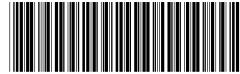


(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101053683 B

(45) 授权公告日 2010. 12. 15

(21) 申请号 200710079912. 2

CN 1305390 A, 2001. 07. 25, 全文.

(22) 申请日 2007. 02. 16

CN 1362891 A, 2002. 08. 07, 全文.

(30) 优先权数据

US 4936998 A, 1990. 06. 26, 全文.

2006-042225 2006. 02. 20 JP

CN 1489485 A, 2004. 04. 14, 全文.

(73) 专利权人 旭化成医疗株式会社

审查员 汤利容

地址 日本东京都

(72) 发明人 尾关真 矢岛健太郎

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事
务所 (普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 张会华

(51) Int. Cl.

A61M 1/34 (2006. 01)

(56) 对比文件

JP 特开 2003-52808 A, 2003. 02. 25, 全文 .

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 2 页

(54) 发明名称

血液或血液成分的过滤方法及过滤装置

(57) 摘要

血液或血液成分的过滤方法包括：在由扁平状挠性容器和把该容器内部分隔成入口侧室和出口侧室地配置的厚度 8.2mm ~ 8.6mm 的片状去除白血球过滤材料构成的、厚度 9.0mm ~ 9.4mm、通气压损 300Pa ~ 700Pa、有效过滤面积 50cm² ~ 70cm² 的去除白血球过滤器上，把体积约束板配置在挠性容器的入口侧外表面和出口侧外表面的外侧，该体积约束板的夹入去除白血球过滤器部分中相面对的体积约束板的间隔是 [去除白血球过滤器的厚度 +0.5mm] ~ [去除白血球过滤器的厚度 +2.5mm]，以 30kPa ~ 50kPa 的压力用去除白血球过滤器对血液或血液成分进行过滤，由体积约束板约束在该过滤期间产生的上述挠性容器的膨胀。

1. 一种血液或血液成分的过滤方法,其中,包括:

在由具有入口和出口的扁平状挠性容器和为把该容器内部分隔成入口侧室和出口侧室而配置的厚度为 8.2mm ~ 8.6mm 的片状去除白血球过滤材料构成的、厚度为 9.0mm ~ 9.4mm、通气压损为 300Pa ~ 700Pa、有效过滤面积为 50cm² ~ 70cm² 的去除白血球过滤器上,把体积约束板配置在上述挠性容器的入口侧外表面和出口侧外表面的外侧,该体积约束板的夹入上述去除白血球过滤器部分中相面对的体积约束板的间隔是 [上述去除白血球过滤器的厚度 +0.5mm] ~ [上述去除白血球过滤器的厚度 +2.5mm],

以 30kPa ~ 50kPa 的压力用上述去除白血球过滤器对血液或血液成分进行过滤,由上述体积约束板约束在该过滤期间产生的上述挠性容器的膨胀。

2. 根据权利要求 1 所述的血液或血液成分的过滤方法,其中,上述血液或血液成分的粘度是 5mPa · s ~ 15mPa · s。

3. 根据权利要求 1 所述的血液或血液成分的过滤方法,其中,上述血液或血液成分是浓缩红血球制剂。

4. 根据权利要求 1 所述的血液或血液成分的过滤方法,其中,上述扁平状挠性容器的材料的拉伸弹性率是 7N/mm² ~ 13N/mm²、厚度是 0.2mm ~ 0.6mm。

5. 根据权利要求 1 所述的血液或血液成分的过滤方法,其中,设置在上述扁平状挠性容器上的上述入口中心和上述出口中心,位于垂直于上述过滤材料且通过该过滤材料中心的一个平面与该入口侧外表面或该出口侧外表面的交线上,而且连接该入口中心和出口中心的直线通过该过滤材料的中心,并且该入口中心和出口中心分别处于距离该过滤材料的中心 10mm ~ 15mm 的位置上。

6. 根据权利要求 1 所述的血液或血液成分的过滤方法,其中,上述体积约束板覆盖去除白血球过滤器的有效过滤面积的 80% ~ 100%。

7. 一种血液或血液成分的过滤装置,其中,包括:

(a) 去除白血球过滤器,其由具有入口和出口的扁平状挠性容器和把该容器内部分隔成入口侧室和出口侧室地配置的厚度 8.2mm ~ 8.6mm 的片状去除白血球过滤材料构成,厚度为 9.0mm ~ 9.4mm、通气压损为 300Pa ~ 700Pa、有效过滤面积为 50cm² ~ 70cm² ;

(b) 体积约束板,其配置在上述挠性容器的入口侧外表面和出口侧外表面的外侧,在夹入上述去除白血球过滤器的部分中的相面对的体积约束板的间隔是 [上述去除白血球过滤器的厚度 +0.5mm] ~ [上述去除白血球过滤器的厚度 +2.5mm]。

8. 根据权利要求 7 所述的血液或血液成分的过滤装置,其中,上述扁平状挠性容器的材料的拉伸弹性率是 7N/mm² ~ 13N/mm²,厚度是 0.2mm ~ 0.6mm。

9. 根据权利要求 7 所述的血液或血液成分的过滤装置,其中,设置在上述扁平状挠性容器上的上述入口中心和上述出口中心,位于垂直于上述过滤材料且通过该过滤材料中心的一个平面与该入口侧外表面或该出口侧外表面的交线上,而且连接该入口中心和出口中心的直线通过该过滤材料的中心,并且该入口中心和出口中心分别处于距离该过滤材料的中心 10mm ~ 15mm 的位置上。

10. 根据权利要求 7 所述的血液或血液成分的过滤装置,其中,上述体积约束板的大小是去除白血球过滤器的有效过滤面积的 80 ~ 100%。

11. 根据权利要求 7 所述的血液或血液成分的过滤装置,其中,上述体积约束板由截

面形状是匚字形的整体结构物构成。

12. 根据权利要求 7 所述的血液或血液成分的过滤装置，其中，上述体积约束板由连接成固定或半固定状态以确保恒定间隔的分离开的两块板状物构成。

血液或血液成分的过滤方法及过滤装置

技术领域

[0001] 本发明涉及使用用于从血液或血液成分中去除凝聚物、白血球等不好的成分的去除白血球过滤器来对血液或血液成分进行过滤的过滤方法及装置。特别涉及在使用由扁平状挠性容器构成的去除白血球过滤器并使用血液泵等以高流速对血液或血液成分进行过滤时, 使用用于防止去除白血球过滤器的膨胀并适当保持去除白血球过滤器的厚度、使流动均匀的体积约束板的过滤方法及过滤装置。

背景技术

[0002] 在输血领域中, 去除在血液制剂中所含有的混入白血球后再输血血液制剂、即所谓的去除白血球输血正在普及。这是因为现已知道, 伴随输血出现的头疼、恶心、发冷、非溶血性发热反应等比较轻微的副作用、对受血者有深刻影响的同种抗原过敏反应、病毒感染、输血后 GVHD 等严重的副作用, 是主要由混入输血中使用的血液制剂中的白血球引起的。

[0003] 在去除白血球的方法中, 大致区分的话, 有使用离心分离机利用血液成分的比重差来分离去除白血球的离心法、和使用由纤维材料、具有连续气孔的多孔质体等多孔质元素构成的过滤材料来去除白血球的过滤器法这两种方法。过滤器法由于其具有去除白血球功能优良、操作简便及成本低等优点, 所以现在正在普及过滤器法。

[0004] 过滤器法、即由去除白血球过滤器对血液制剂等含有白血球的溶液进行的处理, 多是在进行输血操作时在床侧进行, 但近年来, 为了有效提高去除白血球血液制剂的质量管理及去除白血球 处理, 逐渐通常在血液中心保存前进行由去除白血球过滤器对血液制剂等含有白血球的溶液进行的处理。

[0005] 在以往的去除白血球过滤器中, 广泛使用把由无纺布、多孔质体构成的过滤元件填充到聚碳酸酯等硬质容器中而成的过滤器, 但由于 1) 由于容器不具有水蒸气透过性, 难以适用作为采血分离装置的灭菌工序而广泛使用的高压蒸汽灭菌; 2) 在使用把去除白血球过滤器组装到采血分离装置上的所谓闭合系统, 在由离心分离把全血分离成多种血液成分之后进行去除白血球时, 由于去除白血球过滤器也与采血分离装置一起被离心, 此时具有硬质容器会损坏袋子、导管、或硬质容器自身不能承受离心时的应力而可能破损等问题, 作为解决这些问题的方法, 开发出了把挠性材料用于容器的、挠性的去除白血球过滤器(例如, 专利文献 1 ~ 专利文献 4)。

[0006] 通常, 在用这些去除白血球过滤器过滤血液时, 把装有应过滤的血液制剂的袋子放置在比过滤器高 100cm 左右的位置上, 借助重力的作用对血液制剂进行过滤。但近年来, 市场上对去除白血球过滤器提出了用短时间处理所希望数量的血液而想要缩短作业时间的要求。

[0007] 为此, 除了以往广泛实行的借助重力作用过滤血液制剂的方法之外, 正在研究通过用泵等对要过滤的血液进行加压, 使之流入到去除白血球过滤器来增大血液的过滤速度, 用短时间过滤血液的方法。

[0008] 如此, 在进行用泵等对血液进行加压而使其流入由挠性容器构成的去除白血球过

滤器的过滤方法时,在过滤的过程中由于去除白血球过滤材料的阻力而产生压力损失,过滤器入口侧的空间变大,成为正压力,容器膨胀成气球状,在去除白血球过滤材料和容器的接合部位始终被施加使该接合脱离的力,去除白血球过滤器可能破裂。

[0009] 防止这种破裂的手段之一,提出了通过把由挠性容器构成的过滤器容纳在容积比过滤器膨胀时的体积小的、塑料等制的增强箱或罩子中来提高耐压性的方法(专利文献5)。

[0010] 但是,在进行把由挠性容器构成的去除白血球过滤器容纳在这种增强箱中、用泵等对血液进行加压使之流入由挠性容器构成的去除白血球过滤器的过滤方法时,由于因去除白血球过滤材料的阻力产生的压力损失,去除白血球过滤材料被压靠在出口侧的容器上。在这样的状态下,去除白血球过滤材料与出口侧容器紧贴,血液的流动受到阻碍。

[0011] 另外,在专利文献6中,公开了把由挠性容器构成的过滤器容纳在硬质保持座内的发明,记载有:在该硬质保持座上,为了防止挠性容器和硬质保持座粘连,在保持座内表面上设置宽1~3mm、间隔2~6mm、高1~3mm的肋等突出状物。但是本发明人在使用该硬质保持座并使用泵等进行加压要以高流速过滤血液时发现,去除白血球过滤材料所压靠的出口侧容器膨胀并进入设在保持座内表面的多个肋形成的间隙。不能在去除白血球过滤材料和出口侧容器之间形成血液高速流动所需要的足够的空间,难以防止血液流动受阻。

[0012] 作为解决过滤器紧贴的方法,提出了在过渡材料和出口侧容器之间插入称为连接棒的软质氯乙烯管来防止紧贴的方法(专利文献7)、在软质容器内表面做成高低差0.2~2mm的凹凸来防止去除白血球过滤材料与出口侧容器紧贴的方法(专利文献8)、插入编织纤维制的过滤网等的方法(专利文献9)等。但根据本发明人的研究可知,即使在把这些由挠性容器构成的去除白血球过滤器配置在专利文献5或专利文献6所公开的增强箱或保持座内部,使用泵等进行加压来高速过滤血液时,去除白血球过滤材料与出口侧容器紧贴,在去除白血球过滤材料和出口侧容器之间不能形成血液流动所需的足够的空间,难以防止血液流动受阻。

[0013] 另外,相对于用泵等对血液进行加压使之流入由挠性容器构成的去除白血球过滤器的过滤方法,如专利文献10所公开的那样,提出了在挠性容器的外侧设置具有向血液出口连通的槽的体积约束板来约束由挠性容器构成的去除白血球过滤器的体积的方法。根据专利文献10的技术,可以得到良好的血液的流动特性,但在防止过滤器内的血液的偏流、提高过滤效率等方面希望能进一步改进。

[0014] 如上所述,在以往的技术,为了在短时间内过滤大量的血液,在进行用泵等对血液进行加压使之流入由挠性容器构成的去除白血球过滤器的高流速过滤方法时,由于过滤器可能会破损、血液流动受阻碍而偏流等,所以存在去除白血球能力下降的问题,难以同时达到1)高效率地提高去除白血球能力;2)消除偏流地有效利用过滤器的过滤面积。

[0015] [专利文献1]日本特开平6-335516号公报

[0016] [专利文献2]日本特开平7-67952号公报

[0017] [专利文献3]日本特开平7-267871号公报

[0018] [专利文献4]日本特表平8-507000号公报

[0019] [专利文献5]国际公开第90/15660号小册子

[0020] [专利文献6]日本特开2001-149444号公报

- [0021] [专利文献 7] 欧洲专利第 0526678 号说明书
- [0022] [专利文献 8] 日本特开平 11-216179 号公报
- [0023] [专利文献 9] 国际公开 95/17236 号小册子
- [0024] [专利文献 10] 日本特开 2003-052808 号公报

发明内容

[0025] 本发明的课题是解决上述问题, 提供一种在进行用泵等对血液进行加压使之流入由扁平状挠性容器构成的去除白血球过滤器的高流速过滤方法时, 同时达到 1) 高效率地提高去除白血球能力; 2) 消除偏流而有效利用过滤器的过滤面积的、血液或血液成分的过滤方法及使用该方法的过滤装置。

[0026] 本发明人为了提供解决上述问题的血液或血液成分的过滤方法及过滤装置进行了认真的研究。其结果发现, 在由具有入口和出口的扁平状挠性容器、和把该容器内部分隔成入口侧室和出口侧室地配置的厚度 8.2mm ~ 8.6mm 的片状的去除白血球过滤材料构成的、厚度 9.0mm ~ 9.4mm、通气压损 300Pa ~ 700Pa 的去除白血球过滤器上, 把插入上述去除白血球过滤器的部分中相面对的体积约束板的间隔为 [上述去除白血球过滤器厚度 +0.5mm] ~ [上述去除白血球过滤器的厚度 +2.5mm] 的体积约束板配置在上述挠性容器的入口侧外表面和出口侧外表面的外侧, 以 30kPa ~ 50kPa 的压力用上述去除白血球过滤器过滤血液或血液成分, 由上述体积约束板约束在该过滤期间产生的上述挠性容器的膨胀, 在该情况下, 在上述去除白血球过滤器的有效过滤面积处于 50cm² ~ 70cm² 的范围内时, 发现去除白血球能力和过滤器的有效利用率显著提高, 从而得到本发明。

[0027] 即, 根据本发明, 提供了下面的技术方案 (1) ~ (12)。

[0028] (1) 一种血液或血液成分的过滤方法, 包括:

[0029] 在由具有入口和出口的扁平状挠性容器和把该容器内部分隔成入口侧室和出口侧室地配置的厚度 8.2mm ~ 8.6mm 的片状去除白血球过滤材料构成的、厚度 9.0mm ~ 9.4mm、通气压损 300Pa ~ 700Pa、有效过滤面积 50cm² ~ 70cm² 的去除白血球过滤器上, 把体积约束板配置在上述挠性容器的入口侧外表面和出口侧外表面的外侧, 该体积约束板的夹入上述去除白血球过滤器部分中相面对的体积约束板的间隔是 [上述去除白血球过滤器厚度 +0.5mm] ~ [上述去除白血球过滤器的厚度 +2.5mm], 以 30kPa ~ 50kPa 的压力用上述去除白血球过滤器对血液或血液成分进行过滤, 由上述体积约束板约束在该过滤期间产生的上述挠性容器的膨胀。

[0030] (2) 根据 (1) 所述的血液或血液成分的过滤方法, 上述血液或血液成分的粘度是 5mPa · s ~ 15mPa · s。

[0031] (3) 根据 (1) 所述的血液或血液成分的过滤方法, 上述血液或血液成分是浓缩红血球 (packed RBC) 制剂。

[0032] (4) 根据 (1) 所述的血液或血液成分的过滤方法, 上述扁平状挠性容器的材料的拉伸弹性率是 7N/mm² ~ 13N/mm²、厚度是 0.2mm ~ 0.6mm。

[0033] (5) 根据 (1) 所述的血液或血液成分的过滤方法, 设置在上述扁平状挠性容器上的上述入口中心和上述出口中心, 位于垂直于上述过滤材料且通过该过滤材料中心的一个平面与该入口侧外表面或该出口侧外表面的交线上, 而且连接该入口中心和出口中心的

直线通过该过滤材料的中心，并且该入口中心和出口中心分别处于距离该过滤材料的中心 $10\text{mm} \sim 15\text{mm}$ 的位置上。

[0034] (6) 根据(1)所述的血液或血液成分的过滤方法，上述体积约束板覆盖去除白血球过滤器的有效过滤面积的 $80\% \sim 100\%$ 。

[0035] (7) 一种血液或血液成分的过滤装置，包括：(a) 去除白血球过滤器，其由具有入口和出口的扁平状挠性容器和把该容器内分部隔成入口侧室和出口侧室地配置的厚度 $8.2\text{mm} \sim 8.6\text{mm}$ 的片状去除白血球过滤材料构成，厚度为 $9.0\text{mm} \sim 9.4\text{mm}$ 、通气压损为 $300\text{Pa} \sim 700\text{Pa}$ 、有效过滤面积为 $50\text{cm}^2 \sim 70\text{cm}^2$ ；(b) 体积约束板，其配置在上述挠性容器的入口侧外表面和出口侧外表面的外侧，在夹入上述去除白血球过滤器的部分中的相面对的体积约 束板的间隔是[上述去除白血球过滤器的厚度 $+0.5\text{mm}$]～[上述去除白血球过滤器的厚度 $+2.5\text{mm}$]。

[0036] (8) 根据(7)所述的血液或血液成分的过滤装置，上述扁平状挠性容器的材料的拉伸弹性率是 $7\text{N/mm}^2 \sim 13\text{N/mm}^2$ ，厚度是 $0.2\text{mm} \sim 0.6\text{mm}$ 。

[0037] (9) 根据(7)所述的血液或血液成分的过滤装置，设置在上述扁平状挠性容器上的上述入口中心和上述出口中心，位于垂直于上述过滤材料且通过该过滤材料中心的一个平面与该入口侧外表面或该出口侧外表面的交线上，而且连接该入口中心和出口中心的直线通过该过滤材料的中心，并且该入口中心和出口中心分别处于距离该过滤材料的中心 $10\text{mm} \sim 15\text{mm}$ 的位置上。

[0038] (10) 根据(7)所述的血液或血液成分的过滤装置，上述体积约束板的大小是去除白血球过滤器的有效过滤面积的 $80 \sim 100\%$ 。

[0039] (11) 根据(7)所述的血液或血液成分的过滤装置，上述体积约束板由截面形状是匚字形的整体结构物构成。

[0040] (12) 根据(7)所述的血液或血液成分的过滤装置，上述体积约束板由连接成固定或半固定状态以确保恒定间隔的分离开的两块板状物构成。

[0041] 通过使用本发明的血液或血液成分的过滤方法及过滤装置，过滤后的液体中的白血球的浓度降低到 1000 个/ml 以下，过滤器的有效利用率是 70% 以上，可以有效地利用过滤器的有效过滤面积。

附图说明

[0042] 图1中A表示体积约束板的一例子；B表示体积约束板的另一例子。

[0043] 图2表示去除白血球过滤器的形状的一例子。

[0044] 图3是表示实施例1～3、比较例1～2中的去除白血球过滤器的有效过滤面积与去除白血球过滤器的有效利用率的关系的曲线图。

[0045] 图4是表示实施例1～3、比较例1～2中的去除白血球过滤器的有效过滤面积与已回收的浓缩红血球的白血球浓度的关系的曲线图。

具体实施方式

[0046] 下面更详细地说明本发明。

[0047] 本发明中所说的血液成分，是指从人的血液中分离、调制的成分，例如红血球、血

小板等。

[0048] 本发明中所说的去除白血球过滤器，由具有血液的入口和出口的扁平状挠性容器、和把该容器内分隔成入口侧室和出口侧室地配置的片状的去除白血球过滤材料构成。只要是扁平状挠性容器制的去除白血球过滤器即可，可以是任一种过滤器，例如，专利文献1～专利文献5、专利文献7、专利文献8等公开的挠性容器制的去除白血球过滤器，只要满足下述的各种特别条件，无论哪一种都可以用于本发明。

[0049] 所谓挠性容器，优选由挠性的合成树脂制的片状成型物形成，其原材料可以举出软质聚氯乙烯、聚氨酯、乙烯-醋酸乙烯共聚物、聚乙烯或聚丙烯那样的聚烯烃、苯乙烯-丁二烯-苯乙烯共聚物的加氢物、苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯共聚物或其加氢物等的热塑性弹性体和热塑性弹性体与聚烯烃、乙烯-丙烯酸乙酯等软化剂的混合物等作为适合材料。优选的是软质聚氯乙烯、聚氨酯、乙烯-醋酸乙烯共聚物、聚烯烃和以它们为主要成分的热塑性弹性体，更优选的是软质聚氯乙烯、聚烯烃。而且，用拉伸弹性率是 $7N/mm^2 \sim 13N/mm^2$ 、厚度是 $0.2mm \sim 0.6mm$ 的材料制作出的挠性容器更优选。拉伸弹性率是在进行拉伸试验时，在拉伸应力（加在试件上的每单位面积上的载荷）和应变（试件的拉伸方向上伸长率）的关系是线性关系的范围内的、拉伸应力和与其对应的应变之比。实际上，按照JIS K 7113（塑料的拉伸试验方法），通过使用自动绘图仪（岛津制作所（株）制、型式AG-5KNI）和负载传感器（岛津制作所（株）制、型式SLBL-500N）进行挠性容器材料的拉伸试验，使用数据处理软件[TRAPEZIUM]（岛津制作所（株）制），求出应力-应变曲线的变形开始点的切线的斜率来得到拉伸弹性率。

[0050] 另外，挠性容器的形状，只要是具有过滤前的血液或血液成分的入口和过滤后的血液或血液成分的出口的扁平状的形状即可，没有特别限定。例如，可以是与片状的去除白血球过滤材料的形状一致的四边形、六边形等多边形或圆形、椭圆形等由曲线构成的形状。更详细地讲，优选是形成这样的形状：容器由具有液体入口的入口侧容器和具有液体出口的出口侧容器构成，通过用两者直接夹住过滤材料，把过滤器内部分成血液或血液成分的入口侧室和出口侧室，形成扁平状的去除白血球过滤器。挠性容器制去除白血球过滤器是通过由入口侧容器和出口侧容器夹住去除白血球过滤材料，直接熔接接合去除白血球过滤材料的周围和挠性容器而制作出的。作为熔接接合法，有由高频熔接、超声波熔接进行的内部熔接，由热封进行的外部熔接等方法，从均匀的熔接性方面考虑优选采用高频熔接。

[0051] 所谓片状的去除白血球过滤材料，是指由熔喷法（melt blow）或闪蒸纺织法或抄纸法等制造出的无纺布等纤维结构物、具有连续的细孔的多孔质体（海绵状结构物）、多孔膜那样的结构物，是指具有捕捉血液及血液成分的白血球性质的过滤材料。在片状的去除白血球过滤器中还可以包括白血球捕捉能力较低的预过滤器，可以由预过滤器预先去除血液及血液成分中的凝聚物。

[0052] 当形成过滤材料的基材是纤维结构物时，作为其原材料的例子，可以举出：聚酰胺、聚酯、聚丙烯腈、聚三氟乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚乙烯、聚丙烯等。

[0053] 再有，以纤维结构物作为基材时，可以是由具有大致均匀的纤维直径的纤维构成的基材，也可以是纤维直径不同的多种纤维混合的形态。优选是这些纤维的平均纤维直径是 $0.01\mu m$ 以上且小于 $3.0\mu m$ 。而且优选其体积密度是 $0.1g/cm^3 \sim 0.5g/cm^3$ 。

[0054] 在构成过滤材料的基材是多孔质体或多孔膜时，作为其原材料，聚丙烯腈、聚砜、

乙酸纤维素、聚乙烯醇缩甲醛、聚酯、聚丙烯酸酯、聚丙烯酸甲酯、聚氨酯等任一种原材料都适合本发明。优选是多孔质体或多孔膜的平均孔径是 $1\text{ }\mu\text{m}$ 以上且小于 $30\text{ }\mu\text{m}$ 。

[0055] 另外，过滤材料可以由基材自身构成，也可以是将基材表面进行化学或物理改性而成的材料，无论哪一种过滤材料都包含在有助于去除白血球的片状的去除白血球过滤材料中。

[0056] 过滤材料可以使用单层的纤维结构物、多孔质体或多孔膜，也可以多层组合使用。在本发明的血液或血液成分的过滤方法中使用的体积约束板的大小，优选是去除白血球过滤器的有效过滤面积的80%以上的面积。当不足80%时，去除白血球过滤器的从体积约束板露出的部分膨胀得较大，有破裂的危险，因此不优选。

[0057] 当体积约束板的大小比去除白血球过滤器大时，可以避免因加压使去除白血球过滤器膨胀较大，从提高耐压性上看比较好。

[0058] 体积约束板的材质，只要在对血液或血液成分进行加压使其流入去除白血球过滤器以高流速进行过滤时，能确保抵抗去除白血球过滤器要膨胀的压力而不破损的强度，可以是任一种材质。例如，可以举出聚碳酸酯、丙烯酸类树脂、聚苯乙烯、聚丙烯、硬质聚氯乙烯等硬质塑料或金属等硬质材料。

[0059] 在本发明的血液或血液成分的过滤方法中，优选是如图1A所示，在去除白血球过滤器的入口侧和出口侧这两侧以夹入去除白血球过滤器的方式配置体积约束板。优选是在体积约束板上设置槽或孔以便不压迫血液入口侧和出口侧的导管周边的结构。体积约束板的与去除白血球过滤器的血液或血液成分的入口侧或出口侧的外表面相对的表面，可以是没有凹凸的平面，也可以是设有截面形状是矩形、半圆、三角形等的槽、肋、突起物等的凹凸形状。如图1B所示，入口侧和出口侧的两张体积约束板，是以大致平行地相面对的方式组合两张分离开的约束板来使用的，由于可以把体积约束板的间隔调整到所希望的间隔，因此是优选的。

[0060] 在本发明中，所谓进行加压而使血液或血液成分流入去除白血球过滤器来进行过滤，是指使用血液泵等对血液或血液成分进行加压，使其流入去除白血球过滤器来进行过滤。通常，在用去除白血球过滤器处理血液时，如通常进行的那样的、把装入有要处理的血液制剂的袋子放置在比过滤器高大约100cm的位置上、借助重力作用对血液或血液成分进行过滤这样的在较低载荷压力下的过滤，与本发明中的进行加压而使血液或血液成分以高流速进行过滤的方法不同。

[0061] 在本发明中，为了进行加压而使血液或血液成分以高流速进行过滤，需要把血液泵等配置在去除白血球过滤器与装入有要过滤的血液或血液成分的袋子之间，以30kPa～50kPa的压力把血液或血液成分输送到去除白血球过滤器。在用不足30kPa的压力对血液或血液成分进行加压时，即使进行加压过滤，去除白血球过滤器的出口侧的挠性容器的膨胀较小，在去除白血球过滤材料和出口侧挠性容器之间不能形成血液或血液成分以高流速流动所需要的足够的空间。为此，过滤时的压力损失变大，过滤的血液或血液成分的流速变得更小，因此不合适。当用超过50kPa的压力对血液或血液成分进行加压时，存在引起红血球膜破坏等有用血液成分破坏的危险，因此也不合适。

[0062] 作为去除白血球过滤器，需要其有效过滤面积为 $50\text{cm}^2\sim 70\text{cm}^2$ 、通气压损为300Pa～700Pa、厚度为9.0mm～9.4mm，并且过滤材料的厚度是8.2mm～8.6mm。

[0063] 所谓过滤器的有效过滤面积,是在血液或血液成分的过滤中能够使用的去除白血球过滤器的面积,是处于比挠性容器和去除白血球过滤材料的熔接部位靠内侧的范围内的过滤材料的面积。在本发明中,去除白血球过滤器的有效过滤面积需要在 $50\text{cm}^2 \sim 70\text{cm}^2$ 的范围内。若有效过滤面积小于 50cm^2 ,则在去除白血球上使用的滤材的量变少,不能充分得到去除白血球性能,因此不适当。而当有效过滤面积大于 70cm^2 时,血液或血液成分向与过滤面平行的方向渗透需要花费较多时间,血液或血液成分渗透整个过滤器需要花费较多时间,则在血液或血液成分渗透整个过滤器之前就沿垂直于过滤面的方向上通过了,过滤器的有效利用率降低,因此不适当。更优选的范围是 $50\text{cm}^2 \sim 60\text{cm}^2$ 。

[0064] 所谓去除白血球过滤器的通气压损,是表示对去除白血球过滤器具有的、对空气流动的阻力值的指标,是适于简便识别去除白血球性能等性能是否达到规定目标的指标。本发明所说的去除白血球过滤器的通气压损值是这样求出的:把作为测量对象的去除白血球过滤器放入可以密封的容器中,测定以将过滤器外部减压了 40kPa 的状态在过滤器内部流过恒定流量 (3.0ml/分钟) 的干燥空气时在过滤材料上产生的压力损失 (Pa)。去除白血球过滤器的通气压损值可以通过选择去除白血球过滤器的过滤部面积、填充的过滤材料的量、纤维直径、孔的粗细等并组合它们来调节。在本发明中,去除白血球过滤器的通气压损必须在 $300\text{Pa} \sim 700\text{Pa}$ 的范围内。当小于 300Pa 时,白血球与过滤材料的接触表面积小,不能得到足够的去除白血球性能,因此不适当,当大于 700Pa 时,压力损失高,尽管进行了加压,但血液或血液成分的流速变小,因此不适当。更优选是去除白血球过滤器的通气压损在 $400\text{Pa} \sim 600\text{Pa}$ 的范围内,进一步优选是在 $450\text{Pa} \sim 550\text{Pa}$ 的范围内。

[0065] 所谓过滤材料的总厚度,是将构成过滤材料的片全部层叠起来的状态下的过滤材料的平均厚度。实际上,是用厚度测量仪(恒压厚度计 FFA-12 型 Mitsutoyo 社制)在 2kPa 的压力(测定器的面积是 2cm^2)下放置 10 秒以上对过滤材料的不同的 5 个部位测量厚度,从其平均值中求出过滤材料的总厚度。此时,过滤材料周边的熔接部位附近的被压迫而变薄的部分,排除在测量对象之外。在本发明中,过滤材料的总厚度优选在 $8.2\text{mm} \sim 8.6\text{mm}$ 的范围内。当小于 8.2mm 时,与血液或血液成分接触的过滤材料的表面积变小,由于不能得到足够的去除白血球能力,因此不适当。当大于 8.6mm 时,压力损失变高,尽管进行了加压,但血液或血液成分的流速变小,因此不适当。

[0066] 所谓去除白血球过滤器的厚度,指对血液或血液成分进行过滤之前的包含过滤材料在内的去除白血球过滤器的厚度,用过滤材料的总厚度与挠性容器的入口侧和出口侧各自的厚度的总和定义。用 JIS B 7502(测微计)中规定的标准外侧测微计对试件的不同的 5 个部位进行测量,其平均值表示为挠性容器的厚度。当过滤器的厚度小于 9.0mm 时,挠性容器的强度下降,在以 $30\text{kPa} \sim 50\text{kPa}$ 的压力使血液或血液成分流动时有可能断裂,因此不适当。当过滤器的厚度大于 9.4mm 时,在以 $30\text{kPa} \sim 50\text{kPa}$ 的压力使血液或血液成分流动时,挠性容器没有充分膨胀,血液或血液成分向与过滤面平行的方向扩散需要花费较多时间,在血液或血液成分渗透整个过滤器之前就沿垂直于过滤面的方向通过了,过滤器的有效利用率降低,因此不适当。

[0067] 本发明中的体积约束板,只要是夹住去除白血球过滤器、并具有在过滤工序中即使挠性容器膨胀也能保持恒定间隔的强度即可,不管其形状和材质如何,例如,例示了用塑料等做成的、在一侧部连结相面对的体积约束板而成的截面为 γ 字形的整体结构物(图

1A), 或组合大致平行地相面对的、分离开的两张板状物、并用螺栓等使它们保持成恒定间隔那样地连接成固定或半固定状态的结构物(图1B)。

[0068] 在入口侧使用的体积约束板和在出口侧使用的体积约束板的间隔, 需要是〔去除白血球过滤器的厚度+0.5mm〕～〔去除白血球过滤器的厚度+2.5mm〕。

[0069] 所谓体积约束板的间隔, 是指相面对的体积约束板夹住去除白血球过滤器的部分中的、在挠性容器的入口侧使用的体积约束板和在出口侧使用的体积约束板之间的间隔。在体积约束板上有凹凸时, 是指分别与血液或血液成分的入口侧和出口侧的外表面相对的体积约束板的成为最高凸部的顶端部分彼此之间的间隔。

[0070] 在入口侧和出口侧的体积约束板的间隔小于〔去除白血球过滤器的厚度+0.5mm〕时, 以30kPa～50kPa的压力使血液或血液成分流动时, 挠性容器没有充分膨胀, 血液或血液成分向与过滤平行的方向扩散需要花费较多时间, 在血液或血液成分渗透整个过滤器之前就沿垂直于过滤面的方向通过了, 过滤器的有效利用率降低了, 因此不适当。此外, 在入口侧和出口侧的体积约束板的间隔大于〔去除白血球过滤器的厚度+2.5mm〕时, 过滤结束后, 残留在除去白血球过滤器内的血液量较多, 需要重新进行回收该残留血液的操作, 增加了烦杂的操作, 同时该操作需要花费较多时间, 因此不适当。

[0071] 体积约束板的间隔的优选范围是〔去除白血球过滤器的厚度+1.0mm〕～〔去除白血球过滤器的厚度+2.0mm〕。

[0072] 在本发明中使用的测量血液或血液成分的粘度的方法, 按照在JIS Z 8803(液体的粘度-测量方法)中记述的用圆锥-平板形旋转粘度计进行粘度测量的方法测量3次, 使用其平均值。在本发明中, 血液或血液成分的粘度优选是5mPa·s～15mPa·s。在血液或血液成分的粘度小于5mPa·s小时, 是血液或血液成分中所必需的血球成分(例如红血球、血小板等)的浓度较低的情况, 为了得到必要的血球成分浓度, 必须进行浓缩操作, 因此不适当。当血液或血液成分的粘度大于15mPa·s时, 会在过滤器上产生孔眼堵塞, 可能有过滤时间变长或中途停止流动, 因此不适当。

[0073] 挠性容器的设置在入口侧的入口的入口中心和设置在出口侧的出口的出口中心, 位于与过滤材料垂直且通过该过滤材料的中心的一个平面和该入口侧外表面或该出口侧外表面的交线上, 且连接该入口中心和出口中心的直线通过该过滤材料的中心, 且所谓该入口中心和出口中心处于距离该过滤材料的中心10mm～15mm的位置上, 是指例如图2那样的在挠性容器3内具有去除白血球过滤材料6的去除白血球过滤器1上, 如图2那样在挠性容器3上配置了入口4和出口5。所谓入口中心和出口中心, 是作为入口4和出口5而设置的图形的重心(重心)。所谓过滤材料的中心, 是与假定过滤材料是均匀的立体时的重心7相同位置的点。入口4和重心7的距离8和出口5与重心7的距离优选都是10mm～15mm。当入口和出口不在图2所示的位置时, 由于过滤器内的血液或血液成分的流动容易产生偏流, 因此不理想。

[0074] 本发明中所说的过滤器的有效利用率, 是由去除白血球过滤器对血液或血液成分进行过滤时, 过滤后实际使用的过滤器的面积与该过滤器的有效过滤面积的比例。详细地讲, 所谓“过滤器的有效过滤面积”是上述去除白血球过滤器中能通过血液的去除白血球过滤材料的面积范围。此外, 所谓“过滤后实际使用的过滤器的面积”是使血液流过挠性容器的过滤器时, 实际上血液或血液成分通过了的去除白血球过滤材料的面积范围。因此, 以恒

定的压力使血液或血液成分通过过滤器时,过滤器的有效利用率与每单位时间的流量即流速成比例关系。即,过滤器的有效利用率可以用使用体积约束板时的过滤流速与不使用体积约束板地过滤了一定量液体的过滤流速之比来评价。过滤流速如以下那样测定。使用血液泵对过滤前血液储存袋内的血液或血液成分进行加压使其流入使用体积约束板约束了厚度的去除白血球过滤器中进行过滤,直到血液或血液成分没有为止。此时,将从血液或血液成分到达去除白血球过滤器入口侧的过滤材料的时刻开始,到过滤前血液储存袋内的血液或血液成分没有为止的时间作为过滤时间来进行测定。

[0075] 使用体积约束板时的过滤流速 $V(\text{ml/分钟})$,根据被回收的血液或血液成分的重量 $W(\text{g})$ 和过滤时间 $t(\text{分钟})$ 、以及血液或血液成分的比重 $d(\text{g/ml})$ 由下式求出。

$$[0076] V = (W/d)/t$$

[0077] 另外,在没有体积约束板时,测定使用具有相同物理性质的去除白血球过滤器来过滤血液或血液成分时的血液或血液成分的重量 $W_0(\text{g})$ 、过滤时间 $t_0(\text{分钟})$,从而由下式求出不使用体积约束板时的过滤流速 $V_0(\text{ml/分钟})$ 。

$$[0078] V_0 = (W_0/d)/t_0$$

[0079] 根据这些值由下式求出过滤器的有效利用率。

$$[0080] \text{有效利用率} (\%) = (V/V_0) \times 100$$

[0081] 在以下记述的实施例中也使用该指标。

[0082] [实施例]

[0083] 以下,通过实施例更详细且具体地说明本发明,但本发明不被这些实施例限定范围。

[0084] [实施例 1]

[0085] 在接合血液的入口、出口的部分上开设具有与该入口、出口的内径同等以上的直径的孔的、拉伸弹性率为 10N/mm^2 、厚度为 0.4mm 的挠性的聚氯乙烯树脂制的薄片和内径 3mm 、外径 4.2mm 的氯乙烯制的管分别高频熔接在血液的入口、出口上来制作带血液入口的入口侧的挠性容器及带血液的出口的出口侧的挠性容器。上述入口和出口以从入口中心和出口中心到过滤材料的中心的距离分别为 12mm 的方式被高频熔接在挠性容器上。

[0086] 接下来,作为去除白血球过滤材料,层叠下述的聚酯制无纺布来使用。以下面的顺序层叠了 4 张平均纤维直径 $12\mu\text{m}$ 、单位面积重量 30g/m^2 的无纺布(无纺布(1))、2 张平均纤维直径 $1.7\mu\text{m}$ 、单位面积重量 66g/m^2 的无纺布(无纺布(2))、22 张平均纤维直径 $1.2\mu\text{m}$ 、单位面积重量 40g/m^2 的无纺布(无纺布(3))、2 张与无纺布(2)相同的无纺布、4 张与无纺布(1)相同的无纺布,总计 34 张无纺布。该去除白血球过滤材料的总厚度是 8.4mm 。把上面那样制作的由三种无纺布构成的层叠物切成 $84 \times 104\text{mm}^2$ (长方形)。按入口侧挠性容器、无纺布的层叠体、出口侧挠性容器的顺序叠合这些挠性容器和无纺布的层叠体,采用高频熔接法进行熔接,使得有效过滤面积为 $65 \times 85\text{mm}^2$,制作出挠性容器制的去除白血球过滤器。上述去除白血球过滤器的厚度是 9.2mm ,通气压损是 500Pa 、有效过滤面积是 55cm^2 。

[0087] 实际上使用的无纺布(2)和(3),使用公知的方法,涂敷 N,N-二甲氨基乙基丙烯酸甲酯(以下称为 DM)和 2-羟乙基丙烯酸甲酯(以下称为 HEMA)的共聚物(组成:DM/HEMA = 3 摩尔% /97 摩尔%)。涂敷的上述的共聚物的量,是每 1g 无纺布约 10mg 共聚物。

[0088] 把上述去除白血球过滤器配置在过滤前血液储存袋和过滤后 血液回收袋之间,

分别把与过滤前血液储存袋连接着的入口侧导管连接到去除白血球过滤器的血液入口上，把与过滤后血液回收袋连接着的出口侧导管连接到去除白血球过滤器的血液出口上。作为各导管，使用内径3.0mm、外径4.2mm的氯乙烯制的管。在入口侧导管上安装Y字管，经导管安装数字压力计。而且，在过滤前血液储存袋和与数字压力计相连的Y字管之间，安装了用于加压输送血液的血液泵。

[0089] 与去除白血球过滤器的入口侧和出口侧的外表面对的体积约束板的形状如下述那样，在 $17 \times 17\text{cm}^2$ 的丙烯制的平面板上，开设 $3 \times 4\text{cm}^2$ 的槽，做成不压迫血液入口侧和出口侧导管周围的结构。而且，为使血液入口侧和出口侧导管不被体积约束板折弯，在体积约束板的与导管接触的部位，沿该导管设置宽5mm、深5mm的槽。除此以外的体积约束板的去除白血球过滤器一侧是平面。

[0090] 在2张体积约束板之间配置去除白血球过滤器，进行固定，使得体积约束板彼此的间隔为10.2mm(=[去除白血球过滤器的厚度+1.0mm])。

[0091] 如下述那样准备浓缩红血球。在人的全血液450ml中添加56ml的acid-citrate-dextrose(枸橼酸-枸橼酸盐-葡萄糖)(ACD)-A液之后，在采血后8小时以内通过离心分离去除多血小板血浆，作为红血球保存液，通过加入100ml的Adenine-mannitol-saline(腺嘌呤-甘露醇-盐水)(Adsol)得到300ml浓缩红血球制剂。浓缩红血球制剂的粘度是10mPa·s。

[0092] 通过使用血液泵把浓缩红血球加压到40kPa使其流入上述去除白血球过滤器来进行过滤，评价去除白血球性能。使用血液泵向去除白血球过滤器连续供给血液，直到过滤前血液储存袋内的浓缩红血球没有为止。此时，测定从浓缩红血球到达去除白血球过滤器入口侧的过滤材料的时刻开始到过滤前血液储存袋内的浓缩红血球没有时的时间作为过滤时间。

[0093] 另外，过滤前的浓缩红血球和被回收的浓缩红血球的白血球浓度，由以下的方法测定。

[0094] 把 $600\mu\text{l}$ 浓缩红血球添加到加入有已知数量的荧光泡的TruCOUNT试验管中。再把 $2400\mu\text{l}$ 的LeucoCOUNT试药加入试验管中，平稳地混合。在暗室室温下静置5分钟。用流体检查仪(flightsight meter)(FACSCalibur HG 日本ベクトソディツキソソ(株)制)连续测定10根这种调制出的TruCOUNT试验管。另外，LeucoCOUNT试药和TruCOUNT试验管使用LeucoCOUNT成套仪器(日本ベクトソディツキソソ(株)制)。在过滤前的浓缩红血球中所含有的白血球浓度是 1×10^7 个/ml。

[0095] 测定被回收的浓缩红血球的重量和过滤时间并由上述的式子求出使用体积约束板时的过滤流速。这时把浓缩红血球的比重d定为1.08g/ml。

[0096] 除了不使用体积约束板以外，使用具有与上述同样的物理性能的去除白血球过滤器，通过相同的操作进行浓缩红血球的过滤。测定被回收的浓缩红血球的重量和过滤时间并由上述的式子求出不使用体积约束板时的过滤流速。根据它们求出去除白血球过滤器的有效利用率。

[0097] 表1和图3、4表示去除白血球过滤器的有效利用率和在被回收的浓缩红血球中所含有的白血球浓度。

[0098] [实施例2]

[0099] 除了去除白血球过滤器中的过滤器的有效过滤面积是 $7.3 \times 9.6 = 70\text{cm}^2$ 、通气压损是 393Pa 以外, 使用与实施例 1 相同形状的过滤器, 使用与实施例 1 相同的体积约束板, 进行相同的操作。表 1 和图 3、4 表示去除白血球过滤器的有效利用率和在被回收的浓缩红血球中所含有的白血球浓度。

[0100] [实施例 3]

[0101] 除了去除白血球过滤器中的过滤器的有效过滤面积是 $6.2 \times 8.1 = 50\text{cm}^2$ 、通气压损是 550Pa 以外, 使用与实施例 1 相同形状的过滤器, 使用与实施例 1 相同的体积约束板, 进行相同的操作。表 1 和图 3、4 表示了去除白血球过滤器的有效利用率和在被回收的浓缩红血球中所含有的白血球浓度。

[0102] [比较例 1]

[0103] 除了去除白血球过滤器中的过滤器的有效过滤面积是 $5.5 \times 7.2 = 40\text{cm}^2$ 、通气压损是 688Pa 以外, 使用与实施例 1 相同的形状的过滤器, 使用与实施例 1 相同的体积约束板, 进行相同的操作, 表 1 和图 3、4 表示了去除白血球过滤器的有效利用率和在被回收的浓缩红血球中所含有的白血球浓度。

[0104] 在被回收的浓缩红血球中所含有的白血球浓度是 3400 个 /ml, 可知, 与其他实施例相比, 白血球没有被充分去除。

[0105] [比较例 2]

[0106] 除了去除白血球过滤器中的过滤器的有效过滤面积是 $8.9 \times 11.9 = 105\text{cm}^2$ 、通气压损是 262Pa 以外, 使用与实施例 1 相同形状的过滤器, 使用与实施例 1 相同的体积约束板, 进行相同的操作, 表 1 和图 3、4 表示了去除白血球过滤器的有效利用率和在被回收的浓缩红血球中所含有的白血球浓度。

[0107] 过滤器的有效利用率是 45.5%, 可知, 与其他的实施例相比, 过滤器的有效过滤面积在很大比例上没有被有效的利用, 因此流速变慢。

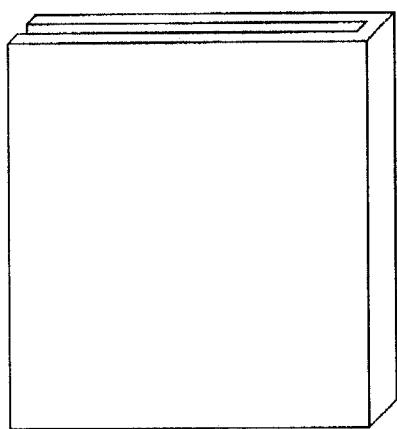
[0108] 表 1

	比较例 1	实施例 3	实施例 1	实施例 2	比较例 2
过滤器的有效过滤 面积 (cm^2)	40	50	55	70	105
过滤器的有效利用 率 (%)	84.6	83.0	80.4	72.6	45.5
回收的浓缩红血球 的白血球浓度 (个 /ml)	3400	400	210	190	150

[0109] 如上所述, 在实施例中, 使用满足本发明所示的特定的有效过滤面积等条件的去除白血球过滤器, 在特定的条件下过滤浓缩红血球时, 可以同时达到提高去除白血球过滤器的有效利用率和降低回收的浓缩红血球的白血球浓度, 而在比较例中, 其结果是去除白血球过滤器的有效利用率较低或回收的浓缩红血球的白血球浓度较高。

[0110] 本发明的浓缩红血球的过滤方法及过滤装置, 主要在制造用于输血的去除了白血球的浓缩红血球制剂上是有用的。

A



B

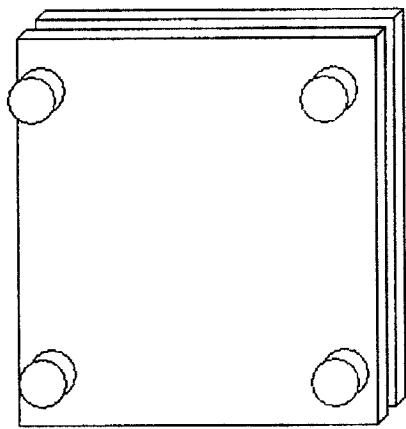


图 1

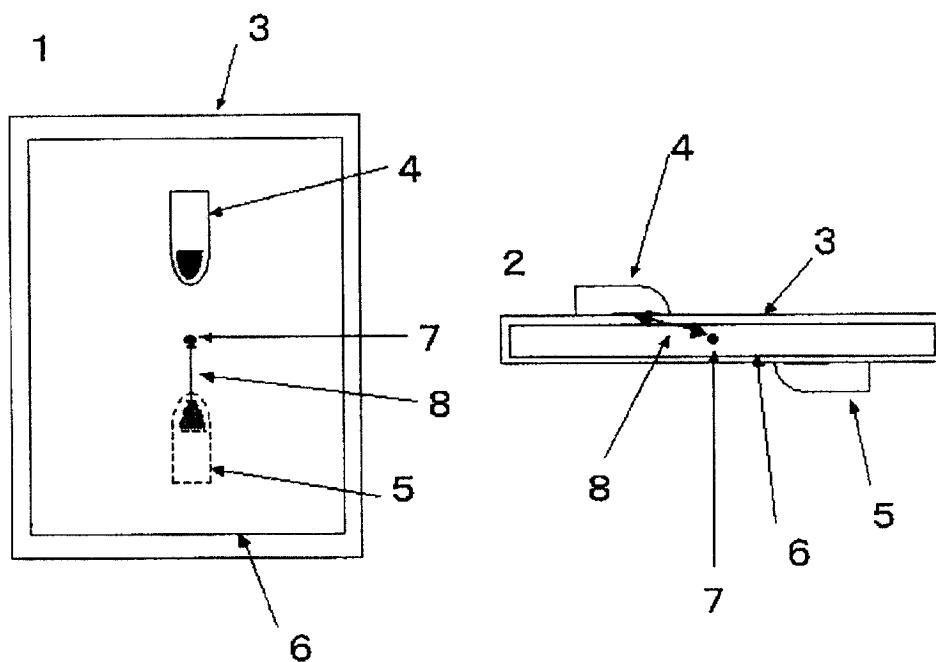


图 2

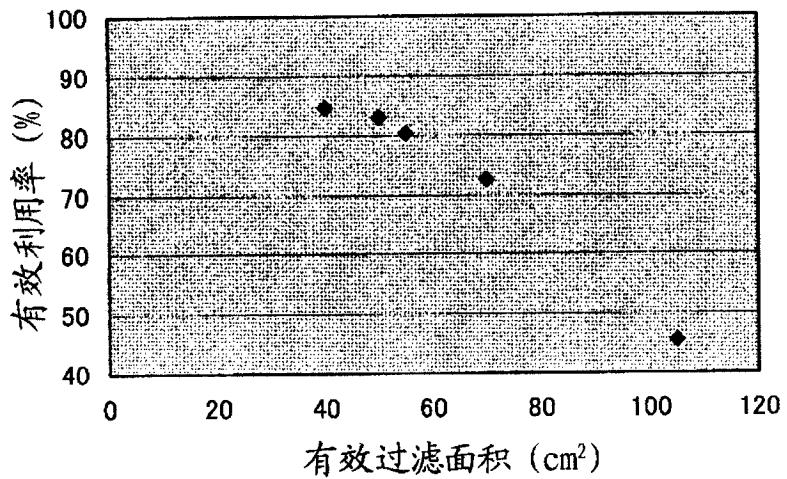


图 3

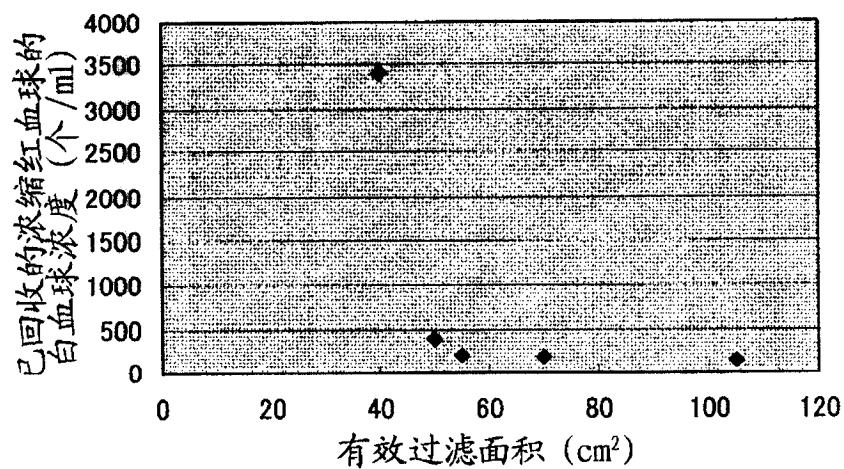


图 4