in einem kleinen, aber signifikanten Anteil von Proben von Erythrozytenkonzentraten auf. Hämatokrit (Volumenprozent roter Blutkörperchen) und Viskosität können jeweils über einen weiten Bereich variieren. Diese Variabilität in Merkmalen macht die Ursachen und den Beginn des Verstopfens von einer Einheit Blut zur nächsten extrem variabel. Unter diesen Umständen spielen Glück und Intuition bei der Erlangung eines wirksamen Vorfilters eine große Rolle, wenngleich die Entwicklung eines Vorfilters zum Teil auf Wissen und auf Erfahrung beruht, die jenen eigen ist, die mit dem Gebiet der Filtration vertraut sind.

[0033] Der Entwurf eines effizienten, im Volumen kleinen Gelvorfiltersystems, das zum Ziel beiträgt, eine hohe Effizienz bei der Leukozytenentfernung zu erzielen, während es selten oder nie bei einer Einheit Erythrozytenkonzentrat verstopft und in der Mehrheit der Fälle zwei Einheiten durchlässt, sei es frisch abgenommenes als auch älteres Blut, ist ein Ziel dieser Erfindung.

[0034] Für eine wichtige Patientengruppe, nämlich jene wie Thalassämiekranken, die von regelmäßig wiederholten Transfusionen abhängen, um ihr Leben zu erhalten, erkennen Ärzte einen besonderen Bedarf an hoch-effizienter Leukozytenentfernung und die Notwendigkeit der Verwendung von relativ frischem PRC. Bei Transfusion von PRC, das weniger als fünf Tage alt ist, benötigen Thalassämiekranken zwei oder drei Einheiten PRC alle drei Wochen, wenn jedoch älteres PRC verwendet wird, wird eine Transfusion in kürzeren Intervallen benötigt. Einige Ärzte, deren Patientenliste Thalassämiekranken umfasst, werden kein Blut verwenden, das älter als fünf Tage ist. Für solche Anwendungen sind die Gel- und Mikroaggregatentfernungseigenschaften des Filters weniger kritisch, und es kann ein Filter entworfen werden, das ein geringeres Hold-up für PRC hat und mit niedrigeren Kosten hergestellt werden kann.

[0035] Für die allgemeinere Anwendung, in der ein sehr wesentlicher Anteil des PRC mehr als 15 bis 35 Tage oder länger vor der Verwendung gelagert wird, ist es kritisch, dass der Filter zuverlässig seine angegebene Kapazität mit einer Frequenz nahe 100 % abgibt, während er seine hohe Effizienz und sein geringes Hold-up behält. Wenn der vollständige Durchgang einer zweiten Einheit fehlschlägt, ist das teuer in Bezug auf den PRC-Verlust, die Zeit des (Pflege-)Personals und des Arztes und kann schädlich für den Patienten sein.

[0036] Demgemäß sind die erfindungsgemäßen Produkte sowohl auf die Verwendung von frischem als auch die Verwendung von älterem PRC gerichtet.

Einfachheit und Schnelligkeit des Ingangsetzens

[0037] Einfachheit in der Verwendung ist ein wichtiges Merkmal jedes Leukozytenverringersystems. Wie oben angeführt, ist für Leukozytenverringersysteme die Einfachheit des Ingangsetzens ein besonders wichtiger Faktor. Der Ausdruck "Ingangsetzen" (priming) betrifft das Starten des Flusses von PRC aus dem Beutel durch den Filter in die Tropfkammer. Ein Ziel dieser Erfindung ist es, diese Zeit unter etwa 30 Sekunden zu halten. Eine kurze Ingangsetzungsdauer ist immer wünschenswert, um sparsam mit der Zeit des (Pflege-)Personals umzugehen, kann aber lebensrettend sein, wenn rasche Verabreichung erforderlich ist, beispielsweise wenn während einer Operation unerwartet ein starker Blutverlust auftritt.

Vorbehandlung von Leukozytenverringervorrichtungen vor dem Ingangsetzen

[0038] Eine Anzahl von Vorrichtungen, die momentan in Verwendung sind, erfordern eine Vorbehandlung vor dem Durchtritt von Blut, die üblicherweise im Durchleiten physiologischer Kochsalzlösung besteht, die in die Vene des Patienten abgegeben werden kann oder nicht.

[0039] Die Notwendigkeit eines solchen Vorgangs ist aus den im vorangegangenen Abschnitt dargelegten Gründen klarerweise wenig wünschenswert.

[0040] Die Gründe für die Anwendung einer solchen Vorbehandlung variieren. Sie beinhalten die Entfernung

von Säurehydrolysat, das sich während einer Dampfsterilisation der Vorrichtungen, die Celluloseacetatfasern enthalten, gebildet hat, Sicherstellung der Freiheit von festen Fremdstoffen, die in natürlichen Fasern vorhanden sein können, und, wenn die Fasern hygroskopisch sind, Verhindern von Hämolyse (Verlust der Unversehrtheit roter Blutkörperchen mit folgendem Verlust ihres Inhaltes an das externe Medium).

[0041] Ein Ziel dieser Erfindung ist eine Leukozytenverringervorrichtung, die keine Vorbehandlung vor der Verwendung am Bett erfordert.

Porendurchmesser-Definition

[0042] Unter 25 µm "Porendurchmesser" ist, wie durch den modifizierten OSU F2-Test bestimmt, der im Abschnitt mit der Überschrift 'Beispiele' beschrieben ist. Über 25 µm wurde mikroskopische Beobachtung verwendet, um den ungefähren Durchmesser von sphärischen Teilchen abzuschätzen, die von einem porösen Medium gehalten werden würden.

Definition von Element und integralem Element

[0043] Das Wort "Element", wie es oben benutzt wurde und im Allgemeinen hier benutzt wird, beschreibt einen Abschnitt der Gesamtanordnung, der aus einer porösen Bahn in Form von einer oder mehreren Schichten, die aneinander gebunden sein können oder nicht, besteht, der aber eine definierte Funktion innerhalb der Filteranordnung durchführt. Jede der Schichten ist, üblicherweise durch Heißkompression, auf kontrollierte Dichte und Porengröße vorgeformt, entweder als Einzelschicht oder in Kombination mit einer oder mehreren anderen Schichten.

[0044] Der Ausdruck "integrales Element" bezeichnet einen Abschnitt der Gesamtanordnung, der eine oder mehrere Schichten einer porösen Bahn enthält, wobei (wenn mehr als eine vorhanden ist) die Schichten aneinander gebunden sind. Ein integrales Element ist eine einheitliche, vollständige Struktur, die ihre eigene Integrität hat und in sich geschlossen und bis zum Zusammensetzen von den anderen Elementen unabhängig ist.

Benetzen von Fasermedien

[0045] Wenn eine Flüssigkeit mit der stromaufwärts gelegenen Oberfläche eines porösen Mediums in Kontakt gebracht und ein kleiner Druckunterschied aufgebracht wird, kann ein Fluss in und durch das poröse Medium stattfinden oder nicht. Ein Umstand, unter dem kein Fluss stattfindet, ist jener, unter dem die Flüssigkeit das Material, aus dem die poröse Struktur hergestellt ist, nicht benetzt.

[0046] Es kann eine Reihe von Flüssigkeiten hergestellt werden, jede mit einer Oberflächenspannung von etwa 3 dyn/cm mehr als die vorangegangene. Von jeder kann dann ein Tropfen auf eine poröse Oberfläche gegeben und beobachtet werden, um zu bestimmen, ob er rasch absorbiert wird oder an der Oberfläche verbleibt. Beispielsweise wurde bei Anwendung dieser Technik auf ein 0,2 µm poröses Polytetrafluorethylen(PTFE)-Filterblatt sofortige Benetzung für eine Flüssigkeit mit einer Oberflächenspannung von 26 dyn/cm beobachtet. Die Struktur blieb jedoch unbenetzt, wenn eine Flüssigkeit mit einer Oberflächenspannung von 29 dyn/cm aufgebracht wurde.

[0047] Ähnliches Verhalten wurde für poröse Medien beobachtet, die unter Verwendung anderer synthetischer Harze hergestellt wurden, wobei die Benetzungs-Nichtbenetzungs-Werte hauptsächlich von den Oberflächeneigenschaften des Materials, aus dem das poröse Medium hergestellt wurde, abhängen, und in zweiter Linie von den Porengrößen-Charakteristika des porösen Mediums. Beispielsweise wurden fasrige Polyester (insbesondere Polybutylenterephthalat(hier "PBT")-Blätter), die Porendurchmesser von weniger als etwa 20 µm haben, von einer Flüssigkeit mit einer Oberflächenspannung von 50 dyn/cm benetzt, jedoch nicht von einer Flüssigkeit mit einer Oberflächenspannung von 54 dyn/cm.

[0048] Um dieses Verhalten eines porösen Mediums zu charakterisieren, wurde der Ausdruck "kritische Benetzungsoberflächenspannung" (critical wetting surface tension; CWST), wie unten beschrieben, definiert. Die CWST eines porösen Mediums kann bestimmt werden, indem auf seine Oberfläche einzeln, vorzugsweise tropfenweise, eine Reihe von Flüssigkeiten mit einer Oberflächenspannung, die um 2 bis 4 dyn/cm variiert, aufgebracht wird und die Absorption oder Nichtabsorption jeder Flüssigkeit beobachtet wird. Die CWST eines porösen Mediums in Einheiten von dyn/cm ist definiert als der Mittelwert der Oberflächenspannung der Flüssigkeit, die absorbiert wird, und jener einer Flüssigkeit einer benachbarten Oberflächenspannung, die nicht absorbiert wird. Somit waren in den Beispielen der zwei vorhergehenden Absätze die CWST 27,5 bzw. 52

dyn/cm.

[0049] Bei der Messung der CWST wird eine Reihe von Standardflüssigkeiten zum Testen mit Oberflächenspannungen, die in aufeinander folgender Weise um 2 bis 4 dyn/cm variieren, hergestellt. 10 Tropfen von jeder von zumindest zwei der aufeinander folgenden Oberflächenspannungsstandardflüssigkeiten werden unabhängig voneinander auf repräsentative Abschnitte des porösen Mediums aufgebracht und 10 min stehen gelassen. Beobachtungen werden nach 10 min gemacht. Benetzung wird als Absorption in oder offensichtliche Benetzung des porösen Mediums durch zumindest 9 der 10 Tropfen innerhalb von 10 min definiert. Nichtbenetzung ist durch Nichtabsorption oder Nichtbenetzung bei zumindest 9 der 10 Tropfen in 10 min definiert. Das Testen wird fortgesetzt, indem Flüssigkeiten mit darauf folgender höherer oder niedrigerer Oberflächenspannung verwendet werden, bis ein Paar identifiziert wurde, eine benetzende und eine nicht benetzende Flüssigkeit, die hinsichtlich der Oberflächenspannung nächstmöglich beabstandet sind. Die CWST liegt dann in diesem Bereich und zweckdienlicherweise wird der Mittelwert der beiden Oberflächenspannungen als alleinige Zahl verwendet, um die CWST zu spezifizieren.

[0050] Geeignete Lösungen mit variierender Oberflächenspannung können auf eine Vielzahl von Arten hergestellt werden, doch waren jene, die bei der Entwicklung des hier beschriebenen Produktes verwendet wurden, wie folgt:

Lösung oder Flüssigkeit	Oberflächenspannung, dyn/cm
Natriumhydroxid in Wasser	94 – 110
Calciumchlorid in Wasser	90 – 94
Natriumnitrat in Wasser	75 – 87
Reines Wasser	72,4
Essigsäure in Wasser	38 – 69
Ethanol in Wasser	22 – 35
n-Hexan	18,4
FC77 (3M Corporation)	15
FC84 (3M Corporation)	13

Benetzung von Fasermedien durch Blut

[0051] In Erythrozytenkonzentrat ebenso wie in Vollblut sind die roten Blutkörperchen in Blutplasma suspendiert, das eine Oberflächenspannung von 73 dyn/cm hat. Wenn also Erythrozytenkonzentrat oder Vollblut mit einem porösen Medium in Kontakt gebracht wird, findet spontane Benetzung statt, wenn das poröse Medium eine CWST von 73 dyn/cm oder höher hat.

[0052] Hämatokrit ist der volumenbezogene Prozentsatz, der durch rote Blutkörperchen eingenommen wird. Der Hämatokrit von Erythrozytenkonzentrat liegt üblicherweise im Bereich von 70 bis 80 %. 70 bis 80 % des Volumens von Erythrozytenkonzentrat besteht also aus roten Blutkörperchen selbst, und aus diesem Grund beeinflussen die Oberflächencharakteristika der roten Blutkörperchen das Benetzungsverhalten von PRC. Dies gilt auch für Vollblut, in welchem der normale Hämatokrit im Bereich von 37 bis 54 % liegt. Die Oberflächenspannung von Erythrozytenoberflächen ist in der Literatur mit 64,5 dyn/cm angegeben („Measurement of Surface Tensions of Blood Cells & Proteins“, von A.W. Neumann et al., aus Annals N.Y.A.S., 1983, pp. 276–297).

[0053] Die Vorteile durch das Vorbehandeln von Fasern auf CWST Werte, die höher als die natürliche CWST von synthetischen Fasern sind, beinhalten:

- (a) Wenn das Ingangsetzen aus irgendeinem Grund unter Verwendung geringerer Drücke vorgenommen wird als 0,2 kg/cm², die in dieser Studie verwendet wurden, z.B. durch Schwerkraft, ist die Zeit, um das Ingangsetzen zu erzielen, wesentlich reduziert. Bei 0,2 kg/cm² ist die Reduktion jedoch so klein, dass sie schwierig zu messen ist.
- (b) Ein wichtiger Aspekt dieser Erfindung ist die Entdeckung, dass Fasermedien, die behandelt wurden, um die Faseroberflächen auf einen bestimmten Bereich von CWST umzustellen, in Bezug auf die Zeit, die für das Ingangsetzen benötigt wird, die Effizienz und den Widerstand gegen Verstopfen besser arbeiten als Fasermedien mit CWST-Werten, die außerhalb dieser Bereiche liegen.
- (c) Medien aus synthetischen Fasern, deren CWST Werte durch Veredeln erhöht wurden, haben verbesserte Faser-zu-Faser-Bindungen und werden aus diesem Grund für die Herstellung von vorgeformten Elementen, die in dieser Erfindung verwendet werden, bevorzugt verwendet.
- (d) Abschnitte von nichtmodifizierten Filtern können unbenetzt bleiben und dadurch den Fluss durch diese

Bereiche hemmen.

(e) Für Vorrichtungen, die unter Verwendung von nichtmodifizierten synthetischen Fasern hergestellt werden, wird von ihren Herstellern empfohlen, sie vor ihrer Verwendung mit Kochsalzlösung zu spülen. Dieser Vorgang ist nicht wünschenswert, da er Blutverlust aufgrund von Hold-up in der erforderlichen komplexen Schlauchanordnung verursacht, die Kosten, die Arbeitszeit und die Arbeitskomplexität sowie die Möglichkeit eines Sterilitätsverlustes erhöht.

(f) Es wurde beobachtet, dass Blut gerinnt, wenn es nichtmodifizierten synthetischen Fasern ausgesetzt wird.

[0054] EP-A3-0155003 offenbart eine Filtereinheit zur Entfernung von Leukozyten aus einer Leukozyten enthaltenden Suspension, umfassend einen Behälter mit einem Einlass und einem Auslass und gefüllt mit einem aus Fasern gebildeten Nonwoven. Die Fasern haben einen mittleren Durchmesser von 0,3 µm bis weniger als 3,0 µm und eine Schüttdichte von 0,01 g/cm² bis 0,7 g/cm². Der mittlere Abstand zwischen benachbarten Fasern ist definiert durch eine Gleichung, die einen mittleren Faserdurchmesser, die Dichte der Fasern und die Schüttdichte des Filters enthält.

[0055] FR-A 2 477 882 offenbart ein Material zum Abtrennen von Granulozyten, das Fasern aufweist, die ein Fettsäurederivat tragen.

[0056] Erfindungsgemäß wird eine Vorrichtung zur Verringerung des Leukozytengehaltes eines Blutproduktes geschaffen, die zumindest ein integrales Multilayerelement enthält, das aus Kunstharzfasern geformt ist, wobei die Oberflächen der Fasern eine modifizierte CWST von über 53 dyn/cm haben.

[0057] Die vorliegende Erfindung schafft auch ein Verfahren zur Verringerung des Leukozytengehaltes eines Blutproduktes, welches Verfahren das Hindurchgehen des Blutproduktes durch eine erfindungsgemäße Vorrichtung und die Verringerung von Leukozyten in dem Blutprodukt beinhaltet.

[0058] Wesentliche und neue Merkmale dieser Erfindung, die dazu beitragen, hohe Effizienz und Kapazität für Leukozytenentfernung zu erzielen und den Blutverlust im Gerät zu minimieren, umfassen:

(a) Früher offenbarte Vorrichtungen haben relativ kleine Querschnittsflächen normal zum Fließweg verwendet und als Folge davon ist der Flüssigkeitsfließweg durch das Filtermedium relativ länger. Die bevorzugten Vorrichtungen gemäß dieser Erfindung haben eine größere Querschnittsfläche normal zum Fließweg und entsprechend ist der Fließweg durch das Filtermedium kürzer. Die so erhaltene größere Filterfläche an der stromaufwärts gelegenen Oberfläche hilft, das Verstopfen durch PRC oder Blut, das relativ große Mengen von Gelen und Mikroaggregaten enthält, zu verhindern.

(b) Um die größere Querschnittsfläche ökonomisch und praktisch zu machen und um den erforderlichen Grad an Vorfiltration zu erreichen, wird jede der porösen Komponenten der bevorzugten Vorrichtung gemäß dieser Erfindung vor dem Zusammensetzen zu streng kontrollierten Abmessungen und Dichte vorgeformt, um ganz oder teilweise ein integrales Element, in sich geschlossen und bis zum Zusammenbau in einer Vorrichtung gemäß der gegenständlichen Erfindung unabhängig von anderen Elementen, zu bilden.

Aufgrund des Drucks, der beim Packen in Vorrichtungen, die komprimierte Fasern verwenden, entwickelt wird, hatten die bisher verwendeten Vorrichtungen einen geringeren Querschnitt und eine größere Tiefe als die Produkte dieser Erfindung. Das Vorformen eliminiert den Druck auf die Einlass- und Auslassflächen des Gehäuses, die einem gepackten Fasersystem eigentümlich sind; das Vorformen erlaubt auch, dass ein Element, z.B. der ersten Vorfilterstufe der zusammengesetzten Vorrichtung, mehr oder weniger kompressibel ist, doch eine geringere oder höhere Dichte als das folgende hat. Diese Anordnung trägt zu einer längeren Lebensdauer bei.

Indem es die Verwendung eines dünnwandigeren Spritzgussgehäuses erlaubt, macht es das Vorformen praktischer, Leukozytenverringerungsvorrichtungen mit größeren Querschnittsflächen zu verwenden, die eine längere Lebensdauer im Betrieb haben, gekoppelt mit zumindest gleichwertiger und im Allgemeinen besserer Leukozytenentfernungseffizienz, gleichwertigem oder besserem Erythrozytenwiedererhalt, geringerem Hold-up, wenn man mit Vorrichtungen vergleicht, die Fasern oder Faserbahnen beim Zusammenbau in ein Gehäuse gepackt verwenden. Das Vorformen trägt auch viel zur Reduktion des Innenvolumens der Filteranordnung bei und vermindert somit den Blutverlust aufgrund von Hold-up in der Filteranordnung, und es trägt zu einer höheren Entfernungseffizienz und zu der Möglichkeit, ein größeres Volumen an PRC vor einem Verstopfen zu bearbeiten, bei.

Es wurden Vorrichtungen offenbart und einige hergestellt, die verschiedene handelsübliche gewebte und Nonwoven-Medien als Vorfilter, gemeinsam mit einer feinerporigen letzten Stufe, bestehend aus Fasermatten, einsetzen, die alle in ein Kunststoffgehäuse gepackt wurden. Diese Vorrichtungen hatten nicht die effiziente Vorfiltrierung und Filtrierung, die durch Vorformen möglich ist. Keine von ihnen verwendete vorge-

formte Elemente oder verwendete irgendwelche Mittel, die im Resultat gleichwertig mit heißem Vorformen waren, das effiziente Porendurchmesser bei höheren Dichten erzielt und somit für gleiche Resultate weniger Volumen einnimmt und weniger Blut zurückhält. Dies spiegelt sich in der verglichenen Leistung der jetzt vermarkteten Vorrichtung wieder, die den Produkten dieser Erfindung am ähnlichsten ist; diese Vorrichtung verwendet Melt-Blown-Faserbahnen, die leicht zu identifizieren sind, da sie in der Form sind, in der sie aus der Maschine kommen, und somit durch kein Verfahren vorgeformt sind. Dieses Produkt hat im Vergleich zu dem erfindungsgemäßen Produkt ein etwa doppeltes Hold-up-Volumen, eine merklich geringere Effizienz und wird in den USA als eines bewertet, das nur eine Einheit PRC hindurchlässt, verglichen mit zwei.

(c) Die Hauptfunktion des vorgeformten Elements, das in der stromaufwärts gelegenen Position der Anordnung aus vorgeformten Faserelementen angeordnet ist, im Folgenden als "Gelvorfilter" bezeichnet, ist die Entfernung von Gelen, die in einem bedeutenden Anteil der PRC-Einheiten, die von Blutbanken zur Verfügung gestellt werden, vorhanden sind. Der außerordentlich wirksame Gelvorfilter ermöglicht die Verwendung von Vorrichtungen mit einem kleineren Innenvolumen mit kleinerem Blutverlust wegen internen Hold-ups.

Obwohl der Gelgehalt irgendeiner speziellen Einheit PRC schwer zu quantifizieren ist, ist es dennoch für jemanden, der mit dem Gebiet vertraut ist, schnell offensichtlich, dass PRC, welches mehr als 10 bis 15 Tage gelagert wurde, wesentlich mehr Gele enthält als PRC, das weniger als 5 Tage gelagert wurde. Da der Gelgehalt zunimmt, muss es auch das Volumen des Gelvorfilters, der vorgesehen ist, die Gele zu entfernen und zu enthalten. In dieser Erfindung haben wir zwei Typen von Gelvorfiltern vorgesehen, einer enthält eine Einzelschicht für die Verwendung mit relativ frischem PRC und ein zweiter enthält zwei oder mehr Schichten für die Verwendung mit älterem PRC. Filteranordnungen, die mit der Einzelschicht ausgestattet sind, werden, wenn sie mit frischem PRC verwendet werden, immer eine Einheit PRC abgeben und nur sehr selten dabei versagen, vor dem Verstopfen eine zweite Einheit abzugeben. Der Multilayer-Gelvorfilter arbeitet ähnlich für älteres Blut, bis nahe an oder bis an sein Ablaufdatum. Diese Gelvorfilter bilden einen wichtigen Aspekt dieser Erfindung.

(d) Während der Gelvorfilter extrem effizient darin ist, Gele mit einer sehr kleinen Zunahme im Druckabfall zu entfernen, und oft auch in den Gelen suspendiert vorhandene Mikroaggregate entfernt, entfernt er höchstens einen kleinen Anteil der nicht in den Gelen enthaltenen Mikroaggregate.

Die Entfernung dieser frei suspendierten Mikroaggregate erfolgt durch eine, zwei oder mehr Schichten der Vorfiltration unter Verwendung von Filtermedien mit nacheinander kleineren Porendurchmessern, und diesen folgt eine Schicht, deren Hauptzweck die Entfernung von Leukozyten ist und die hier manchmal als „Adsorptionselement“ bezeichnet wird. Die resultierende Flüssigkeit, die an das stromabwärts gelegene Element abgegeben wird, ist im Wesentlichen frei von Gelen und Mikroaggregaten und wurde teilweise von Leukozyten befreit.

(e) Eine überraschende Entdeckung war, dass das stromabwärts gelegene (Adsorptions-, oder kurz „letzte“) Element die Leukozyten aus der Suspension nach zwei Mechanismen entfernt, die gleichzeitig arbeiten. Ein Mechanismus ist durch Adsorption von Leukozyten an die faserigen Oberflächen; der zweite ist durch Filtration. Der erste genannte Mechanismus wirkt durch die Menge der Faseroberfläche. Der zweite Mechanismus hängt hauptsächlich davon ab, dass der Porendurchmesser des Filtermediums in oder unter einem speziellen Bereich gehalten wird.

(f) Modifikation der Faseroberflächen, um ein einfaches Benetzen durch das PRC zu fördern. Das Ingangsetzen des Filters, d.h. Induzieren eines Flusses von PRC durch ihn, ist komplexer und schwieriger, als es auf den ersten Blick erscheint.

Wenn die CWST der Faseroberfläche zu niedrig ist, z.B. jene von nicht modifizierten Synthesefasern, ist relativ hoher Druck erforderlich, um das PRC zum Durchfließen zu zwingen. Noch schwerwiegender ist, dass Bereiche des Filtermediums dazu neigen, unbenetzt zu bleiben, wobei sie den Fluss von PRC verhindern. Ferner kann Gerinnung auftreten, insbesondere bei feineren Fasern mit großer Oberfläche und mit älterem Blut.

Aus Gründen, die nicht gut verstanden werden, wurde beobachtet, dass manche Filter, die eine CWST über etwa 90 dyn/cm hatten, längere Ingangsetzungszeiten hatten. Da es keinen theoretischen Grund dafür zu geben scheint, dass die CWST von Filtermedien stark über die Oberflächenspannung von Wasser (73 dyn/cm) hinausgeht, scheint es ratsam, die CWST in einem Bereich von etwas über der CWST von unbehandelter Polyesterfaser (52 dyn/cm) und unter etwa 75 dyn/cm zu halten. Dennoch haben Filter mit CWST im Bereich von bis und über 90 dyn/cm und höher gut funktioniert.

(g) Das Gehäuse, in welches die Elementanordnung eingeschlossen wird, ist einzigartig ausgebildet, um angenehme Verwendung, rasches Ingangsetzen und effiziente Luft-Clearance zu erzielen, wobei Letztere zur verbesserten Effizienz, längeren Lebensdauer und weiteren Verringerung des Hold-up von PRC führt.

(h) Die seitlichen Abmessungen der Elemente sind größer als die entsprechenden Innenabmessungen des Gehäuses, in welches sie eingebaut werden. Wenn die Elemente beispielsweise scheibenförmig sind, ist der Außendurchmesser der Scheiben 0,1 bis 1 % größer als der Gehäuseinnendurchmesser. Dies schafft

eine sehr effiziente Abdichtung durch Bildung eines Presssitzes ohne Verlust an wirksamer Fläche der Elemente und trägt weiter zu der Minimierung von Blut-Hold-up-Volumen der Anordnung bei, verglichen mit einer Kompressionsdichtung um die Peripherie der Filterelementanordnung, welche den Fluss im Kompressionsbereich blockiert.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0059] [Fig. 1](#) ist eine Querschnittsansicht einer beispielhaften Verringerungsvorrichtung, die die vorliegende Erfindung verkörpert.

[0060] [Fig. 2](#) ist eine Aufrissansicht der Innenfläche des Einlassbereiches der in [Fig. 1](#) gezeigten Verringerungsvorrichtung.

[0061] [Fig. 3](#) ist eine Aufrissansicht der Innenfläche des Auslassbereiches der in [Fig. 1](#) gezeigten Verringerungsvorrichtung.

[0062] [Fig. 4](#) ist eine Querschnittsansicht des in [Fig. 3](#) gezeigten Auslassbereiches.

BESTE ART ZUR AUSFÜHRUNG DER ERFINDUNG:

Material zur Verwendung beim Aufbau von Vorrichtungen zu Leukozytenentfernung

[0063] Eine Vielzahl von anderen Ausgangsmaterialien als Fasern kann in Betracht gezogen werden; z.B. können poröse Medien aus Harzlösungen gegossen werden, um poröse Membranen zu erzeugen, oder gesinterte Pulvermedien können verwendet werden. Die Berücksichtigung von Kosten, Komfort, Flexibilität und Einfachheit der Herstellung und Kontrolle weist jedoch auf Fasern als bevorzugtes Ausgangsmaterial hin.

[0064] Um ein gutes Ingangsetzen mit vollständig benetztem Fasermedium und in Abwesenheit von bewusst zur Herabsetzung der Oberflächenspannung des Blutproduktes hinzugefügten Tensiden zu erzielen, scheint es auf den ersten Blick auf Basis elementarer Berücksichtigung der damit verbundenen physikalischen Chemie, dass Blutkomponentenvorrichtungen aus Materialien gemacht sein sollten, die CWST-Werte haben, die etwa gleich der Oberflächenspannung von Wasser, z.B. im Bereich von 70 bis 75 dyn/cm oder höher, sind. Praktische Überlegungen schreiben die Verwendung von im Handel erhältlichen Fasern vor. Synthetische Harze, aus denen Fasern kommerziell hergestellt werden, schließen ein: Polyvinylidenfluorid, Polyethylen, Polypropylen, Celluloseacetat, Nylon 6 und 66, Polyester, Polyacrylnitril und Polyaramid. Eine wichtige Eigenschaft von Harzen ist ihre kritische Oberflächenspannung (Zisman, „Contact angles, wettability and adhesion“, Adv. Chem. Ser. 43, 1–51, 1964). Diese Harze haben kritische Oberflächenspannungen (γ_c), die von weniger als 25 bis zu 45 dyn/cm reichen. Die Erfahrung hat gezeigt, dass zu erwarten ist, dass die CWST von Filtermedien in dem Porengrößenbereich, der für die Produkte dieser Erfindung benötigt wird, weniger als etwa 10 dyn/cm höher sind als der γ_c -Wert des festen Kunststoffes. Beispielsweise für Polytetrafluorethylen ist γ_c 18 und die CWST ist 27,5, während für eine Polyester-PBT-Fasermatte γ_c 45 und die CWST 52 ist. Es wurde keine passende, handelsübliche synthetische Faser gefunden, die CWST höher als etwa 52 dyn/cm hat.

[0065] In der US-Transfusionspraxis am Bett wird PRC in einer solchen Rate verabreicht, dass zwei Einheiten über 1,5 bis 4 Stunden infundiert werden. Wir haben beobachtet, dass bei Verwendung eines nicht modifizierten Melt-blown-Polyesters als Filter ein Gerinnen des PRC innerhalb einer Zeitdauer von 2 bis 3 Stunden auftreten kann, wobei der Filter vollständig blockiert wird.

[0066] Einige natürliche Fasern haben eine CWST größer als 52, aber natürliche Fasern mit einem Durchmesser kleiner als etwa 15 μm sind im Allgemeinen nicht kommerziell erhältlich. Synthesefaser-Bahnen mit weniger als etwa 5 μm Durchmesser können durch das Melt-blowing-Verfahren hergestellt werden, und verglichen mit natürlichen Fasern benötigen solche Fasern ein Drittel oder weniger der Masse, um eine gleichwertige Faseroberfläche für die Adsorption von Leukozyten zu schaffen, und folglich nehmen sie, wenn sie zu Filtern mit einem gegebenen Porendurchmesser verarbeitet werden, weniger Volumen ein. Aus diesem Grund sind natürliche Fasern für die Herstellung von Leukozytenentfernungsvorrichtungen mit optimal geringem Hold-up-Volumen nicht gut geeignet. Beispielsweise hat eine kommerziell erhältliche Vorrichtung mit gepackten Baumwollfasern, die derzeit zur Leukozytenverringerung verwendet wird, ein Ingangsetzungsvolumen von über 75 ml, was mehr als das Doppelte des Volumens der bevorzugten Erwachsenen Vorrichtung ist, die in dieser Anmeldung beschrieben ist. Ferner fordern die Hersteller dieser Vorrichtung, dass Kochsalzlösung bevor und nachdem PRC hindurchgegangen ist, hindurchlaufen soll, und die Vorrichtung ist nicht für die Verwendung

am Bett geeignet. Zusätzlich muss Blut, das so behandelt wurde, innerhalb von 24 Stunden verwendet werden.

[0067] Die Technik der Oberflächenpfpfung war 25 Jahre oder mehr Gegenstand ausgiebiger Forschung. Zahlreiche Publikationen in der wissenschaftlichen Literatur und eine große Anzahl von Patenten beschreiben eine Vielzahl von Verfahren und Prozeduren, um eine Oberflächenmodifikation durch dieses Mittel zu erreichen. Ein solches Verfahren setzt eine Vielzahl von Monomeren ein, die eine acrylische Einheit zusammen mit einer zweiten Gruppe aufweisen, die so ausgewählt werden kann, dass sie von hydrophil (z.B. $-\text{COOH}$ oder $-\text{OH}$) bis hydrophob (z.B. gesättigte Ketten, wie $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) variiert, und diese wurden im erfindungsgemäßen Verfahren verwendet. Hitze, UV und andere Reaktionen aktivierende Verfahren können verwendet werden, um die Reaktion einzuleiten oder zu vervollständigen. Jedoch wurde Bestrahlungsveredelung mit einer Cobaltquelle als am bequemsten ausgewählt und in dieser Erfindung verwendet, um die CWST von Fasermatten zu modifizieren. Durch eine empirische Auswahl können Monomermischungen oder einzelne Monomere gefunden werden, die eine Fasermatte aus Polybutylenterephthalat erzeugen, in der die CWST von 52 auf irgendeinen gewünschten Wert bis zu einer Höhe, bis zu der es möglich ist, mit dem oben beschriebenen Verfahren zu messen, erhöht ist. Die obere Grenze ist durch den Mangel an Flüssigkeiten mit einer Oberflächenspannung bei Raumtemperatur von mehr als etwa 110 dyn/cm gesetzt.

[0068] Während der Entwicklung dieser Erfindung wurden Vorrichtungen unter Verwendung von Medien hergestellt, bei denen Pfpfung durch Verbindungen erreicht wurde, die eine ethylenisch ungesättigte Gruppe, wie eine acrylische Einheit, in Kombination mit einer Hydroxylgruppe enthalten (z.B. 2-Hydroxyethylmethacrylat oder „HEMA“). Ein zweites Acryl-Monomer, wie Methylacrylat (MA) oder Methylmethacrylat (MMA), das bei den veredelten porösen Bahnen eine niedrigere CWST verursacht, kann in Kombination mit HEMA verwendet werden, und durch Variieren der Anteile kann jede CWST zwischen 35 bis 45 bis über 110 dyn/cm erhalten werden. Die so hergestellten Vorrichtungen unterscheiden sich von Vorrichtungen, die unter Verwendung von Tensid-behandelten Komponenten hergestellt wurden, insofern, als Tenside durch Flüssigkeit, die durch die Vorrichtung geht, entfernt werden, wohingegen die Veränderung der Oberflächeneigenschaften, die durch Pfpfung erhalten wurde, permanent ist und durch keine Flüssigkeitsmenge, die durch die Vorrichtung hindurchgeht, entfernt oder geändert wird, ebenso wie die physikalischen Eigenschaften der Flüssigkeit und insbesondere die Oberflächenspannung nicht geändert werden.

[0069] Flüssigkeiten mit einer Oberflächenspannung, die geringer ist als die CWST des porösen Mediums, werden das Medium benetzen und, wenn das Medium durchgehende Poren hat, leicht durch dieses fließen. Flüssigkeiten mit einer Oberflächenspannung, die größer ist als die CWST werden bei geringem Differenzdruck überhaupt nicht fließen, aber sie werden fließen, wenn der Druck ausreichend erhöht wird. Wenn die Oberflächenspannung der Flüssigkeit nur geringfügig über der CWST ist, wird der erforderliche Druck klein sein. Umgekehrt, wenn die Differenz zwischen der CWST und der Oberflächenspannung der Flüssigkeit groß ist, wird der Druck, der erforderlich ist, um den Fluss einzuleiten, höher sein.

[0070] Es wurde entdeckt, dass das Fließen tendenziell nicht gleichförmig erfolgt, so dass manche Bereiche der Matte trocken bleiben, wenn eine Flüssigkeit unter Druck gezwungen wird, durch eine Fasermatte hindurchzugehen, die eine CWST um 15 bis 20 dyn/cm niedriger als die Oberflächenspannung der Flüssigkeit hat. Dies ist in einer Leukozytenverringervorrichtung höchst unerwünscht, erstens weil der Druckabfall höher ist, was ein früheres Verstopfen verursacht, zweitens weil der gesamte Fluss nur durch einen Teil der zur Verfügung stehenden Fläche fließt, wodurch wiederum die Möglichkeit des Verstopfens erhöht wird, und drittens weil nur ein Teil der für die Adsorption von Leukozyten oder das Zurückhalten von Leukozyten durch Filtration zur Verfügung stehenden Faseroberfläche für diesen Zweck verwendet wird, und daraus resultiert, dass die Leukozytenentfernung weniger effizient ist.

Lösungen für die Probleme der schlechten Benetzung von Synthesefasern und daraus folgendem langsamen Ingangsetzen

[0071] Die Eigenschaften von Faseroberflächen können durch eine Anzahl von Verfahren modifiziert werden, z.B. durch chemische Reaktion, einschließlich Nass- oder Trockenoxidation, durch Beschichten der Oberfläche durch Ablagerung eines Polymers darauf und durch Pfpfungsreaktionen, die dadurch aktiviert werden, dass einer Energiequelle, wie Hitze, einem Van-der-Graaff-Generator, UV-Licht oder verschiedenen anderen Formen von Strahlung, unter denen Gammastrahlung insbesondere nützlich ist, ausgesetzt wird.

[0072] Als Beispiele für diese verschiedenen Verfahren können Edelfasern mit Wasser benetzbar gemacht, d.h. mit einem γ_c größer als 72 dyn/cm versehen werden durch Oxidation in Luft bei etwa 370 °C, um eine dünne Oxid-Oberflächenhaut zu erzeugen. Synthetische organische und Glasfasern können mit Polyme-

ren beschichtet werden, die an oder nahe einem Ende eine reaktive Einheit (z.B. Epoxid) und am anderen Ende eine hydrophile Gruppe haben. Während die obigen Verfahren und andere, die jenen geläufig sind, die mit Techniken der Oberflächenmodifikation vertraut sind, verwendet werden können, hat Strahlungspfpfropfung, wenn sie unter geeigneten Bedingungen durchgeführt wird, den Vorteil, dass beachtliche Flexibilität bei der Art der Oberflächen, die modifiziert werden können, in dem weiten Bereich der für Modifikation zur Verfügung stehenden Reagenzien und in den zur Verfügung stehenden Systemen zur Aktivierung der erforderlichen Reaktion zur Verfügung steht. In der vorliegenden Erfindung hat man sich aufgrund der Möglichkeit, synthetische organische Fasermedien mit einer CWST über den gesamten Bereich von 50 bis gut über 75 dyn/cm herzustellen, auf Gammastrahlungsveredelung konzentriert. Die Produkte sind sehr stabil, haben nicht nachweisbar geringe Gehalte an wässrig-extrahierbaren Stoffen, und zusätzlich wird verbesserte Adhäsion zwischen Fasern erhalten, wenn sie in vorgeformten Vorfiltrations- oder Adsorptionselementen verwendet werden.

[0073] Alternative Mittel, um mit den schlechten Benetzungseigenschaften von Synthesefasern zurechtzukommen, enthalten das Ändern der Oberflächenspannung des Plasmas, in dem die roten Blutkörperchen suspendiert sind, oder das Ändern der Oberflächencharakteristika der roten Blutkörperchen. Dies kann beispielsweise dadurch bewerkstelligt werden, dass ein Tensid oder ein lösliches Material in der Leukozytenverringervorrichtung bereitgestellt wird, das die Oberflächenspannung der Erythrozytensuspension reduziert.

[0074] Das Gelvorfilterelement, das bei der Herstellung von Testvorrichtungen für die Beispiele 1 bis 106 verwendet wurde, war mit einer Lösung eines nichtionischen Tensids imprägniert, das eine Oberflächenspannung von 48,5 bis 51,5 dyn/cm in dem PRC, das es durchflossen hat, induzierte. Die Beispiele 107 und folgende wurden ohne die Verwendung von Tensid durchgeführt.

Auswahl eines Faserdurchmessers zur Verwendung in Leukozytenverringervorrichtungen

[0075] Wie in dem Abschnitt mit dem Titel „Wünschenswerte Merkmale in einer Vorrichtung zur Verringerung der Leukozyten“ angemerkt, ist die Adsorption von Leukozyten an Faseroberflächen weitgehend als der Mechanismus der Leukozytenentfernung anerkannt. Da die wirksame Oberfläche für ein gegebenes Gewicht von Fasern umgekehrt proportional zum Durchmesser der Fasern ist und die Entfernung von Leukozyten durch Adsorption an den Faseroberflächen ein signifikanter Mechanismus für eine Leukozytenverringung ist, ist zu erwarten, dass feinere Fasern eine höhere Kapazität haben und dass die Menge, gemessen durch Gewicht der Fasern, die notwendig ist, um eine gewünschte Effizienz zu erzielen, geringer ist, wenn die verwendeten Fasern einen kleineren Durchmesser haben.

[0076] Aus diesem Grund war es der Trend, feinere Fasern für Leukozytenverringung zu verwenden. Als die erforderliche Technologie, um Fasern mit kleinerem Durchmesser zu produzieren, historisch gesehen fortgeschritten ist, wurden diese bald danach in Gehäuse gepackt und/oder ihre Verwendung für die Leukozytenverringung wurde vorgeschlagen.

Auswahl des Fasermaterials zur Verwendung in Leukozytenverringervorrichtungen

[0077] Eine Anzahl herkömmlich verwendeter Fasern, einschließlich Polyester, Polyamide und Acrylharz(derivat)e, eignen sich für Strahlungspfpfropfung, da sie bei den Dosen, die für Pfpfropfung erforderlich sind, entsprechende Beständigkeit gegen Zersetzung durch Gammastrahlung haben und Gruppen enthalten, mit denen zur Verfügung stehende Monomere während oder nach der Bestrahlung reagieren können.

[0078] Wie oben angemerkt, sollten die Faserdurchmesser so klein wie möglich sein. Synthesefasern, die durch herkömmliche Spinnösenextrusion und Ziehen hergestellt werden, sind derzeit nicht kleiner als mit etwa 6 µm Durchmesser erhältlich.

[0079] Melt-Blowing, bei welchem geschmolzenes Harz durch einen Hochgeschwindigkeitsgasstrom dünn in Fasern gebracht und als Nonwoven-Bahn gesammelt wird, kam in den 1960er und 1970er Jahren in die Herstellung und wurde über die Jahre in Bezug auf die untere Grenze des Faserdurchmessers, mit dem Bahnen hergestellt werden konnten, schrittweise erweitert. In den letzten Jahren wurden Bahnen mit Faserdurchmessern von weniger als 3 µm erzielt, und zuletzt wurden Bahnen von guter Qualität mit einem mittleren Faserdurchmesser von weniger als 2 µm hergestellt.

[0080] Einige Harze sind an das Melt-Blowing von feinen Fasern besser angepasst als andere. Harze, die gut geeignet sind, schließen ein: Polypropylen, Polymethylpenten, Nylon 6, Polyester PET (Polyethylenterephthalat) und Polyester PBT (Polybutylenterephthalat). Andere, die bis jetzt noch nicht getestet wurden, können ge-

funden werden. Von den oben angeführten Harzen ist Polyester PBT ein bevorzugtes Material, da es sich auch für Bestrahlungsveredelung und zur darauffolgenden Umwandlung in vorgeformte Elemente von kontrollierter Porengröße durch Heißpressen eignet.

[0081] Polyester PBT war das Hauptharz, das für die Entwicklung der erfindungsgemäßen Produkte verwendet wurde, und es ist, abgesehen vom Gelvorfilter, das Harz, das in den Beispielen verwendet wurde. Es soll jedoch angemerkt werden, dass andere Harze gefunden werden können, die in Faserform gebracht und als Matten oder Bahnen mit so kleinen Fasern wie 1,5 µm im Durchmesser oder weniger gesammelt werden können, und dass solche Produkte, deren CWST wenn notwendig auf den optimalen Bereich eingestellt ist, gut für die Herstellung von gleich effizienten, aber noch kleineren Leukozytenverringervorrichtungen geeignet sein können. Ebenso können geeignet behandelte Glasfasern Vorrichtungen mit sehr geringem Hold-up von Blut möglich machen.

[0082] Die kritische Oberflächenspannung (γ_c) von PBT wurde mit 45 dyn/cm beschrieben und seine CWST in der Form einer feinen Fasermatte wurde mit 52 dyn/cm gemessen.

Verwendung einer genadelten Bahn in den Gelvorfiltern

[0083] Nonwoven-Bahnen werden durch eine Vielfalt von Mitteln gebildet. Die Fasern können in Luft suspendiert werden, wenn sie aus geschmolzenem Kunststoff extrudiert werden, und aus der Luftsuspension auf einem bewegten Band oder einer bewegten Trommel gesammelt werden, während sie noch in einem erweichten Zustand sind oder nachdem die Fasern ausgehärtet sind. In einem anderen System werden die Fasern extrudiert und als kontinuierliche Filamente gezogen, die dann in Längen von etwa 2 bis 6 cm geschnitten oder gerissen werden, gefolgt von Suspendieren in Luft und Sammeln auf einem bewegten Band oder einer bewegten Trommel. Die Oberfläche, auf der die Fasern gesammelt werden, bewegt sich in Maschinenrichtung, im Allgemeinen mit Geschwindigkeiten von etwa 10 bis 1000 m/min; als Folge dieser linearen Bewegung werden die Fasern in der Bahn tendenziell mehr oder weniger parallel zueinander und üblicherweise auch parallel zur Ebene der Bahn ausgerichtet; sie können daher als „planparallel“ klassifiziert werden.

[0084] „Genadelte“ Bahnen, auch bekannt als „vernadelte“ Bahnen, werden durch weitere Verarbeitung einer planparallelen Bahn hergestellt, indem diese durch eine Maschine geführt wird, die mit vielen mit Vielfachwiderhaken versehenen und sich rasch hin- und herbewegenden Nadeln ausgerüstet ist, welche zufällig Fasern ergreifen und sie durch die Dicke der Bahn ziehen oder stoßen, wodurch Fasern von einer Seite zur entgegengesetzten Seite gezogen und dabei mit den Fasern dieser Seite verfilzt werden.

[0085] Es wurden auch mehrere Wasserstrahlen verwendet, um das Vernetzen von Fasern über die Dicke der Bahn zu erreichen, und das Produkt dieser Vorgänge (und anderer Verfahren, ob sie existieren oder entwickelt werden) wird im Folgenden als „genadelt“ bezeichnet.

[0086] Genadelte Bahnen sind luftig, da sie mit sehr geringer Dichte hergestellt werden (wobei sie oft ein Leerstellenvolumen von etwa 95 bis etwa 99 % haben) und sind relativ dick (oft über etwa 3 bis 5 mm). Ihre Struktur ergibt, wenn sie mit dem Mikroskop untersucht wird, das Aussehen einer Ansammlung von Spiralen mit zufälligem Durchmesser, von denen viele mit der Spiralenachse parallel zur Ebene der Bahn ausgerichtet sind, und es ist erkennbar, dass sie Blutgelen, welche dazu tendieren, eine kugelige Form zu haben, einen einfachen Zugang in den inneren Abschnitt der Bahn bieten. Diese Struktur steht in starkem Kontrast mit der Ausrichtung einer planparallelen Nonwoven-Bahn, in der die Fasern parallel zur Ebene der Bahn sind, und die dazu tendieren, selbst wenn sie relativ grob sind, kugelförmige Gele an oder nahe der Oberfläche der Bahn zu halten.

[0087] Blutgele scheinen also leicht in die sehr offene Oberfläche der Spiralen eines genadelten Nonwovens eindringen zu können, wohingegen der Eintritt in ein Nonwoven mit Fasern, die parallel zur Bahn orientiert sind, schwieriger ist. Es scheint ferner, dass die Gele, sobald in eine genadelte Bahn eingetreten sind, dazu tendieren, durch kleinere Poren effizient zurückgehalten zu werden, deren Anwesenheit mit dem Mikroskop leicht ersichtlich ist. Tatsächlich erlaubt die lockige fasrige Struktur einen leichten Eintritt und ein gutes Halten, wohingegen die Strukturen, die relativ gerade Fasern enthalten, keinen einfachen Zugang zur Verfügung stellen und daher rasch verstopfen, wenn sich Gele an ihrer stromaufwärts gelegenen Oberfläche ansammeln.

[0088] Wenn mit Gel beladenes Blut durch ein genadeltes Filtermedium fließt, werden kleinere Poren zufällig getroffen, und von diesen gibt es genügend, um einen Fangeffekt zum Sammeln des gesamten oder nahezu des gesamten Gels in dem Medium zu haben. Dies geschieht mit einer sehr kleinen Zunahme im Druckabfall,

da die größeren Poren offen bleiben, um freien Durchgang für den Fluss der roten Blutkörperchen, die im Plasma suspendiert sind, zu schaffen.

[0089] Ob diese Konzepte des Filtrationsmechanismus gültig sind oder nicht, es wurde experimentell herausgefunden, dass genadelte Nonwoven einzigartig (und unerwartet) effektiv darin sind, den Eintritt der Gele zu erlauben und diese dann zurückzuhalten, während Blut oder PRC mit einer sehr kleinen oder vernachlässigbaren Zunahme im Druckabfall durchfließen kann.

[0090] Im Laufe der Entwicklung dieser Erfindung und vor der ersten Verwendung einer genadelten Bahn in den Beispielen dieser Erfindung wurden Hunderte von Tests mit dem Ziel eines gleichbleibenden Durchgangs von zwei Einheiten PRC mit einem Blut-hold-up-Volumen, das mit dem der Beispiele vergleichbar ist, durchgeführt. Diese Tests verwendeten 15 oder mehr separate Schichten Medium mit gestuften Porengrößen, variierend in 7 bis 10 Schritten von über 50 µm bis hinunter zu 5 bis 10 µm. Diese Tests verwendeten planparallele Nonwoven-Medien, und keiner war erfolgreich.

[0091] Die Verwendung von genadelten Bahnen ermöglichte die Entwicklung der erfindungsgemäßen Filter, die fähig sind, älteres Blut gleichbleibend mit hoher Effizienz, ohne Verstopfen und mit einem Hold-up-Volumen von weniger als 30 bis 35 cm³ zu verarbeiten.

[0092] Wenn auch andere Mittel als das Nadeln existieren oder in der Zukunft entwickelt werden können, die Medien herstellen, die bei mikroskopischer Untersuchung den in dieser Erfindung verwendeten genadelten Medien ähnlich sind, soll verstanden werden, dass sie durch den Ausdruck „genadelt“, wie er hier verwendet wird, umfasst sind.

[0093] Ein breiter Bereich von Fasern, Faserkombinationen und/oder Bindermitteln kann verwendet werden, um die genadelte Bahn zu bilden. Jedwedes davon kann verwendet werden, wenn (a) sie darauf folgender kontrollierter Verdichtung durch Heißkompression oder durch andere Mittel zugänglich sind und (b) sie unter Verwendung von Materialien und unter Bedingungen hergestellt wurden, die für die Verwendung in einer Vorrichtung zur Bearbeitung von menschlichem Blut geeignet sind.

[0094] Die in den Gelvorfiltern in den Beispielen dieser Erfindung verwendeten Bahnen, wurden unter Verwendung vernadelter Fasern mit einem nichtionischen Gleitmittel-Finish (Freudenberg Non-Woven Ltd. Partners, Grade P14, Nominalgewicht 80 g/m²) gebildet, weswegen eine Oberflächenspannung von 48 dyn/cm gemessen wurde, wenn eine 32-cm²-Scheibe in 300 ml demineralisiertes Wasser getaucht wurde. Wenn aus solchen Fasern hergestellte Gelvorfilter verwendet wurden, um PRC zu verarbeiten, war die Oberflächenspannung des Plasmas des PRC, das aus der Vorrichtung ausfloss, von etwa 73 dyn/cm auf 48,5 bis 51,5 dyn/cm reduziert. Ähnliche Oberflächenspannungsdaten wurden mit anderen Tensiden, einschließlich ICIs Tween 80, BASF-Wyandottes Pluronic L101 und Pluronic F68, erzielt, die alle für die Verwendung bei parenteraler Abgabe physiologisch unbedenklich sind. Vor Verwendung in den Beispielen 107 und folgenden wurde das Tensid, das in dem vernadelten Medium vorhanden war, durch Waschen mit Detergens und Spülen mit Wasser entfernt.

Das Mikroaggregatenelement

[0095] Die Hauptfunktion des Elements, das auf den Gelvorfilter folgt, ist die Entfernung von Mikroaggregaten. Eine Nebenfunktion ist die Entfernung eines Teiles der Leukozyten durch Adsorption.

[0096] Zu diesem Zweck kombiniert es vorzugsweise zwei, drei oder mehr Schichten von Meltblown-Bahnen. Die Schichten, die dieses Element bilden, können getrennt vorgeformt und benachbart zueinander angeordnet werden, oder sie können zu einem einzelnen Element vorgeformt werden, oder sie können mit dem Adsorptionselement kombiniert werden, um ein einzelnes integrales Element zu bilden.

Das Adsorptionselement

[0097] Die Hauptfunktion dieses Elements ist es, den größten Abschnitt der Faseroberfläche zu bilden, an der Leukozyten durch Adsorption entfernt werden. Am praktischsten wird es durch Vorformen einer Anzahl von Schichten aus einer Bahn von Fasern mit relativ kleinem Durchmesser hergestellt, um ein integrales Element zu bilden, oder es kann, wie oben angegeben, mit dem Mikroaggregatenelement kombiniert werden, um ein einziges integrales Element zu bilden, das das Adsorptionselement und das Mikroaggregatenelement enthält.

Filter-Adsorber-Anordnung

[0098] Eine „Filter-Adsorber-Anordnung“ wird erhalten, wenn ein Gelvorfilter in der richtigen Reihenfolge mit einem Mikroaggregatelement und einem Adsorptionselement zusammengebaut wird. Alle Komponenten können getrennt vorgeformt worden sein, oder sie können zu integralen Unteranordnungen in einer zweckmäßigen Kombination ausgeformt sein.

Beschreibung einer exemplarischen Verringerungsvorrichtung

[0099] Wie in den [Fig. 1](#) bis [Fig. 4](#) gezeigt, enthält eine beispielhafte Verringerungsvorrichtung **10** im Allgemeinen ein Gehäuse **11** und eine Filter-Adsorber-Anordnung **12**. Das Gehäuse **11** hat einen Einlass **13** und einen Auslass **14** und bestimmt einen Flüssigkeitsfließweg zwischen dem Einlass **13** und dem Auslass **14**. Die Filter-Adsorber-Anordnung **12** ist in dem Gehäuse **11** quer zum Flüssigkeitsfließweg angeordnet und dient dazu, unerwünschte Substanzen, wie Gele, Fettkügelchen, Aggregate und Leukozyten aus einer Flüssigkeit, wie einer Suspension von Erythrozytenkonzentrat, die durch das Gehäuse **11** fließt, abzutrennen.

[0100] Es wurden zwei Größen von Verringerungsvorrichtungen getestet, die sich nur im Hinblick auf die Fläche, durch welche die Erythrozytenkonzentratsuspension hindurchgeführt wird, unterscheiden. Die kleinere, die als Kindergröße definiert ist, hat eine effektive Fläche von 32 cm² und die größere, als die Erwachsenengröße definiert wurde, hat eine effektive Fläche von 62 cm². In beiden sind scheibenförmige Filter-Adsorber-Anordnungen **12** in einem zylindrischen Gehäuse untergebracht.

[0101] Gehäuse können so ausgebildet sein, dass sie eine Vielfalt an Formen von Filter-Adsorber-Anordnungen aufzunehmen. Eine solche ist z.B. ein Quadrat. Diese und andere mögliche Formen wären im Prinzip alle funktionstüchtig, vorausgesetzt, dass ein entsprechender Fließbereich vorgesehen ist.

[0102] Eine quadratische Filter-Adsorber-Anordnung würde theoretisch eine ökonomischere Verwendung von Material erlauben, wäre aber weniger zuverlässig, wenn eine Presssitzdichtung verwendet wird in der Art, wie sie unten beschrieben wird für Gehäuse, die mit scheibenförmigen Filter-Adsorber-Anordnungen ausgerüstet sind. Wenn Dichtung durch Randkompression um die Peripherie erhalten wird, geht signifikante wirksame Fläche bei der Dichtung verloren. Aus diesen Gründen werden zylindrische Gehäuse mit scheibenförmigen Filter-Adsorber-Anordnungen mit einer Presssitzdichtung zusammengesetzt bevorzugt, obwohl andere Formen verwendet werden können. Bei der Entwicklung dieser Erfindung wurden ringförmige Gehäuse mit einer effektiven Querschnittsfläche von 32 und 62 cm² verwendet.

[0103] Gehäuse können aus jedem geeigneten undurchlässigen Material, einschließlich einem undurchlässigen thermoplastischen Material, hergestellt werden. Beispielsweise kann das Gehäuse vorzugsweise aus einem transparenten oder durchscheinenden Polymer, wie einem Acryl- oder Polycarbonatharz, durch Spritzgießen hergestellt werden. Ein solches Gehäuse ist nicht nur einfach und ökonomisch herzustellen, sondern es erlaubt auch die Beobachtung des Durchgangs der Flüssigkeit durch das Gehäuse. Die Gehäuse sind so ausgestaltet, dass sie normaler missbräuchlicher Verwendung während des Gebrauchs sowie einem inneren Druck von bis zu etwa 3 psi (0,2 kg/cm²) widerstehen. Dies erlaubt eine leichte Konstruktion, was ein wünschenswertes Merkmal dieser Erfindung ist, das durch die Verwendung von vorgeformten Filter-Adsorber-Anordnungen möglich gemacht wurde. Die Kraft, die erforderlich ist, um die Fasern einer effizient entworfenen Filter-Adsorber-Anordnung durch Packen der Fasern in ein Gehäuse zu pressen, ist so hoch wie 68 kg für eine 62-cm²-Scheibe, oder etwa 1,1 kg/cm², was schwerere, sperrigere und teurere Gehäusekonstruktionen erfordert.

[0104] Obwohl das Gehäuse in einer Vielfalt von Konfigurationen ausgebildet sein kann, ist das Gehäuse **11** der beispielhaften Trennvorrichtung **10** vorzugsweise in zwei Abschnitten ausgebildet, d.h. einem Einlassabschnitt **15** und einem Auslassabschnitt **16**. Der Einlassabschnitt **15** enthält eine kreisförmige Einlassplatte **20**, und die Innenfläche der kreisförmigen Einlassplatte **20** definiert eine Wand **21**, die der stromaufwärts gelegenen Fläche der Filter-Adsorber-Anordnung **12** gegenüberliegt.

[0105] Der Einlass **13** gibt die Flüssigkeit in einen Einlasssammler **22** zwischen der Wand **21** und der stromaufwärts gelegenen Fläche der Filter-Adsorber-Anordnung **12** ab. Gemäß einem Aspekt der Erfindung gibt der Einlass **13** die Flüssigkeit in den Einlasssammler **22** am oder nahe dem Boden des Gehäuses **11**, wie in den [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) gezeigt, ab.

[0106] Der Einlass kann vielfältig ausgebildet sein. der Einlass **13** der beispielhaften Trennvorrichtung **10** ent-

hält jedoch eine longitudinale Einlassrippe **23**. Die Einlassrippe **23** erstreckt sich entlang der Außenfläche der kreisförmigen Einlassplatte **20** parallel zu einer diametrischen Achse A des Gehäuses **11**, welches in Verwendung im Allgemeinen mit der diametrischen Achse A vertikal angeordnet ist. Das obere Ende der Einlassrippe **23** kann als Buchse ausgebildet sein, um eine hohle Spitze **24** aufzunehmen, die verwendet wird, um den Boden des Beutels, der die Flüssigkeit enthält, z.B. eines Blutbeutels, zu durchstechen. Der Einlass **13** enthält ferner einen Einlassdurchgang **25**, der am oberen Ende der hohlen Spitze **24** beginnt, sich durch die hohle Spitze **24** und die Einlassrippe **23** erstreckt und mit dem Einlasssammler **22** am Boden des Einlassabschnitts **15** kommuniziert.

[0107] Die Wand **21** der kreisförmigen Einlassplatte **20** enthält eine Vielzahl von im Allgemeinen konzentrischen, kreisförmigen Rippen **26**, die konzentrische, kreisförmige Nuten **27** definieren. Die Rippen **26** liegen an der stromaufwärts gelegenen Fläche der Filter-Adsorber-Anordnung **12** an. Wie in [Fig. 2](#) gezeigt, enden die Rippen **26** im unteren Abschnitt des Einlassabschnitts **15** und bilden einen Durchgang oder Zugang **30**. Der Zugang **30** erstreckt sich zwischen dem Einlassdurchgang **25** und jeder kreisförmigen Nut **27**, wodurch die Flüssigkeit vom Einlassdurchgang **25** zu den kreisförmigen Nuten **27** fließen kann. Gemeinsam definieren die kreisförmigen Nuten **27** und der Zugang **30** den Einlasssammler **22**, der die durch den Einlassdurchgang **25** zugeführte Flüssigkeit über die gesamte stromaufwärts gelegene Oberfläche der Filter-Adsorber-Anordnung **12** verteilt. Um zu verhindern, dass Aggregate und andere große Hindernisse den Fluss an oder nahe der Verbindung des Einlassdurchganges **25** und des Einlasssammlers **22** blockieren, und gleichzeitig das Hold-up-Volumen im Gehäuse **11** zu minimieren, ist die Tiefe des Einlasssammlers **22** am Boden des Gehäuses **11** am größten und nimmt entlang der vertikalen Achse A auf einen minimalen Wert an der horizontalen Mittellinie des Gehäuses **11** ab.

[0108] Der Auslassabschnitt **16** des Gehäuses **11** enthält eine kreisförmige Auslassplatte **31** und einen zylindrischen Kragen **32**, der sich von der Peripherie der kreisförmigen Auslassplatte **31** zur Peripherie der kreisförmigen Einlassplatte **20** erstreckt. Der zylindrische Kragen **32** ist vorzugsweise einstückig mit der kreisförmigen Auslassplatte **31** ausgebildet und mit der kreisförmigen Einlassplatte **20** in irgendeiner geeigneten Weise, z.B. durch einen Klebstoff oder durch Ultraschallschweißen, verbunden.

[0109] Die Innenfläche der kreisförmigen Auslassplatte **31** definiert eine Wand **33**, die der stromabwärts gelegenen Fläche der Filter-Adsorber-Anordnung **12** gegenüberliegt. Die Wand **33** enthält eine Vielzahl von im Allgemeinen konzentrischen, kreisförmigen Rippen **34**, die konzentrische, kreisförmige Nuten **35** definieren. Die Rippen **34** liegen an der stromabwärts gelegenen Oberfläche der Filter-Adsorber-Anordnung **12** an. Die kreisförmigen Nuten **35** definieren gemeinsam einen Auslasssammler **36**, der die Flüssigkeit, die durch die Filter-Adsorber-Anordnung **12** hindurchtritt, sammelt. Die Tiefe des Auslasssammlers **36** ist so klein wie möglich gemacht, um das Hold-up-Volumen in dem Gehäuse **11** zu minimieren, ohne den Fluidfluss übermäßig einzuschränken.

[0110] Gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung enthält die Wand **33** ferner einen Durchgang, wie einen Schlitz **40**, der mit dem Auslass **14** an oder nahe dem obersten Abschnitt des Auslassabschnitts **16** kommuniziert. Der Schlitz **40**, der die Flüssigkeit von jeder der kreisförmigen Nuten **35** sammelt und die Flüssigkeit zum Auslass **14** führt, erstreckt sich vorzugsweise vom Boden bis zum obersten Abschnitt des Auslassabschnitts **16** entlang der vertikalen Achse A. In der exemplarischen Trennvorrichtung **10** bleibt die Breite des Schlitzes **40** konstant, die Tiefe des Schlitzes **40** jedoch, welche größer als die Tiefe des Auslasssammlers **36** ist, nimmt vom Boden zum obersten Abschnitt des Auslassabschnitts **16** entlang der vertikalen Achse A zu. Alternativ kann die Höhe geringer als der Durchmesser des Gehäuses sein, die Breite kann variieren oder die Tiefe kann konstant bleiben. Beispielsweise kann sich der Schlitz vom obersten Abschnitt des Gehäuses entlang der vertikalen Achse A über eine Distanz in der Größenordnung von etwa 80 % des inneren Durchmessers des Gehäuses erstrecken.

[0111] Der Auslass **14** kann verschiedenartig konfiguriert sein. Der Auslass **14** der beispielhaften Verringerungsvorrichtung **10** jedoch enthält eine längliche Auslassrippe **41**, die sich entlang der Außenfläche der Auslassplatte **31** parallel zur vertikalen Achse A erstreckt. Das untere Ende der Auslassrippe **41** kann als ein Schlauchverbinder oder als eine Buchse zur Aufnahme eines Schlauchverbinders oder anderer Geräte ausgebildet sein. Der Auslass **14** enthält ferner einen Auslassdurchgang **42**, der mit dem Schlitz **40** am oder nahe dem obersten Abschnitt des Gehäuses **11** kommuniziert, sich durch die Auslassrippe **41** erstreckt und am unteren Ende der Auslassrippe **41** öffnet.

[0112] Wenn Blut durch die Vorrichtung zu fließen beginnt, sie vom Boden aus füllt und oben entleert, wird Luft verdrängt und strömt zum und aus dem Auslassdurchgang **42**. Durch sorgsame Ausbildung der beispiel-

haften Vorrichtung war es möglich, die Situation, in welcher einige Flüssigkeit den Bereich **43** angrenzend an den Auslassdurchgang **42** erreicht, bevor die gesamte Luft aus dem inneren Teil der Gehäuseanordnung entfernt wurde, zu reduzieren, aber nicht vollständig zu eliminieren. Ohne den Schlitz **40** würde dieser zurückbleibende Luftstrom etwas Erythrozyten enthaltende Suspension in das Auslassrohr **42** tragen. Der Schlitz **40** erlaubt dem so getragenen Blut, in den Schlitz zu fließen, wo die Luft von der flüssigen Suspension unschädlich getrennt wird. Die Luft steigt dann harmlos zum Auslass **14**, dem aufsteigenden Flüssigkeitsniveau im Schlitz **40** voraus, und wird beinahe vollständig ausgestoßen, bevor der Flüssigkeitsspiegel das obere Ende des Auslasssammlers **36** und den Auslassdurchgang **42** erreicht. So wird Luft sehr effizient aus dem Gehäuse **11** der exemplarischen Verringerungsvorrichtung **10** gemäß der Erfindung entfernt. Beispielsweise wird in einer Verringerungsvorrichtung mit einem Innendurchmesser von 8,9 cm, einem anfänglichen Luftvolumen von 36 cm³ und einem Schlitz mit 8 cm Höhe, 0,73 cm Breite und einer Tiefe von 0,2 cm am Boden und 0,33 cm im obersten Abschnitt das Restvolumen an Luft, das durch den Auslass hindurchtritt, nachdem 1 oder 2 cm³ Blut durch den Auslass getreten sind, auf weniger als 0,1 cm³ geschätzt.

[0113] Um die Bedeutung des Schlitzes und der Fließdurchgangskonfiguration zu verstehen, wird der äquivalente Vorgang einer herkömmlichen Leukozytenverringereinheit beschrieben.

[0114] In herkömmlichen Einheiten tritt die Flüssigkeit im obersten Abschnitt des Gehäuses ein und am Boden aus. Das Gehäuse einer solchen Einheit ist typischerweise mit Kunststoffschläuchen zwischen einem Blutbeutel stromaufwärts des herkömmlichen Gehäuses und einer transparenten Tropfkammer stromabwärts des herkömmlichen Gehäuses und von dort mit dem Patienten verbunden. Während des Ingangsetzens wird das Gehäuse gemeinsam mit der Tropfkammer umgekehrt und das Blut wird durch das herkömmliche Gehäuse in die Tropfkammer gezwungen. Dies hat den Nachteil, dass einiges Druckgefälle verloren geht, aber gravierender, dass Flüssigkeit den Ausgang des herkömmlichen Gehäuses erreicht und in die Tropfkammer eintritt, während so viel wie 1 bis 2 cm³ oder mehr Luft noch in dem herkömmlichen Gehäuse eingeschlossen ist. Wenn 3 bis 4 cm³ Flüssigkeit in der Tropfkammer gesammelt wurden, werden diese und das Gehäuse in ihre normale Position zurückgebracht, was einen Reservoir an Flüssigkeit am Boden der Tropfkammer und einen Luftraum über dem Flüssigkeitsreservoir hinterlässt.

[0115] Die transparente Tropfkammer erfüllt einen Dienst, indem sie die Beobachtung der Tropfrate durch den Luftraum gestattet und somit eine Anleitung für die Regulierung des Flusses schafft. Sie erfüllt auch einen zweiten Dienst, indem zurückgebliebene Luft, die aus dem herkömmlichen Gehäuse eintritt, davon abgehalten wird, den Patienten zu erreichen. Stattdessen verdrängt die zurückgebliebene Luft ein äquivalentes Volumen an Flüssigkeit im Reservoir der Tropfkammer. Das Reservoir muss jedoch groß genug sein, um sicherzustellen, dass die zurückgebliebene Luft die Flüssigkeit nie vollständig verdrängt. Sonst könnte die Luft in die Vene des Patienten eintreten.

[0116] Systeme, in denen ein bedeutendes Luftvolumen, z. B. 1 bis 2 cm³, die Tropfkammer erreichen kann, nachdem sie wieder in ihre normale Position gebracht wurde, tun dies meist in nicht reproduzierbarer Weise. Je größer also das Volumen der zurückgebliebenen Luft, desto größer das Volumen der Flüssigkeit, das in dem Reservoir der Tropfkammer gesammelt werden muss. Am Ende der Verabreichung verbleibt viel von diesem Volumen in der Tropfkammer und ist daher verschwendet. Da viele der an einen Patienten verabreichten Flüssigkeiten, z.B. Flüssigkeiten, die Blutkomponenten, wie Erythrozyten, enthalten, oft schwer zu erhalten und äußerst teuer sind, kann verschwendete Flüssigkeit sehr teuer sein. Durch Maximierung der Luft-Clearance und damit Zulassen der Verwendung eines kleineren Reservoirs in der Tropfkammer reduziert die Verringerungsvorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung wesentlich die Menge an Flüssigkeit, die während der Verabreichung verschwendet wird.

[0117] Die Filter-Adsorber-Anordnung **12** enthält vorzugsweise eine Anzahl einzeln vorgeformter Schichten, wie unter der Überschrift „Herstellung von faserförmigen Elementen“ beschrieben. Während des Entwicklungsstadiums wurden Gehäuse zum Testen gebaut, die den grundlegenden, oben beschriebenen Aufbau enthielten, aber außerdem variabel in Bezug auf die Dicke der Filter-Adsorber-Anordnung waren. Auf diese Weise war es möglich, Filter-Adsorber-Anordnungen, die in der Gesamtdicke variierten, zu testen. In jedem Fall wurde der Abstand zwischen den Spitzen der Rippen **26**, **34** der Einlass- und Auslassabschnitte so eingestellt, dass er gleich der nominalen Gesamtdicke der Filter-Adsorber-Anordnung war.

[0118] Um einen Presssitz der Filter-Adsorber-Anordnung **12** im Gehäuse **11** zu schaffen, wurden die Filter-Adsorber-Elemente aus großen, vorgepressten Platten auf einen Durchmesser von 0,1 bis 1 % größer als der Innendurchmesser des zylindrischen Kragens **32** geschnitten. Die Filter-Adsorber-Elemente wurden in einer Art geschnitten, dass sie an ihren äußeren Rändern gerade zylindrische Form behielten. Dies, gekoppelt

mit der leichten Übergröße, schafft eine gute Randabdichtung, d.h. einen Presssitz zwischen dem äußeren Rand der Filter-Adsorber-Anordnung **12**, hergestellt aus den verschiedenen Filter-Adsorber-Elementen, und dem inneren Umfang des Gehäuses **11** mit 100%iger Verwendung der gesamten Fläche und des gesamten Volumens der Filter-Adsorber-Anordnung **12**, wodurch das Hold-up-Volumen minimiert wird.

[0119] Es wurde gezeigt, dass die Randabdichtung, die durch den Presssitz erzielt wird, für sich adäquat ist, jedoch ist die hohe Verlässlichkeit in Produktionseinheiten so wichtig, dass eine zusätzliche Dichtung als wünschenswert angesehen werden kann. Eine solche Dichtung kann ein Paar nach innen weisende Flansche mit 1 bis 1,5 mm Breite enthalten, so dimensioniert dass das Filtermedium zwischen diesen Umfangsflanschen **20** bis 60 % komprimiert wird. Anordnungen mit und ohne diese zusätzliche Dichtung wurden bei der Entwicklung der Erfindung verwendet.

Herstellung von faserförmigen Elementen

[0120] Die faserförmigen Elemente, die in das oben beschriebene Gehäuse zusammengebaut werden, enthalten eine Anzahl von diskreten einzelnen Elementen, von denen jedes eine oder mehrere Funktionen erfüllt. In einem bevorzugten Aufbau der Leukozytenverringervorrichtung gemäß dieser Erfindung und in der Reihenfolge, in der die Flüssigkeit fließt, umfassen diese Schichten:

1. Ein erstes Element, das als das Gelvorfilter bezeichnet wird. Ein hoher Anteil von Vollblut- und PRC-Proben enthält Gele, die Filtermedien sehr wirkungsvoll verstopfen. Diese Gele bilden eine Phase, die sich vom Blutplasma, in dem sie suspendiert sind, unterscheidet und mit diesem nicht mischbar ist, und man sieht visuell, dass sie eine höhere Viskosität haben. Das Verfahren des Standes der Technik, um mit Verstopfen von Filtern zurecht zu kommen, ist die Vergrößerung der Poren der stromaufwärts gelegenen Fläche des Filters, gefolgt durch sukzessive variierende kleinere Poren, kontinuierlich oder in Schritten, aber dieses Verfahren war aus Gründen, die nicht vollständig verstanden werden, ineffektiv, wenn es vor der Entwicklung der Gelvorfilter dieser Erfindung angewandt wurde.

[0121] Wir haben entdeckt, dass ein sehr wirkungsvoller Gelentfernungsfilter durch Verwendung einer Nonwoven-Bahn, hergestellt durch das Nadelungsverfahren, mit einem mittleren Faserdurchmesser zwischen 10 bis 40 µm, vorzugsweise zwischen 15 und 30 µm, und bevorzugter zwischen 20 und 25 µm, als Ausgangsmaterial hergestellt werden kann. Genadelte Bahnen werden unter Verwendung einer Vielzahl von Mehrfachwiderhakennadeln hergestellt, wobei die Widerhaken sowohl nach oben als auch nach unten gerichtet sind, wodurch die Fasern dazu bewegt werden, die Form von unregelmäßigen Schlaufen, Kreisen und Spiralen anzunehmen, die in einer Vielfalt von anderen irregulären Formen verteilt sind. Im Allgemeinen hat die Mehrzahl der Fasern die Form von irregulären Formen mit sehr wenigen geraden Abschnitten. Gele scheinen leicht in diese Art von Bahnen einzudringen und effektiv in der Bahn gehalten zu werden, wie man bei mikroskopischen Untersuchungen nach dem Test sehen kann.

[0122] Genadelte Bahnen mit diesen Merkmalen werden im Allgemeinen dicker hergestellt, als für die Gelentfernung erwünscht ist, und müssen für optimale Ergebnisse auf eine kontrollierte, geringere Dicke komprimiert werden. Man hat entdeckt, dass so hergestellter Stoff nicht nur besonders effektiv im Zurückhalten von Gelen ist, sondern dass er dies tut, während er relativ wenig Platz im Filtergehäuse belegt. Das kleinere Gehäuse, das auf diese Weise erzielt wird, hält weniger Blut zurück, wodurch der PRC-Verlust um etwa 50 %, verglichen mit Filtern, die mit herkömmlicher Vorfiltration ausgestattet sind, reduziert wird.

[0123] Während der Gelvorfilter Mikroaggregate nicht direkt durch Filtration auffängt, enthalten die Gele, die er zurückhält, oft eine wesentliche Anzahl von Mikroaggregaten in einem breiten Größenbereich, und diese werden zusammen mit den Gelen wirksam zurückgehalten.

[0124] Der Gelvorfilter wird mit geringer Dichte hergestellt, um ein sehr großes Leerstellenvolumen zu haben, und er ist, wenn er mit Fasern kleiner als 30 bis 50 µm im Durchmesser hergestellt ist, leicht komprimierbar. Bahnen, die unter Verwendung von Fasern mit viel weniger als 10 bis 20 µm hergestellt werden, können dazu tendieren, übermäßig komprimierbar zu sein, bis zu dem Punkt, wo wenige Zoll Druckgefälle während des Blutflusses ein Zusammendrücken einer teilweise mit Gelen gefüllten Bahn verursachen können, wodurch ihre Porendurchmesser auf einen ineffizienten Bereich reduziert werden. Bei Herstellung mit Fasern weit über 30 bis 50 µm verschlechtert sich die Wirksamkeit der Gelentfernung, da der offene Bereich bei gleicher Porengröße kleiner ist, verglichen mit Bahnen, die unter Verwendung kleinerer Fasern hergestellt wurden.

[0125] Bevorzugte Materialien zur Herstellung der Gelvorfilter sind Polyethylenterephthalat (PET) und Polybutylenterephthalat (PBT). Die PET-Bahn wurde in Form einer Bahn mit mittlerem Faserdurchmesser von 23

μm mit einem Gewicht von 7 bis 9 mg/cm^2 verwendet, während Letztere (PBT-Bahn) eine Melt-blown-Bahn mit einem Filterdurchmesser von 20 μm und mit einem Gewicht/ cm^2 von etwa 8 mg war.

[0126] Beim Kauf hatte das PET-Medium zu geringe Dichte und der Porendurchmesser war größer als erwünscht. Um dem abzuweichen, wurden die Bahnen auf geringere Dicke heißkomprimiert. Da die Bahnen sehr komprimierbar sind, wurde eine Dickenkontrolle eingeführt unter Verwendung eines Messmittels, das als der "Fall-out-Test" bezeichnet wird, wie folgt:

Eine Scheibe mit 6,41 cm Durchmesser wird im Schnabel einer Schublehre gehalten, wobei der Schnabel vertikal nach unten gerichtet ist. Der Schnabel wird dann langsam geöffnet. Die Schublehreneinstellung, bei der die Scheibe fällt, ist die "Fall-out"-Dicke der Scheibe.

[0127] Für die Beispiele 1 bis 106 wurde eine Einzelschicht des PET-Mediums verwendet, wobei das Tensid-Gleitmittel auf der Faser gehalten wurde. Diese wurde auf einen Wert von 0,18 bis 0,22 cm. unter Verwendung des Fall-out-Tests heißkomprimiert. Ein Abstand von 0,9 mm wurde beim Einbau in das Filtergehäuse zuerkannt. Die Beispiele 107 bis 168 waren gleich, außer dass das Tensid vor der Heißkompression entfernt wurde.

[0128] Beispiele 169 et seq. wurden hergestellt unter Verwendung:

- (a) Stromaufwärts eine Schicht PET, heißkomprimiert auf einen nominellen Fall-out-Wert von 0,075 cm.
- (b) Stromabwärts in der angegebenen Reihenfolge, eine Schicht PET zusammen mit einer Schicht PBT-Medium, wobei die beiden zusammen heißkomprimiert wurden, um eine integrale Schicht mit einem nominellen Fall-out-Wert von 0,10 cm zu bilden.
- (c) Bei Anordnung im Filtergehäuse war der zuerkannte Raum für den Zusammenbau von (a) und (b) 0,15 cm.

[0129] 2. Das zweite Element ist das Mikroaggregatentfernungselement, dessen Funktion die Entfernung von Aggregaten ist, die sich insbesondere in älterer PRC ausbilden.

[0130] Bevorzugtes Material für die Herstellung dieses Elements ist Melt-blown-PBT-Bahn.

[0131] Für die Verwendung, außer wie in den Beispielen 1 bis 168 angegeben, enthielt dieses Element das Folgende, angegeben in der Reihenfolge des Flusses:

Eine vorgeformte Schicht, hergestellt unter Verwendung von drei Schichten einer Bahn mit durchschnittlichem Faserdurchmesser von jeweils 15, 10 und 7 μm .

Eine einzelne vorgeformte Schicht aus einer Bahn mit mittlerem Faserdurchmesser von 4,5 μm .

Eine einzelne vorgeformte Schicht aus einer Bahn mit einem mittleren Faserdurchmesser von 4,5 μm mit einer Dichte über der vorhergehenden Schicht.

[0132] Wie in den Beispielen 169 et seq. verwendet, enthielten die Mikroaggregatentfernungselemente das Folgende, angeführt in der Reihenfolge des Flusses:

Eine erste, zweite und dritte Schicht, jeweils mit einem mittleren Faserdurchmesser von 3,5, 3,0 und 2,6 μm , heißkomprimiert im Zusammenbau mit dem Adsorptionselement, das unten beschrieben wird, um ein integrales Element herzustellen. Die Dichte nach Kompression ist geringer verglichen mit den Beispielen 1 bis 168.

[0133] 3. Das dritte (Adsorptions-)Element hat als seine Hauptfunktion die Entfernung von Leukozyten, in erster Linie durch Adsorption und in zweiter Linie durch Filtration.

[0134] Für die Beispiele 1 bis 168 wurde dieses Element unter Verwendung mehrerer Schichten aus 2,6- oder 4,5- μm -Fasern, integral durch Heißkompression gebunden, hergestellt. Für die Beispiele 169 et seq. wurde dieses Element unter Verwendung von vier Schichten 2,4- μm -Fasern-Bahn hergestellt, mit den Mikroaggregatentfernungsschichten verbunden, um eine integrale Anordnung von sieben Schichten zu bilden.

[0135] Die Werte, die oben und in den Beispielen angegeben wurden, können in Grenzen variiert werden, während sie die Aufgabe der Erfindung erfüllen. Um zu bestimmen, ob irgendeine besondere Abänderung ein vollkommen äquivalentes Produkt hervorbringt, sind Tests erforderlich. Es soll daher verstanden werden, dass, während die genauen Faserdurchmesser, Gewichte, Dichten, Dicken und Anzahl von Schichten etwas variiert werden können, während sie äquivalente oder möglicherweise sogar bessere Ergebnisse erzielen als die, die hier offenbart sind, sie als Anleitung bestimmt sind, um eine Vorrichtung zu entwerfen.

[0136] Mit Ausnahme des Gelvorfilters sind alle Elemente vorzugsweise oberflächenbehandelt auf eine

CWST über 55 dyn/cm, jedoch nicht über 75 bis 80 dyn/cm.

Veredelung verbessert Adhäsion während Heißkompression

[0137] Heißkomprimierte Elementvorformen, die unter Verwendung von Melt-blown-Fasermatten hergestellt wurden, die oberflächenmodifiziert wurden, um ihre CWST-Werte um 5 oder mehr dyn/cm zu erhöhen, sind merklich besser in Bezug auf Festigkeit und Widerstand gegen Ausfransen, verglichen mit Scheiben, die durch Heißkomprimieren, gefolgt durch Strahlungspfropfung hergestellt wurden. Veredelung vor Heißkompression wird daher bevorzugt; brauchbare Elemente jedoch könnten durch Heißkompression gefolgt von Veredelung hergestellt werden.

[0138] Während die Beispiele dieser Erfindung Heißkompression verwendet haben, um die integralen Elemente zu bilden, die gemeinsam zusammenwirken, um Vorfiltration, Gelentfernung und Adsorption zur Verfügung zu stellen, wäre es durchführbar, die integralen Elemente durch andere Mittel auszubilden, wie Harzbindung, und eine Vorrichtung, die diese oder andere Alternativen verwendet, ist im Rahmen dieser Erfindung.

[0139] Melt-blown-Fasern wurden bevorzugt für die Verwendung in allen, außer der ersten Schicht dieser Vorrichtungen. Sollten feinere Melt-blown-Fasern oder andere feine Fasern, z.B. Fasern, die durch mechanisches Fibrillieren von Fasern größeren Durchmessers hergestellt werden, in der Zukunft verfügbar sein, so wäre ihre Verwendung in Elementen für Leukozytenverringervorrichtungen innerhalb des Umfangs dieser Erfindung.

Randabdichtung der vorgeformten Elemente in dem Gehäuse

[0140] Das Gehäuse ist vorzugsweise im Allgemeinen scheibenförmig oder, strenger ausgedrückt, es hat teilweise die Form eines geraden Zylinderelements. Die vorgeformten Elemente werden auch in gerader Zylinderform hergestellt, mit Abmessungen 0,1 bis 1 % größer als jene der inneren Oberfläche des Gehäuses. Beim Einbau wird eine gute Abdichtung erzielt, ohne nachweisbares Umgehen während des Betriebes.

CWST der Elemente

[0141] Das Gelvorfilterelement (erste Element) kann ohne Schaden eine niedrige CWST haben und kann tatsächlich in diesem Zustand besser funktionieren. Die Ergebnisse der Tests, in welchen genügend PRC durch eine Vorrichtung gelaufen ist, um Verstopfen oder nahezu Verstopfen zu verursachen, gefolgt durch Aufschneiden, Untersuchen und Testen des Druckabfalles der einzelnen Schichten, zeigen, dass wenig, wenn überhaupt, Verbesserung durch Erhöhung der CWST dieser Schicht erreicht werden kann. Der Mikroaggregatfilter und der Adsorptionsabschnitt sind vorzugsweise auf eine CWST zwischen 55 bis 80 dyn/cm, und bevorzugter zwischen 59 und 73 dyn/cm, und noch bevorzugter zwischen 62 und 68 dyn/cm modifiziert.

Erythrozytenwiedererhalt

[0142] Es wurden keine signifikanten Änderungen im Hämatokrit festgestellt, wenn die Hämatokritwerte für das PRC im Beutel mit dem Ausfluss von den Vorrichtungen gemäß dieser Erfindung verglichen wurden.

[0143] Etwas von dem hereinkommenden Blut oder PRC geht aufgrund von Hold-up in der Verringerungsvorrichtung verloren. Dieser Verlust wird als Hold-up-Volumen beschrieben.

Charakterisierung von porösen Medien durch physikalische Eigenschaften

[0144] Es wurden Formeln vorgeschlagen, um den Porendurchmesser vorherzusagen. Diese Formeln verwenden typischerweise den Faserdurchmesser, Schüttdichte und Faserdichte. Eine solche z.B. errechnet die mittlere Distanz zwischen Fasern. Die mittlere Distanz zwischen Fasern kann jedoch kein sinnvoller Vorhersagewert für Leistung sein, da es in jedem Flüssigkeitsfließweg die größte angetroffene Pore oder die größten angetroffenen Poren sind, die die Leistung steuern, und dies gilt insbesondere für deformierbare „Teilchen“, wie Leukozyten. In einer Fasermatte, wie sie durch Melt-blowing hergestellt wird, sind die Fasern parallel zur Ebene der Oberfläche, aber sonst in zufälliger Weise abgelegt, und die Porengrößenverteilung ist sehr breit. Andere Mittel zum Ausbilden von Fasermatten, z.B. Luftablage oder Ausbildung auf einem Fourdriniersieb, erzeugen ebenfalls eine breite Porengrößenverteilung. Unter diesen Umständen ist der mittlere Abstand zwischen Fasern klarerweise ein schlechter Vorhersagewert für die Leistung. Eine Vielzahl von anderen Formeln wurde vorgeschlagen, um eine Berechnung der Porendurchmesser aus Daten von Faserndurchmesser, Fa-

serdichte und Schüttdichte zu errechnen, aber in über vierzig Jahren des Entwerfens von Mitteln, um Filtermedien herzustellen und anzuwenden, hat der Anmelder niemals eine Formel gefunden, die für die a-priori-Errechnung des effektiven Porendurchmessers von Filtern für Flüssigkeitsanwendung nützlich war.

[0145] Die Messung der Faseroberfläche, z.B. durch Gasadsorption – verbreitet als "BET"-Messung bezeichnet – ist eine nützliche Technik, da die Oberfläche eine direkte Indikation des Ausmaßes der Faseroberfläche ist, die zur Verfügung steht, um Leukozyten durch Adsorption zu entfernen. Die Oberfläche von Melt-blown-PBT-Bahnen kann verwendet werden, um den mittleren Faserdurchmesser zu errechnen:

Gesamtfaservolumen in 1 Gramm = $1/1,38 \text{ cm}^3$

(wobei $1,38 = \text{Faserdichte von PBT in g/cm}^3$)

$$\text{somit } \pi d^2 L / 4 = 1/1,38 \quad (1)$$

$$\text{Fläche der Faser ist } \pi \cdot d \cdot L = A_f \quad (2)$$

Dividieren von (1) durch (2),

$$\frac{d}{4} = \frac{1}{1,38 A_f}$$

und

$$d = \frac{4}{1,38 A_f} = \frac{2,9}{A_f}$$

oder $(0,345 A_f)^{-1}$ wobei

L = Gesamtlänge der Faser pro Gramm,

d = mittlerer Faserdurchmesser in cm,

und A_f = Faseroberfläche in cm^2/g .

[0146] Wenn die Einheit von d Mikrometer ist, wird die Einheit von A_f m^2/g (Quadratmeter/Gramm), was im Folgenden hier verwendet wird.

[0147] Ein zweites Merkmal, das notwendig ist, um ein poröses Medium adäquat zu beschreiben, um seine Reproduktion zu erlauben, ist sein Porendurchmesser (D_p). Wir haben einen modifizierten OSU-F2-Test für diesen Zweck verwendet; dieser Test und sein Verwendungsmodus sind im folgenden Abschnitt unter der Überschrift „Beispiele“ beschrieben.

[0148] Andere Merkmale, die ein poröses Medium beschreiben, umfassen Schüttdichte (p) in Gramm/Kubikzentimeter (g/cm^3), die Faserdichte (auch in g/cm^3), die Dicke (t) der Elemente aus dem Medium, angegeben in Zentimeter (cm), die Querschnittsfläche, die für den Fluss durch das Filterelement zur Verfügung steht (A_c), in Quadratzentimeter (cm^2) [32 oder 62 cm^2 für alle Beispiele] und die CWST in dyn/cm . Die Angabe dieser Parameter definiert einen Filter eines Filter-Adsorber-Elements mit vorhersagbarem Verhalten, wenn es für Leukozytenverringern verwendet wird:

(a) A_f , die Faseroberfläche pro Gramm, wenn mit dem Gewicht ($A_c \times t \times p$) des Filters multipliziert wird, ist die Faseroberfläche, die in dem Filter für die Entfernung von Leukozyten durch Adsorption zur Verfügung steht.

(b) Ein Ziel dieser Erfindung ist ein Filter, der zwei Einheiten PRC ohne Verstopfen hindurchlässt. Insofern als die Querschnittsfläche A_c erhöht wird, wird die Durchfließrate pro Flächeneinheit gesenkt und es ist daher die Tendenz zum Verstopfen geringer.

(c) D_p und t definieren die Wirksamkeit, mit der die Leukozyten durch Filtration entfernt werden.

[0149] Ein fasriges Filter-Adsorber-Element für Leukozytenverringern wird durch Angabe der Dichte der Fasern, aus dem es hergestellt wird, sowie von A_c , A_f , D_p , p , t und seiner CWST für jede Komponente oder Unteranordnung von Komponenten definiert.

[0150] Wir haben entdeckt, dass in einem fasrigen Leukozytenverringernfilter die Entfernung von Leukozyten teilweise durch Adsorption und teilweise durch Filtration erfolgt. Ein wichtiger Aspekt dieser Erfindung

ist, dass durch behutsames Definieren und Steuern des Dp und Vorsehen einer Vorfiltration in einer neuen, aber gut definierten Weise ein Filter erzielt werden kann, der ein wesentlich geringeres Volumen hat, verglichen mit einem Filter, der hauptsächlich auf Adsorption beruht. Dies reduziert das Volumen von PRC- oder Blut-Hold-up mit wichtiger Wirtschaftlichkeit für PRC-Verwendung, wobei gleichzeitig eine höhere Effizienz und eine bessere Kapazität, verglichen mit den besten ähnlichen Vorrichtungen, die bisher zur Verfügung standen, geschaffen wird.

[0151] Während früher erhältliche Vorrichtungen fast vollständig oder größtenteils auf Adsorption basieren und relativ größer waren, basieren die Vorrichtungen dieser Erfindung, die Dp als eine Basisaufbaurichtlinie verwenden, vergleichsweise mehr auf Filtration und sind daher kleiner.

[0152] Die folgenden Beispiele werden zur Erläuterung angeboten.

Beispiele

[0153] Das PRC und das Vollblut, die in diesen Beispielen verwendet wurden, wurden von Blutbanken erhalten, die den Standards der American Association of Blood Banks entsprechen. Jene, die CPDA-1-Antikoagulans verwendeten, waren von Greater N.Y. Blood Program in Melville, N.Y. und Erythrozyten, die in physiologischer Flüssigkeit unter Verwendung des Adsol-Antikoagulans-Systems suspendiert waren, wurden von American Red Cross Blood Services, Rochester Region in Rochester, N.Y. erhalten. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Tests der Beispiele mit PRC durchgeführt.

[0154] Kein Blutprodukt, einschließlich des PRC, konnte von der Blutbank in weniger als zwei Tagen, nachdem es abgenommen wurde, erhalten werden, da dies die minimale erforderliche Zeitdauer war, um auf das Vorhandensein von Infektionserregern zu untersuchen.

[0155] Alle Leukozytenzählungen wurden durch herkömmliche Kammerzählungen gemacht, von gut geschulten Technikern durchgeführt, und die berichteten Daten sind ein Mittel von zumindest zwei Zählungen durch verschiedene Techniker. Beim Testen von Erwachsenengrößenvorrichtungen wurden zwei Beutel PRC oder Vollblut in serieller Weise verwendet; das Gewicht (oder Volumen) des Blutes wurde als Gesamtheit für die beiden angegeben, aber die Leukozytenzählungen vor und nach Verarbeitung ist für jeden Beutel getrennt angeführt. Für Kindergrößeneinheiten wurde ein einzelner Beutel PRC oder Vollblut verwendet und die Leukozytenzählungen davor und danach sind getrennt für die erste Hälfte des Beutelinhaltes und für die zweite Probe, die die zweite Hälfte des Beutels darstellt, angegeben.

[0156] Die Verwendung von automatischen Zählern für die leukozytenverringerten Ausflüsse aus Filtern bringt falsche Resultate, da automatische Zähler dafür entworfen wurden, im Bereich von normalen Leukozytengehalten von Vollblut und normalem PRC zu arbeiten. Somit ist der normale Arbeitsbereich von automatischen Zählern 10 bis 1000 Mal die Gehalte, die in den Beispielen hier erreicht wurden; folglich sind automatische Zählerdaten bei diesen niedrigen Niveaus nicht zuverlässig. Zählungen wurden daher manuell unter Verwendung der normalen Kammerzähltechnik durchgeführt.

[0157] Beutelzählungen (i.e. das Einfließende) wurden unter Verwendung eines Model ZM Coulter Counter bestimmt. Das herkömmliche Zentrifugierverfahren wurde verwendet, um Hämatokrite zu bestimmen.

[0158] Für die Beispiele dieser Erfindung wurden Ingangsetzungszeiten bestimmt, während ein Druck von etwa 0,2 kg/cm² auf den Beutel mit Blut oder PRC entweder händisch oder mit einer Druckmanschette ausgeübt wurde. Durch Test wurde bestimmt, dass ein Druck von etwa 0,2 kg/cm² der Druckbereich ist, der durch manuelles Zusammendrücken des Blutbeutels durch drei zufällig ausgewählte Labortechniker aufgebracht wurde.

[0159] Ingangsetzungszeit ist als die Zeit definiert, die erforderlich ist, damit das Testgehäuse mit Flüssigkeit gefüllt wird und die Flüssigkeit die umgekehrte Tropfkammer zu 1/3 voll füllt (etwa 3 ml).

[0160] Für die Beispiele 1 bis 168 wurde ein Druckgefälle während der Tests eingestellt, das erforderlich war, um einen Fluss von 4 cm³/min für die Erwachsenen-(62 cm²)-Vorrichtung und 2 cm³/min für die Kinder-(32 cm²)-Vorrichtung aufrechtzuerhalten. Wenn während eines Tests der erforderliche Druck, um den erforderlichen Fluss von 4 oder 2 cm³/min aufrechtzuerhalten, 100 cm von Flüssigkeitsdruckgefälle erreichte, oder etwa 0,1 kg/cm², wurde er bei diesem Druck gehalten, bis der Fluss unter 1 bzw. 0,5 cm³/min gesunken war, zu welchen Zeitpunkt der Test beendet wurde. Wenn somit der Endfluss für einen Erwachsenenfilter mit über 1

cm³/min angegeben wurde oder mit über 0,5 cm³/min für eine Kindergrößeneinheit, wurde das gesamte Blut aus dem Beutel entnommen und die Vorrichtung war nicht verstopft. Wenn die Fließrate während eines Tests auf oder unter die oben angegebenen Grenzen gefallen ist, wurde die Vorrichtung als verstopft angesehen und das Restgewicht im Beutel wurde angeführt.

[0161] Für die Beispiele 169 bis 210 wurde das Druckgefälle während der Tests so eingestellt, wie es erforderlich war, um den Fluss auf 6 cm³/min zu halten. Wenn während eines Tests der erforderliche Druck zum Erhalt einer 6 cm³/min Fließrate 115 cm von Flüssigkeitsdruckgefälle erreichte, oder etwa 0,11 kg/cm², wurde er bei diesem Druck gehalten, bis der Fluss auf unter 1 cm³/min gefallen war, zu welchem Zeitpunkt der Test beendet wurde. Wenn das Volumen PRC, das im Beutel verblieb, weniger als 30 cm³ war, wurde davon ausgegangen, dass der Filter die Einheit PRC erfolgreich hindurchgelassen hatte, da dies durch Tests als wahrscheinliches Resultat bei der Anwendung am Bett bestimmt wurde.

[0162] Minimale Proben von etwa 5 ml wurden aus jedem verwendeten Beutel Blut oder PRC für die Bestimmung von Eigenschaften des Einfließenden genommen. Wenn mehr als eine Einheit Blut oder PRC verwendet wurde, wurden sie nacheinander abgegeben, und Proben wurden einzeln genommen und untersucht.

[0163] Leukozyten(WBC)-Zählungen werden pro Mikroliter (1 µl entspricht 1 mm³) Flüssigkeit angegeben. Die Verdünnungen für das Zählen variierten von 1 count = 100 WBC von relativ frischem Blut bis 1 count = 50 WBC für Tests, die Blut verwendeten, das über 10 bis 14 Tage alt war.

[0164] Die in den Beispielen verwendeten Elemente waren, sofern nicht anders angegeben, scheibenförmig mit 64,1 mm Durchmesser für die Verwendung in Kindergrößenvorrichtung und 88,9 mm Durchmesser bei der Anordnung für die Verwendung in der Erwachsenengrößenvorrichtung. Die übereinander gestapelten Schichten von Elementen mit einer Gesamtdicke von t_e wurden in einem Gehäuse, wie oben beschrieben, zusammengefügt, mit einem Abstand von t_h zwischen den Flächen der beiden Sammler, d.h. zwischen den Spitzen der Rippen **26** an der Einlassplatte **20** und den Spitzen der Rippen **34** an der Auslassplatte **31**, wie in [Fig. 1](#) gezeigt. Nach Anstechen des Blutbeutels wurden die Filter durch Aufbringen von manuellem Druck auf den Beutel oder mit einer Blutdruckmanschette unter Druck von etwa 0,2 kg/cm² in Gang gesetzt, wonach Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat durch Schwerkraft hindurchgeleitet wurde und Produkttests in der Weise, wie im vorangegangenen Teil dieses Abschnittes beschrieben, durchgeführt wurden.

[0165] Die Verluste an Erythrozyten aufgrund von Adsorption waren, wenn nicht anders beschrieben, zu klein, um festgestellt zu werden. Für die Beispiele 169 bis 210 können die Verluste durch Hold-up als $= (47 t_h + 12) \text{cm}^3$ berechnet werden.

[0166] Porendurchmesser von Filtermedien wurden unter Verwendung der modifizierten OSU F2- Methode bestimmt und werden als der Durchmesser des harten Teilchens, bei welchem 99,9 % der einfallenden Teilchen entfernt werden, angeführt. Der F2-Test, der zur Durchführung von Porengrößenmessungen verwendet wurde, ist eine modifizierte Version des F2-Tests, der in den 1970er Jahren an der Oklahoma State University (OSU) entwickelt wurde. Im OSU-Test wird eine Suspension eines künstlichen Kontaminanten in einer geeigneten Testflüssigkeit durch den Testfilter geführt, während kontinuierlich die Flüssigkeit stromaufwärts und stromabwärts des unter Test stehenden Filters untersucht wird. Die Proben werden durch automatische Teilchenzähler auf ihren Inhalt an fünf oder mehr vorgewählten Partikeldurchmessern untersucht, und das Verhältnis der Stromaufwärts- zur Stromabwärtszählung wird automatisch aufgezeichnet. Dieses Verhältnis ist in der Filterindustrie als Betaverhältnis bekannt.

[0167] Das Betaverhältnis für jeden der fünf oder mehr getesteten Durchmesser wird als Ordinate gegen den Teilchendurchmesser als Abszisse aufgetragen, und zwar üblicherweise in einem Diagramm, in welchem die Ordinate einen logarithmischen Maßstab und die Abszisse einen log²-Maßstab hat. Eine glatte Kurve wird dann zwischen den Punkten gezogen. Das Betaverhältnis für einen Durchmesser innerhalb des getesteten Bereiches kann dann aus dieser Kurve abgelesen werden. Die Wirksamkeit bei einem bestimmten Partikeldurchmesser wird aus dem Betaverhältnis durch die Formel

Wirksamkeit, Prozent = $100(1 - 1/\text{Beta})$

berechnet.

[0168] Wenn beispielsweise Beta = 1000 ist, ist die Wirksamkeit gleich 99,9 %.

[0169] Wenn nicht anders angegeben, sind die Entfernungsraten, die in den hier dargelegten Beispielen zitiert sind, die Partikeldurchmesser, bei denen $\beta = 1000$ ist, d.h. die Effizienz bei den genannten Entfernungsraten ist 99,9 %.

[0170] In dem modifizierten F2-Test wurden Wirksamkeiten im Bereich von 1 bis 20–25 μm unter Verwendung einer Testkontamination in wässriger Suspension von AC feinem Teststaub, einem natürlichen Kieselerdestaub, geliefert von AC Spark Plug Company, bestimmt. Vor der Verwendung wurde eine Suspension des Staubes in Wasser gemischt, bis die Dispersion stabil war. Testfließraten waren 44 bis 100 Liter pro Minute pro Quadratfuß der Filterfläche, ein Bereich über den die Ergebnisse unberührt waren.

[0171] Die Daten, die auf die Beispiele 1 bis 168 anwendbar sind, sind, wie folgt, dargestellt:

- (a) Zur Art der Herstellung und zum Adsorptions- und Filtrationsvermögen der Beispiele gehörige Daten sind in Tabelle A dargestellt.
- (b) Verhalten, das während der Verarbeitung von Blutprodukten durch die Filter beobachtet wurde, ist in den Tabellen 1 bis 16 dargestellt.

[0172] Die Daten aus Tabelle A sind wie folgt dargestellt:

Spalte A listet die Beispielnummern und die Tabellennummern auf, in welchen die Blutdaten dargestellt sind. Spalte B listet die Folge der vielen einzelnen Filterelemente, die in jeder Testanordnung verwendet wurden, auf. Das stromaufwärts gelegene Gelvorfilterelement (Nr. 1) enthält in den Beispielen 1–168, wenn nicht angegeben, acrylgebundenes, genadeltes PET. Die restlichen Elemente sind alle aus Melt-blown-PBT hergestellt. Das Mikroaggregatentfernungselement enthält Schichten 2a, 2b, 2c, 3 und 4, wobei 2a, 2b und 2c zusammen heißkomprimiert sind, um eine Unteranordnung zu bilden, und die Schichten 3 und 4 getrennt heißkomprimiert sind. Schicht 5 ist das Adsorptionselement, aus einer einzelnen Schicht durch Heißkompression gebildet. Spalte C listet die Faseroberfläche in Einheiten von m^2/g auf. Spalte D listet die Element-Schüttdichten in Einheiten von g/cm^3 auf. Spalte E listet die Elementdicke in cm auf. Spalte F listet die Faseroberfläche in Einheiten von m^2 für jedes der Elemente ($A_t = A_f \times \rho \times t \times 62$) auf. Spalte G listet die Faserdurchmesser D_p , errechnet aus BET-Messung der Oberfläche (Faserdurchmesser = $(0,345 A_f)^{-1} \mu\text{m}$), auf, außer für den Gelvorfilter, der mikroskopisch geschätzt wurde. Spalte H listet die Porengröße, bestimmt durch den modifizierten OSU-F2-Test, in Mikrometer auf, ebenfalls ausgenommen der Porendurchmesser des Gelvorfilters, der mikroskopisch geschätzt wurde. Spalte I listet die CWST Werte für jede Schicht auf.

[0173] Die Beispiele 1 bis 18 wurden durchgeführt, wie in Tabelle A angegeben. Die aufgelisteten CWST-Werte sind jene von Medien, deren Oberflächen nicht verändert wurden.

[0174] Die Beispiele 19 bis 34, dargestellt in Tabelle 2, wurden auch unter Verwendung von fünf Schichten durchgeführt. Von diesen war die erste identisch mit jener der Beispiele 1 bis 18; der Mikroaggregatfilter war identisch zu jenem aus den Beispielen 1 bis 18, außer dass er auf eine CWST von 59 dyn/cm strahlungsgepfropft wurde. Die fünfte Vorform war identisch zu jener der Beispiele 1 bis 18, außer dass sie auf eine CWST von 65 dyn/cm strahlungsveredelt wurde.

[0175] Die Beispiele 35 bis 38, die in Tabelle 3 dargestellt sind, die in der gleichen Art wie die Beispiele 19 bis 34 durchgeführt wurden, außer dass die Schichten mit der Nummer 3 und 4 auf eine CWST von 75 statt 59 strahlungsveredelt wurden, wurden unter Verwendung von Vollblut mit CPDA-1-Zusatz getestet. Die mittlere Wirksamkeit für die zweite Einheit ist verglichen mit den Ergebnissen, die in den Beispielen 19 bis 34 erhalten wurden, wesentlich reduziert (Wirksamkeiten, die mit Vollblut und PRC erhalten werden, können sinnvoll miteinander verglichen werden, da Vollblut eine verdünnte Form von PRC ist).

[0176] Die Beispiele 39 bis 42, die in Tabelle 4 dargestellt sind, wurden unter Verwendung von Erythrozytenkonzentrat getestet und illustrieren den Effekt der Erhöhung der CWST der Elemente der Beispiele 19 bis 34. Das Mikroaggregatentfernungselement hatte eine CWST von 81, während das Adsorptionselement eine CWST von 75 dyn/cm hatte. Verglichen mit den Beispielen 19 bis 34 sind sowohl die Kapazität als auch die Wirksamkeit reduziert.

[0177] Die Beispiele 43 und 44, dargestellt in Tabelle 5, illustrieren ferner den Effekt der Erhöhung der CWST des Mikroaggregatentfernungselements und des Adsorptionselements der Vorrichtungen der Beispiele 19 bis 34. Die Beispiele 43 und 44 sind identisch mit den Beispielen 19 bis 34, außer dass die CWST der zweiten Schichten 81 dyn/cm ist, dass die dritte und vierte Schicht eine CWST von 77 dyn/cm haben und das Adsorp-

tionselement eine CWST von 81 dyn/cm hat. Die Daten zeigen, dass die Wirksamkeit für die zweite Einheit PRC stark reduziert ist.

[0178] Die Beispiele 45 bis 48, dargestellt in Tabelle 6, wurden unter Verwendung der Konfigurationen der Beispiele 19 bis 34 durchgeführt, außer dass die Faseroberfläche der zweiten, dritten, vierten und fünften Schicht auf eine CWST über 94 dyn/cm modifiziert wurde. Die Daten zeigen, dass sowohl die Wirksamkeit als auch die Kapazität gegenüber jenen, die in Tabelle 2 für die Beispiele 19 bis 34 angegeben wurden, reduziert sind.

[0179] Die Beispiele 1 bis 18 aus Tabelle 1, die Beispiele 19 bis 34 aus Tabelle 2, die Beispiele 35 bis 38 aus Tabelle 3, die Beispiele 39 bis 42 aus Tabelle 4, die Beispiele 43 bis 44 aus Tabelle 5 und die Beispiele 45 bis 48 aus Tabelle 6 wurden alle unter Verwendung derselben Basiskonstruktion, aber mit einer CWST, die in einem Bereich von 52 (nicht modifiziert) bis größer als 94 dyn/cm lag, durchgeführt.

[0180] Die erhaltenen Ergebnisse variieren von weniger als optimal bei 52 dyn/cm über optimal bei 59 bis 65 dyn/cm bis zu etwas weniger wirksam, sowohl in Hinblick auf die Wirksamkeit als auch auf die Kapazität, für CWST-Werte im Bereich von 65 bis 75 bis größer als 95 dyn/cm. Die Beispielgruppe 19 bis 34 stellt eine bevorzugte Konfiguration dieser Erfindung dar.

[0181] Dennoch sollte man bedenken, dass alle diese Beispiele allen derzeit erhältlichen Vorrichtungen für die Verabreichung von Erythrozyten am Bett überlegen sind.

[0182] Die Beispiele 49 bis 52, dargestellt in Tabelle 7, wurden in derselben Weise hergestellt wie die Kindergrößenbeispiele aus Gruppe 19 bis 34, ausgenommen das Folgende: in Beispiel 49 wurde das Gelvorfilterelement weggelassen. In Beispiel 50 wurde die zweite Schicht auch weggelassen. In Beispiel 51 wurde die dritte Schicht zusätzlich zu den vorhergehenden zwei weggelassen. In Beispiel 52 wurde nur das Adsorptionselement verwendet. Wie man in Tabelle 7 sehen kann, verringerte sich das Volumen, das vor Verstopfen hindurchging, mit jeder Schicht, die entfernt wurde, von einem Mittel von 308 ml auf 116, 46, 35 bzw. 34 ml. Die Überlegenheit des Vorfiltrationssystems mit abgestuften Poren gemäß dieser Erfindung ist somit klar illustriert.

[0183] Die Beispiele 53 bis 56, die in Tabelle 8 dargestellt sind, waren Teil einer Studie zur Bestimmung des bevorzugten Dickenbereichs des Gelvorfilterelements, dessen Funktion es ist, Gele und sehr große Aggregate zusammen mit kleineren Aggregaten, die in den Gelen suspendiert sind, zu entfernen. Diese Beispiele verwendeten ein hohes genadeltes Nonwoven, hergestellt unter Verwendung von in etwa 23- μ m-Fasern, das auf eine proportional geringere Dicke heißvorkomprimiert und dann beim Zusammenbau weiter auf die angegebene Dicke komprimiert wurde. Die Daten aus Tabelle 8 können mit den Beispielen 19 bis 34 verglichen werden, die in derselben Weise hergestellt wurden, außer in Bezug auf die Dicke des Vorfilterelements. Die Daten zeigen einen Verlust an Kapazität bei einer Dicke von und unter 0,56 mm.

[0184] Die Beispiele 19 bis 34 haben eine Gelvorfilterelementdicke von 0,90 mm. Eine Reihe von Tests, die bei 0,65 und 1,14 mm durchgeführt wurden, zeigten fast gleiche Ergebnisse. Basierend auf diesen Daten liegt der bevorzugte Bereich über etwa 0,6 mm.

[0185] Das obere Ende des Bereiches wurde jenseits des Tests bei 1,14 mm nicht erforscht. Basierend auf mikroskopischen Untersuchungen nach dem Test glauben wir, dass es wahrscheinlich ist, dass bedeutend dickere erste Schichten bis zu 2 bis 3 mm mit guten Ergebnissen verwendet werden könnten. Die relativ großen Dicken sind jedoch nicht wünschenswert, da sie zu einem erhöhten Hold-up führen würden. Beispielsweise erhöht das Hinzufügen von 1 mm Dicke in dem Erwachsenengrößengehäuse, das in diesen Tests verwendet wurde (62 cm² effektive Fläche), das Hold-up-Volumen um 6,2 cm³. Jede Erhöhung ist sehr unerwünscht.

[0186] Tests wurden unter Verwendung des Aufbaus der Beispiele 19 bis 34 durchgeführt, wobei das Gelvorfilterelement bei gleicher Dichte, aber unter Verwendung eines Anfangsgewichtes von 11 mg/cm² hergestellt wurde, und dann nach dem Test mikroskopisch mit dem 8,8-mg/cm²-Element verglichen. Es wurde erkannt, dass das 11-mg-Element, das 25 % dicker ist, mehr Raum für Gelsammlung bereitstellt als notwendig, und basierend darauf ist das bevorzugte Gewicht bei der Verwendung von 23- μ m-PET-Fasern 8,8 mg/cm². Geringere Gewichte können verwendet werden, jedoch mit dem Risiko, nicht die Kapazität zur Verfügung zu stellen, um zwei PRC-Einheiten ohne Verstopfen hindurchzuführen, was ein Ziel dieser Erfindung ist.

[0187] Andere Faserdurchmesser als 23 μ m können für den Gelvorfilter verwendet werden, solange der mittlere Porendurchmesser im gewünschten Bereich bleibt. Wenn Fasern mit einem mittleren Durchmesser, der

von etwa 23 μm abweicht, verwendet werden, kann das Gewicht W pro Flächeneinheit, um in etwa gleichen Porendurchmesser bereitzustellen, mit ausreichender Genauigkeit für Faserdurchmesser d durch die Formel

$$W = 8,8 d^2/529 \text{ mg/cm}^2$$

und $20 < d < 26$
berechnet werden.

[0188] Mittel zur genauen Messung der Porendurchmesser in dem Bereich, in welchem der Gelvorfilter wirksam ist, sind nicht leicht verfügbar. Ein zufrieden stellendes Mittel, um zu verifizieren, dass ein gegebenes Material, das auf eine Dicke von 0,9 mm komprimiert wurde, einen Porendurchmesser im gewünschten Bereich des Gelvorfilters in Übereinstimmung mit dieser Erfindung hat, setzt das folgende Verfahren ein:

Das zu testende Material, das auf ein Gewicht von 8,8 mg/cm^2 gebracht wurde, wird benetzt, indem es in eine Lösung von Isopropylalkohol eingetaucht wird, gefolgt von der Anordnung des Materials in einer Haltevorrichtung, in der die Testdicke 0,075 cm ist und in der Luftdruck aufgebracht werden kann, während der Luftstrom beobachtet wird. Um innerhalb der Parameter, die oben abgehandelt wurden, zu funktionieren, sollte der Druck, der bei einer Luftstromrate von 0,5 cm/s entwickelt wird, in einen Bereich von etwa 3,5 auf etwa 8,5 cm Wassersäule und vorzugsweise zwischen etwa 4 und etwa 6,5 cm Wassersäule fallen.

[0189] Das Beispiel 57 ist auf Mittel gerichtet, durch welche der Widerstand gegen Verstopfen bei Vorrichtungen gemäß dieser Erfindung weiter erhöht werden kann. Dies kann erreicht werden, indem die Porengröße des Mikroaggregatentfernungselements kontinuierlich anstatt schrittweise variiert wird.

[0190] Die Beispiele 58 bis 65 wurden, wie in Tabelle A dargestellt, hergestellt und ihr Verhalten bei der Verarbeitung von PRC ist in Tabelle 9 dargestellt. Die ersten vier Schichten sind identisch mit den ersten vier der Beispiele 19 bis 34. Das Adsorptionselement besteht aus fünf Schichten von 4,5- μm -PBT Fasern, die auf eine CWSt von 59 dyn/cm strahlungsgepfropft und dann heiß vorkomprimiert wurden, um eine einzelne Vorform von 0,251 cm Dicke mit einer Dichte von 0,252 g/cm^3 , und in der Erwachsenengröße einer BET-Faseroberfläche von 1,77 m^2 und einer F2-Porengrößenbewertung oder mittleren Porendurchmesser von 6,9 μm zu erhalten. Die Gesamtfaseroberfläche der fünf Schichten war 4,07 m^2 . Das Gesamtvolumen der fünf Schichten war 33,3 cm^3 .

[0191] Die Beispiele 66 bis 73, die ebenfalls in Tabelle 9 dargestellt sind, waren ähnlich den Beispielen 58 bis 65, außer dass die dritte vorgeformte Schicht unter Verwendung von 4,5- μm -Fasern, komprimiert auf eine Dicke von 0,069 cm und eine Dichte von 0,18 g/cm^3 , mit einer auf 15 μm geschätzten F2-Porendurchmesserbewertung, hergestellt wurde, und die vierte Schicht unter Verwendung von 4,5- μm -Fasern, vorkomprimiert auf eine Dicke von 0,61 cm und eine Dichte von 0,21 g/cm^3 , mit einer geschätzten F2-Porendurchmesserbewertung von 12 μm , hergestellt wurde. Das Adsorptionselement, das fünf Schichten einer 4,5- μm -Durchmesser-Bahn, strahlungsgepfropft auf eine CWST von 59 dyn/cm, enthielt, wurde heißkomprimiert auf eine einzelne, 0,277 cm dicke Vorform mit einer Dichte von 0,229 g/cm^3 und einer F2-Porendurchmesserbewertung von 7,4 μm . Die resultierenden Daten sind in Tabelle 9 gezeigt.

[0192] Die Daten für die Beispiele 58 bis 65 und 66 bis 73 werden mit jenen der Beispiele 19 bis 34 und 96 bis 97 in Tabelle 10 verglichen. Die Leistung in Bezug auf die Leukozytenentfernungseffizienz bei den Beispielen 19 bis 34 ist klar jener der Beispiele 58 bis 65 überlegen, welche wiederum jenen der Beispiele 66 bis 73 überlegen ist. Dies ist überraschend, da die Oberfläche, die für die Entfernung der Leukozyten durch Adsorption in der Gruppe der Beispiele 58 bis 65 und in der Gruppe 66 bis 73 zur Verfügung steht, identisch ist, d.h. beide haben 4,07 m^2 Faseroberfläche. Der wesentliche Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen von Beispielen ist, dass der Porendurchmesser des Elements Nr. 5 der Beispiele 58 bis 65 (6,9 μm) kleiner ist als der der Beispiele 66 bis 73 (7,4 μm). Kleinere Porendurchmesser werden daher als die Wirksamkeit verbessernd angesehen. Dieser Schluss wird bestätigt, wenn die Gruppe der Beispiele 19 bis 34 mit der Gruppe der Beispiele 58 bis 65 verglichen wird. Die Oberfläche der Gruppe der Beispiele 19 bis 34 ist 3,29 m^2 durch BET-Oberflächenmessung, d.h. sie ist kleiner als jene der Gruppe der Beispiele 66 bis 73 (4,07 m^2). Dennoch hat die Beispielgruppe 19 bis 34 eine bessere Wirksamkeit. Wiederum ist die Porengröße des stromabwärts gelegenen Elements der Beispielgruppe 19 bis 34 (6,1 μm) kleiner als jene der Beispielgruppe 66 bis 73 (6,9 μm). Es kann daher der Schluss gezogen werden, dass der kleinere Porendurchmesser des Adsorptionselements der Gruppe der Beispiele 19 bis 34 jener Faktor ist, der für ihre überlegene Leistung, verglichen mit Elementen mit größeren Porendurchmessern, ausschlaggebend ist.

[0193] Die Beispiele 96 und 97, die in Tabelle 10 und in Tabelle 15 gezeigt sind, bringen eine weitere Bestä-

tigung für die Wirkung der Porengröße des stromabwärts gelegenen Elements. Wie in den Tabellen A und 10 und dem der Tabelle 15 gewidmeten beschreibenden Absatz angemerkt, unterscheidet sich die Struktur der Beispiele 96 und 97 von jener der Beispiele 58 bis 65 nur darin, dass:

- (a) das Adsorptionselement weniger Fasern enthält und die Elementanordnung eine Gesamtoberfläche von 3,13 m² hat;
- (b) der mittlere Porendurchmesser des Adsorptionselements 6,6 µm ist.

[0194] Trotz der wesentlich kleineren Faseroberfläche, die für die Adsorption zur Verfügung steht, und ihrer geringeren Dicke (0,145 bis 0,251 cm) zeigen die Beispiele 96 und 97 eine wesentlich bessere Leistung als die Beispiele 58 bis 65. Die Verbesserung kann nur aufgrund des kleineren Porendurchmessers der Beispiele 96 und 97 gegeben sein.

[0195] Die Beispiele 103 bis 106, die in der Tabelle 13 gezeigt sind, wurden in derselben Weise hergestellt wie die Beispiele 19 bis 34 aus Tabelle 2, außer dass das Adsorptionselement auf eine größere Dichte und kleineren Dp (Porendurchmesser) komprimiert wurde. Vier Tests für jede Dichte dieser Gruppe wurden unter Verwendung von PRC, das aus Blut stammt, das 2 bis 4 Tage vor dem Test abgenommen wurde, durchgeführt. Die Tendenz dieses relativ frischen PRCs, Verstopfungen zu verursachen, ist geringer als bei altem Blut, wie es zumindest in einem Teil der Tests, die hier an anderer Stelle beschrieben werden, verwendet wurde.

[0196] Die Daten aus Tabelle 13 zeigen, dass so kleine Porengrößen wie etwa 4 µm verwendet werden können, wenn sie mit frischem Blut verwendet werden, wobei das Ziel erreicht wurde, zwei Einheiten PRC vor dem Verstopfen hindurchzuführen. Nebenbei gesagt, zeigten alle Tests dieser Serien eine 100%ige Leukozytenentfernung.

[0197] Für die Verwendung mit PRC, das aus Blut stammt, das etwa 4 Tage oder weniger vor seiner Verwendung in Transfusionen abgenommen wurde, ist also eine niedrigere Grenze von 4 µm bevorzugt und eine niedrigere Grenze von 4,2 µm besonders bevorzugt.

[0198] So kann der Porendurchmesser die Leukozytenentfernungseffizienz stark beeinflussen. Das war eine unerwartete Entdeckung, da sie im Gegensatz zu der Annahme steht, dass Leukozytenentfernung durch faserförmige Medien nur eine Funktion der Oberflächenfläche ist. Wie oben angemerkt, sind Lymphozyten, die im normalen Vollblut 20 bis 40 % aller Leukozyten ausmachen, in der Größe vergleichbar mit Erythrozyten, während Granulozyten größer als Erythrozyten sind.

[0199] Indem man sich diese Entdeckung zunutze machte, war es möglich, das Blut-Hold-up-Volumen um etwa 8 %, verglichen mit den Beispielen 58 bis 65, und 16 %, verglichen mit den Beispielen 66 bis 73, zu reduzieren. Dies sind wesentliche Reduktionen, die tatsächlich die Kosten für die Transfusion einer einzelnen Einheit um etwa 3 bis 6 US\$ oder mehr, basierend auf derzeitigen Spitalskosten und Blutbankpreisen, senken.

[0200] Die Beispiele 74 bis 78, die in Tabelle 11 dargestellt sind, wurden bei einer Fließrate von 4 cm³/min PRC in Filtergehäusen mit 32 cm² effektiver Fließfläche, in dieser Hinsicht gleich mit der Kindergrößenvorrichtung, aber mit einer Fließrate und Gesamtmenge an faserförmigem Medium äquivalent zu jenen, die in den Erwachsenengrößeneinheiten der Beispiele 19 bis 34 (eine bevorzugte Ausführung) enthalten waren, durchgeführt. Dies wurde erreicht durch Verwendung von acht Schichten, wie folgt: Die erste und zweite Schicht waren identisch mit der ersten Schicht der Gruppe der Beispiele 19 bis 34. Die dritte Schicht war ähnlich der zweiten Schicht der Gruppe der Beispiele 19 bis 34, verwendete aber 15 mg/cm² von Fasermedien mit jeweils 15, 10 und 7 µm Faserdurchmesser, die aufgelegt wurden und zu einer Scheibe von 0,15 cm Dicke heißgeformt wurden. Die vierte, fünfte, sechste und siebente Schicht waren ähnlich den Schichten mit den Nummern 3 und 4 der Beispiele 19 bis 34, außer dass sie zu Vorformen mit den Dichten 0,18, 0,20, 0,22 bzw. 0,23 g/cm³ komprimiert wurden. Die achte und letzte Schicht war in Bezug auf Faserdurchmesser und Dichte jener aus der Gruppe der Beispiele 19 bis 34 äquivalent, aber das Doppelte an Gewicht an Fasern wurde zu einer Vorform mit doppelter Dicke, d.h. zu 0,304 cm, komprimiert. Die Daten, die aus den Tests aus diesen Anordnungen unter Verwendung von PRC ergangen sind, sind in Tabelle 11 gezeigt. Die Kapazität zeigt sich ausreichend, wenn auch marginal so, für frisches Blut, ist aber recht unzulänglich für Blut, das mehr als wenige Tage alt ist. Vergleicht man diese Daten mit jenen der Beispiele 19 bis 34, werden die Vorteile der Verwendung der gleichen Gesamtmenge und Typs von jedem faserförmigen Medium in einer Vorrichtung mit größerer Querschnittsfläche offensichtlich.

[0201] Die Beispiele 79 bis 85, die in Tabelle 12 dargestellt sind, zeigen Daten, die erhalten wurden, wenn "Adsol-Blut" verwendet wurde. Außer für diese Gruppe von Beispielen wurde für alle Vollblut- und Erythrozyten-

konzentrat-Einheiten, die in den Beispielen verwendet wurden, mit CPDA-1 behandelndes Blut verwendet. CPDA-1 ist eine Kombination von Antikoagulans und Nährstoffen, die entwickelt wurde, um die Zeitdauer, während der Erythrozyten für die Transfusion an Patienten wirksam bleiben, zu erhöhen. In CPDA-1-Vollblut oder CPDA-1-PRC sind die Erythrozyten in Plasma suspendiert; aufgrund der höheren Erythrozytenkonzentration in PRC (Hämatokrit im Allgemeinen im Bereich 70 bis 80 %) ist seine Viskosität recht hoch, und aus diesem Grund tendiert die Kapazität für PRC dazu, geringer zu sein als die Kapazität für Vollblut, für das der Hämatokrit geringer und die Viskosität viel geringer ist.

[0202] In den letzten paar Jahren wurde eine neue Klasse von Blutprodukten entwickelt, in welchen nach dem Zentrifugieren zum Konzentrieren der Erythrozyten auf nahezu 100 % diese in einer Kochsalzlösung, die Konservierungsstoffe enthält, resuspendiert werden, was die nützliche Lebensdauer der Erythrozyten um etwa sieben Tage, verglichen mit dem CPDA-1-System, verlängert. Diese Klasse von Blutprodukten wurde als „Produkte, in welchen die Erythrozyten in einem physiologischen Fluidmedium suspendiert sind,“ bezeichnet. Das Adsol-System ist eines dieser Systeme, das derzeit in den USA zur Anwendung zu kommen scheint, und es kann als ein repräsentatives Beispiel für die anderen in den USA, Europa und Japan betrachtet werden.

[0203] Da diese Art von Blutprodukt nur einen sehr kleinen Anteil des Originalplasmas enthält und die Erythrozyten in einer physiologischen Flüssigkeit mit niedriger Viskosität resuspendiert wurden, sind die Viskositäten sogar geringer als jene von Vollblut. Die Beispiele 79 bis 85 verwendeten die Art der Vorrichtung, die in den Beispielen 66 bis 73 eingesetzt wurden, wobei alle an der Vorrichtung, die für die Verwendung bei Kindern dimensioniert ist, durchgeführt wurden. Die Daten zeigen eine fehlerlose Leistung bei Adsolblut, trotz der Tatsache, dass die Vorrichtungen der Beispiele 79 bis 85 und 66 bis 73 nicht die bevorzugteste Form dieser Erfindung ist.

[0204] Die Vorrichtungen mit den Konfigurationen der Beispiele 19 bis 34, 58 bis 65, 66 bis 73 und andere wurden unter Verwendung von Vollblut mit CPDA-1-Antikoagulans durchgeführt. Das Verhalten im Hinblick auf Kapazität und Effizienz war im Allgemeinen ähnlich zu den Daten, die für das Adsolprodukt berichtet wurden.

[0205] Die Beispiele 86 bis 95 sind in Tabelle 14 dargestellt. Beispiel 90 wurde nicht tatsächlich durchgeführt; die eingetragenen Daten sind die Mittelwerte der Beispiele 19 bis 34. Die Beispiele 86 bis 89 und 91 bis 95 wurden durchgeführt und sind ähnlich dem Beispiel 90, außer dass die Dichten und Dicken der Adsorptionselemente variiert wurden, während das Gewicht konstant gehalten wurde. Wie man in Tabelle 14 sehen kann, ist der Porendurchmesser ein kritischer Faktor für die Effizienz, die für die erste Einheit von PRC von 87 % bei einem Porendurchmesser von 7 µm auf 99,2 % bei 6,2 µm, und auf 100 % bei 6,1 µm übergeht. Die Leukozytenentfernungseffizienz für die zweite Einheit PRC verändert sich in paralleler Weise von etwa 70 % bei 6,7 bis 7 µm auf 99,6 % bei 6,1 µm und auf 100 % bei 6,0 µm. Aus diesen Daten sieht man, dass für das Adsorptionselement einer Vorrichtung, die unter Verwendung von 25 mg/cm² Fasern mit 2,6 µm Durchmesser ein bevorzugtes oberes Limit für den Porendurchmesser etwa 6,7 µm sind, wohingegen ein bevorzugteres Limit 6,3 µm sind.

[0206] Unter etwa 6,1 µm Porendurchmesser zeigten alle Beispiele dieser Gruppe im Wesentlichen 100 % Leukozytenentfernungseffizienz für zwei Einheiten PRC, und während es einige Fälle von Verstopfung gab, waren zufrieden stellende Daten bei einem so niedrigen Wert wie 5,5 µm zu sehen. Somit ist ein bevorzugter Bereich des Porendurchmessers etwa 5,5 bis 6,7 µm, während ein insbesondere bevorzugter Bereich etwa 5,8 bis 6,3 µm ist.

[0207] Die Beispiele 96 bis 101 sind in Tabelle 15 dargestellt und in Tabelle A beschrieben. Diese Beispiele wurden in derselben Weise hergestellt wie die Beispiele 58 bis 73, außer dass die stromabwärts gelegene Schicht unter Verwendung von drei anstelle von fünf Schichten aus 4,5-µm-Fasern, heiß vorkomprimiert auf die angegebenen Dicken und Dichten, hergestellt wurde. Die Gesamtoberfläche der fünf Elemente in der verwendeten Kindergröße war 1,51 m², was sich zum Zwecke des Vergleichs (siehe Tabelle 10) auf 3,13 m² in der Erwachsenengröße umrechnet. Wie man in Tabelle 15 sehen kann, wird eine Entfernungseffizienz von 100 % für beide, die erste und die zweite Einheit, bei einem Porendurchmesser unter etwa 6,6 µm erzielt; dies kann in Tabelle 10 mit dem Beginn der niedrigeren Effizienz bei einer Dichte von 0,255 g/cm³ und einem Porendurchmesser von 6,9 µm für die Beispiele 58 bis 65 und mit einer noch niedrigeren Effizienz bei einer Dichte von 0,229 g/cm³ und einem Porendurchmesser von 7,4 µm bei den Beispielen 66 bis 73 verglichen werden. Aus diesen Daten kann man sehen, dass ein bevorzugter Wert für das obere Limit des Porendurchmessers etwa 7,5 bis 8 µm und ein insbesondere bevorzugter Wert 6,6 µm ist. Unter 6,6 µm verbleibt die Effizienz bei 100 %, aber die Frequenz des Verstopfens nimmt zu, weshalb ein bevorzugtes unteres Limit etwa 5 bis 5,5 µm und ein insbesondere bevorzugtes Limit 6 bis 6,5 µm ist.

[0208] Zusammengefasst zeigen die Beispiele 19 bis 34, 58 bis 65, 66 bis 73, 86 bis 95 und 96 bis 101 einen bevorzugten F2-Porendurchmesserbereich von 5,0 bis 8 µm und einen insbesondere bevorzugten Bereich von 6 bis 6,7 µm. Diese bevorzugten Limits werden unten detaillierter abgehandelt.

Die bevorzugten Limits für Porendurchmesser

[0209] Bei Durchsicht der Daten der Beispiele 1 bis 107 wurde eine Reihe von Schlüssen gezogen, um den bevorzugten Bereich für den Porendurchmesser zu definieren.

(a) Basierend auf den Beispielen 102–106 der Tabelle 13, die unter Verwendung von nur frischem PRC getestet wurden, wurde ein unteres Limit von 4 µm und insbesondere 4,2 µm bevorzugt.

(b) Basierend auf den Beispielen 86 bis 95 der Tabelle 14 hat man ein oberes Limit von 6, 7 µm als bevorzugt angesehen und besonders bevorzugt 6,3 µm. Als unteres Limit war 5,5 µm bevorzugt und insbesondere 5,8 µm.

(c) Die Daten, die in Tabelle 10 dargestellt sind, legen einen Bereich nicht enger als 6,1 bis 6,6 µm als ganz besonders bevorzugt nahe; ferner ist, da die Resultate für die Beispiele 66 bis 73 aus Tabelle 9 weit besser sind als jegliches erhältliches Produkt ab dieser Ausführung, ein weniger bevorzugtes oberes Limit von 7,4 µm gerechtfertigt.

(d) Schließlich weist eine Durchsicht der Beispiele 19 bis 34, 58 bis 65, 66 bis 73, 86 bis 95 und 96 bis 100 zusammengekommen auf einen bevorzugten Bereich von 5 bis 8 µm und einen besonders bevorzugten Bereich von 6 bis 6,7 µm hin.

[0210] In Bezug auf das untere Limit sollte, da einige Ärzte es bevorzugen, nur frisches Blut für Patienten, wie jene mit Krankheiten wie Thalassämie zu verwenden, ein bevorzugtes unteres Ende für den Porendurchmesser 4 µm sein.

[0211] Gemeinsam mit den anderen Überlegungen, die oben angeführt sind, ist ein bevorzugter Bereich 4 bis 8 µm. Der untere Teil dieses Bereiches wird für die Verwendung mit vor kurzem abgenommenem PRC bevorzugt, wohingegen der obere Teil für die Verwendung mit älterem PRC bevorzugt ist.

[0212] Die Vorrichtungen, die in den Beispielen 107 bis 168 verwendet wurden (siehe Tabelle 16), wurden in der gleichen Weise hergestellt wie die Beispiele 19 bis 34, außer dass das zur Herstellung des Gelvorfilters verwendete Medium ausgewaschen und gespült wurde und daher kein Tensid enthielt. Beispiele 107 bis 119 wurden ohne Oberflächenmodifikation hergestellt und hatten eine CWST von 52 dyn/cm. Die Beispiele 120 bis 168 enthalten Elemente, welche, außer dem Gelvorfilter, strahlungsveredelt waren (unter Verwendung von Mischungen von HEMA und MA und einer geringen Menge von tertiärem Butylalkohol, um die Benetzung zu fördern), um ihre CWST Werte über einen Bereich von 63 bis 109 dyn/cm zu modifizieren. Außer in Bezug auf das Fehlen von Tensid aus dem Gelvorfilter und ihren variierenden CWST-Werten waren die Beispiele 120 bis 168 im Aufbau gleich mit den Beispielen 19 bis 34.

[0213] Alle Beispiele 107 bis 168 zeigten 100 % Leukozytenentfernung für die erste Einheit PRC, die hindurchgeführt wurde, und die mittlere Effizienz in jeder Gruppe, die in Tabelle 16 aufgeführt ist, für die zweite Einheit überstieg 96 %.

[0214] Man sieht in Tabelle 16, dass ein Verstopfen vor dem Durchgang von zwei Einheiten häufiger auftritt, wenn die CWST des Filtermediums unter 75 dyn/cm ist. Dies kann mit der Oberflächenspannung des PRC zusammenhängen, die, wie oben angeführt, mit 73 dyn/cm für Plasma und 64,5 dyn/cm für Erythrozyten beschrieben wurde.

[0215] Basierend auf den Daten aus Tabelle 16 ist ein bevorzugter Wert für die CWST von Filtermedien über 63 dyn/cm; ein besonders bevorzugter Wert ist über 70 dyn/cm; und ein ganz besonders bevorzugter Wert ist über 75 dyn/cm. Es soll jedoch erwähnt werden, dass die Daten für alte der Beispiele besser sind als jegliches Produkt, das derzeit am Markt ist.

[0216] Im Laufe der Herstellung der Beispiele 1 bis 210 wurden Filteranordnungen mit CWST von 54 dyn/cm hergestellt und mit zufrieden stellenden Ergebnissen getestet; jedoch werden CWST-Werte, die nur zwei Einheiten verschieden von unbehandelten PBT-Fasern sind, als grenzwertig eingeschätzt im Hinblick auf das Beibehalten von gleichbleibender Leistung, somit ist 54 dyn/cm ein weniger bevorzugter Wert der CWST.

[0217] Die genadelte Bahn, die in den Beispielen 169 et seq. verwendet wurde, wurde vor der Verwendung geschrubbt, um die Fasergleitmittel zu entfernen, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet. Die verwendete

te Melt-blown-Bahn war, wenn nicht anders angeführt, strahlungsveredelt, um eine CWST von 64 dyn/cm zu erzielen.

[0218] Die Vorformdicke wurde unter Verwendung eines 7,7-cm-Durchmesser-Ambosses und mit einem auf-gebrachten Druck von 4,3 g/cm² gemessen.

[0219] Die Filteranordnungen, die in den Beispielen 169 bis 186 verwendet wurde, dargestellt in Tabelle 17, umfasst drei Vorformen.

[0220] Die Vorform Nr. 1, die 23 µm genadelte Nonwoven-Bahn, die oben beschrieben wurde, wurde auf eine Dicke von 0,076 cm heißkalandriert. Für die Vorform Nr. 2 wurde eine Schicht aus einer genadelten Nonwoven-Bahn mit 23 µm mittlerem Faserdurchmesser und 0,077 g/cm² über eine nicht veredelte Melt-blown-Bahn mit 20 µm mittlerem Faserdurchmesser und 0,0081 g/cm² gelegt, und die beiden wurden gemeinsam auf eine Dicke von 0,102 cm heißkalandriert. Die obigen zwei Vorformen wurden in der angeführten Reihenfolge kombiniert, mit Isopropylalkohol vorbenetzt, und Luft wurde mit 0,5 cm/s hindurchgeführt; der Druckabfall für zehn solche Anordnungen lag im Bereich von 5 bis 7 cm Wassersäule.

[0221] Für die Vorform Nr. 3 wurden sieben Schichten aus Melt-blown-Bahn verwendet. In der Reihenfolge waren dies: eine Schicht mit 3,5 µm Faserdurchmesser und 0,0069 g/cm²; eine Schicht mit 3,0 µm Faserdurchmesser und 0,0052 g/cm²; eine Schicht mit 2,6 µm Faserdurchmesser und 0,0063 g/cm²; und vier Schichten mit 2,4 µm Durchmesser und 0,0061 g/cm² pro Schicht, wobei alle sieben Schichten zusammen auf eine Dicke von 0,296 cm für eine mittlere Dichte von 0,145 g/cm³ kalandriert wurden.

[0222] In dem oben genannten Aufbau bilden die erste und zweite Vorform gemeinsam ein erstes Element, nämlich das Gelvorfilterelement. Die ersten drei Schichten der dritten Vorform bilden das Mikroaggregatentfernungselement, obwohl dieses Element auch zur Entfernung von Leukozyten durch Adsorption beiträgt. Die letzten vier Schichten der dritten Vorform bilden das Adsorptionselement.

[0223] Um die Bestimmung der Porendurchmesser der drei Schichten, die das Mikroaggregatenelement bilden, und des Porendurchmessers des Adsorptionselements zu ermöglichen, wurde jede der drei Mikroaggregat-schichten vor der Heißkompression mit einer Schicht aus einer offenporigen, nicht veredelten Trennscheibe unterlegt. Die 0,004 cm dicken Trennscheiben hatten einen mittleren Porendurchmesser größer als etwa 100 µm und hatten somit keinen signifikanten Einfluss auf die Leistung der Anordnung, außer einer Dickenerhöhung von $3 \times 0,004 = 0,012$ cm. So hergestellte Filteranordnungen wurden in allen Beispielen 169 bis 210 verwendet. Dadurch wurden die Schichten einfach voneinander getrennt, um ihre Porendurchmesser durch OSU-F2-Testen zu bestimmen. Die Schichten Nr. 1, 2 und 3 der dritten Vorform hatten Porendurchmesser von etwa 19, 16 bzw. 13 µm, und die verbleibende Gruppe der vier Schichten variierte im Porendurchmesser von 6,5 bis 8,2 µm unter sechs Probengruppen. Die drei Vorformen hatten, wenn sie zusammengesetzt waren, eine Gesamtdicke von t_e von 0,474 cm, und sie wurden in einem Gehäuse zusammengefügt mit einem Rippe-zu-Rippe-Abstand t_h von 0,444 cm, wodurch die Elementanordnung auf 0,444 cm komprimiert wurde.

[0224] Die Beispiele 169 bis 174, die in Tabelle 17 dargestellt sind, wurden unter Verwendung von 24 Tage altem PRC durchgeführt. Alle sechs Tests erfüllten erfolgreich das oben angegebene Kriterium (i.e. weniger als 30 cm³ Rest mit Druckgefälle von 115 cm Wasser und einer Fließrate < 1 cm³/min).

[0225] Die Beispiele 175 bis 180 wurden mit einem PRC mit einem mittleren Alter von 34,5 Tagen durchgeführt; fünf der sechs Tests erfüllten die Abschlusskriterien.

[0226] Die Beispiele 181 bis 186, die mit zwei Tage altem PRC durchgeführt wurden, erfüllten das Abschlusskriterium und, was wichtiger ist, zeigten 100 % Effizienz der Leukozytenentfernung für die erste Einheit und mittlere Effizienz von 98,8 % für die zweite Einheit.

[0227] Die Beispiele 1 bis 168 beschreiben Vorrichtungen für die Verwendung bei der Entfernung von Leukozyten aus PRC, aber diese Beispiele sind hauptsächlich auf die Verwendung mit relativ frischem (vor kurzem abgenommenem) PRC gerichtet und sind besser für Anwendungen geeignet, in denen frisches PRC verwendet wird. Von mehr als 100 angeführten Einheiten PRC, wie sie in den Beispielen 1 bis 168 verwendet wurden, wurden nur sechs, die mehr als 20 Tage alt waren, mit Filtern von der Art verwendet, wie sie Gegenstand dieser Erfindung sind. Von diesen sechs verstopften zwei, die 29 und 30 Tage altes PRC verwendeten, vor dem Abschluss der Abgabe von zwei Einheiten.

[0228] In der Praxis von US-Spitälern ist die Verwendung von PRC mit Gerinnungshemmung durch CPDA-1 nach Lagerung bis zu 35 Tage erlaubt. Personen, die mit der Praxis von US-Spitälern vertraut sind, wurden über den Anteil von verwendetem CPDA-1-PRC, das älter als 15 bis 20 Tage ist, befragt; das Mittel ihrer Schätzungen war 40 %. Die gleichen Kenner schätzten, dass etwa 80 % aller Transfusionen zwei Einheiten PRC verwenden, und die Verbleibenden nur eine. Für die meisten Spitäler ist es weniger praktisch, zwei Arten von Leukozytenverringerungsvorrichtungen, eine für frischeres und die andere für älteres PRC, zu halten. Daher sollte eine Vorrichtung, die für die Verwendung im Spital am Bett gedacht ist, um praktischer nützlich zu sein, höchstens einen sehr kleinen Anteil von Fällen erleben, in denen die Vorrichtung vor der Abgabe von zwei vollen Einheiten Blut verstopft, selbst wenn diese Einheiten nahe oder am Ende ihres Ablaufdatums sind, nach dem sie nicht mehr für Transfusionen verwendet werden sollen. Die gleiche Vorrichtung muss eine hohe Entfernungseffizienz für PRC jeden Alters haben, vorzugsweise über 99,5 bis 99,9 % für die erste hindurchgeführte Einheit und über 95 bis 99 % für die zweite hindurchgeführte Einheit.

[0229] Die Probeartikel, die für die Beispiele 1 bis 168 verwendet wurden, sind ähnlich den Probeartikeln für die Beispiele 169 bis 210, da genadeltes Nonwoven mit dem gleichen Faserdurchmesser und Gewicht verwendet wurde, um den Gelvorfilter herzustellen, und die Melt-blown-Komponenten sind im Allgemeinen ähnlich in Bezug auf den Porengrößenbereich und die CWST, differieren aber im Hinblick auf die Verwendungsweise dieser Komponenten.

[0230] Der Gelvorfilter der Beispiele 1 bis 168 verwendet eine Einzelschicht eines genadelten Nonwovens, wohingegen die Komponenten des Gelvorfilters gemäß den Beispielen 169 bis 210 vorzugsweise zwei Schichten genadelten Nonwovens zusätzlich zu einer dritten Schicht aus einer Melt-blown-Bahn verwenden. Ferner sind die Dichten des Gelvorfilters der Beispiele 169 bis 210 wesentlich höher als jene der Beispiele 1 bis 168 und die Porendurchmesser sind kleiner.

[0231] In den Beispielen 187 bis 199, die in Tabelle 18 gezeigt sind, wurde der Gelvorfilter der Beispiele 1 bis 168 in Kombination mit dem Mikroaggregatvorfilter und den Adsorptionselementen der Beispiele 169 bis 186 getestet. Beim Zusammenbau der Kombination in einem Testgehäuse mit $t_h = 0,372$ cm wurde das Gelvorfilterelement auf 0,09 cm, wie in den Beispielen 1 bis 168, komprimiert.

[0232] Die Beispiele 187 bis 198 sind daher mit den Beispielen 169 bis 186 in Hinblick auf den Aufbau des Mikroaggregatvorfilterelements und des Adsorptionselements identisch und differieren nur im Hinblick auf ihre Gelvorfilter. Das mittlere Alter des für das Testen verwendeten PRC ist im Wesentlichen für beide gleich, 29,2 bzw. 29,3 Tage. Der Gelvorfilter der Beispiele 169 bis 186 zeigte nur einen von zwölf verstopft, für eine 92%ige Erfolgsrate. Die Beispiele 187 bis 198, die mit dem Gelvorfilter der Beispiele 1 bis 168 zusammengesetzt waren, zeigten fünf von zwölf verstopft für ein 58%iges Erfolgsverhältnis. Die Überlegenheit der Gelvorfilter der Beispiele 169 bis 186 für die Verwendung mit älterem PRC ist damit klar demonstriert.

[0233] Verglichen mit den Beispielen 1 bis 168 ist der Porendurchmesser des Adsorptionselements der Beispiele 169 bis 198 größer, mit einem bevorzugten Porendurchmesser von über $6,5 \mu\text{m}$; die Beispiele 1 bis 168 zeigen bevorzugte Bereiche für den Porendurchmesser über $4,5$ bzw. $5,5 \mu\text{m}$.

[0234] Der Effekt der Verwendung von Adsorptionselementen mit kleinerem Porendurchmesser auf die Fähigkeit, erfolgreich zwei Einheiten älteres PRC hindurchzuführen, ist in den Beispielen 199 bis 210, gezeigt in Tabelle 19, gezeigt. Diese wurden in derselben Weise wie die Beispiele 169 bis 186 hergestellt, außer dass die Vorform, die das Mikroaggregat- und das Adsorptionselement umfasst, auf eine mittlere Dichte von $0,192 \text{ g/cm}^3$ heißkomprimiert wurde und das Adsorptionselement einen Porendurchmesser in drei Versuchen von $5,1$, $5,2$ und $5,2 \mu\text{m}$ hatte, was in einem bevorzugten Bereich, abgeleitet aus den Beispielen 1 bis 168, für die Verwendung von frischem PRC ist.

[0235] Die t_h -Einstellung der Gehäuse, die für die Beispiele 199 bis 210 verwendet wurde, wurde so eingestellt, dass das Gelvorfilterelement beim Zusammenbau auf die gleiche Dicke wie in den Beispielen 169 bis 186 komprimiert wurde.

[0236] Das mittlere Alter des PRC, das in den Beispielen 199 bis 210 verwendet wurde, war 29,2 Tage. Die Daten zeigen, dass neun von zwölf verstopften, für eine Erfolgsrate von 25 %. Dies steht einer Rate von 92 % für die Beispiele 169 bis 186 gegenüber und deutet darauf hin, dass der größere Porendurchmesser der Beispiele 169 bis 186 erwünscht ist. Daher ist ein bevorzugter Porendurchmesserbereich dieser Erfindung größer als $5,2 \mu\text{m}$.

[0237] Was das obere Ende des Bereichs betrifft, glaubt man, dass der Porendurchmesser des Adsorptionselements auf gut über 10 µm erhöht werden könnte, wobei gleichzeitig im Wesentlichen die gleiche Effizienz beibehalten werden kann; wir haben jedoch den Bereich über 8,2 µm Durchmesser aufgrund der Unerwünschtheit der Vergrößerung des Hold-up-Volumens zugunsten (wenn überhaupt) von noch weniger Fällen des Verstopfens mit sehr altem Blut nicht erforscht. Dennoch sollte es verstanden werden, dass eine Vorrichtung mit Porenöffnungen größer als 8,2 µm oder größer als 10 µm in den Umfang dieser Erfindung fallen würden.

[0238] Menschliches Blut bildet sowohl innerhalb als auch außerhalb des Körpers unter bestimmten Umständen „Rollen“, ein Ausdruck, der auf einen Zustand angewandt wird, in dem die 7,5 µm Durchmesser mal 2 bis 3 µm dicken Erythrozyten in einer geometrischen Konfiguration aneinander anhaften, die einer Rolle von Münzen ähnelt. Rollen bilden sich im menschlichen Körper als Ergebnis einer Virusinfektion, z.B. Grippe oder der gewöhnlichen Verkühlung, aus, und es gibt einige Meinungen, dass die Unfähigkeit der Rollen, durch die kleinen Kapillargefäße des Kreislaufsystems hindurchzugehen, zu den Muskelbeschwerden, die diese Infektionen begleiten, beiträgt. Im menschlichen Körper lassen Kapillargefäße, die weniger als 7,5 µm im Durchmesser sind, unter normalen Bedingungen Erythrozyten frei hindurch, da die einzelnen Zellen sich leicht verformen. Wenn älteres Blut dazu tendiert, Rollen zu formen, dann kann dieses Phänomen dazu beitragen, dass der größere Porendurchmesser erforderlich ist, um das Verstopfen des Adsorptionselements der Erfindung durch älteres Blut zu verhindern.

[0239] Weiter vorne in der Anmeldung wurde ausgeführt, dass „...es weit gehend akzeptiert ist, dass die Entfernung von Leukozyten durch die Adsorption statt durch Filtration erfolgt.“

[0240] Die Offenbarungen dieser Erfindung bestätigen, dass Leukozyten durch Adsorption entfernt werden, führen aber auch zu der Entdeckung, dass sie insbesondere für relativ frisch abgenommenes PRC mit gleicher oder größerer Effizienz und mit einem reduzierten Blutverlust aufgrund von Hold-up durch eine Kombination von Adsorption und Filtration entfernt werden können, vorausgesetzt, dass die Porengröße des letzten Elements der Vorrichtung im bevorzugten Durchmesserbereich ist und dass eine passende Vorfiltration vorgesehen war, um Gele, Mikroaggregate und andere Komponenten, die in dem PRC enthalten sind, wenn es von der Blutbank erhalten wird, daran zu hindern, das letzte Element zu erreichen.

TABELLE A

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Beispiel Nummer	Komponenten- folge	A_r m^2/g	ρ g/cm^3	t_r cm	A_t m^2	mittl. Faser- durchm., μm	Dp (μm)	CWST, dyn/cm	Anmerkungen
1-18 (Tab. 1)	1	0,13	0,10	0,090	0,08	23	50 ⁽¹⁾	50 ⁽²⁾	Gesamtoberfläche der 5 Elemente in der Vorrichtung mit Erwachsenengröße ist 3,29 m ² ⁽³⁾
	2a	0,19			0,09	15			
	2b	0,29	0,30	0,076	0,14	10	15	52 ⁽²⁾	
	2c	0,41			0,19	7			
	3	0,64	0,20	0,064	0,51	4,5	13	52 ⁽²⁾	
	4	0,64	0,23	0,056	0,51	4,5	9	52 ⁽²⁾	
	5	0,99	0,167	0,152	1,77	2,6	6,1	52 ⁽²⁾	
19-57 (Tab. 2 bis 8)									Siehe Text
	1	0,13	0,10	0,090	0,08	23	50 ⁽¹⁾	50 ⁽²⁾	Gesamtoberfläche der 5 Elemente in der Vorrichtung mit Erwachsenengröße ist 4,07 m ² ⁽³⁾
58-65 (Tab. 9)	2a	0,19			0,09	15			
	2b	0,29	0,30	0,076	0,14	10	15	59	
	2c	0,41			0,19	7			
	3	0,64	0,20	0,064	0,51	4,5	13	59	
	4	0,64	0,23	0,056	0,51	4,5	9	59	
	5	1,77	0,252	0,251	2,55	4,5	6,9	59	
66-73 (Tab. 9)	1	0,13	0,10	0,090	0,08	23	50 ⁽¹⁾	50 ⁽²⁾	Gesamtoberfläche der 5 Elemente in der Vorrichtung mit Erwachsenengröße ist 4,07 m ²
	2a	0,19			0,09	15			
	2b	0,29	0,30	0,076	0,14	10	15	59	
	2c	0,41			0,19	7			
	3	0,64	0,18	0,069	0,51	4,5	15	59	
	4	0,64	0,21	0,061	0,51	4,5	12	59	
	5	1,77	0,229	0,277	2,55	4,5	7,4	59	
74-95 (Tab. 11, 12 und 14)									Siehe Text

TABELLE A - Fortsetzung

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Beispiel Nummer	Komponenten- folge	A_r m^2/g	ρ g/cm^3	t_i cm	A_{v_i} m^2	mittl. Faser- durchm., μm	Dp (μm)	CWST, dyn/cm	Anmerkungen
	1	0,13	0,10	0,090	0,08	23	50 ⁽¹⁾	50 ⁽²⁾	* 96 0,270 0,145 6,6
	2a	0,19			0,09	15			97 0,270 0,145 6,6
	2b	0,29	0,30	0,076	0,14	10	15	59	98 0,280 0,137 6,1
96-101(Tab. 15)	2c	0,41			0,19	7			99 0,280 0,137 6,1
	3	0,64	0,18	0,069	0,51	4,5	15	59	100 0,296 0,130 5,6
	4	0,64	0,21	0,061	0,51	4,5	12	59	101 0,299 0,130 5,6
	5	0,83	*	*	1,53	4,5	*	59	Gesamtoberfläche von 5 Elementen = 3,13 m^2 ⁽³⁾
102-106 (Tab. 13)									Siehe Text

⁽¹⁾ Mikroskopisch geschätzt⁽²⁾ Oberflächen nicht modifiziert⁽³⁾ Für eine Vorrichtung in Erwachsenengröße

Rev. (b)

TABELLE I

Beisp. Nr.	Blutbeutel-Daten			Flüssigkeitsfließdaten				Beutelszählung			Leukozyten im Ausfluss	
	ges.Fluid- gewicht, g	Anzahl verwend. Beutel	Alter, Tage	Häma- tokrit, %	Ingang- setzungs- zeit, s	Druck- gefälle, Inch	End- Fließrate, cm ³ /min	Blut- Hold-up- Vol., cm ³	Einh. Nr. WBC	Nr. pro µl	Nr./µl	% Ent- fernung
1	Start 245 Ende 150	1	4	80	20	12,5	40	0,3	1 6000	0	—	100
*2	652 0	2	5	80	20	11	40	4	1 4950	0	—	100
3	297 0	1	3	74	19	8,5	17,5	2	2 3000	170	94,3	100
4	243 0	1	4	75	21	12	22	2	1 6850	0	100	100
5	344 0	1	26	80	25	16,5	21	2	2 5500	100	99,2	100
6	371 0	1	26	80	19	13	18,5	2	1 11600	0	100	100
7	319 0	1	14	72	28	15	40	1,8	2 10500	50	99,5	100
8	320 144	1	14	80	18	18	40	0,49	1 2050	0	100	100
9	315 0	1	6	78	19	12,5	34	2	2 1350	0	100	100
*10	631 0	2	8	78	25	11	25,5	4	2 10950	150	99,6	100
11	296 107	1	5	85	18	13,5	40	0,47	1 1350	0	100	100
12	337 0	1	6	76	16	10	40	2	2 1450	0	100	100
13	308 0	1	15	79	17	10,5	34	2	1 2450	0	100	100
									2 1800	0	100	100
									1 3150	0	100	100
									2 2050	0	100	100
									1 6550	0	100	100
									2 5600	200	96,4	100
									1 3350	0	100	100
									2 3000	75	97,5	100

TABELLE I- Fortsetzung

TABELLE I - Fortsetzung																
Beisp. Nr.	Blutbeutel-Daten				Flüssigkeitsfließdaten						Beutelzählung			Leukozyten		
	ges.Fluid-gewicht, g		Anzahl verwend. Beutel	Alter, Tage	Häma-tokrit, %	Ingang-setzungs-zeit, s	Druck-gefälle, Inch		End-Fließrate, cm ³ /min	Blut-Hold-up- Vol., cm ³	Einh. Nr. pro µl	Nr. WBC	im Ausfluss		% Ent-fernung	
	Start	Ende					Start	Ende					Nr./µl			
*14	658	0	2	17	80	69	21	40	3,6		1	1900	0	100		
											2	3850	25	99,4		
15	280	0	1	10	76	17	10,5	29,5	2	19,4	1	2150	0	100		
											2	1850	0	100		
16	302	87	1	14	76	14	13	40	0,47	19,4	1	2750	0	100		
											2	2600	25	99		
17	343	0	1	14	76	13	11,5	40	2	19,4	1	3100	0	100		
											2	2750	25	99,1		
*18	577	254	2	14	85	20	14	40	0,95	34,2	1	2900	0	100		
					85						2	4500	50	98,9		

* Vorrichtung in Erwachsenengröße. Alle anderen in Kindergröße.

TABELLE 2

Beisp. Nr.	Blutbeutel-Daten				Flüssigkeitsfließdaten				Beutelaählung				Leukozyten im Ausfluss
	ges. Fluid- gewicht, g	Anzahl verwend. Beutel	Alter, Tage	Häma- tokrit, %	Ingang- setzungs- zeit, s	Druck- gefälle, Inch	End- Fließrate, cm ³ /min	Blut- Hold-up- Vol., cm ³	Einh. Nr. WBC	Nr. pro µl	Nr./µl	% Ent- fernung	
*19	575 0	2	19	75	16	13,5 40	4		1 1600 2 1350	0	0	100 100	
20	219 0	1	27	82	33	22,5 38	2		1 1250 2 1400	0	0	100 100	
21	271 0	1	27	75	24	20 40	2		1 1550 2 2000	0	0	100 100	
22	275 0	1	19	65	12	9 29	2		1 2400 2 2500	0	0	100 100	
23	288 0	1	2	71	12	3,5 17	2	20,7	1 7750 2 8150	0	150	100 98	
24	273 0	1	2	75	12	7 40	1,9	20,8	1 5500 2 4650	0	0	100 100	
25	209 0	1	2	75	10	7,5 12	2	21,0	1 7950 2 10150	0	0	100 100	
*26	561 0	2	17	79	33	23,5 40	3	36,1	1 2400 2 1850	0	0	100 100	
27	320 0	1	15	75	12	14,5 28	2		1 500 2 700	0	0	100 100	
28	360 0	1	15	75	10	12,5 40	1,7		1 3500 2 3400	0	0	100 100	
29	295 0	1	19	80	33	10 31	2		1 2000 2 2200	0	0	100 100	
30	268 0	1	19	79	16	10 31	2		1 1900 2 2800	0	0	100 100	
31	254 0	1	20	83	16	10 17,5	2		1 950 2 1600	0	0	100 100	
*32	526 0	2	18	81	18	14 40	3,7		1 3200 2 1450	0	0	100 100	
*33	729 0	2	9	67 71	12	11,5 23,5	4	36,1	1 1900 2 2250	0	20	100 99,1	
*34	620 0	2	10	75 78	15	11,5 40	4	36,1	1 2100 2 3150	0	20	100 99,4	

* Vorrichtung in Erwachsenengröße. Alle anderen in Kindergröße.

TABELLE 3

Beisp. Nr.	* Blutbeutel-Daten				Flüssigkeitsfließdaten				Beutelzählung				Leukozyten	
	ges.Fluid-gewicht_g	Anzahl verwend. Beutel	Alter, Tage	Hämatokrit, %	Ingangsetzungszeit, s	Druckgefälle, Inch	Ende	Blut-Hold-up-Vol., cm ³	Einh. Nr.	WBC pro µl	Nr.	pro µl	Nr./µl	% Entfernung
	Start	Ende				Start	Ende							
35	560	142	1	3	45	5,5	40	0,46	21	1	3050	2	300	91,4
36	462	57	1	3	44	6,5	40	0,49	21	1	2900	1	0	100
37	519	0	1	15	47	8,0	24,5	2	21	1	600	2	300	89,7
38	557	0	1	15	50	4,5	16,5	2	21	1	1750	2	0	100
* Vollblut														100

TABELLE 4

Beisp. Nr.	Blutbeutel-Daten				Flüssigkeitsfließdaten				Beutelzählung				Leukozyten	
	ges.Fluid-gewicht_g	Anzahl verwend. Beutel	Alter, Tage	Hämatokrit, %	Ingangsetzungszeit, s	Druckgefälle, Inch	Ende	Blut-Hold-up-Vol., cm ³	Einh. Nr.	WBC pro µl	Nr.	pro µl	Nr./µl	% Entfernung
	Start	Ende				Start	Ende							
39	249	0	1	2	76	12,5	32,5	2	20,4	1	6200	2	0	100
40	271	78	1	2	80	11,5	40	0,45	21,3	1	7200	2	0	100
41	317	27	1	9	71	10,5	40	0,46	22,2	1	3950	2	0	100
*42	604	95	2	9	73	17,5	40	0,97	36,1	1	4650	2	0	100
					75						5000		150	97

TABELLE 5

Beisp. Nr.	Blutbeutel-Daten				Flüssigkeitsfließdaten					Beutelzählung		Leukozyten im Ausfluss	
	ges.Fluid-gewicht, g	Anzahl verwend. Beutel	Alter, Tage	Häma-tokrit, %	Ingang-setzungs-zeit, s	Druck-gefälle, Inch		End-Fließrate, cm ³ /min	Blut-Hold-up-Vol., cm ³	Einh. Nr. pro µl	Nr. WBC	Nr./µl	% Ent-fernung
						Start	Ende						
43	308	0	2	66	10	7,5	15,5	2	21	1	7300	0	100
										2	7100	350	95,1
*44	640	0	2	70	13	11	26	4	36	1	3900	0	100
										2	5650	530	91,6

* Vorrichtung in Erwachsenengröße. Alle anderen in Kindergröße.

TABELLE 6

TABELLE 6													
Beisp. Nr.	Blutbeutel-Daten				Flüssigkeitsfließdaten					Beutelzählung			Leukozyten im Ausfluss
	ges.Fluid-gewicht, g	Anzahl verwend. Beutel	Alter, Tage	Häma-tokrit, %	Ingang-setzungs-zeit, s	Druck-gefälle, Inch		End-Fließrate, cm ³ /min	Blut-Hold-up-Vol., cm ³	Einh. Nr. pro µl	Nr. WBC	% Ent-fernung	
						Start	Ende						
*45	526	0	4	77	36	13	26	4	36,1	1	5550	0	100
				76						2	2900	20	99,3
46	273	0	11	76	23	13,5	40	1,7	20,4	1	6150	50	99,2
										2	7800	650	91,7
47	271	76	15	86	26	31,5	40	0,49	20,4	1	5300	0	100
										2	6250	0	100
48	286	0	27	75	26	14	40	2,0	19,4	1	1200	0	100
										2	1000	0	100

* Vorrichtung in Erwachsenengröße. Alle anderen in Kindergröße.

TABELLE 7

Beisp. Nr.	Blutbeutel-Daten				Flüssigkeitsfließdaten				Beutelzählung				Leukozyten	
	Anzahl		Häma-		Ingang-		Druck-		Blut-		Einh.		im Ausfluss	
	ges.Fluid- gewicht, g	verwend. Alter, Tage	tokrit, %	zeit, s	setzungs- zeit, s	gefälle, Inch	Start	Ende	Fließrate, cm ³ /min	Hold-up, Vol., cm ³	Nr. pro µl	Nr. pro µl	Nr./µl	% Ent- fernung
49	313	1	14	78	12	15,5	40	0,43	18	1	2500	0	0	100
	116 **													
50	338	1	14	78	17	40	40	0,44	16	1	3000	0	0	100
	46 **													
51	252	1	14	80	17	40	40	0,47	14	1	2300	0	0	100
	35 **													
52	290	1	14	76	13	40	40	0,44	11	1	2500	0	0	100
	34 **													

** Stromab vom Filter gesammeltes Volumen.

TABELLE 8

Beisp. Nr.	Blutbeutel-Daten				Flüssigkeitsfließdaten				Beutel-				Leukozyten	
	Anzahl		Häma-		Ingang-		Druck-		Blut-		zählung		im Ausfluss	
	ges.Fluid- gewicht, g	verwend. Alter, Tage	tokrit, %	zeit, s	setzungs- zeit, s	gefälle, Inch	Start	Ende	Fließrate, cm ³ /min	Hold-up, Vol., cm ³	Einh. Nr.	No. WBC pro µl	Nr./µl	% Ent- fernung
53	294	67	1	15	83	22	12,5	40	0,49	18,5	1	2700	0	100
											2	2850	0	100
54	346	0	1	15	69	15	11	40	2	19,9	1	3100	0	100
											2	3900	0	100
55	278	0	1	15	82	23	18,5	40	1,8	19,4	1	5800	25	99,6
											2	4200	450	89,3
*56	592	234	2	15	78	27	23	40	0,98	32,4	1	4650	0	100
					80						2	2050	0	100

* Vorrichtung in Erwachsenengröße. Alle anderen in Kindergröße.

TABELLE 9

Beisp. Nr.	Blutbeutel-Daten				Flüssigkeitsfließdaten					Beutelzählung			Leukozyten	
	ges.Fluid-gewicht, g	Anzahl verwend. Beutel	Alter, Tage	Hämatokrit, %	Ingangszeit, s	Druckgefälle, Inch		End-Fließrate, cm ³ /min	Blut-Hold-up-Vol., cm ³	Einh. Nr.	WBC pro µl	Nr. pro µl	im Ausfluss	% Entfernung
	Start	Ende				Start	Ende						Nr./µl	
58	328	0	1	19	73	8,5	5,5	2	20,6	1	5450	2	25	100
										2	4600			99,5
*59	528	0	2	14	72	14,5	39	4	38,6	1	1600	1	0	100
				14	76					2	1750		50	97,1
*60	511	0	2	19	76	23,5	23,5	4	39	1	750	1	0	100
				19	76					2	2150		0	100
61	309	0	1	19	72	9	17	2	22,4	1	2150	1	0	100
										2	2500		50	98
62	350	0	1	17	70	14	21	2	23,4	1	1800	1	0	100
										2	1500		0	100
*63	671	0	2	20	80	14,5	27,5	4	40	1	850	1	0	100
				21	80					2	2200		25	98,9
64	371	0	1	16	70	14	24,5	2	22,2	1	1800	1	0	100
										2	2200		0	100
65	294	0	1	16	70	12	16	2	23	1	1300	1	0	100
										2	1500		0	100
66	280	0	1	18	79	11	20	2	24	1	3850	1	0	100
										2	4050		750	81,5
67	310	0	1	18	79	11	13	2	24,5	1	2750	1	0	100
										2	2000		0	100
68	339	0	1	17	75	11	40	1,9	23,3	1	3000	1	0	100
										2	3000		350	88,3
69	362	0	1	17	73	8,5	11	2	24,8	1	2100	1	0	100
										2	2200		300	86,4
70	346	0	1	17	75	9,5	40	1,9	24,5	1	2850	1	0	100
										2	2250		0	100
71	347	0	1	16	73	16,5	40	1,8	23	1	2700	1	0	100
										2	1800		100	94,4
72	354	0	1	16	75	9	26	2	24,4	1	2300	1	0	100
										2	1300		0	100
73	322	80	1	16	75	24,5	40	0,47	25,1	1	1700	1	0	100
										2	1800		0	100

TABELLE 10

Beispielnummern		19—34	96—97	58—65	66-73
Daten für stromabwärts liegendes Element	Faserdurchmesser, μm	2,6	4,5	4,5	4,5
	Dicke, cm	0,152	0,145	0,251	0,277
	Dichte, g/cm^3	0,167	0,270	0,252	0,229
	Porendurchmesser, μm	6,1	6,6	6,9	7,4
Oberfläche, m^2		3,29	3,13	4,07	4,07
Zahl der Tests, bei denen keine 2 Einheiten durchgehen		0	0	0	1
Durchschnittliche Effizienz für die erste Einheit, %		100	100	100	100
Durchschnittliche Effizienz für die zweite Einheit, %		99,9	100	99,2	95,1
Durchschnittliches Hold-up-Volumen bei einer Vorrichtung in Kindergröße, ml		20,8	20,4	22,3	24,2
Durchschnittliches Hold-up-Volumen bei einer Vorrichtung in Erwachsenengröße, cm^3		36,1	35,7*	399,2	43,3*
Volumen der Faserelemente, cm^3		27,1	26,6	33,3	35,5

* geschätzte Daten

TABELLE 11

TABELLE 11														
Blutbeutel-Daten				Flüssigkeitsfließdaten				Beutelzählung		Leukozyten				
Beisp. Nr.	ges.Fluid-gewicht, g	Anzahl verwend. Beutel	Alter, Tage	Häma-tokrit, %	Ingang-setzungs-zeit, s	Druck-gefälle, Inch		End-Fließrate, cm ³ /min	Blut-Hold-up- Vol., cm ³	Einh. Nr.	Nr. WBC pro µl	% Ent-fernung		
						Start	Ende							
74	626	0	2	4	71	21	19,5	40	3,8	31,5	1	4700	0	100
					74						2	16150	40	99,7
75	614	171	2	9	74	42	19	40	0,97	31,5	1	3100	0	100
					68						2	2950	0	100
76	567	116	2	15	76	34	11	40	0,98	31,5	1	4500	0	100
					75						2	6350	25	99,6
77	572	188	2	18	78	45	29,5	40	0,98	31,5	1	1800	0	100
					76						2	1300	0	100
78	304	3	1	34	80	92	40	40	0,96	31,5	1	1900	0	100

TABELLE 12

Blutbeutel-Daten				Flüssigkeitsfließdaten				Beutelzählung				Leukozyten	
Beisp. Nr.	ges. Fluid-gewicht, g	Anzahl verwend. Beutel	Alter, Tage	Hämatokrit, %	Ingangszeit, s	Druckgefälle, Inch	Endfließrate, cm ³ /min	Blut-Hold-up, Vol., cm ³	Einh. Nr.	Nr. pro µl	Nr. WBC pro µl	Nr./µl	% Entfernung im Ausfluss
79	353	0	1	18	62	5,5	13	2	21,6	1	700	0	100
										2	800	0	100
80	311	0	1	18	57	8	12,5	2	22,3	1	1800	0	100
										2	1750	0	100
81	374	0	1	19	58	5	15,5	2	22,7	1	1350	0	100
										2	1500	0	100
82	383	0	1	19	60	7,5	13,5	2	22,2	1	750	0	100
										2	950	0	100
83	339	0	1	25	61	10	12	2	22,4	1	1500	0	100
										2	1100	0	100
84	339	0	1	25	56	9	17,5	2	22,4	1	2300	0	100
										2	2000	0	100
85	438	0	1	25	56	7,5	40	0,86	21,5	1	1250	0	100
										2	1150	0	100

TABELLE 13

Beispiel Nr.	Dichte g/cm ³	Dicke cm	% der verstopften Tests	F2 Porendurchmesser, µm
102*	0,17	0,152	0	6,1
103	0,19	0,137	0	4,7
104	0,21	0,124	0	4,2
105	0,23	0,112	25	3,8
106	0,25	0,102	50	3,6

* Durchschnitt der Daten der Beispiele 19-34.

TABELLE 14

Nr.	Blutbeutel-Daten				Flüssigkeitsfließdaten				Beutel-		Leukozyten		Poren-	
	ges. Fluid-		Anzahl	Häma-	Ingang-	Druck-	End-	Blut-	Nr. WBC	zählung	im Ausfluss	%	Dicke	durch-
	gewicht_g	verw. Beutel												
	Start	Ende	Alter, Tage	tokrit, %	zeit, s	gefälle, Inch	cm ³ /min	Hold-up Vol., cm ³	Einh. Nr.	pro µl	Nr./µl	Entf.	g/cm ³	messer µm
86	293	26	1	3	77	13	0,48	24,9	1	6500	850	87	0,117	2,24 7
									2	4500	2550	43,3		
87	267	0	1	3	79	14	2	23,1	1	5300	300	94,5	0,128	2,03 6,7
									2	4200	1000	74,2		
88	315	0	1	3	78	12	2	21,9	1	7200	450	93,7	0,142	1,85 6,5
									2	5500	1850	66,4		
89	273	21	1	3	76	13	0,47	20,6	1	11050	200	99,2	0,157	1,68 6,3
									2	9350	2600	72,2		
90	287	0	1-2	15	76	18	1,7-4	20,8-36,1	1	2900	0	100	0,167	0,152 6,1
									2	3100	12	99,6		
91	317	164	1	15	75	25	0,48	20,4	1	3550	0	100	0,173	1,45 6,0
									2	3450	0	100		
92	337	0	1	19	79	22	0,84	20,4	1	2600	0	100	0,180	1,45 5,9
									2	2600	0	100		
93	292	147	1	21	84	36	0,49	20,4	1	1400	0	100	0,180	1,45 5,9
									2	4900	0	100	0,183	1,37 5,9
94	281	36	1	15	75	14	0,49	20,4	1	5450	0	100		
									2					
95	283	0	1	15	76	27	1,5	20,4	1	2700	0	100	0,196	1,30 5,7
									2	3150	0	100		

TABELLE 15

TABELLE 13																	
Blutbeutel-Daten					Flüssigkeitsfließdaten					Beutel-		Leukozyten		Poren-			
Beisp. Nr.	ges. Fluid- gewicht, g		Anzahl verw. Beutel	Alter, Tage	Häma- tokrit, %	Ingang- setzungs- zeit, s	Druck- gefälle, Inch		End- Fließrate, cm ³ /min	Blut- Hold-up, Vol., cm ³	Einh. Nr.	WBC pro µl	im Ausfluss		Dichte g/cm ³	Dicke cm	Poren- durch- messer µm
	Start	Ende					Start	Ende					Nr./µl	Entf. %			
96	239	0	1	22	82	17	16	40	1,6	20,4	1	1700	0	100	0,270	0,145	6,6
97	343	0	1	16	70	7	6	27,5	2	20,5	1	1550	0	100	0,270	0,145	6,6
98	240	0	1	16	79	12	13	32,5	2	20,6	1	950	0	100	0,280	0,137	6,1
99	286	62	1	22	86	24	15	40	0,49	19,1	1	1600	0	100	0,280	0,137	6,1
100	335	0	1	16	74	12	7,5	19	2	20,6	1	1850	0	100	0,296	0,130	5,6
101	343	0	1	16	75	8	8	16	2	20,4	1	1300	0	100	0,299	0,130	5,6
											2	1150	0	100			

TABELLE 16

1	2	3	4	5
Beispiel Nummer	CWST dyn/cm	Zahl der Einheiten, die vor einer Verstopfung hindurchgingen		
		0	1	2 (kein Verstopfen)
107-119	52	1	3	9
119-125	63	0	3	12
126-140	75	1	0	14
141-156	87	0	0	16
157-168	109	0	1	11

TABELLE 17

PRC-DATEN

LEUKOZYTENZÄHLUNG

LEUKOZYTEN-
EFFIZIENZ, %

Beispiel Nr.	Volumen von 2 Beuteln, cm ³	verbleibendes Volumen cm ³	Hämatokrit, %		Alter, Tage		Ingang- setzungs- zeit, s	Beutel				Filtrat		LEUKOZYTEN- EFFIZIENZ, %	
			#1	#2	#1	#2		1	2	1	2	1	2		
169	530	0	73	80	24	24	20	50	50	0	0	0	0	*	2
170	519	22	76	75	24	24	19	0	0	0	25	0	25	*	*
171	655	20	78	70	24	24	17	50	50	0	0	0	0	*	*
172	575	0	75	64	24	24	20	0	100	0	0	0	0	*	*
173	599	0	73	75	24	24	15	50	150	0	0	0	0	*	*
174	618	0	70	59	24	24	14	0	100	0	0	0	0	*	*
175	612	0	62	71	35	34	15	50	250	0	0	0	0	*	100
176	594	0	76	76	35	33	21	300	100	0	0	0	0	100	*
177	582	0	60	65	35	34	19	150	50	0	0	0	0	*	*
178	555	0	63	70	35	33	23	0	150	0	0	0	0	*	*
179	475	0	70	74	35	35	20	300	50	0	0	0	0	100	*
180	500	100	76	71	35	35	20	100	150	0	0	0	0	*	*
181	620	0	78	75	2	2	18	6600	3700	0	150	0	150	100	96,0
182	590	0	75	75	2	2	21	13500	7950	0	75	0	75	100	99,1
183	565	0	75	74	2	2	18	4100	6400	0	0	0	0	100	100
184	560	0	74	69	2	2	16	7500	4900	0	25	0	25	100	99,5
185	535	0	75	77	2	2	17	6700	4800	0	25	0	25	100	99,5
186	600	0	75	75	2	2	16	5700	4450	0	25	0	25	100	98,9

* Beutelzählung zu niedrig, um signifikante Effizienzdaten zu ergeben.

TABELLE 18

TABELLE 10																
PRC-DATEN										LEUKOZYTENZÄHLUNG				LEUKOZYTEN-EFFIZIENZ, %		
Beispiel Nr.	Volumen von 2 Beuteln, cm ³	verbleiben- des Volumen, cm ³	Hämatokrit, %		Alter, Tage		Ingang- setzungs- zeit, s	Beutel		Filtrat		1	2	1	2	*
			#1	#2	#1	#2		1	2	1	2					
187	557	50	84	78	23	23	19	50	100	0	0	*	*	*	*	*
188	551	12	86	76	23	27	23	100	350	0	0	*	*	*	*	100
189	600	124	79	69	23	27	18	150	250	0	0	*	*	*	*	*
190	536	86	88	72	23	27	24	150	150	0	0	*	*	*	*	*
191	548	0	75	79	23	27	12	50	100	0	0	*	*	*	*	*
192	647	57	79	60	23	27	14	50	50	0	0	*	*	*	*	*
193	653	0	68	70	35	35	24	150	50	0	0	*	*	*	*	*
194	579	0	75	70	31	35	13	100	150	0	0	*	*	*	*	*
195	641	0	70	76	31	35	18	50	50	0	0	*	*	*	*	*
196	550	0	79	75	31	35	18	50	0	0	0	*	*	*	*	*
197	601	375	78	79	35	35	23	100	50	0	0	*	*	*	*	*
198	587	0	72	73	35	35	20	150	100	0	0	*	*	*	*	*

* Beutelzählung zu niedrig, um signifikante Effizienzdaten zu ergeben.

TABELLE 19

PRC-DATEN										LEUKOZYTENZÄHLUNG				LEUKOZYTEN-EFFIZIENZ, %	
Beispiel Nr.	Volumen von 2 Beuteln, cm ³	verbleibendes Volumen cm ³	Hämatokrit %		Alter, Tage		Ingangsetzungszeit, s	Beutel		Filtrat		1	2	1	2
			#1	#2	#1	#2		1	2	1	2				
199	537	127	81	78	35	35	34	0	50	0	0	0	0	*	*
200	576	253	72	76	35	35	23	250	0	0	0	0	0	100	*
201	642	239	49	65	35	35	22	0	50	0	0	0	0	*	*
202	577	289	71	81	35	35	20	50	0	0	0	0	0	*	*
203	543	0	68	70	35	35	17	0	0	0	0	0	0	*	*
204	633	278	72	70	35	35	19	0	0	0	0	0	0	*	*
205	642	0	70	70	25	25	18	150	100	0	0	0	0	*	*
206	587	39	78	80	25	27	21	0	50	0	0	0	0	*	*
207	571	106	76	81	27	23	17	50	50	0	0	0	0	*	*
208	637	0	70	74	26	24	15	50	100	0	0	0	0	*	*
209	377**	19**	77	77	27	27	24	100	—	0	0	0	0	*	*
210	529	101	72	85	27	23	20	150	200	0	0	0	0	*	*

** Erster Beutel nicht beendet.

* Beutelzählung zu niedrig, um signifikante Effizienzdaten zu ergeben.

Patentansprüche

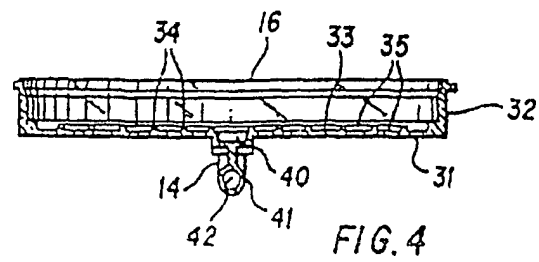
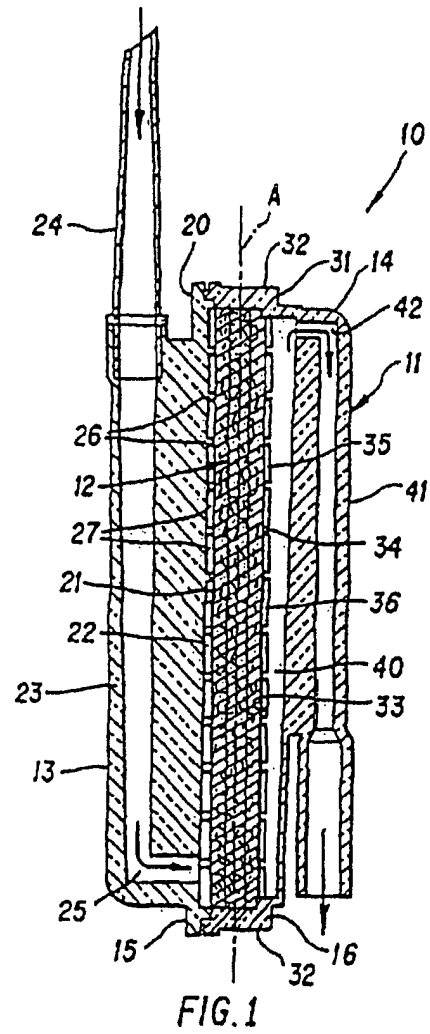
1. Vorrichtung zum Verringern des Leukozytengehaltes eines Blutproduktes mit zumindest einem einge-

bauten Multilayerelement, das aus Kunstharzfasern geformt ist, wobei die Oberflächen der Fasern eine veränderte CWST von über 53 dyn/cm haben.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, worin die Veränderung durch Bestrahlungsveredelung erfolgt.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1, worin das Element eine genau zylindrische Form an seinen Rändern hat und das Element in einem Gehäuse (11) durch eine Presspassung gesichert ist.
4. Vorrichtung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, worin das Element ein gesamtes inneres Leerstellenvolumen von weniger als 37 cm³ hat.
5. Vorrichtung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4, worin die Fasern des Elementes Polybutylenterephthalat enthalten.
6. Verfahren zum Verringern des Leukozytengehaltes eines Blutproduktes, enthaltend den Durchgang des Blutproduktes durch die Vorrichtung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5, und Verringern der Leukozyten aus dem Blutprodukt.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



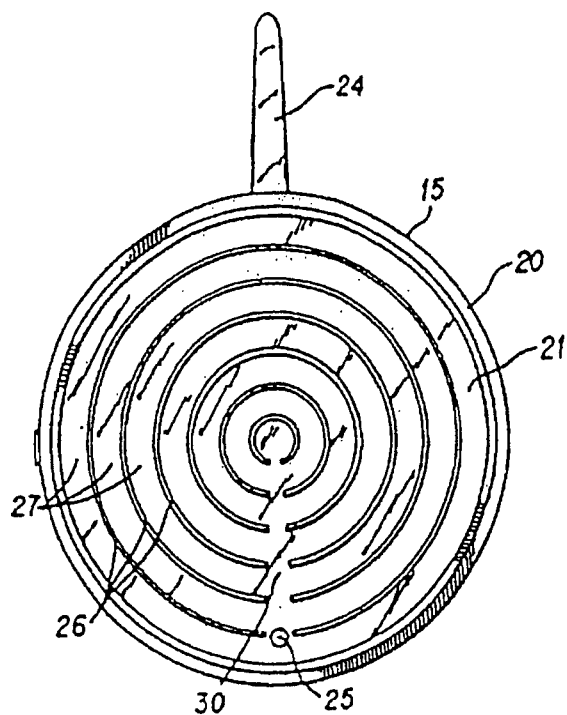


FIG. 2

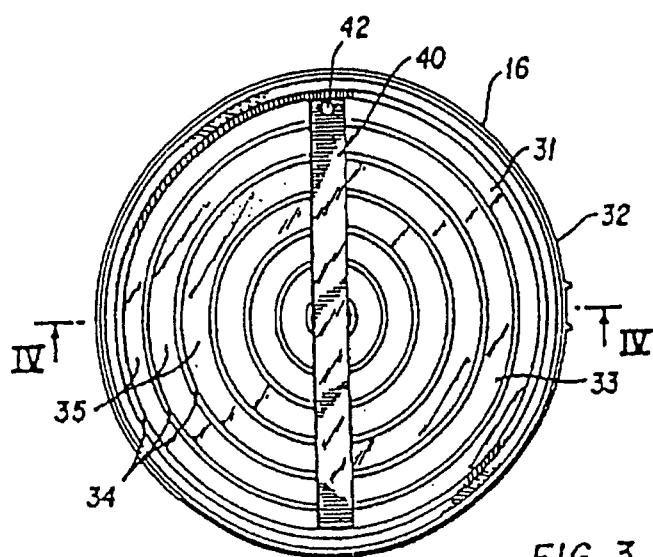


FIG. 3