

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5658749号
(P5658749)

(45) 発行日 平成27年1月28日 (2015. 1. 28)

(24) 登録日 平成26年12月5日 (2014. 12. 5)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 1/10 (2006. 01)

GO 1 N 1/10

B

GO 1 N 33/48 (2006. 01)

GO 1 N 33/48

H

GO 1 N 1/10

V

GO 1 N 1/10

U

請求項の数 40 (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願2012-515497 (P2012-515497)
 (86) (22) 出願日 平成22年6月17日 (2010. 6. 17)
 (65) 公表番号 特表2012-530256 (P2012-530256A)
 (43) 公表日 平成24年11月29日 (2012. 11. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/058551
 (87) 国際公開番号 W02010/146123
 (87) 国際公開日 平成22年12月23日 (2010. 12. 23)
 審査請求日 平成25年4月24日 (2013. 4. 24)
 (31) 優先権主張番号 09163006.1
 (32) 優先日 平成21年6月17日 (2009. 6. 17)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 508329885
 ロイコケア・アクチェンゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 マルティンスリート,
 アム・クロップファーシュピッツ 19
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行
 (74) 代理人 100117813
 弁理士 深澤 憲広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血液フィルタおよび血液をろ過するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の工程：

a. 向かい合った第1の面と第2の面とを有するフィルタメンブレンと、中空スペースを規定する受容コンパートメントを含む血液フィルタを提供する工程、

ここで、フィルタメンブレンの第1の面は、受容コンパートメントと面しており、フィルタメンブレンの第2の面の表面の少なくとも50%がサンプリングコンパートメントの一部である実質的に平坦な基質の表面と接触しており、そして基質にはろ過される血液サンプルを回収するための複数のチャンネルが含まれ；そして

b. 血液サンプルを受容コンパートメント中に挿入する工程、

ここで、中空スペースの体積は、血液サンプルの体積の3～20倍大きく、それにより受容コンパートメント内のガス圧が上昇し、

その結果血液サンプルがフィルタメンブレンによりろ過され、そして

血液サンプル中に含まれる血漿または血清をフィルタメンブレンを介して押し出す；を含む、血漿または血清を作製するために血液をろ過するための方法。

【請求項 2】

血液サンプルのみで満たされたシリンジまたはピペットを介して、血液サンプルが受容コンパートメント中に挿入される、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

以下の工程：

10

20

a. 向かい合った第1の面と第2の面とを有するフィルタメンブレンおよび受容コンパートメントを含む血液フィルタを提供する工程、

ここで、フィルタメンブレンの第1の面は、受容コンパートメントと面しており、フィルタメンブレンの第2の面の表面の少なくとも50%がサンプリングコンパートメントの一部である実質的に平坦な基質の表面と接触しており、そして基質にはろ過される血液サンプルを回収するための複数のチャンネルが含まれ；

b. プランジャーを有するシリンジ中に挿入する第2の体積を占める血液サンプルと、シリンジの第3の体積を占めるガスとを挿入する工程；

c. 互いに液体連通するようにシリンジを血液フィルタと接続する工程；そして

d. 第3の体積を1/20～1/5の範囲に圧縮するようにプランジャーを移動させることによりシリンジ内の圧力を上昇させ、それにより血液サンプルをフィルタメンブレンによりろ過する工程、

10

ここで血液サンプル中に含まれる血漿または血清を、フィルタメンブレンを介して押し出す；

を含む、血液をろ過して、血漿または血清を生成するための方法。

【請求項4】

以下の工程

e. 血液サンプルが受容コンパートメントにより受容されるポジションを越えてシリンジのプランジャーを押し下げることにより、第1の体積および第3の体積を圧縮する工程をさらに含む、請求項3に記載の方法。

20

【請求項5】

受容コンパートメントが、フィルタメンブレンの第1の面により被覆された、少なくとも1つの開口を有する、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

中空スペースの第1の体積または第1の体積と第3の体積との合計が、少なくとも0.3 mlである、請求項4または5に記載の方法。

【請求項7】

受容コンパートメントが、少なくとも7 kPaの内部圧力に対して、変形することなく耐えるように適合される材料から構成される、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

受容コンパートメントが、実質的に弾力性がない材料および/または硬い材料から構成される、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項9】

フィルタメンブレンの第2の面が、実質的に平坦な基質と接触する、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

フィルタメンブレンの第2の面が、サンプリングコンパートメントの一部である、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

フィルタが受容コンパートメント中のフィルタメンブレンの第1の面に配置される親水性で多孔性のシートを含む、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項12】

前記多孔性のシートが、フィルタメンブレンを被覆している、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

多孔性のシートが繊維状材料から構成される、請求項11または12に記載の方法。

【請求項14】

受容コンパートメントが、サンプル挿入手段を含む、請求項1～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

受容コンパートメントが、一方向性のバルブである、請求項14に記載の方法。

50

【請求項 16】

サンプリングコンパートメントが、排出口を含む、請求項1～15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 17】

サンプリングコンパートメントが、排出口として、ユニバーサルアダプターを含む、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

血液サンプルから血漿または血清を生成するための血液フィルタおよびシリンジ；
向かい合った第1の面および第2の面を有するフィルタメンブレンを含む血液フィルタ；
シリンジからろ過される血液サンプルを受容するための、第1の体積を有する中空スペースを規定する、フィルタメンブレンにより被覆された少なくとも1つの開口を有する受容コンパートメント、ここで、第1の面が、受容コンパートメントに面している；そして
フィルタメンブレンの第2の面上に配置されたサンプリングコンパートメント；
ここで、シリンジは、血液サンプルの所定の第2の体積を受容するように適合されており；

10

ここで、フィルタメンブレンの第2の面の表面の少なくとも50%がサンプリングコンパートメントの一部である実質的に平坦な基質の表面と接触しており、そして基質にはろ過される血液サンプルを回収するための複数のチャンネルが含まれ；そして

第1の体積は第2の体積よりも3～20倍大きいものである；
を含むキット。

20

【請求項 19】

血液サンプルから血漿または血清を生成するための血液フィルタおよびシリンジ；
向かい合った第1の面および第2の面を有するフィルタメンブレンを含む血液フィルタ；
シリンジからろ過される血液サンプルを受容するための、第1の体積を有する中空スペースを規定する、フィルタメンブレンにより被覆された少なくとも1つの開口を有する受容コンパートメント、ここで、第1の面が、受容コンパートメントに面している；そして
フィルタメンブレンの第2の面上に配置されたサンプリングコンパートメント；
ここで、シリンジは、血液サンプルの所定の第2の体積およびガスの所定の第3の体積を受容するように適合されており；

ここで、フィルタメンブレンの第2の面の表面の少なくとも50%がサンプリングコンパートメントの一部である実質的に平坦な基質の表面と接触しており、そして基質にはろ過される血液サンプルを回収するための複数のチャンネルが含まれ；
そして

30

シリンジは、第3の体積を、第3の体積の1/20～1/5の範囲に圧縮するように適合される；

を含む、キット。

【請求項 20】

中空スペースの第1の体積または第1の体積と第3の体積との合計が、少なくとも0.3 mlである、請求項19に記載のキット。

【請求項 21】

受容コンパートメントが、少なくとも7 kPaの内部圧力に対して、変形することなく耐えるように適合される材料から構成される、請求項18～20のいずれか1項に記載のキット。

40

【請求項 22】

受容コンパートメントが、実質的に弾力性がない材料および/または硬い材料から構成される、請求項21に記載のキット。

【請求項 23】

フィルタメンブレンの第2の面が、実質的に平坦な基質と接触する、請求項18～22のいずれか1項に記載のキット。

【請求項 24】

50

フィルタメンブレンの第2の面が、サンプリングコンパートメントの一部である、請求項23に記載のキット。

【請求項 2 5】

フィルタが受容コンパートメント中のフィルタメンブレンの第1の面に配置される親水性で多孔性のシートを含む、請求項18～24のいずれか1項に記載のキット。

【請求項 2 6】

前記多孔性のシートが、フィルタメンブレンを被覆している、請求項25に記載のキット。

【請求項 2 7】

多孔性のシートが繊維状材料から構成される、請求項25または26に記載のキット。

10

【請求項 2 8】

受容コンパートメントが、サンプル挿入手段を含む、請求項18～27のいずれか1項に記載のキット。

【請求項 2 9】

受容コンパートメントが、一方向性のバルブである、請求項28に記載のキット。

【請求項 3 0】

サンプリングコンパートメントが、排出口を含む、請求項18～29のいずれか1項に記載のキット。

【請求項 3 1】

サンプリングコンパートメントが、排出口として、ユニバーサルアダプターを含む、請求項30に記載のキット。

20

【請求項 3 2】

シリンジが、プランジャーおよび吸引またはけん引のあいだプランジャーを停止させるための、シリンジのプランジャー用の第1の止め具を含む、請求項18～31のいずれか1項に記載のキット。

【請求項 3 3】

シリンジが、第3の体積の圧縮を制限するため、下方に押し込むあいだプランジャーを停止させるための、シリンジのプランジャー用の第2の止め具を含む、請求項32に記載のキット。

【請求項 3 4】

第1の止め具および第2の止め具が、第3の体積を、第3の体積の1/20～1/5の範囲に圧縮するように配置される、請求項33に記載のキット。

30

【請求項 3 5】

シリンジが、規定のポジションにそのプランジャーを細くするための手段を含む、請求項18～34のいずれか1項に記載のキット。

【請求項 3 6】

血液をろ過して血清または血漿を生成するための、請求項18～35のいずれか1項に記載のキットの使用。

【請求項 3 7】

向かい合った第1の面および第2の面を有するフィルタメンブレン；
ろ過される血液サンプルを受容するための中空スペースを規定する、フィルタメンブレンの第1の面上に配置される受容コンパートメント；
を含む、血液サンプルから血漿または血清を生成するための血液フィルタであって、
ここで、フィルタメンブレンの第2の面の表面の少なくとも50%が、サンプリングコンパートメントの一部である実質的に平坦な基質の表面と接触しており、そしてこの基質には、ろ過された血液サンプルを回収するための複数のチャネルが含まれる、
前記血液フィルタ。

40

【請求項 3 8】

フィルタメンブレンの第2の面の表面の少なくとも75%が、サンプリングコンパートメントの一部である実質的に平坦な基質の表面と接触している、請求項37に記載のフィルタ

50

。

【請求項 39】

複数のチャネルが、基質の表面の0.5～15%を被覆する、請求項37または38に記載のフィルタ。

【請求項 40】

複数のチャネルが、フィルタの表面積 cm^2 あたり、 $0.06 \text{ mm}^3 \sim 3.5 \text{ mm}^3$ の範囲の体積を有するサンプリングコンパートメントを形成する、請求項37～39のいずれか1項に記載のフィルタ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、血漿または血清を生成するために血液をろ過するための方法および血液サンプルから血漿または血清を生成するための血液フィルタに関するものである。本発明はさらに、血液サンプルとシリンジから血漿または血清を生成するための血液フィルタを含むキットにも関する。

【背景技術】

【0002】

本明細書において、特許出願および製造業者のマニュアルを含む多数の文書が挙げられる。これらの文書の開示は、本発明の特許性のために重要と考えていないが、本明細書中にその全体が参考として援用される。より具体的には、個々の文書が具体的かつ個別に参考として援用されることが示唆されたのと同程度に、すべての引用文献は、参考として援用される。

20

【0003】

血清または血漿由来の固体の血液成分を分離するために、血液をろ過することは、血清または血漿から始めて血液中に溶解した化合物の存在および/または濃度の測定を可能にするために必要な工程である。これまでは、ほとんどのろ過方法は、遠心分離工程に依存しており、フィジブルな代替法はこれまでに示唆されていない。しかしながら、遠心分離は、時間がかかるものであり、発展途上国においては特に問題となる。というのも、開発途上国での研究機関には、しばしば適切な遠心分離器が存在せず、従って血液中に溶解した化合物の存在および/または濃度を測定するための基礎資料を得るために必要な本質的な工程を行うことができない。

30

【0004】

血漿または血清を得るために血液をろ過するためのメンブレンは、最近開発されており、US 6939468、US 7125493で、例えば開示されている。しかし、遠心分離工程なしで血清または血漿中の急速な生産を可能にする装置は、まだ開発されていない。

【0005】

溶血は、ヘモグロビンの放出につながる赤血球の破壊であるが、血液のろ過のための多くの技術の望ましくない副作用である。適用圧力が非常に高く、それにより赤血球を破壊する過度の圧力差とせん断力を引き起こす場合、溶血が通常発生する。しかし、ヘモグロピンは、血漿または血清の多くの用途に干渉して、そのため、溶血は、血清または血漿の生成において避けるべきものである。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献 1】US 6939468

【特許文献 2】US 7125493

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

したがって、遠心分離することなく、溶血することなく、さらに分析するための血清ま

50

たは血漿を製造することを可能にするデバイスおよび／または方法が必要とされている。このようなデバイスおよび／または方法は、さらにあるいは選択的にコスト効果的であるべきである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

したがって、本発明は、以下の工程：

a. 向かい合った第1の面と第2の面とを有するフィルタメンブレンと、中空スペースを規定する受容コンパートメントとを含む血液フィルタを提供する工程；そして

b. 血液サンプルを受容コンパートメント中に挿入する工程、ここで、中空スペースの体積は、血液サンプルの体積の3～20倍大きく、それにより受容コンパートメント内のガス圧が上昇し、好ましくは血液サンプルをフィルタメンブレンを介して押し出し、その結果血液サンプルがフィルタメンブレンによりろ過され、そして血液サンプル中に含まれる血漿または血清をフィルタメンブレンを介して押し出す；

を含む、血漿または血清を生成するために血液をろ過するための方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0009】

図面は、以下のものを示す：

【図1】図1：受容コンパートメントを有する、本発明に従う血液フィルタの好ましい態様の横断面図である。

【図2】図2：シリンジを含む受容コンパートメントを有する、本発明に従う血液フィルタの好ましい態様の横断面図である。

【図3】図3：受容コンパートメントを有する、本発明に従う血液フィルタの好ましい態様の横断面図である。ここで、血液フィルタは、フィルタメンブレンの第1の面上に、親水性で多孔性のシートを含む。

【図4】図4：シリンジを含む受容コンパートメントを有する、本発明に従う血液フィルタ。ここで、血液フィルタは、フィルタメンブレンの第1の面上に親水性で多孔性のシートを含む。

【図5】図5：受容コンパートメントを有する、本発明に従う血液フィルタの好ましい態様の横断面図。ここで、フィルタメンブレンの第2の面の少なくとも一部が覆われる。

【図6】図6：シリンジを含む受容コンパートメントの本発明に従う血液フィルタの好ましい態様の横断面図。ここで、フィルタメンブレンの第2の面の少なくとも一部が覆われる。

【図7】図7：受容コンパートメントを有する本発明に従う血液フィルタの好ましい態様の横断面図。ここで、血液フィルタは親水性で多孔性のシートをフィルタメンブレンの第1の面上に含み、そしてフィルタメンブレンの第2の面の少なくとも一部が覆われる。

【図8】図8：シリンジを含む受容コンパートメントの本発明に従う血液フィルタの好ましい態様の横断面図。ここで、血液フィルタは、親水性で多孔性のシートをフィルタメンブレンの第1の面上に含み、そしてフィルタメンブレンの第2の面の少なくとも一部が覆われる。

【図9】図9：受容コンパートメントを有する、本発明に従う血液フィルタの好ましい態様の横断面図。血液フィルタは、長さを変えられるノズルをさらに含む。

【図10】図10：受容コンパートメントを有する本発明に従う血液フィルタの好ましい態様の横断面図。血液フィルタは、ノズルの底部末端に接続されたノズルおよびディスクをさらに含む。

【図11】図11：例示的な出口またはアダプター。

【図12】図12：示される停止機構を有する、本発明に従うフィルタにより使用されるシリンジの好ましい態様の横断面図。

【発明を実施するための形態】

【0010】

用語“血漿”は、まだ凝固することができる、細胞（白血球、赤血球など）の固形構成

10

20

30

40

50

要素の分離後に得られた血液の液相に関する。

用語は“血清”は、血小板や凝固因子の細胞構成要素によって形成された凝血塊の分離によって血液の凝固後に得られる血液の液体部分に関する。

【0011】

使用するフィルタメンブレンに応じて、本発明の血液フィルタから得られた血清または血漿は、依然としてフィルタに適用される血液に含まれる血小板の少なくとも一部を含むことができる。これが事実であるかどうかは、とりわけ、使用するフィルタメンブレンに依存する。

【0012】

本発明の血液フィルタに含まれるフィルタメンブレンは、血漿または血清を得るために血液をろ過するために適している。血漿または血清を得るために血液をろ過するためのメンブレンが最近開発されており、US 6939468、US 7125493で、例えば開示されている。適切なフィルタメンブレンは、例えばポリエチレンテレフタレート（血清の生成のための製品でSekisuiなどから利用できるものなど）またはポリスルホン（例えば、Pallから利用可能なVivid Plasma Separation Membraneなど）を含んでもよい。

【0013】

血液サンプルは、個体の血液を含むサンプルである。個体は、酸素および/または栄養素の輸送のための血液を使用するすべての動物を含む。好ましくは、個体は人間である。

本発明者らは、驚くべきことに、血液フィルタの特徴的特徴的なアセンブリおよび/または方法における特徴的な特徴の用途が、実質的に溶血することなくさらなる分析のための血清または血漿中の急速な生産を可能にすることを見出した。本発明の基礎となる原理は、フィルタリングメンブレンの前の中空スペースとろ過される血液の体積との比であり、これが好ましくは3:1と20:1の間にある。この比率は、適用された圧力に基づいて溶血することなく血液を分離することができるために有益であることが見出された。それは、本発明の血液フィルタの構造、フィルタメンブレンの表面、そして空気に対するその抵抗に、部分的には基づいている。本発明によれば、血液の量は、受容コンパートメント中のガスを圧縮して、受容コンパートメント中の圧力を上昇させるという方法で受容コンパートメント中に充填される。

【0014】

本発明の方法/装置は、向かい合う第1の面および第2の面を有するフィルタメンブレンと受容コンパートメントとを含む血液フィルタに基づいており、受容コンパートメントは、好ましくは一つの分離不可能な部品である。本発明の方法で適用される典型的な血液フィルタは、図1、3、5、7、9および10に示されている。

【0015】

本発明の方法では、規定の体積を有する血液サンプルが、シリンジやピペットなどの挿入手段中に充填される。好ましくは、挿入手段は、血液サンプルのみを含み、好ましくは、実質的に、空気またはその他の圧縮可能なガスを含まない。言い換えれば、シリンジやピペットは、好ましくは血液サンプルのみで充填される。挿入手段は、直接またはアダプタを介して、血液フィルタの受容コンパートメントに取り付けられ、その結果、両方は液体連通される。挿入手段のプランジャーは、押し下げられ、それによって受容コンパートメント中に血液サンプルを挿入する。これにより、受容コンパートメント内の内圧は、安定した大きさに到達するように、増加される。血液サンプルが、受容コンパートメントに挿入された後、そして好ましくは血液サンプルがフィルタメンブレンを覆った後、安定した大きさに通常すぐに到達する。覆う前に、受容コンパートメント中に含まれる少量の空気または他のガスは、フィルタメンブレンの孔を介して流れる。従って、血液サンプルが受容コンパートメント中に急速に挿入されることが想定され、それにより好ましくは急速に、フィルタメンブレンを覆う。この点において、“急速に”は、フィルタメンブレンが覆われ、それにより受容コンパートメント中に含まれる空気の約1/20~18/20の喪失が生じるまでの、0.5~5秒の時間、好ましくは0.5~3秒間の時間、を含む。

【0016】

血液サンプルによるフィルタメンブレンの被覆後に得られる内圧の増加は、フィルタメンブレンに対して、そして少なくとも部分的にはその中に、血液サンプルの固形構成成分を強制的に押し込み、そして血清または血漿をフィルタメンブレンを通して、その結果、サンプルの残りの構成要素をフィルタ媒体上に残しつつ、サンプリングコンパートメント上に配置されたフィルタメンブレンの第2の面上で、血清または血漿を回収することができる。

【0017】

受容コンパートメントに加えられる圧力は、実際に、フィルタ周囲の圧力と比較した場合の内部圧力の圧力差である。血液サンプルの挿入と血液サンプルによるフィルタメンブレンの被覆の後に得られる内部圧力は、好ましくは本質的に一定である。これは、挿入手段のプランジャーを押し下げることにより達成することができるが、多くの場合には、単純にプランジャーを緩和することによっても達成することができる。これは、圧力が、周囲の圧力と比較した場合に適用される圧力は非常に低く、挿入手段（シリンジなど）中のプランジャーの抵抗が非常に高く、プランジャーを押し込んだ後にそれが取る位置を維持するためである。あるいは、シリンジは、所望の位置にプランジャーをロックする手段をさらに備えることができる。さらに、または代わりに、サンプルが提供されているに受容チャンパーの開口部は、一方向バルブである。

【0018】

また、本発明は、以下の工程：

a. 向かい合った第1の面と第2の面とを有するフィルタメンブレンと受容コンパートメントとを含む血液フィルタを提供する工程；

b. プランジャーを有するシリンジ中に挿入する第2の体積を占める血液サンプルと、シリンジの第3の体積を占めるガスを挿入する工程；

c. 互いに液体連通するようにシリンジを血液フィルタと接続する工程；そして

d. 血液サンプルが受容コンパートメントにより受容されるまで、好ましくは第3の体積を少なくとも1/20、好ましくは1/20～4/20の範囲に、そして好ましくは約2/20になるまで、血液フィルタの内部と外部、すなわちシリンジの内部および受容コンパートメントの内部、が均等な圧力を超えて、プランジャーを押し込むことにより、シリンジ内の圧力を上昇させ、それにより血液サンプルをフィルタメンブレンによりろ過する工程、ここで、血液サンプル中に含まれる血漿または血清を、フィルタメンブレンを介して押し出す；を含む、血液をろ過して、血漿または血清を生成するための方法にも関する。

【0019】

第1の体積と第3の体積の合計が、周囲の圧力の下で、第2の体積に比べ、3～20倍であることが好ましい可能性がある。

この態様ならびに以下にさらに記載される本発明のその他の態様に関して、本発明の血液フィルタおよび本発明の方法の基礎となる原則が実質的に同一であるため、本発明の血液フィルタについての説明および定義が適用可能である。これは、本発明による手段および血液フィルタ以外の手段および血液手段を、本発明の方法において使用することができることを排除するものではない。

【0020】

この代替的または追加の態様では、受容コンパートメントによって形成される第1の体積は比較的小さく、好ましくは0に近づく。本方法はまた体積の比率に基づき、このケースでは、シリンジと受容コンパートメントによって形成された第1の体積と第3の体積と血液フィルタの内部の圧力と外部、すなわちシリンジの内部と受容コンパートメントの内部、の圧力を均等にする点を超えてプランジャーを押し込む場合の狭められる体積との間の比率に基づく。この狭められる量は、第3の体積またはガスの体積の1/20～4/20程度である。シリンジ中に血液サンプルと適切な用量のガスを挿入した後、シリンジ血液フィルタと、液体連通するように接続される。このことは、シリンジをフィルタに対して直接に取り付けることができること、または両方を、アダプター、または好ましくはわずかなデッドボリュームを有するやチューブを介して接続することができることを意味する。接続

が確立された後に、血液サンプルを受容コンパートメントにより受容するまで、シリンジ内の圧力を上昇させる。これは、好ましくは、何らかのガスが受容コンパートメントに入る前に、血液サンプルが受容コンパートメントにより受容されるという方法で行われる。より好ましくは、圧力上昇のあいだに、シリンジを下方に保持して、それにより最初に血液が受容コンパートメントに入るようにする。シリンジは、さらに所望の位置にプランジャーを捕捉するための手段を含むことができる。上記のように、受容コンパートメント内の内部圧力は、血液サンプルがフィルタメンブレンを覆った後すぐに、通常は増加する。覆う前に、受容コンパートメントに含まれる空気またはその他のガスの量は、フィルタメンブレンの孔を介して流れる。そのため、血液サンプルが受容コンパートメント中に急速に挿入されることが想定される。フィルタメンブレンが血液サンプルで覆われた後の圧力上昇の際に、上述したように、血液サンプルをフィルタメンブレン中に押し込み、そして血液サンプル中に含まれる血漿または血清を、フィルタメンブレンを介して流す。

10

【 0 0 2 1 】

例えば、上記の血液フィルタを使用して、血液の体積並びに空気の体積がシリンジ中に充填され、空気の体積は、好ましくは血液の約3～20倍の量である。フィルタへの接続後、プランジャーは、例えば、実際の血液フィルタの特性に応じて、ある程度まで押し込まなければならない。受容コンパートメントが血液で充填されており、そしてメンブレンがすべての湿っている場合、好ましくは血液フィルタの内側と外側（すなわち、シリンジの内側と受容コンパートメントの内側）で等圧力である点に達している。その後、プランジャーをさらに押しこむことにより、シリンジ内の空気を、そのシリンジ内の空気の体積の少なくとも1/20から最大で約4/20まで圧縮する圧力増加を引き起こす。

20

【 0 0 2 2 】

完全にフィルタが血液で湿らされるまでにフィルタを通過するガスの損失のため、結果として得られるガスの圧縮は、实际的に適用される圧縮より小さい。効果的な圧縮は、1/20～4/20（典型的には2/20、それぞれ血液/ガス）の間であり、約5～20 kPaの圧力上昇の結果を生じる。ガスと血液の量の実際的な比率は3：1～20：1である。適用される正確な比率は、メンブレンを湿らせるまでに必要な時間とそれまでのガスの損失に依存する。ガスの損失は、再びメンブレンの気流の抵抗、およびガスが出口を通過するまでのキャピラリーの抵抗に依存する。

【 0 0 2 3 】

30

PallのVividメンブレンなどのフィルタメンブレンを使用して、フィルタメンブレン cm^2 あたり約100 μl の典型的なサンプル量（最小25～35 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ のフィルタメンブレン、最大600 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ のフィルタメンブレン）の血液は、ほとんどの診断評価を実施するのに十分な量の血清または血漿を得るために十分である。フィルタメンブレンの表面は限定されるものではなく、実用的な観点から、好ましくは少なくとも1 cm^2 でなる。フィルタメンブレンの一般的な適用表面は、好ましくは2～20 cm^2 であり、好ましくは3～10 cm^2 である。

【 0 0 2 4 】

6 cm^2 のメンブレンと約600 μl の血液サンプルの例に関して、メンブレンは1～5秒で完全に湿潤になる。さらに後述するようにメンブレンの上に多孔質シートが使用されている場合は、濡らし時間は、メンブレンを0.5～3秒以内に湿潤になるように短縮することができる。血を流すためのディスクが使用されている場合は、さらに後述するように、血液の適用とメンブレンの湿潤化の間の遅延が、血液フィルタに血液を充填するために必要な時間に近づく。過剰の血液（150～600 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ のフィルタメンブレン）が使用される場合、濡らし時間も大幅に短くなる。充填した後、ろ過を開始する。フィルタが、赤血球によるブロックされるまで、それは通常、20～60秒かかる。6 cm^2 のPallメンブレンを使用して、60～120 μl の血漿の出力を得ることができた。

40

【 0 0 2 5 】

別の好ましい態様において、フィルタは、血液で充填している間は閉じられ、メンブレンが完全に湿潤化された後に開放される出口を含む。このような血液フィルタは、わずかに20：1～20：4（ガス/血液）の間の体積比を必要とする。

50

【0026】

効果的には血液サンプルを適用する前のフィルタ中のガス圧（通常は大気圧）と、血液によりフィルタメンブレンを湿潤化した後のフィルタ中のガス圧との圧力差である、圧縮されるガスから生じる圧力が、その多孔質構造がそのような圧力を逃すためのガスおよび／または液体のための唯一の逃げ場所を提供するフィルタメンブレンに適用される血液を強制的に押し出すために必要でありそして十分である。フィルタメンブレンにおいて、血液の細胞成分、特に赤血球と白血球および、必要に応じて血小板、を、ろ過の前に血液に対して抗凝固剤を添加したかどうかによって依存して、血清または血漿である液体の分画から分離されている。受容コンパートメントの体積と血液サンプルとの規定の比率は、この受容コンパートメント内で規定の圧力を生じ、それにより溶血を生じる過圧が生成されることを大幅に防止する。

10

【0027】

本発明によれば、受容コンパートメントの中空スペースの体積は、ろ過される血液サンプルの量よりも3～20倍多い。好ましくは、本発明の第1の態様に対応して、血液フィルタ中に充填される血液サンプルの量と比較して、図1、図5および図9に従って血液フィルタについて例示する場合には中空スペースの体積は3～6倍大きく、図3、図7および図10に従って血液フィルタについて例示する場合には3～8倍大きい。受容コンパートメントに充填される血液がメンブレンを濡らし、そして受容コンパートメント中の空気を押し出し、それが好ましくは、完全に湿潤になる前にメンブレンを介して空気が失われることを含め、第2の体積および／または第3の体積の4/20～1/20の効果的な圧縮率（周囲に対して約5～20 kPaの圧力差）を生じる。

20

【0028】

好ましくは、そして本発明の第2の態様に対応して、図2、図4、図6および図8による血液フィルタに例示される、シリンジ中の血液の体積と比較して、体積が好ましくは3～20倍であるガスの圧縮率は、好ましくは第2の体積＋充填すべき受容コンパートメントの体積、すなわち、第3の体積の4/20～1/20である。実際には、プランジャーを使用してシリンジ中で狭められる体積は、完全に湿潤になるまでにメンブレンを通してガスが失われることにしたがって、上述したように示されるよりもわずかに多くなり、そして好ましくはガスの体積と受容コンパートメントとの合計の約2/20～6/20である。

30

【0029】

療法の態様において、ガスの体積は、1/3～1/20の範囲で狭められ、好ましくは幾らかの空気の喪失のために約5～20 kPaの作用圧力差を生じる。

好ましい態様において、この方法はさらに、工程e)：血液サンプルが受容コンパートメントにより受容される際の位置を越えて、シリンジのプランジャーを押し下げることにより、第1の体積および第3の体積を圧縮する工程、を含み、ここで、好ましくは、工程d)と工程e)とのあいだにタイムラグが提供される。

【0030】

この追加的な工程は、好ましくは、ガスの体積がフィルタメンブレンを介して圧力をかけられ、その後血液サンプルで完全に被覆されたフィルタメンブレンが3/20よりも多い場合に、行われる。

40

【0031】

本発明に従う別の好ましいまたは追加的な態様において、受容コンパートメントは、フィルタメンブレンの第1の面で覆われている少なくとも1つの開口を有する。

受容コンパートメントに含まれる開口は、フィルタメンブレンの第1の面により少なくとも部分的に覆われる。好ましくは、開口は、フィルタメンブレンの第1の面により完全に覆われる。いずれの場合においても、開口は、フィルタメンブレンの第1の面により完全に覆われているのでなければ、フィルタメンブレンの第1の面により覆われない程度に、別の物質により覆われていてもよい。言い換えると、開口がフィルタメンブレンの第1の面により完全には覆われていない場合、開口の残りの部分は別の物質により覆われる。そのような物質は、受容コンパートメントの周囲に配置される環状様構造を含み、フィルタ

50

メンブレンを固定することができる。

【0032】

フィルタメンブレンは、受容コンパートメント中に含まれる開口を覆い、そして好ましくは受容コンパートメントをサンプリングコンパートメントと区別し、好ましくはそれによりフィルタメンブレンの第1の面が受容コンパートメントに面するようにする。

【0033】

本発明は、また、血液サンプルからの血漿または血清の生成のための血液フィルタに関するものであり、好ましくは本発明を裏付ける方法に従うものであり、向かい合った第1の側面および第2の側面を有するフィルタメンブレン；ろ過される血液サンプルを受容するための中空スペースを規定する、受容コンパートメントであって、ここで受容コンパートメントはフィルタメンブレンにより覆われる少なくとも1つの開口を有し、フィルタメンブレンの第1の面は受容コンパートメントに面しており、そして受容コンパートメントの中空スペースはろ過される血液サンプルの体積と比較して3~20倍大きな体積を有し；そしてフィルタメンブレンの第2の面上に配置されたサンプリングコンパートメント；を含む。

10

【0034】

本発明の方法またはフィルタの好ましい態様において、中空スペースの体積または第1の体積および第3の体積の合計は、少なくとも0.3 mlである。

中空スペースまたは第1の体積および第3の体積の合計の共通の体積は、フィルタメンブレンの表面に依存して0.3~30 mlであり、好ましくは1.5~25 mlであり、より好ましくは2~15であり、例えば3 ml、4 ml、5 ml、6 ml、7 ml、8 ml、9 ml、10 ml、11 ml、12 ml、13 ml、14 ml、およびこれらの値の間のあらゆる容量である。

20

【0035】

血液をろ過して血清または血漿を生成するために適切な圧力は、好ましくは5~20 kPaにあるべきである。空気などのガスがその体積の1/10圧縮される場合、約10 kPaの圧力が生成される。これらの特徴により、シリンジは、プランジャーを例えば、その全体積の1/10に対応する分のみ移動することができるように構築することができる。

【0036】

血液を得てそしてフィルタ中に血液を充填するためのこの種のシステムを使用して、正しい圧力を十分な時間適用する図2、図4、図6および図8に従う血液フィルタは、十分な量の血漿または血清を導く。

30

【0037】

別の好ましい態様において、特に僅かな体積のためには、シリンジの代わりにピペットを使用することができる。

本発明の方法またはフィルタの好ましい態様において、受容コンパートメントは、実質的に変形することなく、少なくとも7 kPaの圧力差、好ましくは少なくとも18 kPaの圧力差、より好ましくは少なくとも30 kPaの圧力差に耐えるように適合させた材料から構成される。

【0038】

本発明の方法またはフィルタの別の好ましい態様において、受容コンパートメントは、実質的に非弾性のおよび/または柔軟性のない材料からなり、この非弾性または柔軟性のなさは、使用する厚さまたは材料に基づいて達成することもできる。例示的な材料は、ポリカーボネート、ポリスチロール、ポリビニルクロリド、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリエーテルスルホン、およびこれらの化合物の組み合わせなどの非弾性のプラスチックである。

40

【0039】

好ましくは受容コンパートメントに加えて、サンプリングコンパートメントは、実質的に変形することなく、少なくとも7 kPaの内圧、好ましくは少なくとも18 kPaの内圧、より好ましくは少なくとも30 kPaの内圧に耐えるように適合させた材料から構成されることがさらに好ましい。

50

【0040】

受容コンパートメントおよび/またはサンプリングコンパートメントの材料の上記の定義に代えてまたはそれに加えて、受容コンパートメントの体積および/またはサンプリングコンパートメントの体積は、6~25 kPaの圧力を適用する際に、10%以上、好ましくは5%以上、より好ましくは1%以上は拡張しない。

【0041】

好ましい態様において、受容コンパートメントおよびサンプリングコンパートメントは、使用する前に、周囲圧力のもとで、ガス、好ましくは空気により充填する。

空気以外の適切なガスは、不活性ガス(アルゴン、ヘリウム、ネオン)、窒素、または二酸化炭素などの一般的に適用されるガスを含む。

10

【0042】

本発明の血液フィルタのさらに好ましい特徴は、フィルタメンブレンの第2の面の表面の少なくとも50%が覆われる、という点である。この点で、“覆われる”という用語は、ある材料(例えば、フィルタメンブレン)の、例えば、別の材料(例えば、サンプリングコンパートメント中に含まれる別の基質)との直接的な接触に関連する。本発明の流れにおいて、フィルタメンブレンの第2の面を特定の程度、例えば少なくとも50%被覆することにより、ろ過プロセス由来の血清または血漿の収率を促進することがおどろくべきことに見出された。好ましくは、血清または血漿は、回収される血液フィルタの出口に向けてチャンネルされる。ろ過プロセスの効率は、覆われるフィルタメンブレンの割合を上昇させる。この特徴は、デッドスペースによって最小化される。血液以外の液体(例えば、水)を使用する場合、この一見したところ矛盾する結果は得られない。そのようなその他の液体は、フィルタメンブレンの近傍における出口チャンバーのできるだけフリーなスペースをむしろ必要とする。

20

【0043】

別の好ましい態様において、フィルタメンブレンの第2の面の表面積の、少なくとも50%、好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも90%、および最も好ましくは少なくとも95%が覆われる。

【0044】

より好ましい態様において、メンブレンの第2の面を、実質的に平坦な表面と接触させ、ここで前記平坦な表面は、好ましくは、サンプリングコンパートメントの一部である。

30

用語“実質的に平坦な”は、完全に平坦であってもよい、すなわち、約5~1000 μm の範囲の上昇または押し込み(indentation)を何も有さない表面であるが、しかし、少なくとも80%、好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%が平坦である表面、そして1 mm未満の高さの上昇または押し込みを有する表面でもよい。この用語はまた、ある角度でまたはカーブして、フィルタ上で平坦にされる、例えば、凸面構造または凹面構造などの、1より多い平坦な領域を含む構造を含み、そして好ましくは、フィルタの第2の面上でまたはそれに対して平坦にされるように適合された材料に関する。言い換えると、フィルタメンブレンと支持用および排出用の平坦基質とのあいだのデッドスペースは、5 $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ フィルタメンブレン表面を超えるべきではなく、したがって、メンブレンのほとんどは、好ましくは基質と接触される。

40

【0045】

この好ましい態様は、血漿または血清を回収することができる場所に誘導する血液フィルタ中の小さなチャンネルは、ある程度は、血清または血漿の収率を促進する。存在する場合、そのチャンネルは、好ましくは、サンプリングコンパートメント中に含まれる出口へと誘導する。しかしながら、本発明のさらに驚くべき効果は、一般的に、実質的に平坦な表面と接触させるフィルタメンブレンの部分が大きくなればなるほど、血清または血漿の収率が良くなることである。

【0046】

本発明の方法またはフィルタの好ましい態様において、血液フィルタは、受容コンパートメント中のフィルタメンブレンの第1の面上に配置される親水性で多孔性のシートを含

50

み、これが好ましくはフィルタメンブレンを覆い、多孔性のシートは好ましくは線維性の材料からなる。

【0047】

適切なシートは、親水性とされるセルロースまたはプラスチックからなる、フィルタペーパー（ティーバッグにおいて使用するものなど）、不織布（絡まった繊維又はフィラメントにより結合されたシートまたはウェブ構造）である。

【0048】

本発明に従う親水性で多孔性のシートは、ろ過される血液を、好ましくはフィルタメンブレンの全表面に、迅速にそしてより均等に配布するために機能する。さらに、このシートは、ガスと血清または血漿との混合物が、望まない型を得る潜在的な危険性を主張するろ過プロセスから得られることを防止する。シートは、受容コンパートメントに向かい合うフィルタメンブレンの第1の面上に配置され、ここでフィルタメンブレンは、シートと直接的に接触させることができるか、または最大1.5 mmまでの距離（例えば、0.5、0.75、1または1.25 mm）で配置することができる。適切なポアサイズは、例えば、20 μm よりも大きなポアサイズ（例えば、50 μm 、100 μm 、200 μm 、500 μm または1000 μm ）である。これらのポアサイズは、毛細管力および圧縮ガスから生じる圧力の増加によるフィルタメンブレン中へのそれに引き続く進入のために、薄層中への血液の迅速な吸引を可能にする。さらに、血液の細胞構成成分の一部は、この段階で、サンプルからすでに取り除かれていてもよい。シートは、好ましくは0.1~1 mmの薄さの範囲である。本発明のこの側面の文脈における用語“フィルタメンブレンにより覆われる”は、フィルタメンブレンの表面と同じ程度の広さであるが、しかしフィルタメンブレンよりも小さいかまたは大きいシートの表面を記述する。フィルタメンブレンの面積と少なくとも80%、好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%同じ広さである表面が、最も一般的である。フィルタメンブレンよりも最大で10%大きいシートが、等しく好ましい。

【0049】

本発明の第1の側面および第3の側面の好ましい態様において、受容コンパートメントは、サンプル挿入手段を含む。このサンプル挿入手段は、例えば図1、図3、図5、図7、図9、および図10に示される好ましい態様の一部である。このサンプル挿入手段は、受容コンパートメント中でろ過される血液サンプルの導入を可能にする。

【0050】

より好ましい態様において、このサンプル挿入手段は、特に、図1、図3、図5、図7、図9、および図10に示されるフィルタ用の、一方向性バルブを含む。血液が実質的に取り除かれる手段（例えばシリンジ）により導入される場合に、一方向性バルブが特に好ましい。受容コンパートメント中の内圧がサンプル挿入手段を通じて放出されることを防止するため、一方向性バルブは、ガスおよび/または血液が、フィルタメンブレンを通過するのではなく、サンプル挿入手段から漏出することを防止する。

【0051】

別の好ましい態様において、サンプル挿入手段は、ルーアーテーパーを含む。この態様は、血液が実質的に取り除かれない手段（例えば、シリンジ）により導入される場合、適用することができる。この点、シリンジのプランジャーは、プランジャーが動くことを克服するように必要とされるシリンジのクランプ力により、プランジャーがチューブ中にスタックすることから、約5~20 kPaの圧力に耐える。このことは、体積を最大で10 mlに保持するほとんどのシリンジを有する場合に当てはまる。

【0052】

シリンジが、血液が受容チャンバー中に導入された後に到達する位置で、プランジャーをロックする手段を含むことが好ましい。これは、シリンジのプランジャーが非常に容易にスライドする場合に有用である。

【0053】

本発明の血液フィルタの別のより好ましい態様において、受容コンパートメントは、シリンジを含む。

本発明の血液フィルタこの好ましい態様において、受容コンパートメントの中空スペースは、ほとんどの部分について、シリンジにより形成され、これにより僅かな部分が、フィルタメンブレンの第1の面に非常に近接したスペースにより形成される。この態様において、シリンジは、ろ過される血液の体積並びに適切な量の空気などのガスを含む。血液をろ過するため、シリンジのプランジャーを押しこみ、そしてシリンジの体積をろ過される血液サンプルの体積にまで減少させる。その後、シリンジのプランジャーは、圧力を維持しそして過剰な圧力をかけないようにするため、好ましくはその位置で固定される。

【0054】

本発明の方法および血液フィルタの好ましい態様において、サンプリングコンパートメントは、出口、好ましくはユニバーサルアダプターを含む。

10

出口は、好ましくは検出デバイス、小型容器、または短い出口などの血清または血漿のさらなる処理のための、一般的に使用される血液フィルタと適合性である。ユニバーサルアダプターは、血清または血漿のさらなる処理のため、1より多い異なるデバイス中に血清または血漿を回収することが可能にする。

【0055】

別の好ましい態様において、血液フィルタは使い捨てである。

本発明の方法および血液フィルタの別の好ましい態様において、受容コンパートメントは、サンプル挿入手段に配置されるノズルを含む。ノズルは、受容コンパートメントにより形成される中空スペース中に到達し、そして特定の長さのものであってもよい。それは、血液サンプルをフィルタメンブレンの方向に導くために機能する。したがって、好ましいノズルは、フィルタメンブレンの前の1 mmまたは数mmまでの中空スペース中に到達することができる。サンプル挿入手段とフィルタメンブレンとの間の距離が少なくとも1 cmなどの長い場合、そしてろ過される血液の体積サンプルがわずかなである場合（約5 cm²のメンブレン表面を使用して500 μlまでなどの）に、後者の好ましい態様は、特に適している。

20

【0056】

より好ましい態様において、ノズルは、ディスクに接続され、このディスクは、フィルタメンブレンの第1の面の上面に配置される。ディスクは、フィルタメンブレンの第1の面に直接的には接触しないが、0.1 mm ~ 1.5 mmの距離に配置される。この距離は、圧力をかけた後に最初に展開することができる。ディスクは、全中空スペースを覆わないが、少なくとも1つのギャップは、圧力バランスのためにそのままにする。本発明の血液フィルタおよび方法の態様を裏付ける原理は、ノズルを介してフィルタメンブレンへと誘導される血液が、ディスクへと誘導され、フィルタメンブレン上で均等に分布される。

30

【0057】

本発明の方法および血液フィルタの別の好ましい態様において、受容コンパートメントおよび/またはフィルタメンブレンの第1の面は、血液の少なくとも1つの細胞構成成分（例えば、赤血球、白血球または血小板）を固定化することができる少なくとも1つの基質をさらに含む。この点で、適切な基質は、例えば、例えば、抗-ヒト赤血球抗体などの上述した細胞型の少なくとも1つのに対して特異的に結合する抗体である。基質は、粉末の形状で存在しても、受容コンパートメント中に接着していても、またはフィルタメンブレンの第1の面上に接着していても、または受容コンパートメント中に含まれる組織上に接触していてもよい。例示的な組織は、Pa11から頒布されているLeukogard、またはLG6である。これらの白血球フィルタは、ポリエステルウールを含有してもよく、その表面は白血球がウール上にすぐに接着するように処理される。あるいはまたはさらに、フィルタは、赤血球に対する抗体を含んでもよい。さらにあるいは、受容コンパートメントは、赤血球を凝集する異好性抗体を含む粉末を含んでもよい。赤血球の凝集のためのその他の適切な化合物は、Histoplasma capsulatumの酵母細胞から、または焼成シリカ、コムギ胚芽アグルチニン、ゴーヤ、ニガウリ、またはMomordica charantiaの種子由来のレクチンまたはその他のレクチンから得ることができる。

40

【0058】

50

本発明は、血液をろ過して血清または血漿を生成するための、本発明のフィルタを使用することさらに関する。

本発明の方法の好ましい態様において、工程aの血液フィルタは、本発明に従う血液フィルタである。

【0059】

本発明は、さらに、血液サンプルから血漿または血清を生成ための血液フィルタおよびシリンジを含む、キットに関する。血液フィルタは、向かい合う第1の面と第2の面とを有するフィルタメンブレン、ろ過する血液サンプルをシリンジから受容するための中空スペースを規定する受容コンパートメント、およびフィルタメンブレンの第2の面上に配置されたサンプリングコンパートメント、を含む。受容コンパートメントは、フィルタメンブレンにより覆った少なくとも1つの開口を有し、ここで第1の面は受容コンパートメントに向かいあい、そして受容コンパートメントの中空スペースは第1の体積を有する。シリンジは、あらかじめ規定された血液サンプルの第2の体積を受容するように適合され、ここで、第1の体積は、第2の体積と比較して3~20倍大きい。

【0060】

本発明は、さらに、血液サンプルから血漿または血清を生成するための血液フィルタおよびシリンジを含むキットに関する。血液フィルタは、向かい合う第1の面と第2の面とを有するフィルタメンブレン、ろ過する血液サンプルをシリンジから受容するための中空スペースを規定する受容コンパートメント、そしてフィルタメンブレンの第2の面上に配置されたサンプリングコンパートメント、を含む。受容コンパートメントは、フィルタメンブレンにより覆われる少なくとも1つの開口を有し、ここで、第1の面は受容コンパートメントに向かい合い、そして受容コンパートメントの中空スペースは第1の体積を有する。シリンジは、あらかじめ決められた血液サンプルの第2の体積およびあらかじめ決められたガスの第3の体積を受容するように適合されている。さらに、シリンジは、第3の体積の1/20~1/5まで第3の体積を圧縮するように適合されている。

【0061】

好ましい態様に従って、中空スペースの第1の体積または第1の体積および第3の体積の合計は、少なくとも0.3 mlである。

受容コンパートメントは、好ましくは、実質的に変形することなく、少なくとも7 kPaの内圧、より好ましくは少なくとも18 kPaの内圧、そしてさらに好ましくは少なくとも35 kPaの内圧に対して耐えるように適合されている材料から構成される。

【0062】

従って、受容コンパートメントは、好ましくは、実質的に非弾性のおよび/または柔軟性のない材料から構成される。

好ましい態様に従って、フィルタメンブレンの第2の面の表面積の、少なくとも50%、好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも90%、そしてもっとも好ましくは少なくとも95%が覆われる。メンブレンの第2の面は、実質的に平坦な基質とせつしよくさせることが好ましく、ここで平坦な基質は、好ましくはサンプリングコンパートメントの部分である。

【0063】

好ましい態様に従って、フィルタは、受容コンパートメントのフィルタメンブレンの第1の面上に配置された親水性で多孔性のシートをさらに含み、これが好ましくはフィルタメンブレンを覆い、ここで多孔性のシートは好ましくは線維性の材料から構成される。

【0064】

好ましい態様に従って、受容コンパートメントは、好ましくは1方向性バルブであるサンプル挿入手段を含む。サンプリングコンパートメントは、好ましくは少なくとも1つの出口、好ましくはユニバーサルアダプターを含む。

【0065】

シリンジは、プランジャーおよび吸引または引き出しの際のプランジャーを停止させるためのシリンジのプランジャー用の第1のストップを含むことが好ましい。これにより、

血液サンプルをあちこちにこぼしてしまうコトを引き起こす可能性がある最悪の事態である、プランジャーがシリンジから抜けるリスクを最小化する。さらに、第1のステップを使用して、第3の体積を決定することができる。利用者は、たとえば、（例えば、使用説明書により）血液の特定の第2の体積（たとえば、0.5～2 ml）を取り込み、そしてプランジャーが第1のストップにより停止されるまで、シリンジをガス（例えば、空気）により充填するようにいわれる可能性がある。このように、第3の体積を、シリンジの内部体積から血液をローディングした第2の体積を差し引いたものとして定義する。

【0066】

さらに、シリンジは、好ましくは、第3の体積の圧縮を制限するために、シリンジ中のプランジャーを下方に押し込むあいだ、プランジャーを停止させるための、シリンジのプランジャーのための第2のストップを含む。従って、第3の体積を占有するガスは、具体的にあらかじめ規定された量により圧縮され、その結果、ろ過のあいだ血液サンプル上で作用する第3の体積内のあらかじめ規定された圧力を生じる。好ましくは、第1のストップおよび第2のストップは、第3の体積が第3の体積の1/20～1/5を圧縮されるように配置される。標準的な圧力が圧縮前に存在する場合、1.05 bar～1.2 barの間の圧力を達成し、それは溶血を回避するために十分にわずかであると同時に、血液をろ過するためには十分である。

【0067】

シリンジは、あらかじめ規定されたポジションに、好ましくは第3の体積の圧縮後のポジションに、そのプランジャーを捕捉するための手段を含むことが、さらに好ましい。このように、利用者は、プランジャーを押し込み、そしてその後規定のポジションにプランジャーを捕捉することにより、シリンジ内部にガスを含むことができる。

【0068】

キットの様々な構成要素を、1またはそれ以上の容器中にパッケージングすることができる。

本発明はさらに、血液をろ過するための上述のキットを使用して、血清または血漿を生成することに関する。

【0069】

本発明は、さらに、血液サンプルから血漿または血清を生成するための血液フィルタに関する。フィルタは、向かい合う第1の面と第2の面とを有するフィルタメンブレンおよびろ過する血液サンプルを受容するための中空スペースを規定しフィルタメンブレンの第1の面上に配置される受容コンパートメントを含む。フィルタメンブレンは、シーティングに基づくものであり、ここでフィルタメンブレンの第2の面の表面少なくとも50%が、シーティングと接触し、そしてシーティングは、ろ過した血液サンプルを回収するための複数のチャンネルを含む。チャンネルは、好ましくは、少なくとも1つの出口中で空にされる。好ましい態様に従って、フィルタメンブレンの第2の面の表面の少なくとも75%、好ましくは少なくとも90%が、シーティングと接触する。

【0070】

シーティングは、30～150 mm、好ましくは60～100 mmの（球状キャップと類似している）曲率半径を有する凸面であることが好ましい。シーティングは、しわの形成を回避するために湿潤化させた後、フィルタ材料の伸張を考慮することができる。驚くべきことに、凸面シーティングまたは圧力プレートは、実質的に平坦なシーティングまたは圧力プレートと比較して、フィルタ効率を増加させることが見いだされた。シーティングの凸面曲率それ自体は、チャンネルがろ過された血液サンプルを回収する能力そして特に回収された血液サンプルを出口に向けて誘導する能力を改善する。この目的のため、チャンネルをグリッド状またはウェブ状の構造に配置することが特に有利である。好ましくは、チャンネルを含む表面の相対量のチャンネル-フリーの表面の量に対する比は、フィルタの第2の面に向かい合う表面に対して、好ましくはその表面の主要な領域に対して、本質的に一定（cm²のスケールで）である。好ましくは、もっとも近いチャンネルに対して、最大距離を有するすべてのまたは実質的にすべての点は、ほぼ同一の最大距離を有する。さらに、すべてのチャ

ネルの全長は、最小にすべきである。さらに、フィルタメンブレンの第1の面および第2の面の間のろ過流に対して大まかに垂直の方向に向けられた、フィルタメンブレンの第2の面上でまたはその中で、チャネリング効果が存在していてもよい。

【0071】

好ましい態様に従って、複数のチャネルが、シーティングの表面の0.5～15%、好ましくは0.5～9%を覆う。チャネルは、好ましくはシーティング表面上に均等に分配され、被覆を改善することを、当業者であれば理解する。2つのチャネル間でシーティング表面に到達する血液が一方のチャネルにより回収されことを確実にするために、2つの隣接するチャネルが互いに約10 mm以上離れないことも好ましい。

【0072】

好ましい態様に従って、複数のチャネルは、フィルタ表面 cm^2 あたり、 $0.06 \text{ mm}^3 \sim 3.5 \text{ mm}^3$ 、好ましくは $0.06 \text{ mm}^3 \sim 2 \text{ mm}^3$ の範囲の体積を有するサンプリングコンパートメントを形成する。

【実施例】

【0073】

以下において、本発明は、特定の好ましい態様の例に関して、図面を参照してさらに記載される。図面は、本発明の血液フィルタ例示するだけではなく、本発明に従う方法を記載するためにも機能することをりかいすべきである。本明細書中の以下において言及されるそれぞれの特徴は、等しく適合され、そして適切な場所で本発明の方法に対して適用され、そのことは当業者には明らかであろう。

【0074】

図面は、以下のものを示す：

図1：受容コンパートメントを有する、本発明に従う血液フィルタの好ましい態様の横断面図である。

【0075】

図2：シリンジを含む受容コンパートメントを有する、本発明に従う血液フィルタの好ましい態様の横断面図である。

図3：受容コンパートメントを有する、本発明に従う血液フィルタの好ましい態様の横断面図である。ここで、血液フィルタは、フィルタメンブレンの第1の面上に、親水性で多孔性のシートを含む。

【0076】

図4：シリンジを含む受容コンパートメントを有する、本発明に従う血液フィルタ。ここで、血液フィルタは、フィルタメンブレンの第1の面上に親水性で多孔性のシートを含む。

【0077】

図5：受容コンパートメントを有する、本発明に従う血液フィルタの好ましい態様の横断面図。ここで、フィルタメンブレンの第2の面の少なくとも一部が覆われる。

図6：シリンジを含む受容コンパートメントの本発明に従う血液フィルタの好ましい態様の横断面図。ここで、フィルタメンブレンの第2の面の少なくとも一部が覆われる。

【0078】

図7：受容コンパートメントを有する本発明に従う血液フィルタの好ましい態様の横断面図。ここで、血液フィルタは親水性で多孔性のシートをフィルタメンブレンの第1の面上に含み、そしてフィルタメンブレンの第2の面の少なくとも一部が覆われる。

【0079】

図8：シリンジを含む受容コンパートメントの本発明に従う血液フィルタの好ましい態様の横断面図。ここで、血液フィルタは、親水性で多孔性のシートをフィルタメンブレンの第1の面上に含み、そしてフィルタメンブレンの第2の面の少なくとも一部が覆われる。

【0080】

図9：受容コンパートメントを有する、本発明に従う血液フィルタの好ましい態様の横断面図。血液フィルタは、長さを変えられるノズルをさらに含む。

10

20

30

40

50

図10：受容コンパートメントを有する本発明に従う血液フィルタの好ましい態様の横断面図。血液フィルタは、ノズルの底部末端に接続されたノズルおよびディスクをさらに含む。

【0081】

図11：例示的な出口またはアダプター。

図12：示される停止機構を有する、本発明に従うフィルタにより使用されるシリンジの好ましい態様の横断面図。

【0082】

図1～10に示されるような本発明に従うフィルタについての操作ポジションは、好ましくは上方にあり、出口は下方に向かっている。上方ポジションの偏差は、45度を超えない。

【0083】

図1において示される場合の本発明に従う血液フィルタの好ましい態様は、向かい合った第1の面と第2の面とを有するフィルタメンブレン6、中空スペースを規定しそしてフィルタメンブレンの第1の面上に配置される受容コンパートメント2、並びにフィルタメンブレンの第2の面上に配置されるサンプリングコンパートメント10、を含む。ろ過される血液1は、シリンジにより導入され、それは好ましくは血液により充填され、そしてその内部スペース中に空気などのガスを含まないかまたは実質的に含まない。シリンジは、受容コンパートメント2中に含まれる、サンプル挿入手段3に対して接続される。シリンジのプランジャーを押し下げることにより、血液1は、受容コンパートメント2中に入り、それが圧縮される受容コンパートメント中に含有されるガスを生じ、それが受容チャンパー中の圧力を生成する。この圧力は、フィルタメンブレン6に対して、フィルタメンブレン6中に、および/またはフィルタメンブレン6を通して血液を押し出し、その場合血液が抗凝固剤により処理されるかどうかに依存して、赤血球および白血球などの固形血液成分および場合により血小板が残存し、そして血液の液体部分、すなわち、血清または血漿、は、フィルタを介して押し出され、そしてサンプリングコンパートメント10に進入する。血清または血漿は、さらなる使用のために出口12を介して通過させることにより回収することができる。

【0084】

図面において例示されるこのそしてその他の好ましい態様において、受容コンパートメント2は、好ましくは、実質的に変形することなく、少なくとも7 kPaの内圧、好ましくは少なくとも18 kPaの内圧に対して耐えるように適合させた材料から構成される。このことは、より好ましくは、受容コンパートメントが、実質的に非弾性のおよび/または柔軟性のない材料から構成されることを意味する。

【0085】

図2において示される本発明に従う血液フィルタは、向かい合う第1の面と第2の面とを有するフィルタメンブレン6、中空スペースを規定する受容コンパートメント2'、2"、ここで、受容コンパートメントは、シリンジにより形成される部分2'であり、そしてフィルタメンブレンの第2の面上に配置されるサンプリングコンパートメント10、を含む。この態様において、中空スペースの主要な部分は、フィルタを操作するために使用される血液の体積1よりも3～20倍大きな、周囲圧力下でのろ過される血液1およびガス2'の体積を含むシリンジにより形成される。シリンジは、残りの受容コンパートメント2"から取り外し可能であり、これはそれをろ過される血液および上記に規定されるガスの体積により充填するために、特に好ましい。このように充填されたシリンジは、残りの受容コンパートメント2"に対して、コネクター4を介して接続され、受容コンパートメントを完成させる。シリンジのプランジャーを押し下げることにより、血液1をフィルタメンブレンに近接する受容コンパートメント2"の一部に駆動する。この結果、フィルタメンブレンを介して外に出され、ろ過される血液により置換される、受容コンパートメント2"中に含まれるガスが生じる。シリンジのプランジャーが、フィルタの内部および外部の均等な圧力の点の後に、ガスの体積の少なくとも1/20に対して押し下げられるため、血液1上のシリンジ中の

ガス2'は圧縮される。以下のプロセスは、図1について上述したものと同様である。このことは、生成された圧力が、血液をフィルタメンブレン6中に押し出すことを意味しており、その場合、血液が抗凝固剤により処理されたかどうかに関係なく、個体血液成分（例えば、赤血球および白血球）および場合により少なくとも血小板の一部が残存し、そして血液の液体部分、すなわち、血清または血漿、フィルタを介して押し出され、そしてサンプリングコンパートメント10に進入する。さらなる使用のために、出口12を介して血清または血漿を通過させることにより、血清または血漿を回収することができる。

【0086】

本発明のすべての態様において、ガスまたは空気の体積は、高すぎる圧力の適用による赤血球の破壊を防止するために、そして例えば、プランジャーを押し込むことにより、利用者により適用される圧力を保持しそして伝達して、血液サンプルをフィルタメンブレンに対して押し出しまたは駆動するために、弾力性のあるバッファおよび/または利用者により適用される圧力をバッファするための圧力容器として具体的には機能する。

【0087】

一般的には、同一の参照番号は、本発明に従う血液フィルタの同一のまたは非常に類似する特徴を意味する。例えば、図1、図3、図5、図7、図9、および図10中にのみ示される血液フィルタ中で確立され、そして血液フィルタ中の部分2"において確立され、そして例えば、図2、図4、図6、および図8におけるシリンジにおける部分2'において確立された、受容コンパートメント2とは別に、すべての態様は、緊密に対応する。

【0088】

一般的に、本発明に従う血液フィルタは、受容コンパートメント2、2"およびフィルタメンブレン6により分離されそしてハウジング（好ましくは、一方が好ましくはフィルタメンブレン6とともに受容コンパートメント2、2"を規定し、他方が好ましくはフィルタメンブレン6と一緒にサンプリングコンパートメント10を規定する、2つの部分を含むハウジング）により規定されるサンプリングコンパートメント10、を含む。好ましくは、ハウジングの一部は、シールされたコネクタ領域で互いに接続され、好ましくはスナップフィットまたはスレッド接続の手段として規定される。好ましくは、このコネクタは、受容コンパートメントおよびサンプリングコンパートメントを分離するために、フィルタメンブレンをシーリングとして保持しまたは噛みあうように適合される。

【0089】

好ましい追加のそして代替の態様（示されず）に従って、血液フィルタおよび好ましくはシリンジは、シリンジおよび/または血液フィルタ中に挿入される血液量について、そして適切には必要とされる血液の体積を血液フィルタ中に挿入し、そして適切には必要とされる圧力を高めるために押し下げられるシリンジのプランジャーの移動量または方法について、利用者に対して情報を伝えるために適切な指標を含む。あるいはおよび/またはさらに、そのような指標には、プランジャーの移動方向を、方法の適切な適用および装置/キットの使用を保護するために、1つおよび/または2つの方向に制限する手段がふくまれてもよく、またはそのような手段により置換されていてもよい。

【0090】

図3に示される本発明に従う血液フィルタは、向かい合う第1の面と第2の面とを有するフィルタメンブレン6、中空スペースを規定する受容コンパートメント2、およびフィルタメンブレンの第2の面上に配置されるサンプリングコンパートメント10、が含まれる。血液フィルタは、フィルタメンブレンの第1の面6上に配置される、親水性で多孔性のシート8をさらに含む。この点において、シートの少なくとも一部が、フィルタメンブレン6と直接的に接触していることが好ましい。この配置により、毛細管力を介して、フィルタメンブレン全体にわたり、ろ過される血液の迅速でそして均等な分布を可能にする。

【0091】

図4は、向かい合う第1の面と第2の面とを有するフィルタメンブレン6、中空スペースを規定する、シリンジを含む受容コンパートメント2、そしてフィルタメンブレンの第2の面上に配置されるサンプリングコンパートメント10を含む本発明に従う血液フィルタを示す

。血液フィルタは、図3に記載されるように、フィルタメンブレンの第1の面上に配置される親水性で多孔性のシート8をさらに含む。

【0092】

図5において示される本発明に従う血液フィルタは、向かい合う第1の面と第2の面とを有するフィルタメンブレン6、中空スペースを規定する受容コンパートメント2、そしてフィルタメンブレンの第2の面上に配置されるサンプリングコンパートメント10を含む。本発明のこの好ましい態様において、フィルタメンブレンの第2の面6（すなわち、サンプリングコンパートメントを指示する面）の表面積の少なくとも50%、好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも90%、そして最も好ましくは少なくとも95%、は、サンプリングコンパートメント10の一部である実質的に平坦な基質と接触する。この態様に従うサンプリングコンパートメントは、実質的に平坦な基質上に配置される薄いチャネルにより、および/または基質には接触していない出口12近くのスペーサーにより、形成することができる小さな中空スペースを含むのみである。

10

【0093】

好ましい態様において、フィルタメンブレン6とサンプリングコンパートメント10の一部である基質との上述した接触は、好ましくはサンプリングコンパートメントの境界の少なくとも一部を形成し、出口12近くへの血清または血漿の蓄積を促進する。

【0094】

図5において示された態様に類似する態様、すなわち、フィルタメンブレン6が基質に対して接触する特別な特徴を有する態様もまた、図6に示される。この態様において、シリ

20

【0095】

図7に示される好ましい態様は、図3の態様図5の態様との組み合わせである。このことは、図1において示される本発明に従う血液フィルタが、図3に示されるように、フィルタメンブレンの第1の面上に配置された親水性で多孔性のシート8をさらに含むことを意味する。さらに、本発明のこの好ましい態様において、フィルタメンブレンの第2の面6（すなわち、サンプリングコンパートメント10を指示する面）の表面積の少なくとも50%、好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも90%、および最も好ましくは少なくとも95%は、図5について記載されるサンプリングコンパートメントの一部である実質的に平坦な基質と接触される。

30

【0096】

図8において、図4について記載される態様と図6について記載される態様とを組み合わせる。このことは、図2において示される本発明に従う血液フィルタが、図4において示されるフィルタメンブレンの第1の面上に配置される親水性で多孔性のシート8をさらに含むことを意味する。さらに、本発明のこの好ましい態様において、フィルタメンブレンの第2の面6（すなわち、サンプリングコンパートメントを指示する面）の表面積の少なくとも50%、好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも90%、および最も好ましくは少なくとも95%は、図6に示されるサンプリングコンパートメント10の一部である実質的に平坦な基質と接触する。

【0097】

40

図9に示される血液フィルタは、図1において示されそして記述される特徴を含む。血液フィルタは、受容コンパートメント2の中空スペースに到達し、そしてフィルタメンブレン6に向けて指示するノズル5をさらに含む。ノズルは、例えば、受容コンパートメント2の高さおよび/またはろ過される血液の体積1に依存して、可変の長さのものであってもよい。この態様において、血液を、受容コンパートメントの側壁に粘着する危険性なく、ノズルを介してフィルタメンブレン6に対して直接的に適用することができる。これは、僅かな体積の血液のために特に適している。この態様の血液フィルタは、好ましくは図3に関して記述されるフィルタメンブレンの第1の面上に配置される親水性で多孔性のシート8をさらに含む。あるいはまたは加えて、フィルタメンブレンの第2の面6（すなわち、サンプリングコンパートメント10を指示する面）の表面積の少なくとも50%、好ましくは

50

少なくとも75%、より好ましくは少なくとも90%、および最も好ましくは少なくとも95%は、図5に示されるサンプリングコンパートメントの一部である、実質的に平坦な基質と接触することがさらに好ましい。

【0098】

図10において示される好ましい態様は、図9の血液フィルタに基づく。血液フィルタは、ノズル5の下端に接続されるディスク7をさらに含み、ノズルを介して導くための血液用の出口をそのままにする。このディスクは、血液フィルタを水平方向には完全には覆わず、受容コンパートメント2の側面境界とディスクとのあいだのギャップ9をそのままにするように構築される。本発明の血液フィルタのこの態様を裏付ける原理は、ノズルからフィルタメンブレン6を介して導かれる血液が、フィルタメンブレン上に均等に分布するようにガイドされる、というものである。ディスク下のスペースが、ギャップ上のスペースと連絡しているため、ろ過のために必要な圧力を依然として生成することができる。この態様の血液フィルタは、好ましくは、図3に関して記述されるフィルタメンブレンの第1の面上に配置される、親水性で多孔性のシート8をさらに含む。あるいはまたはさらに、フィルタメンブレンの第2の面6（すなわち、サンプリングコンパートメントを指示する面）の表面積の少なくとも50%、好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも90%、および最も好ましくは少なくとも95%は、図5において記述されるサンプリングコンパートメントの一部である実質的に平坦な基質と接触されることが、さらに好ましい。

【0099】

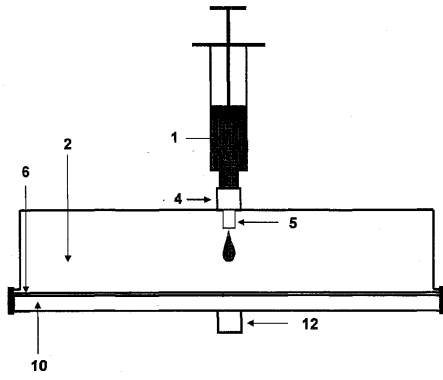
図12Aは、本発明の方法および/またはキットと組み合わせて使用される好ましいシリンジを示す。図12Aにおいて示される状況において、予め決められた血液1の第2の体積は、シリンジ中にすでに挿入うされている。矢印により示される報告にプランジャーを引くことにより、空気等のガスが第3の体積2'を充填する。このプロセスは、プランジャーが第1のストップ13に到達するまで継続することができ、これはプランジャーがシリンジから引き抜かれることを防止するように設計される（図12Bを参照）。次の工程は、予め決められた圧力増加が達成されるまで第3の体積2'を圧縮するため、図12Bに示される位置からプランジャーを下方に押しこむ工程である。第3の体積2'の圧縮を制限するため、第2のストップ14が提供されるが、これは下方に押しこむ間のプランジャーの動きを停止させるように設計される（図12Cを参照）。図12A～Cの流れに示されるように、第2のストップ14は、プランジャーを第1のストップまで完全に引っ張った後においてのみ、効果を生じる。このように、利用者を、本発明に従う方法工程を介して、容易にガイドすることができる：利用者は、特定量の血液をシリンジ中に引き込み、ついでプランジャーが第1のストップにより停止されるまで、シリンジの残りの体積を空気等のガスで充填する。引き続いて、利用者は、プランジャーの移動が再び停止するまで（この時には第2のストップによるもの）、単純にプランジャーを下方に押し込まなければならない。好ましくは、示されるように、ストップ1は、機械的なまたは固定された停止肩部の手段により実現されおよび/またはストップ2は、バイアス化メンバーまたはスナップフィットメンバーとして実現される。

【0100】

本発明に従う血液フィルタは、-上述の記載においてすでに検討された利点に加えて-単純で製造しやすい血液フィルタおよび訓練されていないスタッフにより早期に、簡便にそして信頼性のある方法で適切に利用されうる、血液をろ過するための対応するキットおよび方法を提供することができる、という点において、特に有利である。本発明は、血液フィルタの既製品の提供および場所および時間に高速されないこの方法の対応する実施（conductance）を可能にする。同様に、非常に僅かな血液量（体積）を、信頼性があり再現性がある方法で、ろ過することができる。新生児の血液をサンプリングする際に、これは特に有利である。この装置は、保存が容易であり、それにより清浄にそして無菌的に保存することができ、すぐに利用することができる。本発明のさらなる利点は、さらに明細書から明らかになる。

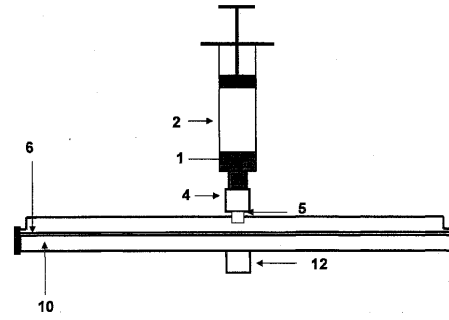
【図 1】

Figure 1



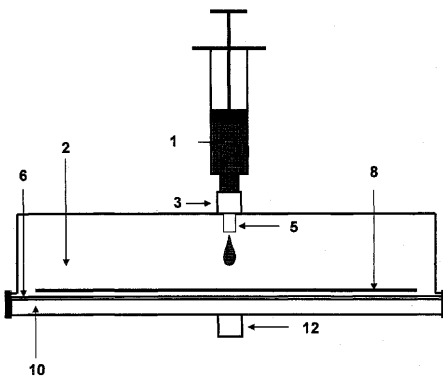
【図 2】

Figure 2



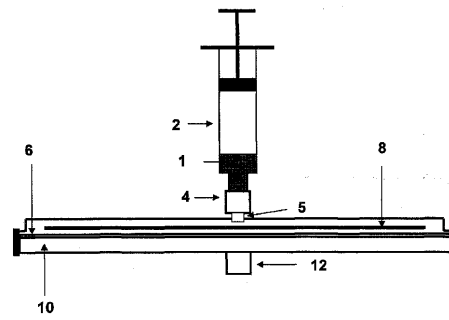
【図 3】

Figure 3



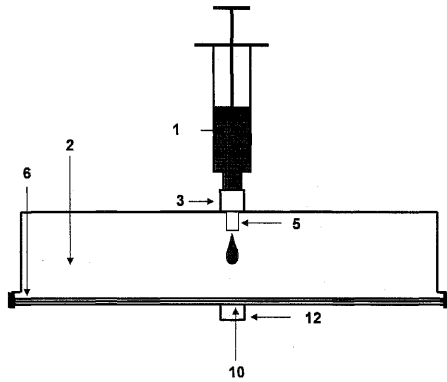
【図 4】

Figure 4



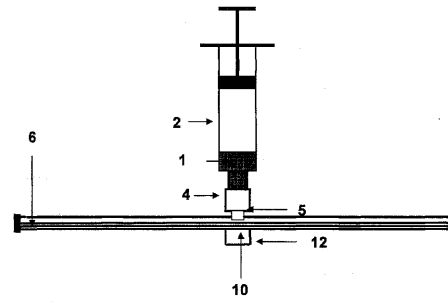
【図 5】

Figure 5



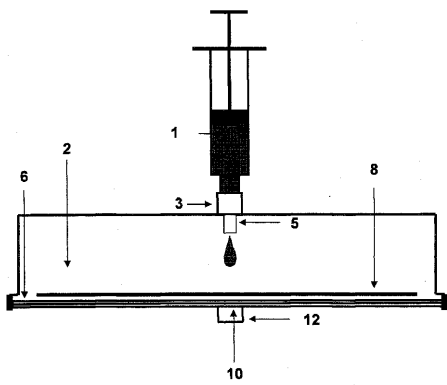
【図 6】

Figure 6



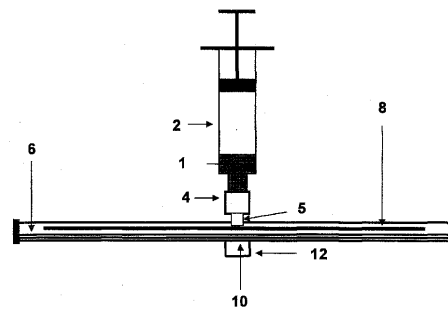
【図 7】

Figure 7



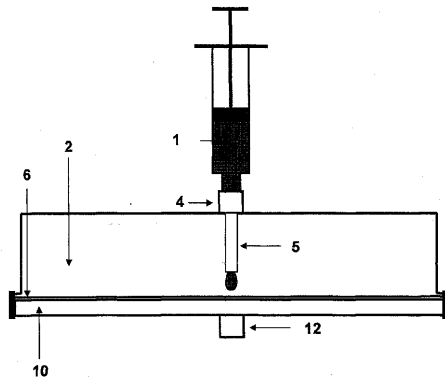
【図 8】

Figure 8



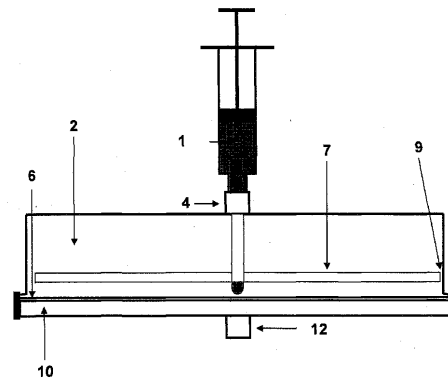
【図 9】

Figure 9



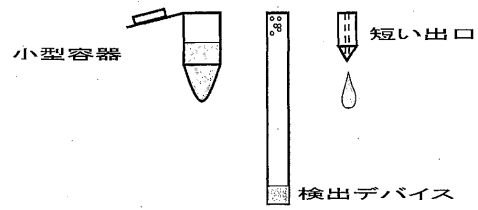
【図 10】

Figure 10



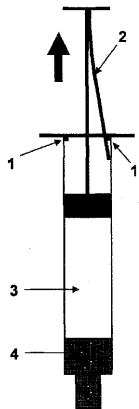
【図 11】

アダプターの例示的選択



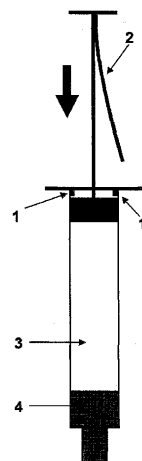
【図 12 A】

A



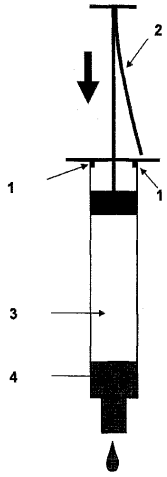
【図 12 B】

B



【図 12 C】

C



フロントページの続き

- (72)発明者 マルグラフ, シュテファン
ドイツ国 6 0 3 1 8 フランクフルト/マイン, エッケンハイマー・ラントシュトラーク 3 0
- (72)発明者 ショルツ, マルティーン
ドイツ国 6 1 4 4 0 オーバーウルゼル, マオアーヴェーク 4

審査官 長谷 潮

- (56)参考文献 特表平10-513259(JP, A)
特開昭62-135749(JP, A)
特開2007-304016(JP, A)
実開昭58-006712(JP, U)
特開2000-074906(JP, A)
特開2007-003478(JP, A)
特開2005-337795(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G 0 1 N 1 / 1 0
G 0 1 N 3 3 / 4 8