



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 691 33 218 T2** 2004.02.12

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 502 213 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **691 33 218.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP91/01277**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **91 916 945.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 92/004906**

(86) PCT-Anmeldetag: **25.09.1991**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **02.04.1992**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **09.09.1992**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **19.03.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.02.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 35/14**
A61M 1/34

(30) Unionspriorität:
25199890 25.09.1990 JP

(73) Patentinhaber:
Asahi Medical Co. Ltd., Tokio/Tokyo, JP

(74) Vertreter:
Strehl, Schübel-Hopf & Partner, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE

(72) Erfinder:
OKA, Shin-Ichiroh, Oita-ken 870, JP; NISHIMURA, Takao, Oita-ken 870, JP

(54) Bezeichnung: **METHODE UND FILTERSYSTEM ZUR ENTFERNUNG VON LEUKOZYTEN**

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

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zum Entfernen von Leukozyten und auf ein Filtersystem zum Entfernen dieser. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Entfernen von Leukozyten aus einem Leukozyten enthaltenden Blutprodukt, wie Gesamtblut, einem Erythrozyten-Produkt und einem Blutplättchen- bzw. Thrombozyten-Produkt und sie betrifft außerdem ein Filtersystem zum Entfernen von Leukozyten, das sich für die Durchführung des vorstehend erwähnten Verfahrens eignet.

Technischer Hintergrund

[0002] In den letzten Jahren wurde auf dem Gebiet der Bluttransfusion in steigendem Maß die Transfusion von leukozytenfreiem Blut angewendet, aus dem die Leukozyten vor der Transfusion aus einem Blutprodukt entfernt wurden. Der Grund liegt darin, dass deutlich wurde, dass Nebenwirkungen der Transfusion, wie Kopfschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost und nichthämolytische Fieberreaktionen sowie noch ernstere Nebenwirkungen auf einen Empfänger, wie Allosensibilisierung, GVHD nach der Transfusion (graft versus host disease) und Virusinfektionen hauptsächlich durch die in einem Blutprodukt, das für die Transfusion verwendet wird, vorhandene Leukozyten verursacht werden.

[0003] Es ist bekannt, dass die Zahl der bei einer Transfusion in einen Empfänger eingebrachten Leukozyten auf etwa 100.000.000 oder weniger beschränkt sein muss, um relativ geringe Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost und Fieber, zu vermeiden. Um dieses Erfordernis zu erfüllen, müssen die Leukozyten aus dem Blutprodukt bis auf ein Niveau von 10^{-1} bis 10^{-2} oder weniger, angegeben als Restrate der Leukozyten, entfernt werden. Auf dem Gebiet der Bluttransfusion wurde nun der Allosensibilisierung die größte Aufmerksamkeit zugewandt, und diese ist eine der Nebenwirkungen, deren Verhütung am stärksten gewünscht wird. Es wird angenommen, dass die Zahl der in einen Empfänger bei einer Transfusion zu übertragenden Leukozyten auf 5.000.000 oder weniger, vorzugsweise 1.000.000 oder weniger, vermindert werden muss, um diese ernste Nebenwirkung zu verhindern. Um dieses Erfordernis zu erfüllen, müssen die Leukozyten aus dem Blutprodukt bis auf ein Niveau von 10^{-4} oder weniger, angegeben als Restverhältnis der Leukozyten, entfernt werden. Im Hinblick auf die GVHD und die Virusinfektionen nach der Transfusion wurden bisher keine allgemein anerkannten Standards für die Leukozytenentfernung aufgestellt. Es wird jedoch erwartet, dass Infektionen durch ein Virus, von dem man annimmt, dass es nur in den Leukozyten existiert, wie Cytomegalovirus, Adult T-Cell-Leukämievirus und die Transplantat-Wirt-Reaktion nach der Transfusion verhindert werden können, indem

Leukozyten bis auf ein Niveau von 10^{-4} bis 10^{-6} oder weniger, angegeben als Leukozyten-Restverhältnis, entfernt werden. Es wird außerdem erwartet, dass die Möglichkeit der Infektion mit einem Virus, von dem angenommen wird, dass es sowohl in Leukozyten als auch in Plasma existiert, wie HIV, durch die Entfernung der Leukozyten verringert werden kann.

[0004] Die Verfahren zum Entfernen von Leukozyten aus einem Blutprodukt können allgemein in zwei Verfahren klassifiziert werden. Eines ist ein Verfahren, bei dem Leukozyten mit Hilfe einer Zentrifuge abgetrennt werden, wobei die Differenz der spezifischen Dichte ausgenutzt wird. Das andere ist eine Filtrationsmethode, bei der Leukozyten mit Hilfe eines Filters, das ein Fasermaterial oder eine Schwammstruktur als Filtermedium enthält, entfernt werden. Speziell eine Filtrationsmethode, bei der Leukozyten mit Hilfe eines Vliesstoffes adsorptiv entfernt werden, wird aufgrund der Vorteile einer hohen Kapazität zum Entfernen von Leukozyten, der einfachen Handhabung und der niederen Kosten weitgehend angewendet.

[0005] Die meisten der konventionellen Filter zum Entfernen von Leukozyten, die einen Vliesstoff enthalten, bestehen aus zwei funktionell unterschiedlichen Filterelementen, das heißt einem Vorfilter zum Entfernen von Aggregaten, welches einen durchschnittlichen Faserdurchmesser von etwa 3 bis 30 μm und eine relativ große Porengröße hat, und einen Hauptfilter als wesentliches Element zum Entfernen von Leukozyten, welches aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von etwa 1,7 bis 3 μm besteht. Im Hinblick auf das oben erwähnte Vorfilter wird bevorzugt, dass dieses aus mehreren Schichten besteht, in denen die durchschnittlichen Faserdurchmesser und die Porengrößen der Schichten in der Richtung von dem Blut-Einlass zu dem Blut-Auslass vermindert werden (veröffentlichte japanische Patentanmeldung Nr. 2-13588 und WO 89/03717). Aggregate werden durch Aggregation von denaturierten Blutbestandteilen, die Fibrinogen, Fibrin, denaturiertes Protein, Nucleinsäure und/oder Fettkügelchen enthalten, oder durch Aggregation von Zellbestandteilen, wie Leukozyten und Blutplättchen, gebildet. Die Aggregate sind äußerst klebrig und haben eine sehr breite Größenverteilung, das heißt von mehreren μm bis 100 μm , und überschreiten manchmal 1 mm. Wie im Fall des Trennens von Teilchen mit Sieben ist es daher notwendig, zuerst die großen Aggregate mit Hilfe eines Filters mit großer Porengröße zu erfassen und zu entfernen und danach kleinere Aggregate mit Hilfe von Filtern, die stufenweise sich verminderte Porengrößen haben, zu entfernen. Einige der Leukozyten können darüber hinaus mit Hilfe eines Vorfilters an der betreffenden Schicht, welches die kleinste Porengröße hat, aufgefangen werden, wobei diese Schicht angewendet wird, um kleine Aggregate zu entfernen. Der Anteil solcher aufgefangenen Leukozyten ist jedoch extrem klein. Im wesentlichen muss die Entfernung von Leukozyten durch An-

wendung eines Hauptfilters, wie es nachstehend beschrieben wird, vorgenommen werden:

[0006] Leukozyten, die das erfindungsgemäß zu entfernende Hauptmaterial sind, haben einen Durchmesser von 5 bis 20 μm und ihre Größen sind weit gleichförmiger als die von Aggregaten. Es wird angenommen, dass die Entfernung von Leukozyten mit Hilfe eines Filters auf ihrer Adsorption an den in dem Filter enthaltenen Fasern beruht. Die Erfinder haben bereits vorher festgestellt, dass die Konzentration von Leukozyten, die ein Faserlaminat passieren, exponentiell in Abhängigkeit von der Dicke des Faserlaminats erniedrigt wird (japanische Patentanmeldung Nr. 1-296269). Dies legt nahe, dass Leukozyten mit gewisser Wahrscheinlichkeit an Fasern bei jedem Kontakt von Leukozyten mit den Fasern, nahe deren Kreuzungspunkten adsorbiert werden, wenn die Leukozyten durch das Faserlaminat in Richtung der Dicke des Faserlaminats fließen, was die obige Annahme bestätigt, dass die Entfernung von Leukozyten durch ein Filter auf der Adsorption dieser an den Fasern beruht.

[0007] Der hier verwendete Ausdruck "Kreuzungspunkt" wird nachstehend definiert. In einem Filterelement, das aus einer großen Anzahl von Fasern besteht, bezieht sich "Kreuzungspunkt" auf Punkte, an denen mindestens zwei Fasern in gekreuzter Lage miteinander in Beziehung stehen, Punkte, bei denen mindestens zwei Fasern mit einer graduellen Trennung in Verbindung stehen, wobei ein geringer Abstand zwischen ihnen besteht, der kleiner als der Durchmesser eines jeden Leukozyten ist und Punkte, bei denen mindestens zwei Fasern miteinander in benachbartem Zusammenhang stehen, wobei der Abstand zwischen den Fasern kleiner als der Durchmesser jedes Leukozyten ist.

[0008] Die konventionellen Untersuchungen über ein Hauptfilter als Teil eines Filters zum Entfernen von Leukozyten haben sich daher auf eine Erhöhung der vorstehend beschriebenen Adsorptions-Wahrscheinlichkeit konzentriert, das heißt auf eine Verminderung des durchschnittlichen Faserdurchmessers, Erhöhung der Packungsdichte und dergleichen.

[0009] Andererseits wurde von H. Prins, use of microfibre nonwovens in blood filtration, Session Applications 1- Filtration & Separation, Index 90 Congress, N. P. B. I., Niederlande, beschrieben, dass unter Leukozyten Granulozyten durch Adhäsion und Lymphozyten durch einen Sieb-Mechanismus entfernt werden, so dass es erforderlich ist, funktionell unterschiedliche Filterelemente einzusetzen, deren eines auf Granulozyten abgestimmt ist und deren anderes auf Lymphozyten abgestimmt ist. Es wird außerdem beschrieben, dass ein Filterelement mit einem durchschnittlichen Faserdurchmesser von 5 μm zum Entfernen von Granulozyten verwendet wurde, während ein Filterelement mit einem durchschnittlichen Faserdurchmesser von 2,5 μm zum Entfernen von Lymphozyten verwendet wurde. Das in dieser Literaturstelle beschriebene Filter hat jedoch große Abmes-

sungen und in der Literaturstelle finden sich keine Überlegungen im Hinblick auf die Verbesserung der Leistung des Filters, das heißt die Entfernung von Leukozyten bis zu einem Grad von 10^{-4} oder weniger, angegeben als das endgültige Leukozyten-Restverhältnis. Tatsächlich entspricht ein Filterelement mit einem durchschnittlichen Faserdurchmesser von 5 μm dem vorstehend erwähnten Vorfilter. Obwohl dieses Filterelement einen Teil der Leukozyten entfernt, ist es dessen primäre Funktion, kleine Aggregate zu entfernen, wie in der Literaturstelle ebenfalls beschrieben wird. Andererseits entfernt das Filterelement mit einem durchschnittlichen Faserdurchmesser von 2,5 μm , das zum Entfernen von Leukozyten eingesetzt wird, auch einen großen Teil der Granulozyten und dieses Filterelement entspricht dem vorstehend erwähnten konventionellen Hauptfilter. Es tritt daher keine Schwierigkeit auf, selbst wenn sowohl Granulozyten als auch Lymphozyten durch ein Filterelement mit einem durchschnittlichen Faserdurchmesser von 2,5 μm entfernt werden, ohne dass Granulozyten durch ein Filterelement mit einem durchschnittlichen Faserdurchmesser von 5 μm entfernt werden. Das heißt, das Filterelement, das einen durchschnittlichen Faserdurchmesser von 5 μm hat, wird nicht als Element betrachtet, welches unerlässlich für die Entfernung von Leukozyten ist. Tatsächlich gibt es in der Literaturstelle keine Betrachtungen im Hinblick auf die Notwendigkeit, Granulozyten mit Hilfe eines Filterelements, das einen durchschnittlichen Faserdurchmesser von 5 μm hat, vor der Verwendung eines Filterelements zu entfernen, welches einen durchschnittlichen Faserdurchmesser von 2,5 μm hat.

[0010] Darüber hinaus entspricht das Filterelement mit einem durchschnittlichen Faserdurchmesser von 2,5 μm dem vorstehend erwähnten konventionellen Hauptfilter und daher kann für diesen Typ eines Filterelements keine hohe Wirksamkeit zum Entfernen von Leukozyten erwartet werden.

[0011] Zur Verdeutlichung gesagt besteht gemäß der Entgegenhaltung weder die Absicht, Granulozyten mit Hilfe eines Filterelements, das einen durchschnittlichen Faserdurchmesser von 5 μm hat (welches gemäß der Literaturstelle als Vorfilter betrachtet werden kann), zu entfernen, bevor die Filtration mit Hilfe eines Filterelements mit einem durchschnittlichen Faserdurchmesser von 2,5 μm durchgeführt wird (welches gemäß der Entgegenhaltung als Hauptfilter betrachtet werden kann), noch wird die Notwendigkeit davon erkannt.

[0012] Gemäß einer weitergehenden Anerkennung der Wichtigkeit einer leukozytenfreien Bluttransfusion wurde in jüngerer Zeit ein Filter zum Entfernen von Leukozyten gewünscht, welches eine verbesserte Wirksamkeit zum Entfernen von Leukozyten zeigt und eine kleinere Größe und ein kleineres Volumen des Innenraums hat. Gewöhnlich wird das Blutprodukt, das in einem Filter nach dem Filtrationsvorgang zum Entfernen von Leukozyten zurückbleibt, zusam-

men mit dem Filter weggeworfen. Um daher den Verlust an Blutprodukt gering zu halten, besteht die Nachfrage nach einem Filter mit einem kleinen Volumen des Innenraums. Der Ausdruck "Volumen des Innenraums", der hier verwendet wird, bedeutet das Volumen des gesamten Raums im Inneren eines Filters, in dem ein Filterelement angeordnet ist, den gesamten Raum einschließlich des Hohlraum-Anteils des Filterelements.

[0013] Was die Kapazität zum Entfernen von Leukozyten betrifft, so können selbst die auf dem Fachgebiet bekannten wirksamsten Filter bestenfalls Leukozyten bis zu einem Grad des Leukozyten-Restverhältnisses von etwa 10^{-3} entfernen und außerdem können die vorstehend erwähnten schwerwiegenden Nebenwirkungen nicht vermieden werden. Im allgemeinen ist gewünscht, dass der mit einem Filter zu verwerfende Anteil des Blutprodukts auf einen niederen Wert, wie 10 bis 15%, oder weniger beschränkt ist. Um dieses Erfordernis zu erfüllen, wird gewünscht, dass das Filter eine so kleine Größe hat, dass es ein Volumen des Innenraums aufweist, das so niedrig wie 35 ml oder weniger pro Einheit des Gesamtbluts oder des Erythrozytenprodukts oder so klein wie 20 ml oder weniger pro 5 Einheiten eines Blutplättchen-Produkts ist. Die konventionellen Filter können jedoch nicht gleichzeitig sowohl eine hohe Wirksamkeit zum Entfernen von Leukozyten, als auch ein zufriedenstellend kleines Volumen des Innenraums realisieren.

[0014] Die Maßnahmen zum Verbessern der Wirksamkeit zum Entfernen von Leukozyten, welche für den Fachmann leicht ersichtlich sind, wären eine Erhöhung der Menge des Hauptfilters oder die Anwendung eines Filterelements, das einen kleineren durchschnittlichen Faserdurchmesser hat. Um die Menge des Hauptfilters zu erhöhen, während das Volumen des Innenraums dieses Filters bei dem vorstehend erwähnten Wert oder weniger gehalten wird, ist es erforderlich, die Packungsdichte des Hauptfilters in einem Behälter zu erhöhen, um das Volumen des Innenraums zu erniedrigen. Im allgemeinen beträgt der obere Grenzwert der Packungsdichte etwa $0,4 \text{ g/cm}^3$. Bei einer höheren Packungsdichte ist es wegen der Rückfederkraft eines Vliesstoffes schwierig, das Packen in einen Behälter durchzuführen. Um diese Schwierigkeit zu vermeiden, kann Heißpressen oder dergleichen des Vliesstoffes vorgenommen werden. Dieses führt jedoch zu einem Zusammenbruch des Vliesstoffes zu einer Folie, die nicht mehr als Filter wirken kann. Um daher die Wirksamkeit zum Entfernen von Leukozyten zu verbessern, ist es notwendig, ein Verfahren anzuwenden, bei dem die Menge des Hauptfilters erhöht wird, während die Packungsdichte bei $0,4 \text{ g/cm}^3$ oder weniger gehalten wird, oder ein Verfahren einzusetzen, bei dem ein Hauptfilter mit einem kleineren durchschnittlichen Faserdurchmesser verwendet wird (als Ergebnis der Untersuchungen durch die vorliegenden Erfinder wurde gefunden, dass zum Erreichen eines Leukozyten-Restverhält-

nisses von 10^{-4} oder weniger, während die Packungsdichte bei einem Wert innerhalb des vorstehend erwähnten Bereiches gehalten wird, der durchschnittliche Faserdurchmesser des Vliesstoffes $1,6 \mu\text{m}$ oder weniger betragen muss).

[0015] Bei jeder dieser Methoden tritt jedoch die Schwierigkeit auf, dass die Verbesserung der Fähigkeit zum Entfernen von Leukozyten unvermeidlich mit einem Anstieg des Druckverlustes in dem Gebiet des Hauptfilters während des Durchgangs eines Blutprodukts verbunden ist, so dass die Filtrationsgeschwindigkeit außerordentlich vermindert wird, bevor die Filtration einer vorbestimmten Menge an Blut beendet ist.

[0016] Nach den Feststellungen der vorliegenden Erfinder wird, wie vorher erwähnt ist, die Konzentration von Leukozyten, die ein Faserlaminat passieren, exponentiell in Abhängigkeit von der Dicke des Faserlaminats während des Durchgangs des Blutprodukts durch das Faserlaminat erniedrigt. Es wurde außerdem gefunden, dass der Grad dieser Verminderung umso größer ist, je kleiner der durchschnittliche Faserdurchmesser und je höher die Packungsdichte ist. Demnach kann eine Erhöhung der Kapazität der Leukozytenentfernung, wenn das Volumen des Innenraums innerhalb des vorstehend angegebenen Bereiches begrenzt ist, erreicht werden, indem Fasern mit einem kleinen durchschnittlichen Durchmesser verwendet werden oder die Packungsdichte in dem Hauptfilter erhöht wird. Diese Maßnahmen sind jedoch unvermeidbar mit den vorstehend erwähnten schwerwiegenden Problemen behaftet. Das bedeutet, dass dann, wenn diese Maßnahmen tatsächlich eingesetzt werden, um das Restverhältnis der Leukozyten auf 10^{-4} oder weniger zu verbessern, die Fähigkeit zum Entfernen von Leukozyten verbessert wird, jedoch der Druckverlust in dem Gebiet des Hauptfilters während des Durchgangs eines Blutprodukts mit einer Erhöhung der Kapazität des Hauptfilters zum Entfernen von Leukozyten erhöht wird, so dass die Filtrationsgeschwindigkeit außerordentlich erniedrigt wird, bevor die Filtration einer vorbestimmten Menge an Blut beendet ist. Um den Grund für diese Schwierigkeiten aufzuklären, haben die vorliegenden Erfinder intensive Untersuchungen über die Faktoren durchgeführt, welche den Druckverlust eines Filters erhöhen. Als Ergebnis wurde unerwarteterweise gefunden, dass der Hauptgrund für diese Schwierigkeiten das Verstopfen des Filters mit Leukozyten ist.

[0017] Bevor die vorliegende Erfindung konzipiert wurde, hat man allgemein angenommen, dass der Druckverlust eines Filters im wesentlichen auf den viskosen Widerstand des durch das Filter fließenden Blutes zurückzuführen ist und dass die Hohlräume des Filters, durch die Blut fließen kann, mit Aggregaten verstopft werden und somit ein die Blutfiltration begleitender Anstieg des Druckverlustes aufgrund einer Erhöhung der linearen Geschwindigkeit des Blutes in den verbleibenden, nicht verstopften Bereichen

eintritt. Außerdem ist seit der Zeit, zu der eine flockige Fasermasse in Filtern zum Entfernen von Leukozyten verwendet wurde, bekannt, dass die Fließrate des Blutes außerordentlich erniedrigt wird, wenn Fasern mit einem kleinen durchschnittlichen Faserdurchmesser verwendet werden und dass das gleiche eintritt, wenn die Packungsdichte erhöht wird. In diesem Fall ist jedoch die Fließrate des Blutes schon ab der Anfangsstufe der Blutfiltration niedrig. Dies ist eine Erscheinung, die sich deutlich von dem Problem unterscheidet, dass die Fließrate ab der Mitte der Blutfiltration rasch erniedrigt wird, wie die vorliegenden Erfinder gerade festgestellt haben. Das bedeutet, dass die Schwierigkeit auf einen scharfen Anstieg des viskosen Widerstands des Blutes zurückzuführen ist, der durch eine Verminderung des Durchmessers und eine Erhöhung der Packungsdichte einer flockigen Fasermasse verursacht wird. Dieses Problem wurde durch Verwendung eines Vliesstoffes als Fasermaterial gelöst, wie in der veröffentlichten japanischen Patentanmeldung Nr. 2-13587 offenbart ist.

[0018] Tatsächlich wurde der große viskose Widerstand von Blut bei den konventionellen Filtern zum Entfernen von Leukozyten, die aus einem Vliesstoff bestehen, niemals zum Problem, wobei diese Filter Leukozyten bis zu einem Grad von Leukozyten-Restverhältnissen von etwa 10^{-3} entfernen können. Schwierigkeiten durch den Druckverlust oder die Fließrate, falls solche aufgetreten sind, standen in Zusammenhang mit dem Verstopfen des Filters durch Aggregate, die sich während der Lagerung des Blutes angereichert hatten, insbesondere im Fall der Filtration von altem Blut, welches während langer Dauer aufbewahrt worden war, so dass dieses Verstopfen einen Anstieg des Druckverlustes und eine Erniedrigung der Filtrationsgeschwindigkeit ab der Mitte der Blutfiltration verursachte. Diese Probleme wurden auch durch Anwendung eines Vorfilters zum Entfernen von Aggregaten gelöst, wie in der veröffentlichten japanischen Patentanmeldung Nr. 2-13588 beschrieben ist, und derartige Filter wurden auf diesem Fachgebiet in üblicher Weise in weitem Umfang verwendet.

Beschreibung der Erfindung

[0019] Das Problem, welches durch die Erfinder gelöst werden musste, ist eines, welches zuerst aufgetreten ist, als versucht wurde, die Leukozytenentfernung bis zu einem Leukozyten-Restverhältnis von 10^{-4} oder weniger zu verbessern. Auch wurden die dem Problem zugrunde liegenden realen Verhältnisse aufgeklärt, nachdem es möglich geworden war, eine extrem niedrigere Konzentration an Leukozyten zu messen, wie 10^{-4} oder weniger, angegeben als Leukozyten-Restverhältnis, und nachdem es offensichtlich wurde, dass die Leukozytenkonzentrationen in Abhängigkeit von der Dicke eines Faserlaminats exponentiell vermindert werden. Solange konventionelle Filter verwendet werden, die aus einem Hauptfilter

von etwa 1,7 bis 3,0 μm bestehen, welches eine Leukozyten-Entfernungsrate 10^{-3} , angegeben als Leukozyten-Restverhältnis, zeigt, kann ein Anstieg des Druckverlustes, der auf ein Verstopfen des Filters mit Leukozyten zurückzuführen ist, nicht festgestellt werden und daher gab es keine Hinweis auf das Auftreten dieses Problems.

[0020] Während der Forschungsarbeiten im Hinblick auf die vorliegende Erfindung habe die Erfinder Faktoren untersucht, die allgemein beim Entwurf eines Filters zum Entfernen von Leukozyten in Betracht gezogen werden, wie die Packungsdichte eines Vliesstoffes und der Querschnitt und die Dicke eines Filters, wobei verschiedene Vliesstoffe mit unterschiedlichen durchschnittlichen Faserdurchmessern verwendet wurden. Die Untersuchungen zeigten, dass das vorstehend erwähnte Problem nicht gelöst werden konnte, solange ein einziges Hauptfilter verwendet wurde. Dann wurden unter verschiedenen Bedingungen sorgfältige Beobachtungen über die Art und Weise des Abfalls der Leukozytenkonzentration in Abhängigkeit von der Dicke eines Hauptfilters und im Hinblick auf das Verhalten des Druckverlusts in Bezug auf die Menge des filtrierten Blutes gemacht. Als Ergebnis wurde in überraschender Weise ersichtlich, dass ein Anstieg des Druckverlustes durch die Adsorption von Leukozyten an dem zuoberst stromaufwärts liegenden Teil des Hauptfilters verursacht wird, welche die Poren des Hauptfilters verengt.

[0021] Wie erwähnt, vermindert sich die Zahl der Leukozyten, die das Hauptfilter passiert, exponentiell mit der Dicke des Hauptfilters. Daher ist in einem Teil des Filters, der dem zuäußerst stromaufwärts liegenden Teil am nächsten ist (wo der erste Kontakt mit einem Blutprodukt zustande kommt), die Menge der adsorbierten Leukozyten größer. Wenn daher die Packungsdichte des Hauptfilters durch Erhöhung der Menge der Fasern durch Kompression erhöht wird, adsorbiert das resultierende Filter, dessen Porenverhältnis durch die Kompression vermindert ist, Leukozyten in einer Menge, welche die gleiche wie die ist, die durch das Filter vor der Kompression erzielt wird oder mehr ist, wodurch das Verstopfen des Hauptfilters durch Leukozyten an der stromaufwärts liegenden Oberfläche des Filters merklich erhöht wird, im Vergleich mit der des Filters vor der Kompression. Es wird angenommen, dass dadurch eine ausgeprägte Erhöhung des Druckverlustes stattfindet. Wenn ein Hauptfilter mit einem kleinen Faserdurchmesser verwendet wird, sind dessen Poren an sich so klein, dass der Widerstand gegen den Durchgang von Blut hoch ist und dass die Befähigung zum Entfernen von Leukozyten pro Dickeneinheit hoch ist, was zu einem hohen Grad des Verstopfens des Filters mit Leukozyten und einem merklichen Anstieg des Druckverlustes führt. Dies ist eine Erscheinung, die zum ersten Mal deutlich beobachtet wird, wenn versucht wird, die Kapazität der Leukozyten-Entfernung in dem Fall, in dem die Packungsdichte erhöht wird oder ein Vliesstoff mit einem kleinen durchschnittlichen Faser-

durchmesser verwendet wird, um die Kapazität der Leukozyten-Entfernung zu erhöhen. Diese Erscheinung wird bei den konventionellen Filtern, die einen relativ großen durchschnittlichen Faserdurchmesser (1,7 bis 3,0 μm) und eine niedere Packungsdichte (etwa 0,2 g/cm³ oder weniger), die so ausgebildet wurden, dass Leukozyten bis zu einem Grad des Leukozyten-Restverhältnisses von etwa 10^{-3} entfernt werden, nicht beobachtet.

[0022] Der Kern der vorstehend erwähnten Probleme besteht darin, dass die Adsorption von Leukozyten in einem stromaufwärts liegenden Bereich, insbesondere in der am weitesten stromaufwärts liegenden Schicht eines Hauptfilters mit hoher Packungsdichte und kleinem durchschnittlichen Faserdurchmesser, die unvermeidbar für eine hohe Leistung sind, konzentriert wird.

[0023] Die Erfinder haben ausgedehnte und intensive Untersuchungen im Hinblick auf die Lösung der vorstehend erwähnten Probleme durchgeführt. Als Ergebnis wurde gefunden, dass ein Blutprodukt mit einem äußerst niederen Restverhältnis der Leukozyten erhalten werden kann, ohne dass ein Verstopfen eines Filters zum Entfernen von Leukozyten stattfindet, indem ein zu filtrierendes Blutprodukt einer Behandlung zum Entfernen von Leukozyten einer ersten Stufe unterworfen wird, wobei mindestens 60% aller in dem Blutprodukt enthaltenen Leukozyten entfernt werden, wobei ein an Leukozyten abgereichertes Blutprodukt erhalten wird, und danach das an Leukozyten abgereicherte Blutprodukt einer Behandlung zum Entfernen von Leukozyten einer zweiten Stufe durch ein Mikrofilterelement unterworfen wird, das aus einem Vliesstoff oder einem Webstoff mit einem kleinen durchschnittlichen Faserdurchmesser besteht. In der vorstehend genannten ersten Stufe der Behandlung zum Entfernen von Leukozyten kann eine Zentrifuge oder ein konventionelles Filter zum Entfernen von Leukozyten verwendet werden. Es wurde jedoch gefunden, dass ein Filtersystem zum Entfernen von Leukozyten, welches eine hohe Wirksamkeit zum Entfernen von Leukozyten zeigt und/oder das eine Vorrichtung zum Entfernen von Leukozyten mit extrem kleiner Größe verwirklicht, erhalten werden kann, indem in der ersten Stufe der Behandlung zum Entfernen von Leukozyten ein Filter verwendet wird, das aus einem Vliesstoff oder einem Webstoff besteht und wobei in Kombination damit das vorstehend erwähnte Mikrofilterelement in der zweiten Stufe der Behandlung zum Entfernen von Leukozyten eingesetzt wird.

[0024] Die vorliegende Erfindung wurde aufgrund dieser Erkenntnisse fertiggestellt.

[0025] Es ist somit Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zum Entfernen von Leukozyten aus einem Leukozyten enthaltenden Blutprodukt bis zu einem Grad eines Leukozyten-Restverhältnisses von 10^{-4} oder weniger zugänglich zu machen.

[0026] Es ist weitere Aufgabe der Erfindung, ein Filtersystem bereitzustellen, welches ein Filter zum Ent-

fernen von Leukozyten aufweist, das eine ausgezeichnete Wirksamkeit zum Entfernen von Leukozyten wie 10^{-4} oder weniger, angegeben als Leukozyten-Restverhältnis, zeigt, mit dessen Hilfe die Allsensibilisierung verhindert werden kann, wobei das Filter zum Entfernen von Leukozyten eine kleine Größe, wie 35 ml oder weniger, angegeben als Volumen des Innenraums des Filters, pro Einheit Gesamtblut oder eines Erythrozytenprodukts aufweist, wenn das Filter zur Behandlung von Gesamtblut oder eines Erythrozytenprodukts bestimmt ist, oder von 20 ml oder weniger, angegeben als Volumen des Innenraums eines Filters, pro 5 Einheiten eines Blutplättchen-Produkts hat, wenn das Filter zur Behandlung eines Blutplättchen-Produkts verwendet werden soll, so dass die Menge des zusammen mit dem Filter weggeworfenen Blutes bei einem niederen Wert, wie 10 bis 15% oder weniger, gehalten wird.

[0027] Es ist eine weitere Aufgabe der Erfindung, ein Filtersystem zur Verfügung zu stellen, das eine ausgeprägte Verkleinerung der konventionellen Filter zum Entfernen von Leukozyten, die ein Leukozyten-Restverhältnis von 10^{-2} bis 10^{-3} , welches einem zur Zeit häufigen Wert entspricht, zeigen, verwirklichen kann.

[0028] Gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung wird demnach ein Verfahren zum Entfernen von Leukozyten aus einem Leukozyten enthaltenden Blutprodukt mit Hilfe eines Filtersystems zur Verfügung gestellt, das ein Volumen des Innenraums von 3 bis 35 ml pro Einheit des Gesamtbluts oder eines Erythrozytenprodukts oder per 5 Einheiten eines Blutplättchen-Produkts und eine wirksame Filtrationsfläche von 3 bis 110 cm² aufweist, welches umfasst: Unterwerfen eines Leukozyten enthaltenden Blutprodukts einer Behandlung einer ersten Stufe zum Entfernen von Leukozyten, wobei mindestens 60% aller in dem Leukozyten, die in dem Leukozyten enthaltenden Blutprodukt sind, entfernt werden, wobei ein an Leukozyten abgereichertes Blutprodukt erhalten wird, und Leiten des an Leukozyten abgereicherten Blutprodukts durch ein Mikrofilterelement, wobei eine Behandlung einer zweiten Stufe zum Entfernen von Leukozyten durchgeführt wird, wobei das Mikrofilterelement einen Vliesstoff oder einen gewebten Stoff enthält, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 0,5 bis 1,6 μm besteht, wobei die Behandlung der ersten Stufe zum Entfernen von Leukozyten darin besteht, dass das Leukozyten enthaltende Blutprodukt durch ein Filterelement geleitet wird, welches einen Vliesstoff oder einen gewebten Stoff enthält, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 0,8 bis 2,0 μm besteht, der mindestens das 1,2-fache des durchschnittlichen Durchmessers der Fasern des Mikrofilterelements ist, das in der Behandlung der zweiten Stufe zum Entfernen von Leukozyten verwendet wird.

[0029] Zu Leukozyten enthaltenden Blutprodukten, die mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens be-

handelt werden sollen, gehören Gesamtblut und Erythrozyten- und Blutplättchen-Produkte, die durch Trennung des Gesamtblutes erhalten werden.

[0030] Das bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zu verwendende Mikrofilterelement nimmt eine Faserstoff-Struktur ein, die aus einer einzigen oder mehreren Faserstoff-Schichten gebildet ist, die aus einem Vliesstoff oder einem Webstoff bestehen, wobei jede der mehreren Schichten von Faserstoff einen durchschnittlichen Faserdurchmesser haben, der im wesentlichen identisch mit dem durchschnittlichen Faserdurchmesser aller der mehreren Schichten von Faserstoffen ist. Der hier verwendete Ausdruck "Vliesstoff" definiert einen Textilstoff, in welchem eine Masse von Fasern oder Garnen chemisch, thermisch oder mechanisch gebunden sind, ohne vernäht zu sein. In diesem Zusammenhang gehören Fasern in die Kategorie der mechanisch gebundenen Fasern, wenn die Fasern durch Zwischenfaser-Kontakte oder Verflechtung dieser eine gewisse Gestalt behalten. Andererseits bedeutet die hier verwendete Bezeichnung "Webstoff" einen Stoff, in welchem Kett-Fäden und Schuss-Fäden einander überkreuzen, wie allgemein definiert ist.

[0031] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Filtersystem zum Entfernen von Leukozyten aus einem Leukozyten enthaltenden Blutprodukt bereitgestellt, welches umfasst:

(1) ein erstes Filterelement, das einen Vliesstoff oder einen Webstoff enthält, das zum Entfernen von mindestens 60 aller in einem Erythrozyten-Konzentrat enthaltenen Leukozyten befähigt ist, wenn das Erythrozyten-Konzentrat durch das erste Filterelement filtriert wird, wobei das Erythrozyten-Konzentrat durch Zugabe einer CPD-Lösung zu Gesamtblut in einer zur Verhinderung der Koagulation wirksamen Menge und Entfernen von Plasma aus einer Einheit des CPC-Lösungs enthaltenden Gesamtbluts, bis der Hämatokrit-Wert des resultierenden Erythrozyten-Konzentrats etwa 67% beträgt, erhalten wird, und

(2) ein zweites Filterelement, das einen Vliesstoff oder einen Webstoff enthält, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 0,3 bis 1,6 μm besteht, wobei das zweite Filterelement mit dem ersten Filterelement in Verbindung steht, wobei der durchschnittliche Durchmesser der Fasern des ersten Filterelements 0,8 bis 2,0 μm beträgt und der durchschnittliche Durchmesser der Fasern des ersten Filterelements mindestens das 1,2-fache des durchschnittlichen Durchmessers der Fasern des zweiten Filterelement beträgt, und das erste Filterelement stromaufwärts von dem zweiten Filterelement bezüglich der Richtung, in der das zum Entfernen von Leukozyten zu behandelnde Leukozyten enthaltende Blutprodukt fließen kann, angeordnet ist,

wobei das Filtersystem einen Einlass für ein Leukozyten enthaltendes Blutprodukt und einen Auslass für ein Filtrat aufweist und ein Volumen des Innenraums von 3 bis 35 ml pro Einheit Gesamtblut oder eines

Erythrozyten-Produkts oder pro 5 Einheiten eines Blutplättchen-Produkts hat und eine wirksame Filtrationsfläche von 3 bis 110 cm^2 hat.

[0032] Das erste Filterelement und das zweite Filterelement zur Verwendung in dem erfindungsgemäßen Filtersystem sind jeweils aus einer einzigen oder mehreren Schichten von Faserstoff gebildet, die aus einem Vliesstoff oder einem Webstoff bestehen, wobei die mehreren Schichten von Faserstoff jeweils einen durchschnittlichen Faserdurchmesser haben, der im wesentlichen identisch mit dem durchschnittlichen Faserdurchmesser aller der mehreren Schichten von Faserstoff ist, wie in dem vorstehend erwähnten Mikrofilterelement zur Verwendung bei der vorstehend genannten-Methode zum Entfernen von Leukozyten gemäß der vorliegenden Erfindung. Auch können das erste Filterelement und das zweite Filterelement eine Struktur annehmen, in der diese jeweils aus einem stromaufwärts liegenden Teil und einem stromabwärts liegenden Teil einer untrennbaren Einzelschicht aufgebaut sind.

[0033] Das in dem erfindungsgemäßen Filtersystem zu verwendende zweite Filterelement hat die gleiche Struktur wie das Mikrofilterelement zur Verwendung in dem Verfahren zum Entfernen von Leukozyten gemäß der vorliegenden Erfindung. Daher hat, wie vorstehend erwähnt, das zweite Filterelement einen durchschnittlichen Faserdurchmesser von 0,3 bis 1,6 μm , vorzugsweise von 0,5 bis 1,4 μm . Noch spezieller ist der durchschnittliche Faserdurchmesser des zweiten Filterelements für Gesamtblut oder ein Erythrozyten-Produkt vorzugsweise im Bereich von 0,7 bis 1,3 μm , stärker bevorzugt von 0,7 bis 1,0 μm . Andererseits liegt der durchschnittliche Faserdurchmesser eines zweiten Filterelements für ein Blutplättchen-Produkt vorzugsweise im Bereich von 0,5 bis 1,0 μm , stärker bevorzugt von 0,5 bis 0,8 μm .

[0034] Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von weniger als 0,3 μm sind nicht geeignet, weil es schwierig ist, aus diesen einen Vliesstoff stabil herzustellen und weil der viskose Widerstand des Blutes zu hoch wird, wenn das Blut mit einem aus solchen Fasern hergestellten Filter in Kontakt kommt. Andererseits sind Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von mehr als 1,6 μm nicht geeignet, weil ein unter Verwendung dieser Fasern hergestelltes Filter im Hinblick auf die Wirksamkeit zum Entfernen von Leukozyten nicht zufriedenstellend als Mikrofilterelement zur Verwendung in dem erfindungsgemäßen Verfahren ist und weil das gewünschte Volumen des Innenraums eines Filters nicht erhalten werden kann, wenn nicht die Packungsdichte auf einen Wert von mehr als 0,4 g/cm^3 erhöht wird.

[0035] Der durchschnittliche Faserdurchmesser eines Filterelements zur erfindungsgemäßen Verwendung bezieht sich auf einen Wert, der nach der fol-

genden Methode bestimmt wird. Ein Teil eines Filterelements wird als Probe entnommen und die resultierende Probe wird mit Hilfe eines Scanning-Elektronenmikroskops fotografiert. In der Probe wird der Teil des, wirksamen Filterbereiches des Filterelements in Quadrate von 0,5 cm x 0,5 cm unterteilt. Daraus werden wahllos sechs Quadrate entnommen. Bei der wahllosen Probeentnahme wird beispielsweise jedem der vorstehend erwähnten quadratischen Teile eine Bezeichnung gegeben und geeignete quadratische Teile werden beispielsweise nach einer Methode gewählt, bei der eine Tabelle mit beliebigen Ziffern verwendet wird. Für jede der zuerst als Proben verwendeten drei quadratischen Teile wird der zentrale Teil der stromaufwärts liegenden Oberfläche bei einer Vergrößerung von 2500 fotografiert. Andererseits wird bei jedem der verbliebenen drei quadratischen Teile der zentrale Teil der stromabwärts liegenden Oberfläche bei der gleichen Vergrößerung fotografiert. Beim Fotografieren werden mehrere Fotografien am zentralen Teil und dessen Nachbarschaft in jeder der als Proben verwendeten quadratischen Teile aufgenommen. Das Fotografieren wird fortgesetzt, bis die Zahl der in den Fotografien erscheinenden Fasern 10 überschreitet, mit der Maßgabe, dass diese Zahl auf ein Minimum begrenzt werden soll. Der Durchmesser jeder der in den Fotografien erscheinenden Fasern wird gemessen. Die hier verwendete Bezeichnung "Durchmesser" bedeutet die Breite einer Faser, betrachtet in der Richtung senkrecht zu der Faserachse. Der durchschnittliche Faserdurchmesser ist der Quotient aus der Summe von allen gemessenen Faserdurchmessern, geteilt durch die Zahl der Fasern, mit der Maßgabe, dass dann, wenn mehrere Fasern einander überlagern, so dass die Messung der Faserbreite wegen des Abdeckens anderer Fasern unmöglich wird, wenn mehrere Fasern durch Schmelzadhäsion oder dergleichen zu einer dicken Faser umgewandelt sind oder wenn Fasern mit merklich unterschiedlichen Durchmessern gemischt sind, die Messdaten weggelassen werden. Außerdem wird ein Filterelement, in dem die durchschnittlichen Faserdurchmesser der stromaufwärts liegenden Seite und der stromabwärts liegenden Seite eine deutliche Differenz aufweisen, nicht als einziges Filterelement betrachtet. Die Bezeichnung "deutliche Differenz der durchschnittlichen Faserdurchmesser", die hier verwendet wird, bedeutet, dass eine signifikante Differenz in statistischer Hinsicht zwischen den durchschnittlichen Faserdurchmessern existiert. In dem obigen Fall werden die stromaufwärts liegende Seite und die stromabwärts liegende Seite als verschiedene Filterelemente angesehen. Es wird eine Grenze zwischen der stromabwärts liegenden Seite und der stromaufwärts liegenden Seite bestimmt und danach werden die durchschnittlichen Faserdurchmesser für beide Teile gesondert gemessen.

[0036] Bei dem Verfahren zum Entfernen von Leukozyten und dem Filtersystem zum Entfernen von Leukozyten gemäß der vorliegenden Erfindung ist es

wesentlich, dass mindestens 60% aller in dem zu behandelnden Blutprodukt enthaltenen Leukozyten vor der Behandlung mit einem zweiten Filterelement entfernt werden. Vorzugsweise werden 60 bis 99%, stärker bevorzugt 80 bis 99%, aller Leukozyten entfernt. Wenn das Verhältnis der Leukozyten-Entfernung, das in einem ersten Filterelement erreicht wird, weniger als 60% beträgt, tritt der Nachteil auf, dass das Verstopfen eines zweiten Filterelements mit Leukozyten nicht zufriedenstellend verhindert wird. Das bedeutet, dass es erforderlich ist, dass das erste Filterelement befähigt ist, mindestens 60% aller in einem Erythrozyten-Konzentrat enthaltenen Leukozyten zu entfernen, wenn das Erythrozyten-Konzentrat durch das erste Filterelement filtriert wird, wobei das Erythrozyten-Konzentrat durch Zugabe von CPD-Lösung zu Gesamtblut in einer zur Koagulationsverhinderung wirksamen Menge und Entfernen von Plasma aus einer Einheit des die CPD-Lösung enthaltenden Gesamtbluts bis zu einem Hämatokrit-Wert des resultierenden Erythrozyten-Konzentrats von etwa 60% erhalten wird.

[0037] Für das erfindungsgemäße Filtersystem ist es erforderlich, dass der durchschnittliche Durchmesser der Fasern des ersten Filterelements mindestens das 1,2-fache des durchschnittlichen Durchmessers der Fasern des zweiten Filterelements ist. Es wird bevorzugt, dass der durchschnittliche Durchmesser der Fasern des ersten Filterelements 1,0 bis 2,0 µm beträgt. Spezieller beträgt der stärker bevorzugte durchschnittliche Faserdurchmesser 1,5 bis 1,8 µm in dem ersten Filterelement zur Verwendung bei der Behandlung von Gesamtblut oder eines Erythrozyten-Produkts und beträgt 1,0 bis 1,5 µm in dem ersten Filterelement zur Verwendung bei der Behandlung eines Blutplättchen-Produkts. Wenn das Verhältnis des durchschnittlichen Faserdurchmessers des ersten Filterelements zu dem durchschnittlichen Faserdurchmesser des zweiten Filterelements niedriger als 1,2 ist, muss eine Vorkehrung getroffen werden, um eine funktionelle Differenz zwischen dem ersten Filterelement und dem zweiten Filterelement nur durch eine Differenz der Packungsdichte zu verursachen. Dadurch wird die Variationsbreite des Aufbaus in nachteiliger Weise beschränkt.

[0038] In dem erfindungsgemäßen Filtersystem ist die durchschnittliche Porengröße des ersten Filterelements vorzugsweise 4 bis 25 µm, stärker bevorzugt 6 bis 20 µm. Die durchschnittliche Porengröße des zweiten Filterelements ist vorzugsweise 2 bis 18 µm, stärker bevorzugt 4 bis 12 µm. Die hier verwendete Bezeichnung "durchschnittliche Porengröße" bedeutet die durchschnittliche Porengröße der Mindesteinheit (1 Schicht) eines Filterelements, die noch nicht in einen Behälter eingeschlossen wurde. Diese durchschnittliche Porengröße bedeutet MFP (Mean Flow Pore Size – mittlere Fluss-Porengröße), gemessen mit Hilfe eines Coulter-Porometers II (Coulter Electronics and Limited, U.S.A.). Die durchschnittliche Porengröße ist ein Index, der offenbar mit dem Volumen

der Zwischenräume und der Art und dem Grad der Verwicklungen der Fasern, die ein Filterelement bilden, zusammenhängt. Wenn auch dafür keine zufriedenstellende theoretische Erklärung erhalten wurde und daher der Grund nicht aufgeklärt ist, besteht die Gefahr, dass eine geeigneter Ausgleich zwischen Druckverlust und der Wirksamkeit der Leukozytenentfernung verloren geht, wenn die durchschnittliche Porengröße außerhalb des oben erwähnten Bereiches liegt. Es wird daher bevorzugt, dass die durchschnittliche Porengröße in dem vorstehend erwähnten Bereich liegt.

[0039] Es ist erforderlich, dass das erste Filterelement und das zweite Filterelement so aufgebaut sind, dass sie ermöglichen, dass ein Blutprodukt zuerst durch das erste Filterelement fließt und danach durch das zweite Filterelement fließt. Im speziellen Fall können die obigen Filterelemente gesonderte Filterschichten sein, die unter Bildung eines Filtersystems miteinander laminiert sind. Gemäß einer anderen Form kann eine einzige untrennbare Schicht aus einem stromaufwärts liegenden Teil und einem stromabwärts liegenden Teil bestehen, die jeweils die Erfordernisse für ein erstes Filterelement und die Erfordernisse für ein zweites Filterelement erfüllen. Gemäß einer weiteren Form kann ein Filter mindestens drei Filterelemente mit unterschiedlichen durchschnittlichen Faserdurchmessern enthalten, die in der Reihenfolge von großem durchschnittlichen Faserdurchmesser bis zu kleinem durchschnittlichen Faserdurchmesser von der stromaufwärts liegenden Seite zu der stromabwärts liegenden Seite aufeinander gestapelt sind.

[0040] Wenn beliebige zwei der vorstehend erwähnten Filterelemente die erfindungsgemäß definierten Erfordernisse erfüllen, stellen sie ein erstes und ein zweites Filterelement zur Verwendung für die Zwecke der Erfindung dar.

[0041] Darüber hinaus kann in dem erfindungsgemäßen Filterelement mindestens ein konventionelles Vorfilter auf die stromaufwärts gelegene Seite des Hauptfilters, welches aus dem vorstehend erwähnten ersten und zweiten Filterelement besteht, auflaminiert sein. Auch ein drittes Filterelement, ein viertes Filterelement usw. können auf der stromabwärts liegenden Seite des zweiten Filterelements in der Reihenfolge angeordnet sein, dass der durchschnittliche Faserdurchmesser mit dem Anstieg der Nummer des Faserlements sich vermindert, unter der Bedingung, dass der durchschnittliche Faserdurchmesser im Bereich von 0,3 bis 1,6 μm liegt.

[0042] Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zum Entfernen von Leukozyten kann, wie vorstehend erwähnt, die Entfernung von mindestens 60% aller Leukozyten durch Verwendung einer Vorrichtung erfolgen, die unter einer Zentrifuge und einem konventionellen Filter zum Entfernen von Leukozyten ausgewählt ist, die in die Vorrichtung zur Bildung eines Systems eingebaut werden kann. Außerdem kann das Entfernen von mindestens 60% aller Leukozyten er-

reicht werden, indem in einen Behälter ein Filterelement eingebracht wird, das zum Entfernen von mindestens 60% aller Leukozyten befähigt ist und aus Fasern mit einem durchschnittlichen Faserdurchmesser, der größer als der in dem zweiten Filterelement ist, besteht.

[0043] Wie vorstehend beschrieben wurde, wird erfindungsgemäß eine Verfahrensweise zugänglich, die besonders vorteilhaft zum Aufbau eines miniaturisierten Filtersystems ist, welches hohe Wirksamkeit zum Entfernen von Leukozyten hat, speziell für ein miniaturisiertes Filtersystem, welches eine so ausgezeichnete Wirksamkeit zum Entfernen von Leukozyten wie 10^{-4} oder weniger, angegeben als Leukozyten-Restverhältnis, zeigt, durch das die Allosensibilisierung verhindert werden kann und das ein Volumen des Innenraums von 35 ml oder weniger pro Einheit von Gesamtblut oder eines Erythrozyten-Produkts oder ein Volumen des Innenraums von 20 ml oder weniger pro 5 Einheiten eines Blutplättchen-Produkts aufweist, um die Menge des mit dem Filter zu verwerfenden Blutprodukts bei einem niederen Wert, wie 10 bis 15% oder weniger, zu halten. Trotzdem kann das erfindungsgemäße Verfahren für konventionelle Filter zum Entfernen von Leukozyten angewendet werden, die ein Leukozyten-Restverhältnis von etwa 10^{-2} bis 10^{-3} zeigen. In diesem Fall kann ein Filtersystem, welches den gleichen Druckverlust zeigt, wie er dem konventionellen Wert entspricht, das jedoch eine kleinere Größe hat oder ein Filtersystem, das im wesentlichen das gleiche Volumen des Innenraums wie das konventionelle Filtersystem hat, jedoch einen niedrigeren Druck zeigt, zugänglich gemacht werden.

[0044] Erfindungsgemäß kann im Hinblick auf ein Hochleistungs-Filtersystem zum Entfernen von Leukozyten für Gesamtblut oder für ein Erythrozyten-Produkt, welches Leukozyten bis zu einem Wert eines Leukozyten-Restverhältnisses von 10^{-4} oder weniger entfernen kann, ein miniaturisiertes Hochleistungs-Filtersystem mit einem Volumen des Innenraums von 15 bis 35 ml pro Einheit Gesamtblut oder eines Erythrozyten-Produkts und mit einer wirksamen Filtrationsfläche von 20 bis 110 cm^2 , vorzugsweise mit einem Volumen des Innenraums von 20 bis 30 ml pro wie vorstehend definierter Einheit und einer wirksamen Filtrationsfläche von 25 bis 95 cm^2 realisiert werden.

[0045] Was andererseits das Filtersystem des konventionellen Typs betrifft, das Leukozyten bis zu einem Wert eines Leukozyten-Restverhältnisses von etwa 10^{-2} bis 10^{-3} entfernen kann, kann mit Hilfe der vorliegenden Erfindung ein miniaturisiertes Filtersystem realisiert werden, welches ein Volumen des Innenraums von 7 bis 18 ml und eine wirksame Filtrationsfläche von 10 bis 65 cm^2 hat, vorzugsweise, das ein Volumen des Innenraums von 7 bis 15 ml und eine wirksame Filtrationsfläche von 10 bis 55 cm^2 hat, stärker bevorzugt, das ein Volumen des Innenraums von 10 bis 15 ml und eine wirksame Filtrationsfläche von 20 bis 55 cm^2 aufweist, realisiert werden.

[0046] Im Hinblick auf ein Hochleistungs-Filterssystem zum Entfernen von Leukozyten aus einem Blutplättchen-Produkt, das Leukozyten bis zu einem Wert eines Leukozyten-Restverhältnisses von 10^{-4} oder weniger entfernen kann, kann mit Hilfe der vorliegenden Erfindung ein miniaturisiertes Hochleistungs-Filterssystem mit einem Volumen des Innenraums von 6 bis 20 ml pro 5 Einheiten eines Blutplättchenprodukts und mit einer wirksamen Filtrationsfläche von 3 bis 108 cm^2 , vorzugsweise mit einem Volumen des Innenraums von 6 bis 15 ml pro 5 Einheiten gemäß der vorstehenden Definition und einer wirksamen Filtrationsfläche von 3 bis 81 cm^2 , stärker bevorzugt mit einem Volumen des Innenraums von 6 bis 10 ml pro 5 Einheiten gemäß der vorherigen Definition und einer wirksamen Filtrationsfläche von 5 bis 54 cm^2 , realisiert werden. Andererseits kann erfindungsgemäß im Hinblick auf ein Filtersystem des konventionellen Typs, das Leukozyten bis zu einem Wert des Leukozyten-Restverhältnisses von etwa 10^{-2} bis 10^{-3} entfernen kann, ein miniaturisiertes Filtersystem mit einem Volumen des Innenraums von 3 bis 8 ml und einer wirksamen Filtrationsfläche von 3 bis 43 cm^2 , vorzugsweise mit einem Volumen des Innenraums von 3 bis 6 ml und einer wirksamen Filtrationsfläche von 5 bis 32 cm^2 , realisiert werden.

[0047] Wenn das Volumen des Innenraumes kleiner als jeder der vorstehend erwähnten unteren Grenzwerte ist, tritt ungünstigerweise leicht ein Anstieg des Druckverlustes ein und es besteht die Neigung, dass die Filtrationszeit trotz der erfindungsgemäßen Effekte verlängert wird. Wenn andererseits das Volumen des Innenraumes größer als jeder der vorstehend erwähnten oberen Grenzwerte wird, wird die Menge des mit dem Filter verworfenen Blutprodukts in ungünstiger Weise erhöht. Wenn die wirksame Filtrationsfläche kleiner als jeder der vorstehend erwähnten unteren Grenzwerte ist, tritt nicht nur verstärktes Verstopfen des zweiten Filterelements mit Leukozyten bis zu einem Ausmaß ein, welches nicht mehr unberücksichtigt bleiben kann, sondern der viskose Widerstand des Blutes wird auch mit einem Anstieg der linearen Geschwindigkeit während der Blutbehandlung erhöht. Wenn andererseits die wirksame Filtrationsfläche größer als jeder der vorstehend erwähnten oberen Grenzwerte ist, muss die Dicke eines Filters außerordentlich vermindert werden, um das Volumen des Innenraums innerhalb des gewünschten Bereiches zu halten und unter dieser Beschränkung wird die Packungsdichte in ungünstiger Weise außerordentlich hoch, wenn das Filterelement mit einer Menge gepackt ist, die zum Erreichen der gewünschten Wirksamkeit der Leukozyten-Entfernung notwendig ist, wodurch Produktionsschwierigkeiten auftreten.

[0048] Die Packungsdichte des ersten Filterelements und des zweiten Filterelements ist vorzugsweise im Bereich von $0,1$ bis $0,4\text{ g/cm}^3$, stärker bevorzugt von $0,15$ bis $0,38\text{ g/cm}^3$. Speziell im Fall eines zweiten Filterelements beträgt der noch stärker bevorzugte Bereich $0,20$ bis $0,38\text{ g/cm}^3$ und der am

stärksten bevorzugte Bereich liegt bei $0,25$ bis $0,38\text{ g/cm}^3$. Wenn die Packungsdichte niedriger als $0,1\text{ g/cm}^3$ ist, wird in ungünstiger Weise die Anzahl der Überkreuzungspunkte zwischen den Fasern, welche Stellen für die Adsorption von Leukozyten darstellen, niedrig und die Handhabungseigenschaften und die Stabilität der Leistung sind nicht zufrieden stellend. Andererseits liegt der Grund dafür, dass mehr als $0,4\text{ g/cm}^3$ ungünstig ist, in den vorstehend erwähnten Schwierigkeiten bei der Herstellung.

[0049] Für das zweite Filterelement ist der nachstehend definierte Wert A vorzugsweise im Bereich von $0,1$ bis $0,5$, stärker bevorzugt von $0,15$ bis $0,4$ und am meisten bevorzugt von $0,22$ bis $0,35$.

[0050] $A\text{-Wert} = \text{Packungsdichte (g/cm}^3\text{) / durchschnittlicher Faserdurchmesser (}\mu\text{m)}$

[0051] Wenn der A-Wert kleiner als $0,1$ ist, besteht die Neigung, dass in ungünstiger Weise die Wirksamkeit des Entfernung von Leukozyten schlecht ist. Wenn andererseits der A-Wert größer als $0,4$ ist, tritt leicht der ungünstige Fall ein, dass der viskose Widerstand des Blutes hoch ist.

[0052] Erfindungsgemäß deutet eine Einheit des Gesamtblutes 400 bis 500 ml (die Menge an Blut, die durch eine Einheit Gesamtblut definiert ist, variiert in Abhängigkeit von dem Land, und beträgt zum Beispiel 400 ml in Japan, 500 ml in Deutschland und 450 ml in den USA und in Frankreich) des gewonnenen Blutes, zu dem ein Antikoagulationsmittel, wie eine CPD-Lösung, CPDA-Lösung bzw. ACD-Lösung zugesetzt wurde. Eine Einheit eines Erythrozyten-Produkts bezieht sich auf ein Erythrozyten-Konzentrat, das durch Entfernen eines Teils des Plasmas oder eines an Blutplättchen angereicherten Plasmas aus einer Einheit des Gesamtblutes hergestellt wurde, oder auf ein Erythrozyten-Konzentrat, dem ein Konservierungsmittel für Erythrozyten, wie Adsol, Neutricel, SALM bzw. MAP, zugesetzt wurde. Fünf (5) Einheiten eines Blutplättchen-Produkts bedeuten ein Apheres-Produkt von Blutplättchen, welche Blutplättchen in einer Menge des 5-fachen einer Einheit eines Blutplättchen-Konzentrats enthält, das aus einer Einheit Gesamtblut hergestellt wurde, oder eine der vorstehend angegebenen Menge äquivalente Menge.

[0053] Jedes des ersten und des zweiten Filterelements zur Verwendung in dem erfindungsgemäßen Filtersystem kann vorher mit Hilfe einer konventionellen Methode bearbeitet werden, um eine vorbestimmte Dicke und eine vorbestimmte Dichte zu erzielen, bevor es in einen Behälter eingeschlossen wird, oder das erste und das zweite Filterelement können durch vorhergehendes Bearbeiten zu einer Anordnung der einzelnen Elemente vereinigt werden. Zu repräsentativen Beispielen für Formen von Filterelementen, die erfindungsgemäß verwendet werden, gehören Vliesstoffe, wie schmelzgeblasene Vliesstoffe, Flash-Vliese, Spunbounded Vliese, Spun-laced Vliese, naßgelegte Vliese, trocken abgelegte Vliese, vernadelte Vliese, Papier, Webstoffe und Wirkstoffe. Repräsentative Beispiele für Faser-

materialen umfassen Synthesefasern, wie solche aus einem Polyamid, einem aromatischen Polyamid, einem Polyester, Polyacrylnitril, Polytrifluorchlorethylen, Polymethylmethacrylat, Polystyrol, Polyethylen und Polypropylen, und regenerierte Fasern, wie solche aus Cellulose und Celluloseacetat. Zum Verbessern der Wirksamkeit des Entfernens von Leukozyten und gewünschtenfalls, um die Wirksamkeit zum Entfernen von Blutplättchen eines Filterelements zu verbessern, kann erfindungsgemäß eine konventionelle Oberflächenmodifizierung durchgeführt werden (vgl. The Role of Leukocyte Depletion in Blood Transfusion Practice, Proceedings of the International Workshop, London, July 9, 1988, B. Brozovic, Seite 38, Blackwell Scientific Publications, Oxford, London).

[0054] Um außerdem zu ermöglichen, dass die Leukozyten an einem Filterelement wirksam adsorbiert werden, während die meisten Blutplättchen dieses passieren können, kann eine konventionelle Modifizierung der Oberfläche durchgeführt werden (vgl. EP-B-O 267 286).

Beste Ausführungsform der Erfindung

[0055] Nachstehend wird die vorliegende Erfindung ausführlicher unter Bezugnahme auf die folgenden Beispiele beschrieben. Erfindungsgemäß bedeutet die Bezeichnung "Packungsdichte" eines Filterelements den Quotienten des Gewichts eines Filterelements, das zur Anwendung konditioniert wurde, dividiert durch das Produkt der wirksamen Filtrationsfläche, multipliziert mit der Dicke des Filterelements für einen vorbestimmten Teil der wirksamen Filtrationsfläche. Die hier verwendete Bezeichnung "Volumen des Innenraums" eines Filterelements bedeutet einen Wert, der bestimmt wird, indem zuerst eine Flüssigkeit, wie Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder eine wässrige Lösung eines Alkohols, durch die Eintrittsöffnung in ein Filter eingeleitet wird, um Luft aus dem Inneren des Filters auszutreiben, danach die Eintrittsöffnung und die Austrittsöffnung des Filters verschlossen werden und schließlich der Gewichtsanstieg des Filters bestimmt wird, wonach dieser Gewichtsanstieg durch die Dichte der eingeleiteten Flüssigkeit dividiert wird.

Beispiel 1

[0056] Als Vorfilter wurden zwei Arten von spinngelbondeten Vliesstoffen, die jeweils aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 32 µm bzw. aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 13 µm bestanden, in einen Behälter mit einer wirksamen Filtrationsfläche von 67 mm x 67 mm gepackt, so dass die durchschnittliche Packungsdichte 0,28 g/cm³ und die Gesamtdicke 1,1 mm betrugen. Dann wurde als erstes Filterelement eines Hauptfilters ein schmelzgeblasener Vliesstoff aus Polyester, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durch-

messer von 1,80 µm bestand, und wobei der Vliesstoff eine durchschnittliche Porengröße von 10,2 µm hatte, in den vorstehend erwähnten Behälter an einer Stelle stromabwärts von dem Vorfilter gepackt, so dass die Packungsdichte und Dicke des ersten Filterelements 0,26 g/cm³ bzw. 3,0 mm betrug. Weiterhin wurde als zweites Filterelement ein schmelzgeblasener Vliesstoff aus Polyester, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 1,23 µm bestand und der eine durchschnittliche Porengröße von 9,5 µm hatte, stromabwärts von dem ersten Filterelement gepackt, so dass die Packungsdichte und die Dicke des zweiten Filterelements 0,32 g/cm³ bzw. 2,0 mm betrugen. Somit wurde ein Filter zum Entfernen von Leukozyten hergestellt (der A-Wert des zweiten Filterelements betrug 0,26). Das so erhaltene Filter hatte ein Volumen des Innenraums von 32,4 ml und eine wirksame Filtrationsfläche von.

$$(6,7 \text{ cm})^2 = 44,9 \text{ cm}^2$$

[0057] 513 ml Blut, das durch Zugabe von 63 ml einer CPD-Lösung zu 450 ml Gesamtblut erhalten wurde, wurden innerhalb von 8 Stunden nach der Gewinnung des Gesamtblutes zentrifugiert, wobei 243 ml eines an Blutplättchen angereicherten Plasmas aus dem Gesamtblut abgetrennt wurden und somit ein Erythrozyten-Produkt erhalten wurde. Das Erythrozyten-Produkt wurde 3 Tage bei 4°C aufbewahrt und eine physiologische Kochsalzlösung wurde zugesetzt, so dass das Volumen 360 ml betrug (Hämatokrit-Wert: 63%). Das Erythrozyten-Produkt wurde bei Raumtemperatur (26°C) stehen gelassen, bis die Temperatur des Produkts 25°C erreichte. Dann wurde das Erythrozyten-Produkt durch das vorstehend angegebene Filter filtriert. Der Vorgang zur Vorbereitung vor der Filtration wurde durchgeführt, indem das Filter durch einen Blutkreislauf mit einem Blutbeutel, der das Erythrozyten-Produkt enthielt, verbunden wurde und Druck auf den Blutbeutel ausgeübt wurde, wodurch das Filter zwangsweise mit dem Blut gefüllt wurde. Nach dem Füllen des Filters mit dem Blut wurde das Blut mit Hilfe einer PERISTA-Pumpe (hergestellt und vertrieben von ATTO Co., Japan) kontinuierlich in einer konstanten Rate von 15 ml/min fließen gelassen, während der Druckverlust im Verlauf der Filtration mit Hilfe eines digitalen Druck-Messgeräts gemessen wurde. Zu dem Zeitpunkt, als kein Blut mehr in dem Blutbeutel war, wurde die Filtration beendet und der Gewinnungsbeutel, der mit der stromabwärts liegenden Seite des Filters über eine Blutleitung verbunden war, wurde von dem Filter abgetrennt, indem die Blutleitung zwischen diesen an einer Stelle 30 bis 40 cm stromabwärts von dem Blutauslass des Filters abgeschnitten wurde. Auf diese Weise wurde als gewonnene Flüssigkeit das in dem Gewinnungsbeutel und der Blut-Leitung vorhandene Erythrozyten-Produkt gewonnen. Das Erythrozy-

ten-Produkt vor der Filtration (nachstehend auch als "Vorfiltrations-Flüssigkeit" bezeichnet) und die gewonnene Flüssigkeit wurden im Hinblick auf das Volumen, den Hämatokrit-Wert und die Zahl der Leukozyten untersucht, wobei die Erythrozyten-Gewinnung und das Restverhältnis der Leukozyten bestimmt wurden.

[0058] Erythrozyten-Gewinnung = [Volumen der gewonnenen Flüssigkeit x Hämatokrit (gewonnene Flüssigkeit)]/[Volumen der Vorfiltrations-Flüssigkeit x Hämatokrit (Vorfiltrations-Flüssigkeit)].

[0059] Leukozyten-Restverhältnis = [Zahl der Leukozyten (gewonnene Flüssigkeit)]/[Volumen der Vorfiltrations-Flüssigkeit x Leukozyten-Konzentration (Vorfiltrations-Flüssigkeit)].

[0060] Im Hinblick auf die Volumina der Vorfiltrations-Flüssigkeit und der gewonnenen Flüssigkeit wurden Werte, die durch Dividieren des Gewichts dieser Flüssigkeiten durch 1,075 (einem repräsentativen Wert der Dichte für ein Erythrozyten-Produkt) erhalten wurden, als die jeweiligen Volumina angenommen. Außerdem wurde die Messung der Leukozyten-Konzentration der Vorfiltrations-Flüssigkeit mit Hilfe folgender Methode durchgeführt.

[0061] Die Messung der Leukozyten-Konzentration der Vorfiltrations-Flüssigkeit: Die auf das 10-fache mit Türk's-Reagens verdünnte Vorfiltrations-Flüssigkeit wurde in ein Hämozytometer des Burker-Türk-Typs (hergestellt und vertrieben von Erma, Japan) eingelegt und die in vier Hauptabschnitten vorhandenen Leukozyten wurden mit Hilfe eines optischen Mikroskops gezählt. Die erhaltene Zahl wurde als n_{pre} angenommen.

[0062] Leukozyten-Konzentration = $n_{pre} \times (1/4) \times 10^5/\text{ml}$.

[0063] Die Messung der Zahl der in der gewonnenen Flüssigkeit vorhandenen Leukozyten erfolgte durch die nachstehend beschriebene, äußerst empfindliche Methode.

[0064] Eine EBSS-Lösung (nachstehend als "FICOLL-Lösung" bezeichnet), die 5% FICOLL 400 DL enthielt (hergestellt und vertrieben von Sigma Chemical Co., St. Louis, U.S.A.), wurde in einen Beutel, der die gewonnene Flüssigkeit enthielt, eingeführt, während zum Erleichtern des Mischens geschüttelt wurde, wobei die EBSS-Lösung das gleiche Volumen wie das Volumen der gewonnenen Flüssigkeit bzw. Gewinnungsflüssigkeit hatte. Dann wurde der Gewinnungsbeutel auf einem Ständer für die Plasmaabtrennung befestigt und 40 Minuten ruhig stehen gelassen. Nach dieser Zeit wurde der Überstand sorgfältig gewonnen, ohne dass eine ausgefällte Schicht von Erythrozyten gestört wurde. Dann wurde in der gleichen Volumenmenge wie vorstehend erneut FICOLL in den Gewinnungsbeutel eingeführt und die vorstehend beschriebene Verfahrensweise wurde wiederholt. Der durch den somit zweimal durchgeführten Gewinnungsvorgang gewonnene Überstand wurde in vier Zentrifugenrohre verteilt, die jeweils Corning 25350-250 (hergestellt und vertrieben von

Corning Laboratory Science Company, New York, U.S.A.) waren, und bei 840 x g 15 Minuten lang zentrifugiert. Danach wurde der Überstand mit Hilfe einer Pipette so sorgfältig entfernt, dass der Niederschlag nicht abgezogen wurde. 200 ml einer Hämolyse-Lösung (eine 1,145%-igen Ammoniumoxalat-Lösung in physiologischer Kochsalzlösung) wurde in jedes Rohr eingefüllt und die Rohre wurden zur Erleichterung des Mischens geschüttelt, wonach sofort während 10 Minuten bei 468 x g zentrifugiert wurde. Danach wurde der Überstand mit Hilfe einer Pipette abgezogen, wobei in gleicher Weise wie vorstehend beschrieben Sorgfalt angewendet wurde.

[0065] Die Niederschläge in den vier Rohren wurden in einem 15 ml-Zentrifugenrohr gesammelt und eine Hämolyse-Lösung wurde dazugegeben, so dass das Gesamtvolumen 15 ml wurde. Das Rohr wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur ruhig stehen gelassen und dann 10 Minuten bei 468 x g zentrifugiert. Ein Teil des Überstandes wurde sorgfältig entfernt und verworfen, so dass das Volumen des Inhalts einschließlich des Niederschlags 0,5 ml betrug. Die Flüssigkeit in dem Rohr, welche den Niederschlag enthielt, wurde gerührt, um eine Einzelzell-Suspension zu erhalten., und 50 µl einer fluoreszierenden Färbelösung [69,9 mg/l Acridinorange (hergestellt und vertrieben von Nacalai Tesque Inc., Japan)] wurden zugesetzt, wonach gerührt wurde. Die resultierende Flüssigkeit wurde in sechs Messgeräte für die Messung von Hämozyten (Hämozytometer) des verbesserten Neubauer-Typs eingefüllt (hergestellt und vertrieben von Reichert Co., Buffalo, U.S.A.) und die in 108 Hauptabschnitten vorhandenen Leukozyten wurden durch ein Epi-Fluoreszenzmikroskop (hergestellt und vertrieben von Nikon Corp., Japan) gezählt.

[0066] Aus der resultierenden Zahl (n_{post}) der Leukozyten wurde die Zahl der Leukozyten (gewonnene Flüssigkeit) errechnet.

[0067] Zahl der Leukozyten (gewonnene Flüssigkeit)

$$n_{post} \times (1/108) \times 10^4 \times 0,55 \times (1/0,55)$$

[0068] Der unterstrichene Teil in der Formel stellt die Leukozytenkonzentration (Zellen/ml) in der Flüssigkeit dar (nachstehend als "Konzentrat" bezeichnet), die durch Konzentrieren der gewonnenen Flüssigkeit unter Verwendung einer FICOLL-Lösung bis zu einem Gesamtvolumen von 0,55 ml erhalten wurde. Die Leukozyten-Konzentration wird mit dem Volumen des Konzentrats (0,55 ml) multipliziert, wobei die Zahl der Leukozyten erhalten wird. Der Grund, warum die so erhaltene Zahl der Leukozyten weiter durch 0,55 dividiert wird, ist der, dass die Gewinnung der Leukozyten, die mit Hilfe einer FICOLL-Lösung erreicht wird, 55% beträgt.

[0069] Als Ergebnis der vorstehenden Berechnungen wurde gefunden, dass das Leukozyten-Restver-

hältnis 10^{-45} war, der Druckverlust bei Beendigung der Filtration 75 mmHg betrug und die Gewinnung der Erythrozyten 90,2% war.

[0070] Das Leukozyten-Entfernungsverhältnis des ersten Filterelements betrug 97,6%. Da die Leukozyten-Konzentration nach der Filtration durch das erste Filterelement relativ hoch war, erfolgte die Messung der Leukozyten-Konzentration vor und nach der Filtration durch das erste Filterelement mit Hilfe der Methode, die vorstehend unter "Messung der Leukozyten-Konzentration der Vorfiltrations-Flüssigkeit" beschrieben ist.

Vergleichsbeispiel 1

[0071] Ein Versuch wurde im wesentlichen unter den gleichen Bedingungen wie in Beispiel 1 durchgeführt, mit der Ausnahme, dass als Hauptfilter nur ein schmelzgeblasener Vliesstoff aus Polyester, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von $1,80\text{ }\mu\text{m}$ bestand, in den Behälter gepackt wurde, so dass die Packungsdichte und die Dicke $0,40\text{ g/cm}^3$ bzw. $5,0\text{ mm}$ betragen. Das so erhaltene Filter hatte ein Volumen des Innenraums von $30,0\text{ ml}$. Als Ergebnis des Versuches betrug das Leukozyten-Restverhältnis $10^{-3,8}$, der Druckverlust zur Zeit der Beendigung der Filtration war 77 mmHg und die Gewinnung von Erythrozyten betrug $90,3\%$.

Vergleichsbeispiel 2

[0072] Ein Versuch wurde im wesentlichen unter den gleichen Bedingungen wie in Beispiel 1 durchgeführt, mit der Ausnahme, dass als Hauptfilter nur ein schmelzgeblasener Vliesstoff aus Polyester, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von $1,23\text{ }\mu\text{m}$ bestand, in den Behälter gepackt wurde, so dass die Packungsdichte und die Dicke $0,23\text{ g/cm}^3$ bzw. $5,0\text{ mm}$ betragen. Das so erhaltene Filter hatte ein Volumen des Innenraums von $32,2\text{ ml}$. Die Ergebnisse des Versuches zeigten, dass das Leukozyten-Restverhältnis 10^{-44} war, der Druckverlust zur Zeit der Beendigung der Filtration 147 mmHg betrug und die Erythrozyten-Gewinnung $90,1\%$ war.

Beispiel 2

[0073] Als Vorfilter wurden zwei Arten von spinngelbondeten Vliesstoffen, die jeweils aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von $32\text{ }\mu\text{m}$ und aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von $13\text{ }\mu\text{m}$ bestanden, in einen Behälter mit einer wirksamen Filtrationsfläche von $67\text{ mm} \times 67\text{ mm}$ gepackt, so dass die durchschnittliche Packungsdichte $0,30\text{ g/cm}^3$ und die Gesamtdicke $1,1\text{ mm}$ waren. Dann wurde als erstes Filterelement eines Hauptfilters ein schmelzgeblasener Vliesstoff aus Polyester, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von $1,75\text{ }\mu\text{m}$ bestand und eine durchschnittliche Porengröße von $13,7\text{ }\mu\text{m}$ hatte, an einer Stelle

stromabwärts von dem Vorfilter in den genannten Behälter gepackt, so dass die Packungsdichte und die Dicke des ersten Filterelements $0,17\text{ g/cm}^3$ bzw. $0,8\text{ mm}$ betragen. Außerdem wurde als zweites Filterelement ein schmelzgeblasener Vliesstoff aus Polyester aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von $1,23\text{ }\mu\text{m}$, der eine durchschnittliche Porengröße von $10,4\text{ }\mu\text{m}$ hatte, stromabwärts von dem ersten Filterelement gepackt, so dass die Packungsdichte und die Dicke des zweiten Filterelements $0,27\text{ g/cm}^3$ bzw. $4,2\text{ mm}$ betragen. Somit wurde ein Filter zum Entfernen von Leukozyten hergestellt (der A-Wert des zweiten Filters betrug $0,22$). Das so erhaltene Filter hatte ein Volumen des Innenraums von $32,3\text{ ml}$ und eine wirksame Filtrationsfläche von $(6,7\text{ cm})^2 = 44,9\text{ cm}^2$. 456 ml Blut, das durch Zugabe von 56 ml einer CPD-Lösung zu 400 ml Gesamtblut erhalten worden war, wurde innerhalb von 8 Stunden nach der Gewinnung des Gesamtblutes der Zentrifugation unterworfen, wobei 200 ml eines an Blutplättchen angereicherten Plasmas aus dem Gesamtblut abgetrennt wurden, wodurch ein Erythrozyten-Konzentrat erhalten wurde. Das Erythrozyten-Konzentrat wurde 3 Tage bei 4°C aufbewahrt (Hämatokrit-Wert: 67%). Dann wurde das Erythrozyten-Konzentrat bei Raumtemperatur (26°C) stehen gelassen, bis die Temperatur des Konzentrats 25°C erreichte. Danach wurde das Erythrozyten-Konzentrat mit Hilfe des vorstehend angegebenen Filters filtriert. Das vorbereitende Verfahren vor der Filtration wurde durchgeführt, indem das Filter über eine Blutleitung mit einem Blutbeutel verbunden wurde, der das Erythrozyten-Konzentrat enthielt, und Druck auf den Blutbeutel ausgeübt wurde, wodurch das Filter zwangsweise mit dem Blut gefüllt wurde. Nach dem Füllen des Filters mit dem Blut erfolgte die Filtration mit einem Vorlauf (head) von $1,5\text{ m}$. Zu der Zeit, zu der kein Blut mehr in dem Blutbeutel vorhanden war, wurde die Filtration beendet und der Gewinnungsbeutel, der mit der stromabwärts liegenden Seite des Filters über eine Blutleitung verbunden war, wurde von dem Filter abgetrennt, indem die Blutleitung an einer Stelle von 30 bis 40 cm stromabwärts von dem Blut-Auslass des Filters abgeschnitten wurde. Dabei wurde als Gewinnungsflüssigkeit das Erythrozyten-Produkt gewonnen, das in dem Gewinnungsbeutel und in der Blutleitung vorhanden war.

[0074] Die Gewinnungsausbeute der Erythrozyten und das Leukozyten-Restverhältnis wurden im wesentlichen in gleicher Weise wie in Beispiel 1 bestimmt.

[0075] Als Ergebnis betrug das Leukozyten-Restverhältnis 10^{-47} , die Filtrationsdauer war 31 Minuten und die Gewinnungsausbeute an Erythrozyten war $91,0\%$.

[0076] Das Leukozyten-Entfernungsverhältnis des ersten Filterelements des Hauptfilters betrug $62,0\%$.

Beispiel 3

[0077] Als Vorfilter wurden zwei Arten von spinngbondeten Vliesen, die jeweils aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 32 μm bzw. von Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 13 μm bestanden, in einen Behälter mit einer wirksamen Filtrationsfläche von 90 mm x 90 mm gepackt, so dass die durchschnittliche Packungsdichte 0,4 g/cm³ und die Gesamtdicke 0,7 mm betrugen. Außerdem wurden zwei Arten von Stoffen, das heißt Paneron PF 860 (hergestellt und vertrieben von Dainic Co., Japan, durchschnittlicher Faserdurchmesser: 12 μm) und ein durch Spinnen vernetzter Vliesstoff, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 4,1 μm bestand, als weiteres Vorfilter in den gleichen Behälter gepackt, so dass die durchschnittliche Packungsdichte 0,30 g/cm³ und die Gesamtdicke 0,5 mm betrug. Als erstes Filterelement eines Hauptfilters wurde dann ein schmelzgeblasener Vliesstoff aus Polyester, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 1,75 μm bestand und der eine durchschnittliche Porengröße von 14,0 μm hatte, an einer Stelle stromabwärts von dem Vorfilter in den oben genannten Behälter gepackt, so dass die Packungsdichte und Dicke des ersten Filterelements 0,38 g/cm³ bzw. 0,7 mm betrugen. Außerdem wurde als zweites Filterelement ein schmelzgeblasener Vliesstoff aus Polyester, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 1,23 μm bestand und der eine durchschnittliche Porengröße von 10,5 μm hatte, stromabwärts von dem ersten Filterelement gepackt, so dass die Packungsdichte und die Dicke des zweiten Filterelements 0,38 g/cm³ bzw. 2,5 mm betrugen. Somit wurde ein Filter zum Entfernen von Leukozyten hergestellt (der A-Wert des zweiten Filter war 0,31). Das so erhaltene Filter hatte ein Volumen des Innenraums von 52,0 ml und eine wirksame Filtrationsfläche von $(9,0 \text{ cm})^2 = 81,0 \text{ cm}^2$.

[0078] 456 ml Blut, das durch Zugabe von 56 ml CPD-Lösung zu 400 ml Gesamtblut hergestellt worden war, wurde innerhalb von 8 Stunden nach der Gewinnung des Gesamtblutes der Zentrifugation unterworfen, wobei 200 ml eines an Blutplättchen angereicherten Plasmas von dem Gesamtblut abgetrennt wurden und somit ein Erythrozyten-Konzentrat erhalten wurde. Das Erythrozyten-Konzentrat wurde 14 Tage bei 4°C aufbewahrt (Hämatokrit-Wert: 67%). Das Erythrozyten-Konzentrat wurde bei Raumtemperatur (26°C) stehen gelassen, bis die Temperatur des Konzentrats 25°C erreichte. Nachdem 2 Einheiten des Erythrozyten-Konzentrats in einem 200 ml-Blutbeutel gesammelt worden waren, wurde das Erythrozyten-Konzentrat mit Hilfe des vorstehend genannten Filters filtriert. Der Versuch wurde im wesentlichen in gleicher Weise wie in Beispiel 2 durchgeführt, mit der Ausnahme, dass die Filtration mit einem Vorlauf von 1,2 m durchgeführt wurde.

[0079] Die Ergebnisse zeigten, dass das Leukozyten-Restverhältnis $10^{-4,2}$ war, die Filtrationsdauer 54

Minuten betrug und die Gewinnungsausbeute an Erythrozyten 89,4% war.

[0080] Das Leukozyten-Entfernungsverhältnis des ersten Filterelements des Hauptfilters betrug 81,8%.

Beispiel 4

[0081] Als Vorfilter wurden zwei Arten von spinngbondeten Vliesstoffen, die jeweils aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 32 μm bzw. aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 13 μm bestanden, in einen Behälter mit einer wirksamen Filtrationsfläche von 67 mm x 67 mm gepackt, so dass die durchschnittliche Packungsdichte 0,47 g/cm³ war und die Gesamtdicke 0,6 mm betrug. Als weiteres Vorfilter wurden zwei Arten von Stoffen, das heißt Paneron PF 860 (hergestellt und vertrieben von Dainic Co., Japan, durchschnittlicher Faserdurchmesser: 12 μm) und ein durch Spinnen vernetzter Vliesstoff, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 4,1 μm bestand, so in den Behälter gepackt, dass die durchschnittliche Packungsdichte 0,375 g/cm³ und die Gesamtdicke 0,4 mm betrugen. Als erstes Filterelement des Hauptfilters wurde dann ein schmelzgeblasener Vliesstoff aus Polyester, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 1,68 μm bestand und der eine durchschnittliche Porengröße von 13,3 μm hatte, an einer Stelle stromabwärts von dem Vorfilter in den vorstehend erwähnten Behälter gepackt; so dass die Packungsdichte und die Dicke des ersten Filterelements 0,33 g/cm³ bzw. 1,2 mm betrugen. Ferner wurde als zweites Filterelement ein schmelzgeblasener Vliesstoff aus Polyester, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 0,89 μm bestand und der eine durchschnittliche Porengröße von 8,1 μm hatte; stromabwärts von dem ersten Filterelement gepackt, so dass die Packungsdichte und die Dicke des zweiten Filterelements 0,30 g/cm³ bzw. 2,3 mm betrugen. Somit wurde ein Filter zum Entfernen von Leukozyten hergestellt. Das so erhaltene Filter hatte ein Volumen des Innenraums von 24,3 ml und eine wirksame Filtrationsfläche von $(6,7 \text{ cm})^2 = 44,9 \text{ cm}^2$.

[0082] 456 ml Blut, das durch Zugabe von 56 ml CPD zu 400 ml Gesamtblut erhalten worden war, wurde innerhalb von 8 Stunden nach der Gewinnung des Gesamtblutes der Zentrifugation unterworfen, wobei 200 ml eines an Blutplättchen angereicherten Plasmas aus dem Gesamtblut abgetrennt wurden und somit ein Erythrozyten-Konzentrat erhalten wurde. Das Erythrozyten-Konzentrat (Hämatokrit-Wert: 68%) wurde 12 Tage lang bei 4°C aufbewahrt. Dann wurde das Erythrozyten-Konzentrat bei Raumtemperatur (26°C) stehen gelassen, bis die Temperatur des Konzentrats 25°C erreichte. Dann wurde das Erythrozyten-Konzentrat mit Hilfe des vorstehend angegebenen Filters filtriert. Der Versuch wurde im wesentlichen in gleicher Weise wie in Beispiel 2 durchgeführt, mit der Ausnahme, dass die Filtration mit einem Vor-

lauf von 1,2 m durchgeführt wurde.

[0083] Die Ergebnisse zeigten, dass das Leukozyten-Restverhältnis $10^{-4.3}$ war, die Filtrationsdauer 48 Minuten betrug und die Erythrozyten-Gewinnung 90,0% war.

[0084] Die Entfernrungsrate der Leukozyten des ersten Filterelements des Hauptfilters betrug 85,2%.

Beispiel 5

[0085] Als Vorfilter wurden zwei Arten von spinngbondeten Vliesstoffen, die jeweils aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 32 μm bzw. aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 13 μm bestanden, in einen Behälter mit einer wirksamen Filtrationsfläche von 47 mm $\times$ 47 mm gepackt, so dass die durchschnittliche Packungsdichte 0,24 g/cm³ und die Gesamtdicke 2,2 mm betrugen. Dann wurde als erstes Filterelement eines Hauptfilters ein schmelzgeblasener Vliesstoff aus Polyester, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 1,80 μm bestand und der eine durchschnittliche Porengröße von 12,8 μm hatte, an einer Stelle stromabwärts von dem Vorfilter in den oben erwähnten Behälter gepackt, so dass die Packungsdichte und die Dicke des ersten Filterelements 0,20 g/cm³ bzw. 2,0 mm betrugen. Ferner wurde als zweites Filterelement ein schmelzgeblasener Vliesstoff aus Polyester, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 1,23 μm bestand und der eine durchschnittliche Porengröße von 10,2 μm hatte, stromabwärts von dem ersten Filterelement gepackt, so dass die Packungsdichte und die Dicke des zweiten Filterelements 0,20 g/cm³ bzw. 2,0 mm betrugen. Somit wurde ein Filter zum Entfernen von Leukozyten erhalten (der A-Wert des zweiten Filters betrug 0,16). Das so erhaltene Filter hatte ein Volumen des Innenraums von 15,8 ml und eine wirksame Filtrationsfläche von $(4,7 \text{ cm})^2 = 22,1 \text{ cm}^2$.

[0086] 513 ml Blut, das durch Zugabe von 63 ml CPD zu 450 ml Gesamtblut erhalten worden war, wurde innerhalb von 8 Stunden nach der Gewinnung des Gesamtblutes zentrifugiert, wobei 243 ml eines an Blutplättchen angereicherten Plasmas aus dem Gesamtblut abgetrennt wurden und somit ein Erythrozyten-Produkt erhalten wurde. Das Erythrozyten-Produkt wurde 10 Tage bei -4°C aufbewahrt und eine physiologische Kochsalzlösung wurde zugegeben, so dass das Volumen 360 ml betrug (Hämatokrit- West: 63%). Das Erythrozyten-Produkt wurde bei Raumtemperatur (26°C) stehen gelassen, bis die Temperatur des Produkts 25°C erreichte. Dann wurde das Erythrozyten-Produkt mit Hilfe des vorstehend genannten Filters filtriert. Der Versuch wurde im wesentlichen in gleicher Weise wie in Beispiel 2 durchgeführt, mit der Ausnahme, dass die Ausnahme der in der gewonnenen Flüssigkeit enthaltenen Leukozyten mit Hilfe der nachstehenden Methode bestimmt wurde.

[0087] Leukozyten-Konzentration: 200 μl einer Hä-

molyse-Lösung und 30 μl einer fluoreszierenden Färbelösung wurden zu 100 μl der gewonnenen Flüssigkeit gegeben, wonach gerührt wurde. Die resultierende Flüssigkeit wurde in eines von drei Hämozytometern des verbesserten Neubauer-Typs gegeben (hergestellt und vertrieben von Reichert Co., Buffalo, U.S.A.) und die in 4 bis 54 Hauptabschnitten vorhandenen Leukozyten wurden mit Hilfe eines Epifluoreszenz-Mikroskops gezählt (hergestellt und vertrieben von Nikon Corp., Japan). Der erhaltene Wert wurde als n_{post} angenommen.

[0088] Leukozyten-Konzentration (gewonnene Flüssigkeit) = $n_{\text{post}} \times (1/\text{Zahl der Abschnitte, in welchen die Leukozyten gezählt wurden}) \times (1/3,3) \times 10^4$ Zellen/ml.

[0089] Anzahl der Leukozyten = Volumen der gewonnenen Flüssigkeit $\times$ Leukozyten-Konzentration (gewonnene Flüssigkeit).

[0090] Die Ergebnisse zeigten, dass das Leukozyten-Restverhältnis $10^{-2.5}$ betrug, die Filtrationsdauer 15,2 Minuten war und die Gewinnungsausbeute der Erythrozyten 91,4% betrug.

[0091] Die Leukozyten-Entfernrungsrate des ersten Filterelements des Hauptfilters war 84,5%.

Vergleichsbeispiel 3

[0092] Ein Versuch wurde im wesentlichen unter den gleichen Bedingungen wie in Beispiel 4 durchgeführt, mit der Ausnahme, dass als Hauptfilter nur ein schmelzgeblasener Vliesstoff aus Polyester, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 1,80 μm bestand, so gepackt wurde, dass die Packungsdichte und die Dicke des Stoffes 0,23 g/cm³ bzw. 4,0 mm betrugen. Das so erhaltene Filter hatte ein Volumen des Innenraums von 15,5 ml. Als Ergebnis dieses Versuches wurde gefunden, dass das Leukozyten-Restverhältnis $10^{-1.9}$ betrug, die Filtrationsdauer 16,4 Minuten war und die Gewinnungsausbeute der Erythrozyten 92,0% betrug.

Vergleichsbeispiel 4

[0093] Ein Versuch wurde im wesentlichen unter den gleichen Bedingungen wie in Beispiel 4 durchgeführt, mit der Ausnahme, dass als Hauptfilter nur ein schmelzgeblasener Vliesstoff aus Polyester, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 1,23 μm bestand, gepackt wurde, so dass die Packungsdichte und die Dicke des Stoffes 0,17 g/cm³ bzw. 4,0 mm betrugen. Das so erhaltene Filter hatte ein Volumen des Innenraums von 15,8 ml. Als Ergebnis des Versuches wurde gefunden, dass das Leukozyten-Restverhältnis $10^{-2.4}$ war, die Filtrationsdauer 24,3 Minuten betrug und die Gewinnungsausbeute der Erythrozyten 91,5% war.

Beispiel 6

[0094] Als Vorfilter wurde ein spinngbondeter

Vliesstoff, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 13 µm bestand, in einen Behälter mit einer wirksamen Filtrationsfläche von 30 mm x 30 mm = 9,0 cm² gepackt, so dass die durchschnittliche Packungsdichte und die Dicke 0,28 g/cm³ bzw.

[0095] 2,8 mm betragen. Außerdem wurde als weiteres Vorfilter ein durch Spinnen vernetzter Vliesstoff, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 4,1 µm bestand, in den vorstehend erwähnten Behälter gepackt, so dass die durchschnittliche Packungsdichte und die Dicke 0,28 g/cm³ bzw. 1,6 mm betragen. Danach wurde als erstes Filterelement eines Hauptfilters ein schmelzgeblasener Vliesstoff, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 1,23 µm bestand, in den gleichen Behälter gepackt, so dass die durchschnittliche Packungsdichte und die Dicke 0,20 g/cm³ (durchschnittliche Porengröße 10,2 µm) bzw. 4,6 mm betragen, und als zweites Filterelement des Hauptfilters wurde ein schmelzgeblasener Vliesstoff aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 0,72 µm gepackt, so dass die durchschnittliche Packungsdichte und die Dicke 0,28 g/cm³ (durchschnittliche Porengröße 9,6 µm, A-Wert: 0,39) bzw. 3,0 mm betragen. Diese Vliesstoffe wurden in der angegebenen Reihenfolge in Richtung von der Seite stromaufwärts zu der Seite stromabwärts gepackt.

[0096] Außerdem wurde ein Copolymer, das aus 2-Hydroxymethacrylat und Dimethylaminoethylmethacrylat in einem Molverhältnis von 97 : 3 bestand (nachstehend einfach als "HM-3" bezeichnet), mit Hilfe der üblichen radikalischen Lösungspolymerisations-Methode synthetisiert. Die Polymerisationsreaktion wurde 8 Stunden bei 60°C bei einer Gesamtmonomerkonzentration in Ethanol von 1,0 Mol/Liter und in Gegenwart von 1/200 Mol/Liter Azobisisobutyronitril als Initiator durchgeführt. Das resultierende HM-3 wurde in Ethanol von 40°C gelöst, so dass die Konzentration 1,0% betrug, und dann wurde die resultierende Lösung durch den mit den vorstehend erwähnten Vliesstoffen gepackten Behälter geleitet, wonach unter Einleiten von trockenem Stickstoff getrocknet wurde. Außerdem wurde das resultierende Produkt ausreichend bei einer Temperatur im Bereich von 40 bis 120°C unter Vakuum während 4 Stunden getrocknet, wobei die Oberfläche der Fasern des Vliesstoffes mit HM-3 überzogen wurden und dabei ein Filter zum Entfernen von Leukozyten aus Blutplättchen-Produkten hergestellt wurde. Das Volumen des Innenraums des so erhaltenen Filters betrug 11,0 ml.

[0097] 10 Einheiten eines flüssigen Blutplättchen-Konzentrats (das 4 Tage aufbewahrt worden war), das von der japanischen Rot-Kreuz-Gesellschaft erhalten worden war, wurde durch das vorstehend erwähnte Filter bei Raumtemperatur mit einem Vorlauf von 1,2 m filtriert. Die Filtrationsdauer betrug 28 Minuten.

[0098] Die Blutplättchen-Gewinnungsausbeute und das Leukozyten-Restverhältnis wurden mit Hilfe der

nachstehenden Formeln erhalten.

[0099] Blutplättchen-Gewinnung (%) = $\frac{[(\text{Blutplättchen-Konzentration nach der Filtration}) \times (\text{Flüssigkeitsvolumen nach der Filtration})]}{[(\text{Blutplättchen-Konzentration vor der Filtration}) \times (\text{Flüssigkeitsvolumen vor der Filtration})]} \times 100$

[0100] Leukozyten-Restverhältnis (%) = $\frac{[(\text{Leukozyten-Konzentration nach der Filtration}) \times (\text{Flüssigkeitsvolumen nach der Filtration})]}{[(\text{Leukozyten-Konzentration vor der Filtration}) \times (\text{Flüssigkeitsvolumen vor der Filtration})]}$

[0101] Die Konzentration der Blutplättchen vor und nach der Filtration und die Konzentration der Leukozyten vor der Filtration wurden mit Hilfe eines automatischen Teilchenzählers (Symex MICRO-CELL-COUNTER F-800, TOA Medical Electronics Co., Ltd., Japan) gemessen und die Leukozyten-Konzentration nach der Filtration wurde mit Hilfe der Cytospin-Technik gemessen, die von Takahashi et al. (Japanese Journal of Transfusion Medicine 35, No. 5, S. 497 bis 503, 1989) entwickelt worden war. Für die Volumina vor und nach der Filtration wurden die Werte, die durch Dividieren des Gewichts dieser Flüssigkeiten durch den Wert der Dichte von 1,025 erhalten wurden, als Volumina angenommen.

[0102] Als Ergebnis wurde gefunden, dass die Gewinnungsausbeute der Blutplättchen 89,6% betrug und das Leukozyten-Restverhältnis 10^{-4,6} war. Die Leukozyten-Gewinnungsausbeute $\frac{[1 - (\text{Leukozyten-Restverhältnis})] \times 100}{\text{des ersten Filterelements des Hauptfilters}}$ betrug 87,3%.

Industrielle Anwendbarkeit

[0103] Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens zum Entfernen von Leukozyten und des erfindungsgemäßen Filtersystems zum Entfernen von Leukozyten können nicht nur Leukozyten in einer hohen Leukozyten-Entfernungsrate, repräsentiert durch ein Leukozyten-Restverhältnis von 10⁻⁴, entfernt werden, das in klinischer Hinsicht äußerst wesentlich ist, sondern es kann auch eine Gewinnungsrate von Erythrozyten oder Blutplättchen erreicht werden, die so hoch wie 85 bis 90% ist, ohne dass ein Druckverlust und eine beträchtliche Erniedrigung der Fließrate während der Filtration eintreten (von denen die Behandlung eines Blutprodukts häufig begleitet ist). Wenn außerdem das Verfahren und das Filtersystem der vorliegenden Erfindung auf ein übliches Filter zum Entfernen von Leukozyten angewendet werden, welches die Fähigkeit hat, Leukozyten bis zu einem Wert des Leukozyten-Restverhältnisses von etwa 10⁻² bis etwa 10⁻³ zu entfernen, kann ein Filter bereitgestellt werden, welches bei dem gleichen Druckverlust wie der des konventionellen Filters eine kleine Größe hat, oder es kann ein Filter bereitgestellt werden, welches bei dem gleichen Volumen des Innenraums, wie dem des konventionellen Filters, einen kleinen Druckverlust zeigt.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Entfernen von Leukozyten aus einem Leukozyten enthaltenden Blutprodukt mit Hilfe eines Filtersystems, das ein Volumen des Innenraums von 3 bis 35 ml pro Einheit des Gesamtblutes oder eines Erythrozyten-Produkts oder pro 5 Einheiten eines Blutplättchen-Produkts und eine wirksame Filtrationsfläche von 3 bis 110 cm² besitzt, welches umfaßt:

Unterwerfen eines Leukozyten enthaltenden Blutprodukts einer Behandlung einer ersten Stufe zum Entfernen von Leukozyten, wobei mindestens 60% aller in dem Leukozyten enthaltenden Blutprodukt enthaltenen Leukozyten entfernt werden, wobei ein an Leukozyten abgereichertes Blutprodukt erhalten wird, und

Leiten des an Leukozyten abgereicherten Blutprodukts durch ein Mikrofilterelement, wobei eine Behandlung einer zweiten Stufe zum Entfernen von Leukozyten durchgeführt wird, wobei das Mikrofilterelement einen Vliesstoff oder einen gewebten Stoff enthält, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 0,3 bis 1,6 µm besteht, wobei die Behandlung der ersten Stufe zum Entfernen von Leukozyten darin besteht, daß das Leukozyten enthaltende Blutprodukt durch ein Filterelement geleitet wird, welches einen Vliesstoff oder einen gewebten Stoff enthält, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 0,8 bis 2,0 µm besteht, der mindestens das 1,2-fache des durchschnittlichen Durchmessers der Fasern des Mikrofilterelements ist, das in der Behandlung der zweiten Stufe zum Entfernen von Leukozyten verwendet wird.

2. Verfahren zum Entfernen von Leukozyten aus einem Leukozyten enthaltenden Blutprodukt mit Hilfe eines Filtersystems, das ein Volumen des Innenraums von 3 bis 35 ml pro Einheit des Gesamtblutes oder eines Erythrozyten-Produkts oder per 5 Einheiten eines Blutplättchen-Produkts und eine wirksame Filtrationsfläche von 3 bis 110 cm² aufweist, welches umfaßt:

Unterwerfen eines Leukozyten enthaltenden Blutprodukts einer Behandlung zum Entfernen von Leukozyten einer ersten Stufe, wobei mindestens 60% aller in dem Leukozyten enthaltenden Blutprodukt enthaltenen Leukozyten entfernt werden, wobei ein an Leukozyten abgereichertes Blutprodukt erhalten wird, und

Leiten des an Leukozyten abgereicherten Blutprodukts durch ein Mikrofilterelement; wobei eine Behandlung zum Entfernen von Leukozyten einer zweiten Stufe durchgeführt wird, wobei das Mikrofilterelement einen Vliesstoff oder einen Webstoff enthält, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 0,3 bis 1,6 µm besteht, wobei die Behandlung der ersten Stufe zum Entfernen von Leukozyten darin besteht, daß das Leukozy-

ten enthaltende Blutprodukt der Zentrifugierung unterworfen wird, wodurch das Leukozyten enthaltende Blutprodukt in eine mit Leukozyten angereicherte Fraktion und eine Fraktion mit vermindertem Leukozytengehalt getrennt wird und mindestens ein Teil der mit Leukozyten angereicherten Fraktion entfernt wird.

3. Filtersystem zum Entfernen von Leukozyten aus einem Leukozyten enthaltenden Blutprodukt, welches umfaßt:

(1) ein erstes Filterelement, das einen Vliesstoff oder einen Webstoff enthält, das zum Entfernen von mindestens 60 aller in einem Erythrozyten-Konzentrat enthaltenen Leukozyten befähigt ist, wenn das Erythrozyten-Konzentrat durch das erste Filterelement filtriert wird, wobei das Erythrozyten-Konzentrat durch Zugabe einer CPD-Lösung: zu Gesamtblut in einer zur Verhinderung der Koagulation wirksamen Menge und Entfernen von Plasma aus einer Einheit des CPC-Lösung enthaltenden Gesamtbluts, bis der Hämatokrit-Wert des resultierenden Erythrocyten-Konzentrats etwa 67% beträgt, erhalten wird, und (2) ein zweites Filterelement, das einen Vliesstoff oder einen Webstoff enthält, der aus Fasern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 0,3 bis 1,6 µm besteht wobei das zweite Filterelement mit dem ersten Filterelement in Verbindung steht, wobei der durchschnittliche Durchmesser der Fasern des ersten Filterelements 0,8 bis 2,0 µm beträgt und der durchschnittliche Durchmesser der Fasern des ersten Filterelements mindestens das 1,2-fache des durchschnittlichen Durchmessers der Fasern des zweiten Filterelements beträgt, und das erste Filterelement stromaufwärts von dem zweiten Filterelement bezüglich der Richtung, in der das zum Entfernen von Leukozyten zu behandelnde Leukozyten enthaltende Blutprodukt fließen, kann, angeordnet ist, wobei das Filtersystem einen Einlaß für ein Leukozyten enthaltendes Blutprodukt und einen Auslaß für ein Filtrat aufweist und ein Volumen des Innenraums von 3 bis 35 ml pro Einheit Gesamtblut oder eines Erythrozyten-Produkts oder per 5 Einheiten eines Blutplättchen-Produkts hat und eine wirksame Filtrationsfläche von 3 bis 110 cm² hat.

4. Filtersystem nach Anspruch 3, wobei das zweite Filterelement eine durchschnittliche Porengröße von 2 bis 18 µm hat.

5. Filtersystem nach Anspruch 3 oder 4, wobei das erste Filterelement eine durchschnittliche Porengröße von 5 bis 25 µm hat.

6. Filtersystem nach einem der Ansprüche 3 bis 5, wobei das zweite Filterelement einen A-Wert von 0,15 bis 0,4 aufweist, wobei der A-Wert als Verhältnis der Packungsdichte (g/cm³) des zweiten Filterelements zu dem durchschnittlichen Faserdurchmesser

(μm) des zweiten Filterelements definiert ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen