

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6515122号
(P6515122)

(45) 発行日 令和1年5月15日(2019.5.15)

(24) 登録日 平成31年4月19日(2019.4.19)

(51) Int. Cl.	F 1		
A 6 1 M 1/36 (2006.01)	A 6 1 M 1/36	1 1 9	
A 6 1 M 1/02 (2006.01)	A 6 1 M 1/02	1 0 3	
B 0 1 J 20/28 (2006.01)	A 6 1 M 1/02	1 0 7	
B 0 1 J 20/26 (2006.01)	B 0 1 J 20/28	Z	
B 0 1 D 71/34 (2006.01)	B 0 1 J 20/26	C	
請求項の数 15 (全 34 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2017-28200 (P2017-28200)	(73) 特許権者	507318956
(22) 出願日	平成29年2月17日(2017.2.17)		ニュー・ヘルス・サイエンシーズ・インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2014-525177 (P2014-525177) の分割		NEW HEALTH SCIENCES, INC.
原出願日	平成24年8月10日(2012.8.10)		アメリカ合衆国20817-1818メリーランド州ベセスダ、スウィート230、ロックリッジ・ドライブ6903番
(65) 公開番号	特開2017-94207 (P2017-94207A)	(74) 代理人	100094569
(43) 公開日	平成29年6月1日(2017.6.1)		弁理士 田中 伸一郎
審査請求日	平成29年2月17日(2017.2.17)	(74) 代理人	100088694
(31) 優先権主張番号	61/522, 168		弁理士 弟子丸 健
(32) 優先日	平成23年8月10日(2011.8.10)	(74) 代理人	100095898
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 松下 満
(31) 優先権主張番号	61/522, 157		
(32) 優先日	平成23年8月10日(2011.8.10)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 一体型の白血球、酸素及び／又は二酸化炭素減損・血漿分離フィルタ装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

血液を処理する方法であって、
 容器に収容された血液を、血液フィルタ装置を通過させ、前記血液フィルタ装置は、
 外壁、第1の入口、第1の出口及び第2の出口を備えたハウジングを含み、
 血漿を血液から分離することができるメンブレンを含み、前記メンブレンは、前記ハウジング内に少なくとも1つの内側チャンバを形成し、前記血液は、前記第1の入口を
 通って前記血液フィルタ装置の前記少なくとも1つの内側チャンバに流入し、
 前記少なくとも1つの内側チャンバ内に設けられた白血球及び酸素減損媒体を含み、
 前記白血球及び酸素減損媒体は、前記血液から白血球及び酸素を減損させることができ、
 前記外壁と前記メンブレンとの間に設けられた外側チャンバを含み、
 前記メンブレンに浸透させて前記血液から前記血漿を分離し、前記血液から減損した前
 記血漿は、前記外側チャンバに入り、そして前記第1の出口を経て前記ハウジングから出
 、
 前記血液から、s O₂が20%未満となるまで酸素を減損するとともに、白血球及び血
 漿を減損し、これにより酸素、白血球及び血漿が減損した前記血液は、濃縮赤血球(p R
 B C)として前記第2の出口を経て前記ハウジングから出、
前記白血球、酸素、及び血漿が減損した濃縮赤血球(p R B C)を、酸素収着剤、又は
、酸素及び二酸化炭素収着剤を備える貯蔵容器に貯蔵する、方法。

【請求項2】

前記方法は更に、 CO_2 を前記血液から減損させ、前記減損媒体は又、 CO_2 を前記血液から減損させることができる、請求項1記載の方法。

【請求項3】

前記方法は更に、血小板を前記血液から減損させ、前記減損媒体は又、血小板を前記血液から減損させることができる、請求項1記載の方法。

【請求項4】

前記方法は更に、前記少なくとも1つの内側チャンバを、前記外側チャンバに対して回転させる、請求項1記載の方法。

【請求項5】

前記回転により、前記少なくとも1つの内側チャンバ内に渦が生じる、請求項4記載の方法。

10

【請求項6】

前記白血球、酸素、及び血漿が減損した濃縮赤血球 (p R B C) は、3%以下の O_2 飽和率を有する、請求項1記載の方法。

【請求項7】

前記白血球、酸素、及び血漿が減損した濃縮赤血球 (p R B C) は、30mmHg未満の pCO_2 を有する、請求項2記載の方法。

【請求項8】

前記メンブレンは、親水性にしたPVDf、ナイロン、セルロースエステル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、親水性にしたポリプロピレン及びポリアクリロニトリルから成る群から選択された少なくとも1つの材料で作られた少なくとも1枚のメンブレンである、請求項1記載の方法。

20

【請求項9】

前記メンブレンの厚さは、25~250ミクロンである、請求項1記載の方法。

【請求項10】

前記メンブレンは、2ミクロン未満の孔径を有する、請求項1記載の方法。

【請求項11】

前記白血球及び酸素減損媒体は、

生体適合性白血球結合表面化学組成で被覆された酸素収着材料と、

白血球減少材料であって、該白血球減少材料は、ポリオレフィン、ポリアミド、ポリエステル及び酸素スカベンジャと配合可能な他のポリマーから成る群から選択された少なくとも1つのポリマーであり、前記ポリマーは、形成され、次に繊維の状態に紡がれる、白血球減少材料と、

30

CO_2 収着材料であって、金属酸化物又は金属水酸化物である CO_2 収着材料と、

を含むマクロ孔質構造体を有する、請求項1記載の方法。

【請求項12】

前記マクロ孔質構造体は、

10~30ミクロンの平均流量孔径、

表面積が少なくとも $5 \times 10^3 \text{ cm}^2 / \text{グラム}$ の媒体、又は

これらの組み合わせ

40

からなる群から選択された特徴を有する、請求項11記載の方法。

【請求項13】

前記マクロ孔質構造体は、

(a) 生体適合性白血球結合表面化学組成で被覆された微小球であって、前記微小球は、次に、白血球減少充填剤中に混入される、微小球、

(b) 生体適合性白血球結合表面化学組成で被覆された微小球の層、

(c) 1本又は2本以上の繊維、

(d) フィルタ構造体の状態に形成された1本又は2本以上の繊維、

からなる群から選択された構造を有する、請求項11記載の方法。

【請求項14】

50

前記 1 本又は 2 本以上の繊維は、ポリ(エチレンメタクリレートシクロヘキセニルメチルアクリレート)、ポリオレフィン、ポリアミド、ポリエステル、エチレン/ビニルシクロヘキセンコポリマー(EVCH)及びこれらの組み合わせから成る群から選択された少なくとも 1 つの材料で作られている、請求項 13 記載の方法。

【請求項 15】

前記 1 本又は 2 本以上の繊維は、

- (a) 白血球減少繊維及び酸素収着繊維
- (b) 組み合わせ型白血球減少結合及び酸素減損繊維、
- (c) CO₂減損繊維、
- (d) 生体適合性白血球結合繊維で包囲された酸素収着繊維
- (e) 生体適合性白血球結合繊維で包囲された、酸素収着繊維及び二酸化炭素収着繊維から成る群から選択された少なくとも 1 つの繊維を含む、請求項 13 記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示内容、即ち、本発明は、一般に、一体型の白血球、酸素及び/又はCO₂減損・血漿分離フィルタ装置に関すると共にこれを含む。特に、本発明は、この一体型白血球、酸素及び/又はCO₂減損・血漿分離フィルタ装置を用いた供血者からの採血から受血者への輸血までの液体形態の濃縮赤血球の長期嫌気性貯蔵に関すると共にこれを含む。

【0002】

20

〔関連出願の説明〕

本願は、2011年8月10日に出願された米国特許仮出願第61/522,168号(発明の名称: Integrated Leukocyte, Oxygen and/or CO₂ Depletion, and Plasma Separation Filter Device)及び2011年8月10日に出願された米国特許仮出願第61/522,157号(発明の名称: Leukoreduction and Oxygen Depletion Device)の優先主張出願であると共に2010年10月8日に出願された米国特許出願第12/910,350号(発明の名称: Blood Storage Bag System and Depletion Devices with Oxygen and Carbon Dioxide Depletion Capabilities)の一部継続出願(CIP)であり、この米国特許出願は、2010年5月5日に出願された米国特許仮出願第61/331,693号の権益主張出願であると共に2010年10月12日に出願された米国特許出願第12/903,057号(発明の名称: Oxygen Depletion Devices and Methods for Removing Oxygen from Red Blood Cells)のCIPであり、この米国特許出願は、2009年10月12日に出願された米国特許仮出願第61/250,661号及び2010年11月5日に出願された米国特許仮出願第61/410,684号の権益主張出願であり、これら米国特許出願及び米国特許仮出願を各々参照により引用し、その記載内容全体を本明細書の一部とする。

30

【背景技術】

【0003】

液体としての血液の供給は、現在のところ、従来型血液貯蔵方式で用いられる貯蔵システムによって制限されている。現行のシステムを用いると、貯蔵血液は、濃縮赤血球調製品としての凝固点を超える温度(即ち、4℃)での約42日間の冷凍貯蔵期間後に期限切れになる。期限切れの血液は、使用できず、かかる期限切れ血液は最終的な受血者に危害を及ぼすので期限切れ血液は破棄されなければならない。血液品質劣化の主要な理由のうちの1つは、血液を貯蔵した後におけるその代謝活動の継続である。例えば、2007年において、4,500万ユニット分を超える濃縮赤血球(pRBC)が採血されて世界的に貯蔵された(米国では、1,560万)。冷凍貯蔵中、これらpRBCの全ては、貯蔵中の損傷により次第に損傷状態になる。現行の6週間限度内での輸血時、貯蔵pRBCの品質が低くなっている(pRBCのフラクションが失われ、O₂送り出し能力が損なわれる)と共に貯蔵pRBCは、輸血療法の副作用として顕在化される場合の多い潜在的な毒性を有する。これら貯蔵中の損傷は、貯蔵血球と関連した生化学的且つ物理的パラメータ

40

50

の変質として観察される。これら生体外 (in vitro) 測定パラメータの例としては、代謝産物レベル (ATP 及び 2, 3 DPG) の減少、表面積の減少、エキノサイトシス (echinocytosis)、ホスファチジルセリン暴露及び変形能の低下が挙げられる。

【0004】

生体内 (in vivo) のヒトの赤血球 (RBC) は、動的状態にある。全血では、白血球は、通常、4,300 ~ 10,800 個 / μL で存在し、海面での標準 RBC 範囲は、男性については 5.4 百万 / μL (± 0.8) であり、女性については 4.8 百万 / μL (± 0.6) である。赤血球は、ヘモグロビン、即ち、体中に酸素を運ぶと共に赤い血液にその赤の色を与える鉄分含有タンパクを含む。

【0005】

貯蔵血液は、貯蔵期間中に起こる溶血現象、ヘモグロビン劣化及びアデノシン三リン酸 (ATP) 濃度の減少により部分的に引き起こされる着実な低下を生じる。これらの理由及び他の理由により、輸血に必要な直ぐに利用できる高品質血液の量が制限される。

【0006】

p RBC は、機械的応力及び循環の常時サイクリング環境から隔絶した状態で血液貯蔵袋内で 1 ~ 6 (標準貯蔵条件) で貯蔵される場合、老化プロセスは、部分的に中断される。しかしながら、冷凍貯蔵下における一定の栄養補給及び廃棄物除去が行われない場合、p RBC は、次第に損傷を受け、その結果、生理学的機能が損なわれる。以下の問題が長期にわたる貯蔵中に起こる。

a. p RBC が長期間にわたって貯蔵されると、貯蔵中の劣化が累積して p RBC を劣化させ、それにより最大 1% の p RBC を貯蔵中、溶血させると共に最高 25% の p RBC が輸血直後に失われる。

b. 生育不能 p RBC は、慢性輸血患者に鉄過剰を生じさせる。

c. 輸血は、組織灌流の増大の意図した結果を必ずしも達成しない。

・ p RBC 中のヘモグロビンは、2, 3 DPG が失われるので組織のところに酸素を効果的に放出しない。

・ p RBC は、変形能が失われるので毛細血管床に入ってこれを灌流することができない。

長期間にわたって貯蔵された p RBC を輸血すると、その結果として、「新鮮な」赤血球を輸血した場合と比較して、死亡率が高くなると共に入院期間が長くなる場合がある。

【0007】

高い死亡率及び長い入院期間は、新鮮な赤血球と比較して、2 ~ 3 週間を超えて貯蔵された p RBC について結果として生じる。例えば、心臓手術における良くない臨床上的結果が、「古い」血液を用いた場合に生じ、手術患者の多臓器不全は、輸血された赤血球の年齢を反映し、重篤な敗血症では古いユニットの使用と死亡率の増加との間には相関関係があり、 O_2 利用を向上させることができなかつた理由は、血液粘度の増大と関連した 2, 3 DPG の減少及び心係数の減少にある。

【0008】

この証拠は、輸血の無効性及びマイナスの結果は、少なくとも一部は p RBC の長期貯蔵の悪化作用のせいであることを示唆している。受血者による或る特定の p RBC の即時除去に加えて、p RBC 貯蔵中損傷の結果として、(i) ATP の減損 (RBC が前毛細血管細動脈を拡張させる能力が失われること)、(ii) 2, 3 DPG の減損、(iii) O_2 との変性ヘモグロビンの反応によって生じる反応性酸素種 (ROS) により生じる酸化損傷の蓄積、及び (iv) メンブレン及び細胞骨格の酸化損傷により部分的に生じる p RBC 変形能の減少及び p RBC 粘度の増大が挙げられる。変形能の乏しい p RBC は、毛管通路から除外され、その結果毛管占有率が低くなると共に組織灌流が減少する。非変形能細胞の大量輸血も又、臓器の毛細血管床を遮断することによる多臓器不全の一因となる場合がある。輸血後、2, 3 DPG は、比較的迅速に生体内で 7 時間という短い時間で通常レベルの約 50% まで合成され、2 ~ 3 日で通常レベルの約 95% まで合成される。しかしながら、2, 3 DPG 減損細胞は、これらのレベルを迅速には回復しない

10

20

30

40

50

ので、 O_2 担持能力は、即時 O_2 送り出し及び組織灌流を必要とする臨床的に病気の患者にとって不利になるように損なわれる。かかる臨床的状况において高酸素運搬能力を備えたpRBCの重要性を強調する報告が数多く存在する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

全血又はアフエーシス技術から調製された濃縮赤血球(pRBC)は、現在では、血漿、白血球及び酸素を減損させる逐次的処理を受ける。この結果、処理時間が長くなると共に赤血球が損失する。

【0010】

本発明は、全部で3つの減損ステップを単一の一体化装置中に組み込むフィルタ装置の開発によって赤血球の従来型逐次処理の欠点を解決する。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、外壁、入口、第1の出口及び第2の出口を備えたハウジング、血漿を血液から分離することができ、内側チャンバを形成するメンブレン、内側チャンバ内に配置された白血球及び O_2 減損媒体、メンブレンに浸透し、第1の出口を通過して出た血漿を集めるよう外壁とメンブレンとの間に設けられた外側チャンバ及び内側チャンバから白血球及び O_2 減損濃縮赤血球を集める第2の出口を有する血液フィルタ装置を提供すると共にこれを含む。

【0012】

本発明は、更に、外壁、入口、第1の出口及び第2の出口を備えたハウジング、血漿を血液から分離することができ、内側チャンバを形成するメンブレン、内側チャンバ内に配置された白血球、 O_2 及び CO_2 減損媒体、メンブレンに浸透し、第1の出口を通過して出た血漿を集めるよう外壁とメンブレンとの間に設けられた外側チャンバ及び内側チャンバから白血球及び O_2 減損濃縮赤血球を集める第2の出口を有する血液フィルタ装置を提供すると共にこれを含む。

【0013】

本発明は、更に、外壁、入口、第1の出口及び第2の出口を備えたハウジング、血漿を血液から分離することができ、内側チャンバを形成するメンブレン、内側チャンバ内に配置された白血球、 O_2 、 CO_2 及び血小板減損媒体、メンブレンに浸透し、第1の出口を通過して出た血漿を集めるよう外壁とメンブレンとの間に設けられた外側チャンバ及び内側チャンバから白血球及び O_2 減損濃縮赤血球を集める第2の出口を有する血液フィルタ装置を提供すると共にこれを含む。

【0014】

本発明は、更に、酸素及び/又は CO_2 と白血球の両方を減損させることができる濾過材を有し、血漿が濾過材の一部に浸透することができるようにし、それにより濃厚又は濃縮赤血球及び分離された血漿を生じさせることができる一体型フィルタ装置を提供すると共にこれを含む。

【0015】

本発明は、更に、血液フィルタ装置であって、外壁、第1の端キャップ及び第2の端キャップを備えたハウジングを含み、第1の端キャップは、入口を有し、第1及び第2の端キャップは、少なくとも、第1及び第2の入口を有し、血液フィルタ装置は、血漿を血液から分離することができるメンブレンを更に含み、メンブレンは、内側チャンバを形成し、血液フィルタ装置は、内側チャンバ内に設けられた白血球及び酸素/二酸化炭素減損媒体を更に含み、白血球及び酸素/二酸化炭素減損媒体は、血液から白血球及び酸素及び/又は二酸化炭素を減損させることができ、血液フィルタ装置は、外壁とメンブレンとの間に設けられた外側チャンバを更に含み、血漿は、メンブレンに浸透し、外側チャンバに入り、そして第1の出口を経てハウジングから出、酸素及び/又は二酸化炭素及び白血球並びに分離された血漿が減損した血液は、第2の出口を経てフィルタ装置から出ることの特徴

10

20

30

40

50

とする血液フィルタ装置を提供すると共にこれを含む。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】本発明の一体型白血球、酸素/二酸化炭素減損・血漿分離フィルタ装置を含む使い捨て血液嫌気性貯蔵システムを用いた採血から輸血までのコンポーネント及び処理ステップの流れ図である。

【図2】本発明の白血球減少フィルタ/酸素除去/CO₂装置を含む例示のシステムの略図である。

【図3】本発明の例示の一体型白血球、酸素/二酸化炭素減損・血漿分離フィルタ装置の略図である。

【図4】本発明の一体型白血球、酸素/二酸化炭素減損・血漿分離フィルタ装置を含む例示の血液貯蔵システムの略図である。

【図5】RBC及び血漿から減損媒体による吸収までのO₂の減損プロセス中におけるO₂の段階的流れを示す図である。

【図6A】図2の例示のシステムによる組み合わせ型白血球減少フィルタ・酸素又は酸素及び二酸化炭素減損装置(白血球減少/O₂/CO₂減損装置)の全血入口部分の部分断面図である。

【図6B】図2の例示のシステムによる組み合わせ型白血球減少フィルタ・酸素又は酸素及び二酸化炭素減損装置(白血球減少/O₂/CO₂減損装置)の全血入口部分の部分断面図である。

【図7】図6A及び図6Bの装置の白血球減少・酸素/CO₂減損媒体の例示のファイバの断面図である。

【図8A】本発明の例示の白血球/血小板/酸素/二酸化炭素減損装置を示す図である。

【図8B】本発明の例示の白血球/血小板/酸素/二酸化炭素減損装置を示す図である。

【図8C】本発明の例示の白血球/血小板/酸素/二酸化炭素減損装置を示す図である。

【図8D】本発明の例示の白血球/血小板/酸素/二酸化炭素減損装置を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

定義：

【0018】

供血者全血 全血は、好ましくは、健常な個人又は供血者15から供血され、後で使用できるよう血液バンク内に保持されたものであり、最終的には受血者50によって使用される。手術のためにスケジュール設定された患者は、自己供血と呼ばれるプロセスにおいて自分自身のために供血を行うのが良い。変形例として、血液は、異種輸血と呼ばれているプロセスにおいて他人による使用のために供血される。

【0019】

全血 全血は、電解質、ホルモン、ビタミン及び抗体を含む血漿と呼ばれる流体中に懸濁された赤血球、白血球、血小板を含む血液細胞の懸濁液である。

【0020】

減損血液 本明細書で用いる減損血液という用語は、供血者全血か全血かのいずれかに見受けられる1種類又は2種類以上の成分が減損された血液を意味している。減損血液は、O₂、CO₂、白血球、血小板、細胞破片、鉄又は自由ヘムが減損した血液を含む。減損血液は、濾過、結合及び分散による直接的又は間接的な成分の除去によって調製される。減損血液は、オプションとして、添加物を含む場合があり、かかる添加物としては、例えば、抗凝固薬、糖、緩衝液、塩又はATPが挙げられる。例示の添加物は、2002年1月15日に出願された米国特許出願第10/295,781号明細書(発明の名称: Additive Solution for Blood Preservation)に記載されており、この米国特許出願を参照により引用し、その記載内容全体を本明細書の一部とする。

【0021】

濃縮赤血球(pRBC) 赤血球で構成される血液体積の割合は、ヘマトクリットと呼

10

20

30

40

50

ばれる。濃縮赤血球は、全血又は供血者全血開始材料に対してヘマトクリットを増大させた全血又は供血者全血から得られる細胞である。濃縮赤血球（p R B C）は、当該技術分野において一般に知られている遠心技術を用いて全血から調製可能である。濃縮赤血球は、濾過方法を用いても調製可能である。濃縮赤血球は、後で輸血が行えるよう本発明のユニークな貯蔵システム中に貯蔵される血液成分である。濃縮赤血球は、添加剤溶液を含む場合がある。濃縮赤血球は又、アフエレーシス（apheresis、成分除去）技術によって収集でき、成分は、収集中、分離される。

【 0 0 2 2 】

嫌気性及び酸素減損 嫌気性及び酸素減損という用語は、本明細書全体を通じて区別なく用いられており、これらの用語は、酸素の存在量を酸素溶剤による処理によって低い酸素レベルまで能動的に減少させ、次に酸素溶剤の存在下で維持する p R B C 及び血漿の環境を意味している。他の観点において、酸素の存在量を酸素溶剤による処理によって低い酸素レベルまで能動的に減少させることができ、次に酸素不浸透性貯蔵容器、例えば貯蔵袋内に維持するのが良い。例示の貯蔵袋は、例えば、2010年10月8日に出願された米国特許出願第12/901,350号明細書（発明の名称：Blood Storage Bag System and Depletion Devices with Oxygen and Carbon Dioxide Depletion Capabilities）に見受けられ、この米国特許出願を参照により引用し、その記載内容全体を本明細書の一部とする。嫌気性及び酸素減損は、本明細書全体を通じ酸素減損装置及び酸素貯蔵に関して用いられる。二酸化炭素も又、嫌気性又は酸素減損 p R B C から減損可能である。

【 0 0 2 3 】

R B C の通常の寿命は、120日である。R B C の約0.875%は、脾臓によって24時間ごとに破棄され、新たなR B C が骨髄によって作られる。その結果、血液が供血者から抜き出されると、互いに異なる年齢の細胞のスペクトルが存在する。

【 0 0 2 4 】

R B C の機能は、肺及び組織のところで酸素と二酸化炭素を交換することであり、体内の他の細胞とは異なり、これは、酸化リン酸化の際の酸素には依存せず、全てA T P 生成のための解糖作用に依存する。A T P は、R B C の生存可能性にとって重要であり、2,3 D P G と一緒になって、これらの自由細胞質基質濃度は、解糖系中の鍵酵素に対するフィードバック阻害に対するこれらの機能によって厳密に規制される。冷凍貯蔵条件下においては、解糖系の脱抑制は、数週間の貯蔵期間にわたりA T P 及び2,3 D P G の漸次減損に打ち勝つ上で望ましい。R B C 中のヘモグロビン濃度は、2,3 D P G 及びA T P とほぼ同じであり、その脱酸素状態は、オキシヘモグロビンと比較して、2,3 D P G 及びA T P について高い親和力を備えた結合性を有する。かくして、この酸素を数%占有率（収集されて処理したときに約60%を占める）に減少させると、2,3 D P G 及びA T P のアップテイクが生じ、その結果、自由分子の濃度が減少し、解糖フラックスが刺激される。

【 0 0 2 5 】

血小板 血小板は、血管の内張りにくっつくことによって凝固プロセスを容易にする血液の小さな細胞成分である。血小板は、赤血球と同様、骨髄によって作られ、9~10日間循環系内で生存し、その後、これらは脾臓によって除去される。血小板は、代表的には、血小板を血漿から分離するための遠心機を用いて調製される。

【 0 0 2 6 】

血漿 血漿は、タンパク 塩溶液であり、赤血球、白血球及び血小板が懸濁されている血液の液体部分である。血漿は、90%が水であり、血液体積の約55パーセントを占めている。血漿の主要な機能の1つは、血液凝固及び免疫を助けることにある。血漿は、血液の液体部分を細胞から分離することによって得られる。代表的には、血漿は、遠心分離によって細胞から分離される。遠心分離は、全血の成分を血漿、白血球、血小板及び濃縮赤血球に分離するために用いられるプロセスである。幾つかの場合、血漿は、当初、軽い回転中、容器の頂部に分別された状態で移動する。この軽い画分は、容器から取り出され、血漿と血小板が次の遠心分離によって分離されて回収される。幾つかの場合、白血球及

10

20

30

40

50

び血小板は、血小板減少フィルタによって除去され、それにより白血球が減少した p R B C が生じる。本発明は、従来用いられている機器のコストを最小限に抑える遠心機の使用の効率的な代替手段を提供する。

【 0 0 2 7 】

エディット (editing) p R B C をエディットすることは、輸血プロセスに耐えて生存する可能性が低い又は輸血直後に死滅する可能性のある血液細胞を突き止めてこれらを除去するプロセスである。死んだ又は死にかけている赤血球をエディットすることは、例えばフィルタのような装置を用いることによって実施できる。幾つかの観点では、エディットは、輸血患者の罹患率及び死亡率の主因が病原体伝播とは無関係に、輸血される血液の生育不能部分なので、極めて重要な場合がある。エディットの重要性は、貯蔵した血液製品の年齢が増加するにつれて増大する。

10

【 0 0 2 8 】

本発明は、図 1 に示されると共に参照符号 1 0 で示された流れ図で説明するように、供血者からの全血の供血から受血者への輸血までの濃縮赤血球 (p R B C) の調製及び長期貯蔵のための一体型システム及び方法を含むと共にこれらを提供する。流れ図 1 0 は、貯蔵前及び貯蔵中、p R B C の添加剤追加、酸素、二酸化炭素又は酸素及び二酸化炭素減損を含むシステム 2 0 を処理と一緒に記載しており、かかる処理としては、白血球減少、エディット、病原体減少、照射及び酸化窒素 (N O) 処理及び貯蔵 p R B C の品質を促進すると共に受血者への輸血プロセスを最適化すると共にかかる輸血と関連した罹患率を減少させるための酸素添加が挙げられる。

20

【 0 0 2 9 】

図面を参照し、特に図 1 を参照すると、流れ図 1 0 は、供血者 1 5 からの供血から受血者 5 0 への輸血までの血液貯蔵システム 2 0 を記載している。システム 2 0 は、3 つの段階を有するプロセスを示しており、互いに異なるサブプロセス又はステップがこれら 3 つの段階中に生じる。3 つの段階は、貯蔵前段階 A、貯蔵段階 B 及び貯蔵後段階 C である。重要なこととして、血液貯蔵プロセス 2 0 の種々のステップは、最適な血液輸血結果を達成するために種々の段階で行われるのが良い。例えば、ガンマ線照射は、オプションとして、酸素及び / 又は二酸化炭素減損及びプラズマ分離 2 2 前の貯蔵前段階 A の間、貯蔵段階 B の間又は貯蔵後段階 C の間に行われるのが良い。貯蔵段階 B、貯蔵前段階 A の一部分及び貯蔵後段階 C は、重要なこととして、嫌気性環境中で行われる。同様に、エディットは、貯蔵前段階 A 又は貯蔵後段階 C 中に行われるのが良い。重要なこととして、嫌気性段階は、貯蔵段階全体、段階 A の嫌気性部分及び段階 C の嫌気性部分を含む、嫌気性環境は、以下に説明するようにかかる嫌気性環境で起こる必要のある顕著な利点を R B C に提供するステップ、例えば酸化窒素の添加、ガンマ照射及び病原体不活性化と協働関係を有する。したがって、血液貯蔵プロセスには互いに異なる数種類のシーケンスが存在する。

30

【 0 0 3 0 】

貯蔵前段階 A は、嫌気性環境において供血者からの供血から貯蔵までの時間である。段階 A の間、全血を供血者 1 5 から供血し、血液成分、即ち血漿、血小板及び R B C を分離する。例えば病原体不活性化、白血球減少及びエディットのようなステップも又、貯蔵前段階 A 中に実施される。段階 A の間、貯蔵段階 B に先立って酸素、血漿及び白血球を減損させる。

40

【 0 0 3 1 】

貯蔵段階 B は、酸素、血漿及び白血球減損 p R B C を嫌気性環境、例えば密閉袋内に貯蔵する完全に嫌気性の期間である。

【 0 0 3 2 】

貯蔵後段階 C は、受血者 5 0 への輸血に先立って実施される。したがって、例えば体積減少、エディット、緩衝液交換中における洗浄、酸化窒素が酸化窒素前駆 (先駆) 物質かのいずれか一方又はこれら両方及び酸素の添加のようなステップは、この段階中に行われる。これらステップは、重要である。というのは、受血者は、既に悪化状態にある可能性があるからであり、従って、p R B C は、最適条件において受血者によって受け入れられ

50

るよう調製されなければならない。

【 0 0 3 3 】

段階又は部分段階の時間の長さは、代表的には、できるだけ短くするべきである。一観点では、段階又は部分段階は、2分未満、3分未満、4分未満、5分未満、10分未満、20分未満、30分未満、40分未満、50分未満又は60分未満である。別の観点では、段階又は部分段階は、30分未満、1時間未満、2時間未満、3時間未満又は5時間未満である。別の観点では、段階又は部分段階は、2～5分、5～10分、10～20分又は20～30分である。

【 0 0 3 4 】

本明細書において説明するステップの組み合わせを採用した本明細書において開示する1つ又は複数の装置を用いて方法を設計することができる。

10

【 0 0 3 5 】

本発明は、外壁、入口、第1の出口及び第2の出口を備えたハウジング、血漿を血液から分離することができ、内側チャンバを形成するメンブレン、内側チャンバ内に配置された白血球及び O_2 減損媒体、メンブレンに浸透し、第1の出口を通して出た血漿を集めるよう外壁とメンブレンとの間に設けられた外側チャンバ及び内側チャンバから白血球及び O_2 減損濃縮赤血球を集める第2の出口を有する血液フィルタ装置を提供すると共にこれを含む。

【 0 0 3 6 】

一体型白血球、酸素及び血漿減損フィルタ装置の一例が示されており、図3を参照してこれを理解することができ、この場合、容器又は袋61からの全血（非濃縮赤血球）は、装置入口チャンバ65を経て一体型白血球、酸素及び血漿減損フィルタ装置63に入り、ここで、赤血球は、内側チャンバ69内に設けられた白血球減少/酸素/二酸化炭素減損媒体67に接触する。赤血球が内側チャンバ69を通過して装置の入口チャンバ65から移動し、装置出口チャンバ71を経て出ると、白血球及び酸素及び/又は二酸化炭素は、袋61からの処理済み非濃縮赤血球から減損する。それと同時に、血漿は、非濃縮赤血球が内側チャンバ69を通過して移動して少なくとも1つの親水性微孔質メンブレン73に接触すると、非濃縮赤血球から分離される。しかる後、分離された血漿は、親水性微孔質メンブレン73と外側チャンバ77との間に配置された導管75を経て白血球、酸素及び/又は二酸化炭素及び血漿分離フィルタ装置63から除去され、しかる後血漿容器又は袋79内に貯蔵される。しかる後、酸素及び/又は二酸化炭素、白血球及び血漿減損濃縮赤血球は、装置出口チャンバ71を経てフィルタ装置63から除去され、しかる後容器又は袋81内に貯蔵される。

20

30

【 0 0 3 7 】

白血球/酸素及び/又は二酸化炭素減損媒体67は、非濃縮赤血球が最小限の付着度でフィルタ細孔を通過して流れることができるようにする一方で、白血球は、吸着及び/又はサイズ排除によって除去されるよう設計されたマクロ細孔構造体を有するのが良い。本発明の構造体は、性質が有機であっても良く又は無機であっても良い。繊維又はフォーム材料で作られるのが良い。これら構造体の表面化学的性質を変えて白血球付着を促進するのが良い。幾つかの観点では、構造体は、p R B C製品中に存在する酸素及び/又は二酸化炭素と反応し又はこれらを吸収するよう設計されていないものであるのが良い。

40

【 0 0 3 8 】

本発明の観点では、ハウジングは、剛性材料か可撓性材料かのいずれからでも調製できる。幾つかの観点では、ハウジング外壁は、熱可塑性材料で調製されるのが良い。一観点では、ハウジングは、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル及びポリテトラフルオロエチレン(P T F E)から調製できる。一観点では、ハウジングは、Estar(商標)コポリマーから調製されるのが良い。一観点では、ハウジングは、熱硬化性ポリマーから調製可能である。本発明の観点では、熱硬化性ポリマーは、Bakelite(商標)、デュロプラスト(Duroplast)、メラミン樹脂、エポキシ樹脂、ポリイミド、シアネートエステル又はポリシアヌレートであるのが良い。本発明は、1つ又は2つ以上

50

の開口部を備えたハウジングを提供すると共にこれを含む。或る特定の観点では、血液フィルタ装置は、この装置への血液の流入を可能にする第1の入口を有するのが良い。一観点では、第1の入口は、減損血液の取り出しを可能にする出口としての役目も果たすことができる。一観点では、血液は、第1の入口を通してハウジング中に入ることができ、ここで、流れが、真空の存在によって容易になる。別の観点では、第1の入口は、血液が装置に入っているときに装置からのガスの逃げ出しを可能にする出口としての役目も果たすことができる。一観点では、第1の入口は、減損血液の回収を可能にする出口としての役目を果たすことができる。

【0039】

1つ又は2つ以上の開口部を備えた本発明のハウジングは、第1の入口及び第1の出口を有するのが良い。一観点では、第1の入口は、装置中への血液の流入を可能にし、第1の出口は、流入している全血又は供血者全血によって装置から押し退けられたガス又は空気の逃げ出しを可能にする。一観点では、第1の出口は、血液フィルタ装置からの減損血液の流れを更に可能にすることができる。他の観点では、減損血液は、第1の入口から回収可能である。本発明の別の観点では、1つ又は2つ以上の開口部を備えたハウジングは、第1の入口、第1の出口及び第2の出口を有するのが良い。幾つかの観点では、第1又は第2の出口は、装置からの押し退けガスの逃げ出しを可能にするのが良い。幾つかの観点では、第1の出口は、装置の外側チャンバからの濾過済み血漿の流れを可能にするのが良い。他の観点では、第1の出口は、装置の内側チャンバからの濾過済み血漿の流れを可能にするのが良い。一観点では、第1の出口が第2の出口かのいずれかから流れ出た濾過済み血漿からは O_2 、 CO_2 、白血球、血小板、細胞破片、鉄及び自由ヘムのうちの1つ又は2つ以上を減損させるのが良い。

【0040】

本発明の観点では、第1の出口及び第2の出口は、分離された血液成分の流れを可能にするのが良い。一観点では、装置は、入口チャンバ及び出口チャンバへのハウジングの分離を可能にする。一観点では、第1の出口は、血液フィルタ装置の外側チャンバからの血漿の流れを可能にするのが良い。別の観点では、第1の出口は、血液フィルタ装置の内側チャンバからの血漿の流れを可能にするのが良い。幾つかの観点では、第1の出口は、血液フィルタ装置からのpRBCの流れを可能にし、第2の出口は、血漿の流れを可能にする。本発明の他の観点では、第1及び第2の出口から流れた血液成分は、減損血液であるのが良い。本発明の入口及び出口は、採血中に用いられる標準型管に連結されるのが良く、かかる管としては、外径が0.160インチ(4.064mm)のPVC血液管が挙げられる。

【0041】

本発明は又、第1の入口、第1の出口、第2の出口又はこれらの組み合わせに連結されたシールを含むと共にこれらシールを提供する。例示のシールの例は、2002年8月27日に発行されたジョージェンセン等(Jorgensen et al.)の米国特許第6,439,577号明細書(発明の名称:Rotating Seals for Cell Processing Systems)及び1978年5月2日に発行されたラサン・ジュニア(Latham, Jr.)の米国特許第4,086,924号明細書(発明の名称:Plasmapheresis Apparatus)に提供されており、これら米国特許の各々を参照により引用し、その記載内容を本明細書の一部とする。

【0042】

親水性微孔質メンブレン

【0043】

血漿を血液から分離することができる1枚又は複数枚のメンブレンを有する装置が本発明に含まれ、これら装置が提供される。本発明の観点では、メンブレンは、親水性微孔質メンブレンであるのが良い。図3を参照すると、メンブレンは、フィルタ装置63の内側に内側チャンバ69を形成することができる白血球/酸素及び/又は二酸化炭素減損媒体67を包囲するのが良い親水性微孔質メンブレン73であるのが良い。親水性微孔質メンブレン73の下流側は、導管83を経て容器79に連結されるのが良い。容器79及び導

10

20

30

40

50

管 8 3 は、親水性微孔質メンブレン 7 3 の下流側に負圧を及ぼすことができ、濃縮又は濃厚嫌気性赤血球を集めるために用いることができるメンブレン 7 3 の上流側に連結された容器 8 3 も同様である。容器 7 9 , 8 1 は、親水性微孔質メンブレン 7 3 の前後の差静水圧を制御するのに十分な仕方で位置決めされるのが良く、その結果、赤血球の濃縮係数を制御する方法が得られる。

【 0 0 4 4 】

本発明の観点では、メンブレンは、ハウジング内に 1 つ又は 2 つ以上の内側チャンバを形成するのが良い。一観点では、メンブレンは、内側チャンバを形成し、血液がこの内側チャンバに流入し、血漿が内側チャンバからメンブレンを通過して外側チャンバに浸透する。本発明の装置の例示の観点以下に説明するように図に示されている。

10

【 0 0 4 5 】

メンブレン又はフィルタ材料は、p R B C のユニット中に存在する酸素及び / 又は二酸化炭素を結合することができる能力を備えた酸素及び / 又は二酸化炭素吸収材料を濾過材塊状体のバルク中に有するのが良い。酸素及び / 又は二酸化炭素吸収材料は、生体適合性及び白血球付着性を増大させると共に結合のために外面を通過して内側塊状体中への酸素及び / 又は二酸化炭素の拡散を可能にするよう改質された外面を有するのが良い。表面改質としては、放射線グラフト、グラフト重合、ポリマー被覆又は標準型湿式化学ポリマー誘導体化方法が挙げられる。

【 0 0 4 6 】

一観点では、内側チャンバ 6 9 は、少なくとも 1 枚のメンブレン 7 3 によって外側チャンバ 7 7 から分離されるのが良い。一観点では、メンブレンは、親水性微孔質メンブレン 7 3 であるのが良い。メンブレン 7 3 は血漿を外側チャンバ 7 7 内に流入させることができるが、赤血球を保持することができる。内側チャンバ 6 9 を外側チャンバ 7 7 内で回転させることにより又は外側チャンバ 7 7 を内側チャンバ 6 9 回りに回転させて生じる恐れのある境界層を減少させることによって血漿流量を増大させることができる。外側チャンバ 7 7 内に集められた血漿は、装置出口チャンバ 7 1 、そして導管 8 3 内に流れることができ、次に、収集袋 7 9 内に収集可能である。減損濃厚赤血球は、装置出口チャンバ 7 1 、そして導管 8 7 内に流れることができ、次に、p R B C 収集袋 8 1 内に流れることができる。

20

【 0 0 4 7 】

メンブレン 7 3 は、親水性にされた P V D F 、ナイロン、セルロースエステル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、親水性にされたポリプロピレン及びポリアクリロニトリルから成る群から選択された少なくとも 1 つの材料で作られるのが良い。本発明の幾つかの観点では、親水性微孔質メンブレンは、多層メンブレンであるのが良い。一観点では、多層メンブレンは、親水性にされた P V D F 、ナイロン、セルロースエステル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、親水性にされたポリプロピレン及びポリアクリロニトリルから成る群から選択された 2 つ又は 3 つ以上の材料の組み合わせを有するのが良い。本発明のメンブレンは、細胞付着性、タンパク結合及び粘液化を制御するよう更に表面改質されるのが良い。幾つかの観点では、メンブレンは、親水性を増大させるよう改質されるのが良い。一観点では、ポリスルホン材料を P V P と組み合わせると、親水性が増大したメンブレンを調製することができる。一観点では、メンブレンは、ポリスルホンから調製されるのが良い。

30

40

【 0 0 4 8 】

本発明の一観点では、メンブレン 7 3 は、親水性微孔質メンブレンであるのが良い。他の観点では、メンブレン 7 3 は、2 倍以上の親水性微孔質メンブレンで作られるのが良い。幾つかの観点では、今以上のメンブレンを互いに融着させるのが良い。他の観点では、今以上のメンブレンを層状にするのが良い。幾つかの観点では、層状メンブレンは、媒体によって分離されるのが良い。一観点では、媒体は、以下において提供するような減損媒体であるのが良い。

【 0 0 4 9 】

50

本発明の観点では、メンブレンは、厚さが250ミクロン未満であるのが良い。一観点では、メンブレンは、厚さが25ミクロンを超えるのが良い。幾つかの観点では、メンブレンは、厚さが25~250ミクロンであるのが良い。他の観点では、メンブレンは、厚さが25~100ミクロン又は25~150ミクロンであるのが良い。一観点では、メンブレンは、厚さが50~100ミクロン、厚さが75~100ミクロン、厚さが50~150ミクロン、厚さが75~150ミクロン、厚さが100~250ミクロン、厚さが150~250ミクロン又は厚さが25~150ミクロンであるのが良い。

【0050】

本発明のメンブレンは、多孔質メンブレンを含む。或る特定の観点では、メンブレンは、微孔質であっても良い。幾つかの観点では、細孔は、直径が2ミクロン未満であるのが良い。10
ミクロ細孔は、直径が0.5~2ミクロンであるのが良い。他の観点では、ミクロ細孔は、直径が0.1ミクロン超~1.9ミクロンであるのが良い。一観点では、ミクロ細孔は、0.2ミクロンを超え且つ2ミクロン未満であるのが良い。別の観点では、ミクロ細孔は、0.2ミクロンを超え且つ1.5ミクロン未満であるのが良い。幾つかの観点では、ミクロ細孔は、0.3又は0.4ミクロンを超えるのが良い。他の観点では、ミクロ細孔は、0.5又は0.6ミクロンを超えるのが良い。

【0051】

白血球/酸素及び/又は二酸化炭素減損媒体

【0052】

図3を参照することにより本発明の装置の機能を説明することができ、この場合、容器
61からの全血は、導管85を通りそして第1の入口チャンバ65を経て装置内に流入す
ることができる。次に、全血は、内側チャンバ69内に入っている白血球及び酸素減損媒
体67を通して流れることができる。一観点では、白血球及び酸素減損媒体67は、CO
2減損を更にもたすことができ、そしてこれを含む。さらに別の観点では、白血球及び
酸素減損媒体67は、血小板減損を可能にすることができる。幾つかの観点では、血小板
及び酸素減損媒体は、白血球とO₂を結合してこれらを保持する。他の観点では、血小板
及び酸素減損媒体は、白血球、O₂及びCO₂を結合してこれらを保持する。別の観点では
、白血球及び酸素減損媒体67は、全血からの血小板と白血球を結合することができ、そ
して赤血球からO₂を減損させることができる。さらに別の観点では、白血球及び酸素減
損媒体67は、全血からの血小板と白血球を結合することができ、赤血球からO₂及びC
O₂を減損させることができる。 30

【0053】

本発明の観点では、O₂減損媒体は、貯蔵に先立ってRBCから酸素を除去し又は血液
から酸素を取り除く物質であるのが良い。酸素スカベンジャを用いると、血液袋内での貯
蔵に先立ってRBCから酸素を除去することができる。本明細書で用いられる「酸素スカ
ベンジャ」又は「酸素収着剤」は、使用条件下においてO₂に結合し又はO₂と化合する物
質である。「酸素収着剤」という用語は、本明細書では、酸素スカベンジャと区別なく使
用される場合がある。本発明の或る特定の観点では、この物質は、非可逆的に酸素に結
合し又はこれと化合することができる。本発明の観点では、この物質は、ヘモグロビンよ
りも高い親和力で酸素に結合する。他の観点では、酸素は、収着剤に結合することができ、
そして極めて低い放出率k_{off}を呈する。一観点では、酸素は、この物質の幾つかの成分
と化学反応することができ、そして別の化合物に変換可能である。結合酸素の放出率が血
液の滞留時間よりも極めて小さい物質であればどれも、酸素スカベンジャとしての役目を
果たすことができる。酸素スカベンジャの非限定的な例としては、鉄粉末及び有機化合物
が挙げられる。O₂収着剤の例としては、コバルト、鉄及びシッフ塩基のキレートが挙げ
られる。O₂収着剤に関する追加の非限定的な例は、2008年3月25日に発行された
ブロー等(Bulow et al.)の米国特許第7,347,887号明細書(発明の名称:Oxygen
sorbent compositions and methods of using same)、1993年5月4日に発行さ
れたランプラサド等(Ramprasad et al.)の米国特許第5,208,335号明細書(発
明の名称:Reversible oxygen sorbent compositions)及び1987年3月31日に発行
 40 50

されたシーバー等 (Sievers et al.) の米国特許第 4, 654, 053 号明細書 (発明の名称: Oxygen Sorbent) に見受けられ、これら米国特許の各々を参照により引用し、その記載内容全体を本明細書の一部とする。酸素収着剤は、繊維、微小球及びフォームの状態に形成可能であり又はこれらの中に混入可能である。

【0054】

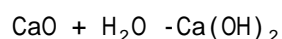
本発明の観点では、収着剤は、ポリマーバックボーン及び複数個のペンダント基 (側基) を有する酸化可能な有機ポリマーであるのが良い。ポリマーバックボーンを有する収着剤の例としては、飽和炭化水素 (< 0.01% 炭素 炭素二重結合) が挙げられる。幾つかの観点では、バックボーンは、エチレン又はスチレンのモノマーを含むのが良い。一観点では、ポリマーバックボーンは、エチレン性であるのが良い。別の観点では、酸化可能な有機化合物は、エチレン/ビニルシクロヘキセンコポリマー (EVCH) であるのが良い。置換成分及び触媒の追加の例がヤング等 (Yang et al.) の米国特許出願公開第 2003/0183801 号明細書に提供されており、この米国特許出願公開を参照により引用し、その記載内容全体を本明細書の一部とする。追加の観点では、酸化可能な有機ポリマーは、置換炭化水素成分を更に含むのが良い。酸素排除ポリマーの例としては、チン等 (Ching et al.) の国際公開第 99/48963 号パンフレットに記載された酸素排除ポリマーが挙げられ、この国際公開を参照により引用し、その記載内容全体を本明細書の一部とする。酸素排除物質としては、2010年7月13日に発行されたエブナー等 (Ebner et al.) の米国特許第 7, 754, 798 号明細書 (発明の名称: Oxygen scavenger block copolymers and compositions)、2008年11月18日に発行されたエブナー等の米国特許第 7, 452, 601 号明細書 (発明の名称: Oxygen scavenger compositions derived from isophthalic acid/or terephthalic acid monomer or derivatives thereof) 及び 2002年5月14日に発行されたエブナー等の米国特許第 6, 387, 461 号明細書 (発明の名称: Oxygen scavenger compositions) に提供されている酸素排除物質が挙げられ、これら米国特許の各々を参照により引用し、その記載内容全体を本明細書の一部とする。

【0055】

本発明の観点では、酸素スカベンジャ組成物を微小粒子又はマイクロファイバに用いることができる。例えば、酸素排除粒子を 2003年8月26日に発行されたクロウバーグ等 (Clauberg et al.) の米国特許第 6, 610, 772 号明細書 (発明の名称: Platelet Particle Polymer Composite with Oxygen Scavenging Organic Cations) に教示されているように PBT 又は PET で作られた従来型白血球減少繊維中に混入するのが良く、この米国特許を参照により引用し、その記載内容全体を本明細書の一部とする。

【0056】

本明細書に用いられる「二酸化炭素スカベンジャ」は、使用条件下において二酸化炭素に結合し又はこれと化合する物質である。「二酸化炭素収着剤」という用語は、本明細書では、二酸化炭素スカベンジャと区別なく使用される場合がある。本発明の或る特定の観点では、この物質は、非可逆的に CO_2 に結合し又はこれと化合することができる。本発明の観点では、収着剤は、ヘモグロビンよりも高い親和力で CO_2 に結合し、その結果、血液又は RBC 細胞質中に存在する炭酸が放出されて収着剤によって吸収されるようになる。他の観点では、 CO_2 は、収着剤に結合することができ、そして極めて低い放出率 k_{ff} を呈する。一観点では、二酸化炭素は、この物質の幾つかの成分と化学反応することができ、そして別の化合物に変換可能である。二酸化炭素スカベンジャは、金属酸化物及び金属水酸化物を含む。金属酸化物は、水と反応して金属水酸化物を生じる。金属水酸化物は、二酸化炭素と反応して水と金属カーボネートを生じる。一観点では、二酸化炭素スカベンジャは、酸化カルシウムであるのが良い。例えば、酸化カルシウムを用いる場合、酸化カルシウムは、水酸化カルシウムを生じさせるよう収着剤に添加された水と反応し、次の通りである。



水酸化カルシウムは、二酸化炭素と反応して炭酸カルシウムと水を生じ、次の通りである

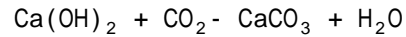
10

20

30

40

50



【 0 0 5 7 】

本発明の或る特定の観点では、減損材料は、 O_2 減損と CO_2 減損の両方又は排除活動を組み合わせることができる。 CO_2 スカベンジャの非限定的な例としては、マルチソープ・テクノロジーズ (Multisorb Technologies) (ニューヨーク州バッファロー所在) により提供されている酸素スカベンジャ及び二酸化炭素スカベンジャが挙げられる。酸素スカベンジャは、二酸化炭素排除の二次的機能を呈することができる。

【 0 0 5 8 】

本発明の観点では、 O_2 減損媒体と CO_2 減損媒体は、所望の結果を達成する所望の比の状態に配合されるのが良い。

10

【 0 0 5 9 】

本発明の観点では、収着剤は、多孔質マイクロガラス繊維の細孔の内側に形成できる。多孔質材料の細孔内への遷移金属錯体の封入は、シップ イン ア ボトル (ship-in-a-bottle) 合成を利用することによって達成でき、この合成では、小さな前駆物質を反応させることによって細孔の内側に最終の分子を調製する。この合成後、大きな分子は、何らかの制限されたコンフォメーション (conformation) 及び配置により細孔内に「機械的に捕捉され」と共に封入された状態のままにすることができる。酸素分離のためのコバルトフタロシアニン/多孔質ガラス複合繊維をシップ イン ア ボトル合成により調製することができる。この場合、多孔質ガラス繊維の細孔中へのコバルトフタロシアニンの封入は、1, 2 ジシアノベンゼンを用いた化学蒸着によって達成される。これについては、クラオカ等 (Kuraoka et al.), 「シップ イン ア ボトル・シンセシス・オブ・ア・コバルト・フェタノシアニン/ポロウス・グラス・コンポジット・メンブレン・フォア・オキシジェン・セパレーション (Ship-in-a-bottle synthesis of a cobalt phthalocyanine/porous glass composite membrane for oxygen separation)」, ジャーナル・オブ・メンブレン・サイエンス (Journal of membrane Science), 2006年, 286 (1-2), p. 12-14を参照されたい。なお、この非特許文献を参照により引用し、その記載内容全体を本明細書の一部とする。

20

【 0 0 6 0 】

幾つかの観点では、多孔質ガラス繊維は、ビーバー等 (Beaver et al.) の米国特許第4, 748, 121号明細書 (発明の名称: Porous Glass Fibers with Immobilized Biochemically Active Material) に記載されているように製造されるのが良く、この米国特許を参照により引用し、その記載内容全体を本明細書の一部とする。別の観点では、収着剤は、製紙/不織湿式堆積法を用いて多孔質シート製品として形成されるのが良い。 O_2 排除調合剤を含むシートは、1988年9月6日に発行され、参照により引用し、その記載内容全体を本明細書の一部とする、イノウエ (Inoue) の米国特許第4, 769, 175号明細書 (発明の名称: Sheet-like, Oxygen-scavenging Agent) に記載されているようなものであるのが良く、これを形成し、次にシリコンフィルムで包封するのが良い。

30

【 0 0 6 1 】

最も低い酸素飽和状態は、収着剤を繊維の近くに配置して迅速な拡散時間の実現を可能にする装置を用いることによって達成できる。酸素及び/又は二酸化炭素拡散を増強させる追加の要因は、収着剤にさらされる繊維の広い活性表面領域である。酸素スカベンジャの排除率は、酸素との反応に利用できる表面積及び酸素がスカベンジャ材料中にどれほど容易に拡散するかによって制限される場合がある。表面積の利用可能性は、スカベンジャを微小粒子又はマイクロファイバ中に組み込むことによって増強できる。多孔質又はマイクロポイド構造体も又、酸素との反応に利用できる増大した表面積を有する。

40

【 0 0 6 2 】

本発明の観点では、収着剤は、マクロ孔質構造体として調製されるのが良い。幾つかの観点では、マクロ孔質構造体は、繊維材料、フォーム又は微小球であるのが良い。本明細書で用いられるマクロ孔質構造体は、約5~10ミクロンの粒子に対して多孔性である1

50

種類又は複数種類の材料である。マクロ孔質構造体は、織編繊維、ランダム繊維又は層を備えた充填床、粒子の異種混合物を含む充填床であるのが良い。マクロ孔質構造体は、繊維構造体又はフォーム構造体内に埋め込まれ又は取り込まれたマイクロ又はマクロ粒子を含むのが良い。

【0063】

一観点では、マクロ孔質構造体は、白血球結合面を更に有するのが良い。別の観点では、マクロ孔質構造体は、血小板結合面を更に有するのが良い。幾つかの観点では、マクロ孔質構造体は、別個の O_2 、白血球、 CO_2 及び組み合わせ状態で一緒に配置された血小板収着剤の混合物であるのが良い。一観点では、マクロ孔質構造体は、単一材料の状態の収着剤の組み合わせであるのが良い。一観点では、マクロ孔質構造体は、 O_2 、白血球及び CO_2 減損マクロ孔質構造体を生じさせるよう CO_2 結合材料と一緒に配置された組み合わせ型 O_2 と白血球結合材料であるのが良い。別の観点では、マクロ孔質構造体は、 O_2 、白血球及び CO_2 減損マクロ孔質構造体を生じさせるよう白血球結合材料で被覆された組み合わせ型 O_2 と CO_2 結合材料であるのが良い。

【0064】

本発明の観点では、マクロ孔質構造体は、全血、供血者全血又はこれらいずれか一方のフラクションの流れを提供するのが良い。一観点では、マクロ孔質構造体は、10~30ミクロンの平均流れ細孔を有する。平均流れ細孔は、ポロシメータ (porosimeter) を用いて求められるのが良い。変形例として、平均流れ細孔は、幾何学的形状に基づいて繊維及び微小球について計算されても良い。別の観点では、平均流れ細孔は、30ミクロン未満であっても良い。別の観点では、平均流れ細孔は、10~20ミクロンであっても良い。別の観点では、平均流れ細孔は、約10ミクロン、約15ミクロン、約20ミクロン又は約25ミクロンであっても良い。別の観点では、平均流れ細孔は、15~25ミクロンであっても良い。さらに別の観点では、平均流れ細孔は、25ミクロン以下、20ミクロン以下又は15ミクロン以下であっても良い。

【0065】

幾つかの観点では、マクロ細孔構造体の表面領域は、 O_2 、 CO_2 、白血球、血小板又はこれらの組み合わせを除去することができる表面領域を備えた繊維であっても良い。幾つかの観点では、表面領域は、少なくとも $5 \times 10^3 \text{ cm}^2 / \text{g}$ の媒体であっても良い。一観点では、表面積は、 $10 \text{ cm}^2 \sim 2000 \text{ cm}^2$ であるのが良い。別の観点では、表面積は、 $20 \text{ cm}^2 \sim 1000 \text{ cm}^2$ であるのが良い。繊維に関し、表面積は、繊維の直径に基づいて求められるのが良い。或る特定の観点では、表面積は、白血球結合表面の結合能力及び減損されるべき血液の体積によって実験的に求められるのが良い。

【0066】

一観点では、繊維は、 $0.01 \text{ g} / \text{cm}^3 \sim 0.7 \text{ g} / \text{cm}^3$ のバルク密度を有するのが良く、隣り合わせる相互間の平均距離は、 $7 \mu\text{m} \sim 300 \mu\text{m}$ である。一観点では、繊維のバルク密度は、 $0.001 \text{ g} / \text{cm}^3 \sim 0.7 \text{ g} / \text{cm}^3$ であるのが良い。別の観点では、繊維のバルク密度は、 $0.10 \text{ g} / \text{cm}^3 \sim 0.5 \text{ g} / \text{cm}^3$ であるのが良い。本明細書で用いられる「バルク密度」という用語は、繊維の塊状体の重量(単位グラム)を繊維の塊状体の体積(単位 cm^3)で除算して得られた g / cm^3 で表される数値を意味している。白血球減少フィルタの追加の制約及び要件は、1987年10月20日に発行されたワタナベ等(Watanabe et al.)の米国特許第4,701,267号明細書(発明の名称: Method for Removing Leukocytes)に見受けられ、この米国特許を参照により引用し、その記載内容全体を本明細書の一部とする。

【0067】

反応性フィルタによる濃縮赤血球からの酸素の除去は、多数のステップを必要とする。図5を参照すると、酸素の大部分が赤血球内のヘモグロビンに結合されていると仮定すると、 O_2 を除去するためには、酸素は、血漿に放出される必要がある。次に、血漿中の酸素は、収着剤の表面に拡散しなければならない。収着剤表面のところでは、酸素は、表面上の反応性基と即座に反応することができ又はポリマーマトリックス(例えば、繊維又は

微小粒子)中で溶解することができる。ポリマーマトリックス中でいったん溶解すると、 O_2 は、ポリマーマトリックス内に存在する基と反応することができる。

【0068】

特定の理論によって束縛される訳ではないが、図5に示されているように血液からの O_2 の減損の仕方を説明することができる。赤血球からの酸素の放出及び繊維表面への酸素の拡散は、順次起こる。収着剤表面のところの反応並びにポリマーマトリックスを介する拡散及び反応は、並行して起こる。

【0069】

白血球フィルタの幾何学的形状について2つの近似を仮定し、第1に、白血球フィルタは、次式、即ち、

【数1】

$$\frac{k}{v^0} = 1.17 \left(\frac{dv^0}{\gamma} \right)^{-0.42} \left(\frac{D}{\gamma} \right)^{\frac{2}{3}}$$

である充填床であることが仮定され、上式において、 k = 物質移動係数、 v^0 = 見かけ流速 = $350 \text{ mL} / (50 \text{ cm}^2 \cdot 30 \text{ 分}) = 2.33 \text{ mm} \cdot \text{分}^{-1} = 3.89 \times 10^{-5} \text{ m s}^{-1}$ 、 d = 粒子直径 (繊維直径であると仮定される) = $3.5 \mu\text{m}$ 、 d^0 = 動粘度 = 粘度 / 密度 = $3.5 \times 10^3 / 1060 = 3.30 \times 10^{-6} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ 、 D = 血液中の酸素の拡散率 = $(2.13 - 0.009 \text{ Hct}) \times 10^{-9} = 1.64 \times 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ (55% Hct の場合)、かくして、 $k = 1.98 \times 10^{-5} \text{ m s}^{-1}$ 又は $0.12 \text{ cm} \cdot \text{分}^{-1}$ である。第2に、白血球フィルタは、次のように、流れが繊維に直角である毛管床であると仮定される。

【数2】

$$\frac{kd}{D} = 0.80 \left(\frac{dv^0}{\gamma} \right)^{0.47} \left(\frac{\gamma}{D} \right)^{\frac{1}{3}}$$

上式において、 d = 毛管直径 = $3.5 \mu\text{m}$ 、 D = 血液中の酸素の拡散率 (上から) = $1.64 \times 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ 、 v^0 = 床に近づく速度 (見かけ流速と同じであると仮定する)、 d^0 = 上からの動粘度。かくして、 $k = 4.12 \times 10^{-5} \text{ m s}^{-1} = 0.25 \text{ cm} \cdot \text{分}^{-1}$ である。特に、2つの推定値は、互いに2倍の範囲内にある。本発明の目的に関し、小さい方の値が用いられる。というのは、これが控えめだからである。

【0070】

血漿中の酸素のフラックスは、次式によって与えられる。

【数3】

$$J = k\Delta C$$

上式において、 J = 酸素フラックス、 k = 物質移動係数、 C = 濃度駆動力である。

【0071】

例示の目的に関し、繊維表面のところの酸素濃度は、ゼロであると仮定される。実際には、これは、非常に迅速な表面反応又は繊維を介する非常に迅速な拡散及び反応であるということを仮定することに等しい。これにより、最大濃縮駆動力が与えられると共に血漿を介する繊維の表面の酸素移動速度が最大になる。

【0072】

STP (101325 Pa、273.15 K) での350 mL中に100 mL酸素が存在すると仮定する。

次の理想気体の法則、即ち、

10

20

30

40

【数4】

$$\frac{PV}{RT} = n$$

を用い、上式において、P、V、R、T及びnは、それぞれ、圧力(Pa)、体積(m³)、気体定数(8.314 J mol⁻¹ K⁻¹)温度(°K)及びモル数(mol)である。かくして、350 mLの濃縮赤血球中の除去されなければならない酸素の全モル数は、4.46 × 10³である。

【0073】

白血球フィルタの体積が50 cm² × 2.5 cm = 125 cm³ (繊維体積を含む)であると仮定すると、30分で350 mLを処理するためには、滞留時間は、10.71又は11分になるはずである。かくして、酸素フラックスは、 $J = 1.98 \times 10^{-5} \text{ m s}^{-1} \times 4.46 \times 10^3 \text{ (mol O}_2) / 350 \times 10^{-6} \text{ m}^3 = 2.52 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{m}^2 \text{ s}^{-1}$ である。

10

【0074】

白血球フィルタ中の生地密度が0.225 g · cm³であると仮定すると、125 cm³のフィルタ体積に関し、布地の全質量は、28.125 gである。表面密度20 g · m²であると仮定すると、全生地表面積は、1.4 m²である。かくして、11分の滞留時間且つ1.4 m²の表面積の場合、表面に達することができるO₂の総量は、 $2.52 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{m}^2 \text{ s}^{-1} \times 1.4 \text{ m}^2 \times 11 \text{ 分} \times 60 \text{ s / 分} = 0.233 \text{ mol}$ である。350 mLの濃縮赤血球中、4.46 × 10³しか存在しないと仮定すると、血漿を介する拡散は、制限的ではないように思われる。

20

【0075】

上記の単純化された分析における仮定のうちの幾つかが思い起こされるべきである。最大濃縮駆動力は、繊維表面中の酸素濃度がゼロであると仮定することによって使用されていた。かかる仮定は、白血球フィルタが充填床であるのが良いということを考慮に入れていない。計算目的に関し、この場合の仮定は、125 mLがチャージされて11分間白血球フィルタ中に保たれ、次に排出され、次に、次の125 mLが追加される等であることである。実際の操作において、入口付近のファイバ表面は、まず最初に排気され、収着剤の酸素自由領域の開始は、フィルタを下に移動させる。

30

【0076】

赤血球内に含まれているO₂を放出させるのに必要な時間を推定する必要なく、かかる時間は、ヒトの血液のばらつき、酸素ヘモグロビン解離曲線中における温度、CO₂等による変化が存在すると仮定すると、予測することが困難である。

【0077】

ポリエチレンテレフタレート(PET)を介する拡散速度も又、リ(Li)の方法に従って考慮することが可能である(リ・エイチ(Li, H.), 「キネティクス・アンド・メカニズムズ・フォア・ザ・オキシデーション・プロセス・フォア・アンサチュレイテッド・ハイドロカーボン・モディファイド・スカベンジャーズ(Kinetics and Mechanisms for the Oxidation Process for Unsaturated Hydrocarbon Modified Scavengers)」, ディザ

40

ティション・ユニバーシティ・オブ・トレド(Dissertation University of Toledo), 2010年8月)。リによれば、PETの酸素透過性(P) = 5 cm³ · ミル / (日数 · 100 インチ² · atm)。Siユニットに変換すると、次式が成り立つ。

【数5】

$$P = \frac{5 \times 10^{-6} \times \frac{1}{1000} \times 2.54 \times 10^{-2}}{24 \times 60 \times 60 \times 100 \times (2.54 \times 10^{-2})^2 \times 101325} = 2.25 \times 10^{-19} \text{ m}^3 \text{ m}^{-2} \text{ s}^{-1} / (\text{Pa} / \text{m})$$

PET中の酸素濃度が直径が3.5 μmの繊維に関しSTP条件下においてゼロであると仮定すると、 $J = P \cdot P / x$ であり、この式においてxは、1.75 μmである。

50

【0078】

かくして、 $J = 2.25 \times 10^{-19} \text{ m}^3 \text{ m}^{-2} \text{ s}^{-1} / (\text{Pa} / \text{m}) \cdot 2666 / 1.75 \times 10^{-6} = 3.4 \times 10^{-10} \text{ m}^3 \text{ m}^{-2} \text{ s}^{-1}$ である。これは、繊維を介する酸素の体積フラックスである。これは、繊維が20トル(2666 Pa)の部分圧力状態の気体酸素にさらされたときに繊維中への酸素の透過のためである。最大駆動力を仮定する(即ち、繊維中の酸素濃度が常時ゼロである)。理想気体の法則を用いてモルフラックスに変換すると、 $J = 4.0 \times 10^{-10} \text{ mol} \cdot \text{m}^{-2} \text{ s}^{-1}$ であり、滞留時間が11分、繊維表面積が 1.4 m^2 であると仮定すると、 $3.7 \times 10^{-7} \text{ mol}$ が得られる。これを赤血球濃縮物中に存在する $4.46 \times 10^3 \text{ mol}$ 酸素と比較する。

【0079】

重要なこととして、これら計算結果により、ポリマー繊維を介する拡散が重要な物質移動抵抗であることが分かる。上述の仮定に基づくと、理論によって束縛されるものではないが、酸素の除去量は、酸素の存在量よりも数桁小さいことが見込まれる。かくして、拡散が繊維の表面上の非反応性被膜を介して起こるとすれば、この材料の透過性は、PETよりも5桁以上高いことが必要である。さらに、適当な材料を透過性の分析に基づいてマクロ孔質構造体の調製のために選択するのが良い。

【0080】

本発明の観点では、表1を参照すると、シリコンゴムを酸素収着剤の封入又は組み込みのためにPETの代替手段として用いるのが良い。他の観点では、PETよりも約4桁高い透過性を有する材料としては、ポリマーが用いられることが考えられる。

【表1】

表1 シリコンゴムの酸素透過率¹⁹⁾

ポリマー	透過率 $\times 10^3, \text{ cm}^3 \cdot \text{cm} / (\text{s} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{cmHg})$
ジメチルシリコンゴム	60.0
フルオロシリコン	11.0
ニトリルゴム	8.5
天然ゴム	2.4
ポリエチレン, 低密度	0.8
ブチルゴム	0.14
ポリスチレン	0.12
ポリエチレン, 高密度	0.10
ナイロン6	0.004
ポリ(エチレンテレフタレート)	0.0019
"テフロン(Teflon)"	0.0004

【0081】

O_2 / CO_2 収着材料を微小球中に形成することができ、次にこれを生体適合性白血球結合面化学組成で被覆するのが良い。次に、これら微小球を層の状態で又はランダム方式で従来型白血球減少フィルタ材料中に混ぜ込むのが良い。pRBC中に存在する O_2 / CO_2 をこれがフィルタ構造体を通して流れるときに収着材料に移着するのが良い。無機鉄収着剤混合物を極性水含有溶液中に混ぜ込み、次に非極性液中に添加するのが良く、それにより乳濁液を形成して微小球を生じさせる。酸化可能なポリマーも又極性溶剤中に添加するのが良く、次に非極性溶液(PVOH)で乳化し、それにより更に微小球を形成する。

【0082】

本発明の観点では、収着剤は、微小球中に封入されるのが良い。例えば、シリコンは、セルフレベリング接着フィルムを形成することができる。極性成分(酸化ポリエチレン置換基、例えばDow Corning(登録商標)9011シリコンエラストマーブレンド)及び低架橋密度を有するジメチルシリコンポリマーを主成分とするシリコンエラストマーは、シリコン中水型乳濁液を調製するための効果的な乳化剤を作る。シリコン中水型乳濁液を改質することによって、酸素スカベンジャを超高分子量シリコンの水性乳濁

10

20

30

40

50

液 (Dow Corning (登録商標) HMW 2 2 2 0 非イオン性乳濁液) 中に混入することができる。或る特定の観点では、酸化エチレン又は酸化エチレンポリマー鎖の添加により、配合中の乳化を助けることができると共に極性物質との適合性を向上させることができる。

【0083】

本発明の観点では、流れ集束 (flow-focusing) を用いたマイクロフルイディックシステム内でポリジメチルシロキサン (PDMS) の単分散マイクロビーズを作ることができる。PDMS 前駆物質溶液を水性連続相内で微小液滴の状態に分散させることができる。次に、これら液滴を集め、次に固体マイクロビーズの状態に熱的に硬化させることができる。これら技術により、PDMS マイクロビーズへの酸素スカベンジャの混入が可能である。流れ集束機構により、表面活性剤であるドデシル硫酸ナトリウム (SDS) を含む水性連続相中に PDMS 前駆物質の液滴を作る。これについては、例えば、ジヤング等 (Jiang et al.), 「マイクロフルイディック・シンセシス・オブ・モノディスパース・ピーディーエムエス・マイクロビーズ・アズ・ディスクリート・オキシジェン・センサーズ (Microfluidic synthesis of monodisperse PDMS microbeads as discrete oxygen sensors)」, ソフト・マター (Soft Matter), 2006年, 第8巻, p. 923 - 926 を参照されたい。なお、この非特許文献を参照により引用し、その記載内容全体を本明細書の一部とする。

10

【0084】

本発明の一観点では、シリコーンエラストマーは、Sylgard (登録商標) 184 であるのが良い。Sylgard (登録商標) 184 は、分散相として使用できるダウコーニング (Dow Corning (登録商標)) からの共通の PDMS エラストマーキットである。Sylgard (登録商標) 184 は、2つの流体、即ち、部分 A (ビニルを末端基とするシロキサンオリゴマーから成る塩基) 及び部分 B (シロキサンオリゴマー及び触媒から成る硬化剤) で構成され、これら部分は、最終の PDMS ポリマーを形成するためには混合されて熱的に硬化されなければならない。部分 A と部分 B の比は、安定した液滴を生じさせるために粘度を減少させるよう調節されるのが良い。本発明の観点では、酸素排除化合物を PDMS 前駆体溶液に直接添加するのが良い。

20

【0085】

他の観点では、微小球を同軸電気流体力学的噴霧化 (CEHDA) により作ることができる。このプロセスは、液滴を最低 1 ~ 2 mm まで生じさせることができる (これについては、ガナン カルボ等 (Ganan-Calvo et al.), 「カレント・アンド・ドロップレット・サイズ・イン・ザ・エレクトロスプレーイング・オブ・リキッド・スケーリング・ローズ (Current and droplet size in the electrospraying of liquids. Scaling laws)」, ジャーナル・オブ・エアロゾル・サイエンス (J. Aerosol Sci.), 1997年, 第28巻, p. 249 - 275、ジャヤシンゲ等 (Jayasinghe et al.), 「コントロールド・デポジション・オブ・ナノパーティクル・クラスターズ・バイ・エレクトロハイトロダイナミック・アトミゼーション (Controlled deposition of nano-particle clusters by electrohydrodynamic atomization)」, ナノテクノロジー (Nanotechnology), 2004年, 第15巻, p. 1519 - 1523 を参照されたい)。酸素収着剤の水溶液を作ってこれを内側毛管中にポンプ送りするのが良く、他方、PDMS 溶液を外側毛管中にポンプ送りする。数キロボルトの電位差を毛管と接地電極との間に印加してテイラーの円錐 (毛管出口のところの円錐形の液体メニスカス) を生じさせる。高い電荷密度は、細かいジェットを作り、このジェットは、液滴をばらばらにして微小球粒子を生じさせる。次に、結果的に生じる微小球を集めてこれらを熱的に硬化させるのが良い。

30

40

【0086】

他の観点では、微小球は、1983年1月25日に発行されたジーマルス (Ziemelis) の米国特許第 4, 370, 160 号明細書 (発明の名称: Process for Preparing Silicomicroparticles) に教示されているように形成することも可能であり又は無機収着剤を 1997年2月7日に発行されたモリタ等 (Morita et al.) の米国特許第 5, 387, 624 号明細書 (発明の名称: Method for The Preparation of a Powder Mixture Com

50

posed off Cured Silicone Microparticles and Inorganic Microparticles)に記載されているように微小球中に混ぜ込むことができる。また、無機収着剤を2001年4月3日に発行されたホトル等(Hottle et al.)の米国特許第6,210,601号明細書(発明の名称:Method of Making an Oxygen Scavenging Sealant Composition)に記載されているようにシリコン中に配合することができる。これら米国特許の各々を参照により引用し、その記載内容全体を本明細書の一部とする。

【0087】

本発明の観点では、 O_2 収着材料を微小球の状態に形成し、次にこれを生体適合性白血球結合面化学組成で被覆するのが良く、この場合、微小球を層の状態で又はランダム方式で O_2 及び白血球減少充填剤中に混ぜ込むのが良い。他の観点では、 O_2 及び CO_2 収着材料を微小球の状態に形成し、次にこれを生体適合性白血球結合面化学組成で被覆するのが良く、この場合、微小球を層の状態で又はランダム方式で O_2 、 CO_2 及び白血球減少充填剤中に混ぜ込むのが良い。更に別の観点では、 O_2 収着材料を微小球の状態に形成し、次にこれを生体適合性白血球及び血小板結合面化学組成で被覆するのが良く、この場合、微小球を層の状態で又はランダム方式で O_2 、血小板及び白血球減少充填剤中に混ぜ込むのが良い。他の観点では、 O_2 及び CO_2 収着材料を微小球の状態に形成し、次にこれを生体適合性白血球及び血小板結合面化学組成で被覆するのが良く、この場合、微小球を層の状態で又はランダム方式で O_2 、 CO_2 、血小板及び減白血球減少充填剤中に混ぜ込むのが良い。

【0088】

他の観点では、1つ又は2つ以上の結合能力を備えた微小球の混合物を層の状態か又はランダムな方式かのいずれかで収着材料として用いることができる。例えば、 O_2 結合微小球を生体適合性白血球結合面化学組成で被覆し、そして生体適合性血小板結合面化学組成で被覆された CO_2 結合微小球と混合して組み合わせ型 O_2 、 CO_2 、白血球及び血小板収着材料を提供することができる。追加の構成及び組み合わせは、本発明の観点に含まれる。

【0089】

本発明の白血球減少材料を上述したようにフィルタ、繊維又は微小球のいずれかとして調製することができる。一観点では、白血球減少フィルタを2002年1月8日に発行されたリー等(Lee et al.)の米国特許第6,337,026号明細書(発明の名称:Leukocyte reduction filtration media)に記載されているようにマイクロガラス繊維を用いて形成することができる。上述したように収着剤を含む多孔質ガラス繊維を支承構造として用いることができ、次に、グラフトされたPVA又はシリコンを結合剤として用いて繊維を被覆すると共に白血球付着性を促進することができる。

【0090】

別の観点では、1990年5月15日に発行されたポール(Pall)の米国特許第4,925,572号明細書(発明の名称:Device and method for depletion of the leukocyte content of blood and blood components)に記載されているようなメルトブローン繊維をPBT又はPET含有収着剤微小粒子から形成し、次に1993年7月20日に発行されたポール等(Pall et al.)の米国特許第5,229,012号明細書(発明の名称:Method for depletion of the leukocyte content of blood and blood components)に教示されているようにフィルタ装置中に組み込むのが良く、そして1995年8月22日に発行されたグゼル(Gsell)の米国特許第5,443,743号明細書(発明の名称:Gas plasma treated porous medium and method of separation using same)に記載されているように表面を改質するのが良い。これら米国特許の全てを参照により引用し、これらの記載内容全体を本明細書の一部とする。

【0091】

別の観点では、上述したような収着剤を含むメルトブローン繊維を2010年8月17日に発行されたボナガイジ等(Bonaguidi et al.)の米国特許第7,775,376号明細書(発明の名称:Filter for the separation of leukocytes from whole blood or bl

10

20

30

40

50

ood preparations, method for production of said filter, corresponding device and use thereof)に記載されているように表面改質することも可能であり、この米国特許を参照により引用し、その記載内容全体を本明細書の一部とする。別の観点では、ポナガイジ等のモノマーを重合する代わりにシリコン被膜状にグラフトしても良い。

【0092】

本発明の観点では、 O_2 収着材料を繊維の状態に形成し、次に生体適合性白血球結合面化学組成で被覆するのが良く、この場合、繊維は、織編状態かランダムな方式かのいずれかで O_2 及び白血球減少濾過材中に混ぜ込むのが良い。他の観点では、 O_2 及び CO_2 収着材料を繊維の状態に形成し、次に生体適合性白血球結合面化学組成で被覆するのが良く、この場合、繊維は、織編状態かランダムな方式かのいずれかで収着材料中に混ぜ込むのが良い。更に別の観点では、 O_2 収着材料を繊維の状態に形成し、次に生体適合性白血球及び血小板結合面化学組成で被覆するのが良く、この場合、繊維は、織編状態かランダムな方式かのいずれかで収着材料中に混ぜ込むのが良い。他の観点では、 O_2 及び CO_2 収着材料を繊維の状態に形成し、次に生体適合性白血球及び血小板結合面化学組成で被覆するのが良く、この場合、繊維は、織編状態かランダムな方式かのいずれかで収着材料中に混ぜ込むのが良い。

10

【0093】

他の観点では、1つ又は2つ以上の結合能力を備えた繊維の混合物を織編状態か又はランダムな方式かのいずれかで収着材料として用いることができる。例えば、 O_2 結合繊維を生体適合性白血球結合面化学組成で被覆し、そして生体適合性血小板結合面化学組成で被覆された CO_2 結合繊維と混合して組み合わせ型 O_2 、 CO_2 、白血球及び血小板収着材料を提供することができる。他の観点では、繊維を互いに織編して組み合わせ型 O_2 、 CO_2 、白血球及び血小板収着材料を提供することができる。互いに異なる又はオーバーラップした結合能力を備えた織編又はランダム繊維の追加の形態及び組み合わせは、本発明の観点に含まれる。

20

【0094】

本発明の繊維は、中実繊維であるのが良い。一観点では、中実繊維は、血液が流れる収着材料の調製の際に使用するのが良い。上述したように、繊維を、 O_2 結合材料、 CO_2 結合材料又は組み合わせ型 O_2 及び CO_2 結合材料で調製し、そして生体適合性白血球結合面、生体適合性血小板結合面又は組み合わせ型生体適合性白血球及び血小板結合面で被覆するのが良い。

30

【0095】

本発明の他の観点では、中空繊維を調製することができる。一観点では、中空繊維は、繊維のルーメン内の血液の流れを提供することができる。一観点では、中空繊維の内壁は、生体適合性材料、例えば白血球結合材料、血小板結合材料又は組み合わせ型白血球及び血小板結合材料で被覆するのが良い。一観点では、中空繊維を O_2 結合材料から調製することができる。他の観点では、中空繊維を CO_2 結合材料から調製することができる。さらに別の観点では、中空繊維を組み合わせ型 O_2 及び CO_2 結合材料から調製することができる。

【0096】

他の観点では、中空繊維をガス透過性材料から調製することができる。一観点では、中空繊維を装置内を流れている血液で満たすことができる。別の観点では、ガス透過性中空繊維を収着材料で満たすことができ、この場合、流れている血液は、ガス透過性中空繊維の外部に接触する。一観点では、ガス透過性中空繊維を O_2 収着材料で満たすことができる。他の観点では、ガス透過性中空繊維を CO_2 収着材料で満たすことができる。さらに別の観点では、ガス透過性中空繊維を O_2 及び CO_2 収着材料で満たすことができる。上述したように、血液と接触状態にある表面を白血球結合材料、血小板結合材料又は組み合わせ型白血球及び血小板結合材料で被覆して2成分又はそれどころか3成分フィルタを調製することができる。

40

【0097】

50

本発明の繊維を微細なデニールの繊維として、例えばポリ(エチレンメタクリレートシクロヘキセニルメチルアクリレート)及び他のポリマー粒子配合物から調製することができる。幾つかの観点では、繊維は、直径が2ミクロン未満であるのが良い。一観点では、繊維は、直径が0.5~2ミクロンであるのが良い。別の観点では、繊維は、直径の100倍を超える。本発明の繊維は、メルトブローによって調製することができる。別の観点では、繊維は、3 μ m~60 μ mであるのが良い。さらに別の観点では、繊維は、4 μ m~40 μ mであるのが良い。幾つかの観点では、繊維をマクロ孔質構造体への形成前に被覆し又は改質するのが良い。他の観点では、繊維をマクロ孔質構造体への形成後に被覆し又は改質するのが良い。従来方法を用いてO₂/CO₂収着ポリマーを微細なデニールの繊維に紡ぐのが良い。次に、これら繊維を白血球減少媒体に形成するのが良い。繊維の表面化学組成を繊維がフィルタ構造体に形成される前又は後に改質するのが良い。これら繊維をポリ(エチレンメタクリレートシクロヘキセニルメチルアクリレート)又は他のポリマー粒子配合物から作ることができる。

10

【0098】

白血球減少材料を2成分繊維として形成することができる。これら繊維は、生体適合性白血球結合シースによって包囲されたO₂/CO₂収着材料のコアを有するのが良い。一観点では、繊維は、直径が2ミクロン未満であるのが良い。

【0099】

一観点では、白血球減少材料をO₂/CO₂収着材料と混合してフィルタ構造体に形成するのが良い。例えば、ポリオレフィン(PP、PE、PMP)、ポリアミド(ナイロン6、ナイロン610、ナイロン10、ナイロン11、ナイロン12)、ポリエステル(PET、PBT)ポリマーを酸素スカベンジャ、例えばポリマー形態のAmosorb DFC 4020と混合し、次に繊維の状態に紡ぐのが良い。

20

【0100】

本発明の或る特定の観点では、減損媒体は、血小板減損被膜を更に含むのが良い。別の観点では、血小板を除去することができる別個の減損媒体をO₂、CO₂及び白血球減少媒体と混合するのが良い。一観点では、血小板減損媒体は、繊維であるのが良い。別の観点では、血小板減損媒体は、上述したように調製された微小球であるのが良い。幾つかの観点では、繊維又は微小球を表面被覆するのが良い。例示の血小板減損被膜が例えば米国特許第5,783,094号明細書、同第7,721,898号明細書、同第7,775,376号明細書及び同第4,880,548号明細書に提供されている。

30

【0101】

本発明の他の観点では、血小板を濾過によって除去することができる。一観点では、血液フィルタ装置は、血小板を排除することができる第2のメンブレンを有するのが良い。一観点では、血小板除去メンブレンを内側チャンバのメンブレンと外壁との間に設けるのが良く、その結果、血漿は、第2のメンブレンに浸透し、外側チャンバに入り、そして第1の出口を通過してハウジングから出るようになる。一観点では、メンブレンは、孔径が0.5~1.0ミクロンの非対称ポリスルホンフィルタであるのが良い。

【0102】

本発明の血液フィルタ装置は、O₂及び白血球を減損させたpRBC及び血漿を調製する。幾つかの観点では、この装置によって作られるpRBC及び血漿から更にCO₂及びオプションとして血小板を減損させる。一観点では、O₂残存量をヘモグロビン(sO₂)の飽和百分率として測定できる。未処理の全血及び供血者全血は、約40%の典型的なsO₂を有する。本発明のO₂減損pRBCは、30%未満のsO₂を有する。別の観点では、sO₂は、20%未満である。別の観点では、減損pRBCのsO₂は、10%未満であるのが良い。5~10%の高いsO₂の観点では、酸化防止剤を貯蔵袋に添加するのが良い。別の観点では、sO₂は、最高5%までであるのが良い。一観点では、血液フィルタ装置は、pRBCに3%以下の初期sO₂を与える。別の観点では、血液フィルタ装置は、2.5%の初期sO₂を提供する。別の観点では、血液フィルタ装置は、2%の初期sO₂を提供する。さらに別の観点では、初期sO₂は、1.5%であるのが良い。別の観点

40

50

では、初期 sO_2 は、1%以下であるのが良い。他の観点では、 sO_2 は、1~3.5%であるのが良い。別の観点では、 sO_2 は、1.5~3.5%であるのが良い。さらに別の観点では、 sO_2 は、2~3.5%であるのが良い。別の観点では、 sO_2 は、1.5~2.0%であるのが良い。

【0103】

本発明の或る特定の観点では、血液フィルタ装置は、 CO_2 減損媒体を提供すると共にこれを含むのが良い。一観点では、血液フィルタ装置は、 CO_2 を減損させた pRBC 及び血漿を調製する。本発明の観点では、 CO_2 測定値は、血液フィルタ装置内での処理後に 37 で測定された血漿又は pRBC の CO_2 の分圧として表される。一観点では、初期 CO_2 は、30 mmHg 未満であるのが良い。別の観点では、初期 CO_2 は、20 mmHg 未満であるのが良い。別の観点では、初期 CO_2 は、10 mmHg であるのが良い。本発明の他の観点では、血漿、pRBC 又は処理済み血液中に残存している CO_2 は、5~30 mmHg であるのが良い。一観点では、血漿、pRBC 又は処理済み血液中に残存している CO_2 は、5~40 mmHg であるのが良い。別の観点では、残存する初期 CO_2 は、2~10 mmHg であるのが良い。他の観点では、残存する初期 CO_2 は、10~20 mmHg であるのが良い。さらに別の観点では、初期 CO_2 は、1~80 mmHg であるのが良い。

10

【0104】

本発明の血液フィルタ装置は、pRBC を調製するために RBC の濃縮を含むと共にこれを提供する。一観点では、pRBC のヘマトクリットは、35%を超えるのが良い。別の観点では、pRBC のヘマトクリットは、45%、50%、55%、60% 又は 65% であるのが良い。さらに別の観点では、pRBC のヘマトクリットは、最高 75% までであるのが良い。別の観点では、pRBC のヘマトクリットは、75% を超えても良い。幾つかの観点では、pRBC のヘマトクリットは、35~75% であるのが良い。別の観点では、pRBC のヘマトクリットは、40~60% であるのが良い。本発明の装置により作られる pRBC のヘマトクリットは、35~45%、35~55% 又は 35~65% であるのが良い。

20

【0105】

本発明の血液フィルタは、白血球減少 pRBC の調製を含むと共にこれを提供する。一観点では、白血球の数を 1000 個/ μ l 未満のレベルまで減少させる。別の観点では、白血球の数を 100 個/ μ l 未満のレベルまで減少させる。さらに別の観点では、白血球の数を 10 個/ μ l 未満のレベルまで減少させる。本発明の一観点では、白血球減少後に残存する白血球の数は、1 個~10 個/ μ l であるのが良い。別の観点では、残存する白血球の数は、5 個~20 個/ μ l であるのが良い。別の観点では、残存する白血球の数は、5~10 個/ μ l、5~50 個/ μ l、5~100 個/ μ l、10~20 個/ μ l 又は 5~100 個/ μ l であるのが良い。

30

【0106】

本発明の血液フィルタは、血小板減損 pRBC の調製を含むと共にこれを提供する。本発明の血小板減損 pRBC を 10 倍以上減少させるのが良い。一観点では、減損 pRBC 中の血小板の数は、約 1000 個/ μ l であるのが良い。別の観点では、残存する血小板の数は、10,000 個/ μ l 未満であるのが良い。一観点では、残存する血小板の数は、5,000 個/ μ l 未満であるのが良い。一観点では、残存する血小板の数は、2000 個/ μ l 以下であるのが良い。一観点では、血小板の数は、1000~2000 個/ μ l であるのが良い。別の観点では、血小板の数は、1000~5000 個/ μ l であるのが良い。

40

【0107】

本発明の一観点では、血液フィルタ装置は、内側チャンバ内に装入された白血球及び血小板付着性を得るために繊維表面上で官能化されると共に孔径が 0.45 ミクロンの親水性ポリエーテルスルホン/ポリビニルピロリトンのメンブレンを備えた鉄クレナノ粒子が装填された PBT マイクロファイバを有するのが良く、この場合、内側チャンバは、層

50

状の流れを阻止すると共にメンブレンの細孔の閉塞を阻止するよう回転する。

【0108】

本発明の血液フィルタは、嫌気性貯蔵袋内での貯蔵のために減損血液の調製を含むと共にこれを提供する。嫌気性条件下における本発明の減損血液の貯蔵は、貯蔵中の損傷を減少させ、慢性輸血患者における鉄の過負荷を減少させ、ヘモグロビンからの O_2 放出を増大させ、RBCが毛管床に入ってこれを還流する能力を増大させる。本発明の方法及び装置によって作られる減損血液の貯蔵に適した例示の嫌気性貯蔵袋は、2010年10月8日に出願された米国特許出願第12/901,350号明細書（発明の名称：Blood Storage Bag System and Depletion Devices with Oxygen and Carbon Dioxide Depletion Capabilities）に提供されている。この米国特許出願を参照により引用し、その記載内容全体を本明細書の一部とする。

10

【0109】

本発明の一観点では、嫌気性条件下で貯蔵された減損血液は、従来通り貯蔵されている非減損血液と比較して、貯蔵中の損傷が少ない。一観点では、貯蔵中の損傷を21日間の貯蔵後、10%以上減少させることができる。別の観点では、貯蔵中の損傷を21日間の貯蔵後、20%以上減少させることができる。別の観点では、貯蔵中の損傷を21日間の貯蔵後、30%、40%又は50%以上減少させることができる。別の観点では、貯蔵中の損傷を21日間の貯蔵後、5~30%減少させることができる。一観点では、貯蔵中の損傷を21日間の貯蔵後、10~30%減少させることができる。一観点では、貯蔵中の損傷を21日間の貯蔵後、20~30%減少させることができる。一観点では、貯蔵中の損傷を21日間の貯蔵後、10~50%減少させることができる。一観点では、貯蔵中の損傷を21日間の貯蔵後、20~50%減少させることができる。一観点では、貯蔵中の損傷を21日間の貯蔵後、30~50%減少させることができる。

20

【0110】

本発明の一観点では、嫌気性条件下で貯蔵された減損血液は、従来通り貯蔵された非減損血液と比較して、慢性輸血患者における鉄過負荷を減少させた。一観点では、鉄過負荷を21日間の貯蔵後、10%以上減少させることができる。別の観点では、鉄過負荷を21日間の貯蔵後、20%以上減少させることができる。別の観点では、鉄過負荷を21日間の貯蔵後、30%、40%以上又は50%以上減少させることができる。別の観点では、鉄過負荷を21日間の貯蔵後、5~30%減少させることができる。一観点では、鉄過負荷を21日間の貯蔵後、10~30%減少させることができる。一観点では、鉄過負荷を21日間の貯蔵後、20~30%減少させることができる。一観点では、鉄過負荷を21日間の貯蔵後、10~50%減少させることができる。一観点では、鉄過負荷を21日間の貯蔵後、20~50%減少させることができる。一観点では、鉄過負荷を21日間の貯蔵後、30~50%減少させることができる。

30

【0111】

本発明の血液フィルタは、未処理血液と比較して向上した貯蔵性を有する白血球、酸素及び二酸化炭素血液の調製を含むと共にこれを提供する。一観点では、本発明の血液フィルタにより作られる処理済みpRBC製品は、21日間にわたる嫌気性貯蔵後、50mmHg未満の pO_2 を有する。別の観点では、本発明の血液フィルタにより作られる処理済みpRBC製品は、21日間にわたる嫌気性貯蔵後、25mmHg未満の pO_2 を有する。別の観点では、本発明の血液フィルタにより作られる処理済みpRBC製品は、21日間にわたる嫌気性貯蔵後、21mmHg未満の pO_2 を有する。別の観点では、本発明の血液フィルタにより作られる処理済みpRBC製品は、21日間にわたる嫌気性貯蔵後、15mmHg未満の pO_2 を有する。さらに別の観点では、本発明の血液フィルタにより作られる処理済みpRBC製品は、21日間にわたる嫌気性貯蔵後、10~50mmHgの pO_2 を有する。一観点では、本発明の血液フィルタにより作られる処理済みpRBC製品は、21日間にわたる嫌気性貯蔵後、20~50mmHgの pO_2 を有する。一観点では、本発明の血液フィルタにより作られる処理済みpRBC製品は、21日間にわたる嫌気性貯蔵後、20~40mmHgの pO_2 を有する。

40

50

日間の貯蔵後、 $3.5 \sim 4.8 \mu\text{mol} / \text{g Hb}$ のATPレベルを有する。

【0115】

一観点では、本発明の血液フィルタによって作られる処理済みpRBC製品は、嫌気性条件下での貯蔵後、増大したレベルの2,3DPGを有する。一観点では、本発明の血液フィルタによって作られる処理済みpRBC製品は、嫌気性条件下における21日間の貯蔵後、 $1.0 \mu\text{mol} / \text{g Hb}$ を超える2,3DPGレベルを有する。一観点では、本発明の血液フィルタによって作られる処理済みpRBC製品は、嫌気性条件下における21日間の貯蔵後、 $1.5 \mu\text{mol} / \text{g Hb}$ を超える2,3DPGレベルを有する。一観点では、本発明の血液フィルタによって作られる処理済みpRBC製品は、嫌気性条件下における21日間の貯蔵後、 $2.0 \mu\text{mol} / \text{g Hb}$ を超える2,3DPGレベルを有する。一観点では、本発明の血液フィルタによって作られる処理済みpRBC製品は、嫌気性条件下における21日間の貯蔵後、 $3 \mu\text{mol} / \text{g Hb}$ を超える2,3DPGレベルを有する。一観点では、本発明の血液フィルタによって作られる処理済みpRBC製品は、嫌気性条件下における21日間の貯蔵後、 $4.0 \mu\text{mol} / \text{g Hb}$ を超える2,3DPGレベルを有する。さらに別の観点では、本発明の血液フィルタによって作られる処理済みpRBC製品は、嫌気性条件下における21日間の貯蔵後、 $2.0 \sim 7.0 \mu\text{mol} / \text{g Hb}$ の2,3DPGレベルを有する。一観点では、本発明の血液フィルタによって作られる処理済みpRBC製品は、嫌気性条件下における21日間の貯蔵後、 $2.0 \sim 5.0 \mu\text{mol} / \text{g Hb}$ の2,3DPGレベルを有する。一観点では、本発明の血液フィルタによって作られる処理済みpRBC製品は、嫌気性条件下における21日間の貯蔵後、 $1.0 \sim 8.0 \mu\text{mol} / \text{g Hb}$ の2,3DPGレベルを有する。

10

20

【0116】

図面を参照し、特に図4を参照すると、白血球、酸素及び/又は二酸化炭素及び血漿減損フィルタ装置63を用いた使い捨て血液嫌気性貯蔵システムの一観点が示されると共に参照符号1000で指示されている。血液貯蔵システムは、供血者15から全血を受け入れる血液収集袋1010、白血球、酸素及び/又は二酸化炭素及び血漿減損フィルタ装置63及び嫌気性血液貯蔵袋81を含む。導管1044が収集袋1010から全血を受け入れてこれを添加物袋1040に移し、その後、導管1055を介して全血を白血球、酸素及び/又は二酸化炭素及び血漿減損フィルタ装置63に至らせる。

【0117】

本発明のシステムは、貯蔵中のRBCが代謝し続けることを認識して含み、そして提供している。貯蔵期間にわたりこれらの代謝率を持続し、更に高い輸血品質のものである健全な生育可能細胞を維持することが望ましい。本発明は、本質的な代謝をユニークな仕方
で保護し、冷凍赤血球の保存寿命を延ばし、しかも高品質血液製品を提供する。特定の理論に束縛されるものではないが、冷凍は、生体内におけるメトヘモグロビン減少に必要な不可欠な酵素を可逆的に働かなくし、赤血球の環境中の損傷作用を与える O_2 の可溶性を増大させ(ほぼ2倍)、ATPのレベルが解糖率(4では、解糖率は、37で見受けられる解糖率の約1%である)の減少によって減少することができるようにする。赤血球ATP濃度の減少の結果としてエキノサイト(即ち、赤血球の非安定形態)生成が生じ、メンブレン膨張速度が増大し、赤血球表面領域が減少し、脾臓マクロファージによる腐骨形成が促進される。膨張は、低温貯蔵期間全体を通じて続き、エキノサイト生成によって悪化し、赤血球メンブレン領域を減少させることによって赤血球の製造具合を減少させる。

30

40

【0118】

酸素及び/又は二酸化炭素除去をRBCの良好な生育可能性を維持する任意の温度で実施することができる。好ましくは、酸素及び/又は二酸化炭素をpRBC生育可能性が維持されることを条件として、約1 ~ 約37で除去する。本発明の血液貯蔵装置内にいったん納められると、pRBCを血液製品の貯蔵のための通常の産業的なやり方と一致した仕方
で、好ましくは、1 ~ 10の温度で、より好ましくは約4の温度で冷凍下で貯蔵することができる。かかる貯蔵期間は、約3 ~ 約20週間以上である。好ましい貯蔵期間は、RBC品質が維持されることを条件として、約6 ~ 約15週間以上である。

50

【 0 1 1 9 】

本発明の一観点では、血液は、減損媒体によって包囲されたガス透過性材料のファイバ内で流れることができる。血液流体が平行層中で流れるとき、横方向混合はほとんど生じず又は全く生じず、流れは、層流と呼ばれている。層流の場合、 O_2 又は CO_2 の拡散が血液流体の移動中の流れの中心から減損媒体まで拡散するのに必要な時間は、大幅に長くなる。層流により作られる拡散バリアに打ち勝つため、血液流体の乱流を生じさせることが必要である。減損媒体が微小球又はビーズで構成されている本発明の観点では、かかる拡散バリアは作られず、混合が起こる。

【 0 1 2 0 】

幾つかの観点では、チャンネル内を流れているときの血液の層流が乱される場合がある。一観点では、流れは、繊維内を流れている血液が第1の組をなす繊維から出て、混じり合い、そして第2の組をなす繊維に入る1つ又は2つ以上の「混合」領域によって乱される場合がある。不連続流れにより、流体チャンネル内で生じる拡散勾配が乱される。

10

【 0 1 2 1 】

別の観点では、チャンネル内を流れている血液の層流を、チャンネルを捩ることによって乱すことができる。繊維幾何学的形状は、例えばモル等 (Moll et al.) , 「ディーン・ポータシズ・アプライド・トゥ・メンブレン・プロセス・パートII : ニューメリカル・アプローチ (Dean Vortices Applied to Membrane Process Part II: Numerical Approach)」, ジャーナル・オブ・メンブレン・サイエンス (Journal of Membrane Science) , 2007年, 第288巻, p. 312 - 335に記載されているようにレイノルズ数、繊維曲率及び螺旋捩りを制御することによってディーンの渦 (Dean Vortices) を作るよう設計されるのが良く、この非特許文献を参照により引用し、その記載内容を本明細書の一部とする。

20

【 0 1 2 2 】

チャンネル内を流れている血液の層流を、チャンネルを外部から回転させることによって乱すことができる。一観点では、血液が流れている平行繊維を有する内側チャンバを外側チャンバ又は装置に対して回転させる。磁気駆動装置を用いてかかる回転を生じさせることができる。一観点では、装置の内側又は外側部分の回転は、テイラーの渦を生じさせて濾過及び混合を促進することができる。装置及び方法の例が例えば1987年12月15日に発行されたシェンドルフェール等 (Schoendorfer et al.) の米国特許第4, 713, 176号明細書 (発明の名称: Plasmapheresis System and Method)、1993年10月19日に発行されたナカムラ等 (Nakamura et al.) の米国特許第5, 254, 248号明細書 (発明の名称: Blood Plasma Separating Apparatus)、1983年5月3日に発行されたノセ等 (Nose et al.) の米国特許第4, 381, 775号明細書 (発明の名称: Method and Apparatus for Low Pressure Filtration of Plasma from Blood)、1991年3月19日に発行されたホジンス等 (Hodgins et al.) の米国特許第5, 000, 848号明細書 (発明の名称: Rotary Filtration Device with Hydrophilic Membrane)、1998年12月8日に発行されたケスラー等 (Kessler et al.) の米国特許第5, 846, 427号明細書 (発明の名称: Extra-Luminal Crossflow Plasmapheresis Devices and Method of Use Thereof) に見受けられ、これら米国特許の各々を参照により引用し、その記載内容全体を本明細書の一部とする。

30

40

【 0 1 2 3 】

輸血前

【 0 1 2 4 】

患者又は受血者へのpRBCの輸血に先立って、種々のプロセスを実施して受血者によるRBCの受容度を最大にすると共にRBCの状態を最適化するのが良い。

【 0 1 2 5 】

小柄であるか循環器系がRBCの多量の流入を処理することができない患者では、pRBCの体積を輸血直前に減少させなければならない。かかる課題に直面する場合のある患者は、うっ血性心不全を患っている患者又は新生児である。体積減少は、種々の方法を用

50

いて達成できる。

【0126】

p R B C を所与の期間にわたって貯蔵する場合、p R B C は、一般に、血液袋、例えば袋の上 1 / 2 に親水性メンブレンコンパートメントを有する血液袋内に貯蔵される。減損 p R B C 貯蔵袋 8 1 は、好ましくは、R B C 細胞を保持してこれらが流れるのを阻止するよう 1 ミクロン未満のメンブレン孔径を有する図示していない親水性メンブレンを有する。袋は、好ましくは、酸素、二酸化炭素並びに酸素及び / 又は二酸化炭素の減損を続行させる目的で上述したように収着剤を有する。

【0127】

輸血の直前に必要な別の処理ステップは、血管調節機能を向上させるための p R B C への一酸化窒素前駆物質の導入である。預血を用いた輸血は、十分に知覚される利点を提供するだけでなく、場合によっては、何割かの受血者にとっては有害であることがますます認識されている。輸血された血液の期待を下回る効能の背後にある主な理由のうちの 1 つは、R B C 内のヘモグロビン (H b) 分子内で分離された一酸化窒素 (N O) の劣化により生じる R B C の血管調節機能の喪失であると仮定される。最近の報告の示すところによれば、採血後、3 時間という短い時間で R B C 中の N O が失われ、そしてその血管調節機能を N O 補充化合物の添加により回復させることができた。したがって、輸血直前且つ貯蔵後、血液袋 8 1 内での貯蔵の間、R B C への一酸化窒素前駆物質の導入は、受血者が輸血から最適な利益を受けるのを助けるであろう。輸血セットの一部としてガス又は亜硝酸塩若しくは他の前駆物質としての化学物質の形態をした上述の材料を注入するよう小さな袋又はカートリッジを用いて N O を貯蔵袋 8 1 内の R B C に添加するのが良い。嫌気性条件下において、一酸化窒素及びその前駆物質の安定性の増大に鑑みて、例えば輸血に先立って、貯蔵袋 8 1 の嫌気性環境に一酸化窒素を添加する。加うるに、一酸化窒素前駆物質を輸血前の酸素の添加に先立って貯蔵後段階 C で添加するのが良い。N O の添加には、酸素の存在下においてその固有の不安定性に起因して事前の酸素除去が必要である。加うるに、一酸化窒素は、好ましくは、N O ガス、N O 前駆物質試薬又は亜硝酸塩の形態で輸血直前に添加すべきである。

【0128】

輸血直前、酸素を R B C に供給してヘモグロビンを酸素化するのが良い。酸素の添加は、ガンマ及び X 線照射及び一酸化窒素前駆物質添加後、好ましくは、ベッドわきのところでの輸血直前に、貯蔵後段階 C の間に達成されなければならない。ガンマ及び X 線照射及び一酸化窒素の添加プロセスによる酸素の存在は、上述したように R B C にとって有害である。

【0129】

他の療法と組み合わせた貯蔵前における R B C からの酸素除去及び / 又は二酸化炭素除去の利点は、輸血に先立って貯蔵 R B C の結果に対してプラスの影響を及ぼす。

【0130】

濃縮 R B C の貯蔵寿命を小胞形成の程度、溶血現象の程度及び全細胞 A T P レベルによって測定できる。メンブレン小胞形成が低く、溶血現象が軽く、しかも高い A T P レベル、好ましくは 1 g H b 当たり約 2 ~ 3 μ m o l A T P を超える A T P レベルが持続される場合に長い貯蔵寿命が得られる。これらのパラメータは全て当業者に知られた従来の方法により測定される。例えば、全ヘモグロビンに対する上澄みヘモグロビンのフラクションを計算することによって細胞のサンプルを溶血現象の程度について検定することができる。A T P レベルを測定するため、例えば、R B C を技術報告 (Technical Bulletin) 3 3 6 W 及び 3 5 (ミズーリ州セントルイス所在のシグマ・ケミカル・カンパニー (Sigma Chemical Co.)) に記載された方法に従って A T P について検定するのが良い。

【0131】

本明細書で用いられる保存寿命の向上若しくは延長又は R B C の貯蔵状態の向上は、約 6 週間の現在の標準に対する長期間にわたる生育可能な R B C の保存を意味している。大抵の場合、相当な酸素除去は、特に、細胞が本発明により提供される貯蔵用器内に懸濁さ

10

20

30

40

50

れている場合、RBCに約7～15週間、幾つかの条件下では、最高20週間以上の延長された貯蔵寿命を与える。貯蔵寿命は又、RBC解糖系の2,3-DPGフィードバック阻害を当初阻止することによっても延長できる。

【0132】

RBCの貯蔵後に測定される体外パラメータは、RBCの体内生存を測定する手段を提供する。体内生存を評価する従来手段は、受血者への輸血後24時間の細胞生存百分率を求めることである。代表的には、米国では、細胞生存の平均百分率は、許容可能なRBC製品を提供するためには約75%以上であることが必要である。3つのパラメータ、即ち、小胞生成、溶血現象の程度及びATPレベルは、体内細胞生存を予測するために当該技術分野において個別的に日常的に用いられている。

10

【0133】

本開示は、或る特定の観点を詳細に説明したが、当業者に知られていて、本発明の範囲に含まれる変形及び改造が存在することが言うまでもない。したがって、本発明は、特許請求の範囲に記載された本発明の範囲に含まれるかかる変更例、改造例及び変形例を全て含むものである。

【0134】

実施例

【0135】

PVAグラフト化被膜の調製

【0136】

1.5gのPVAを50mLの脱イオン水に溶かし、90℃で2時間攪拌することによって30mg/mL PVA溶液を調製する。PVA溶液のpH値を5mol/L HClでpH1に調節する。PVA溶液を簡単な収着によって活性化シリコン表面に塗布する。1mg/mL テレフタルデヒド水溶液を10mL PVA溶液に添加し、80℃で2時間攪拌し、ついには、PVAが架橋されるようにする。mPEGを無水酢酸及びジメチルスルホキシド(DMSO)で酸化してアルデヒド末端基とするPEG(mPEG-CHO)を作る。mPEGグラフト化PVA表面を、被覆微小球又は繊維をmPEG-CHO DMSO溶液中に添加することによって調製し、次にトルエン-4-スルホン酸を添加し、次に4時間かけて70℃で混合し、次に、脱イオン水で洗浄し、真空デシケータ内に貯蔵する。

20

【0137】

例示の観点A

図6A及び図6Bを参照すると、全血白血球減少フィルタ、O₂及びCO₂減損装置が部分断面図で示されている。全血又は供血者全血は、第1の入口410を通過して装置内に流れ、そして分散され、その後減損媒体440を収容した内側チャンバ403内に流入する。

30

【0138】

例示の観点B

図7を参照すると、内側チャンバ403は、中空繊維490相互間に介在して設けられた減損媒体480を有する。血液は、中空繊維490を通過して流れ、O₂及びCO₂が減損媒体480によって収着される。

40

【0139】

例示の観点C

図8A～図8Dを参照すると、白血球/血小板/酸素/二酸化炭素減損装置1が示されている。抗凝固剤を含む全血か供血者全血かのいずれかが入口2を通過して流入する。装置を通過した後、白血球/血小板/酸素/二酸化炭素減少赤血球濃縮物が出口3から出、そして収集袋内に集められる。図8Bは、回転シール組立体4を備えた一体型装置の断面を示している。入口2を通過して装置に入った血液は、血液入口分布チャンバ7を通過して白血球/血小板/酸素/二酸化炭素減損媒体8を有する内側チャンバ(血漿減損チャンバ10)に分布される。内側チャンバ(白血球/血小板/酸素/二酸化炭素減損チャンバ5)を

50

回転させることにより、テイラーの渦が乱流を生じさせ、層流に起因して増大する拡散時間を減少させる。血漿を血液から分離することができるメンブレン（血漿フィルタ 11）により血漿を濾過し、血漿を収集チャンバ 12 内に集めた後、血漿が、白血球 / 血小板 / 酸素 / 二酸化炭素減損血漿出口 6 を通って装置から出る。白血球 / 血小板 / 酸素 / 二酸化炭素減損血液は、出口分布チャンバ 9 に至り、そして出口 3 を通って流出する。

【 0 1 4 0 】

図 8 C は、減損装置 1 の拡大断面図を示している。図 8 C は、内側チャンバ 10 の回転を可能にする回転シール 13 を示している。エラストマーベロー 15 が気密シールを生じさせる低炭素シールに対してシールの頂部セラミック部分に下向きの力を及ぼす。

【 0 1 4 1 】

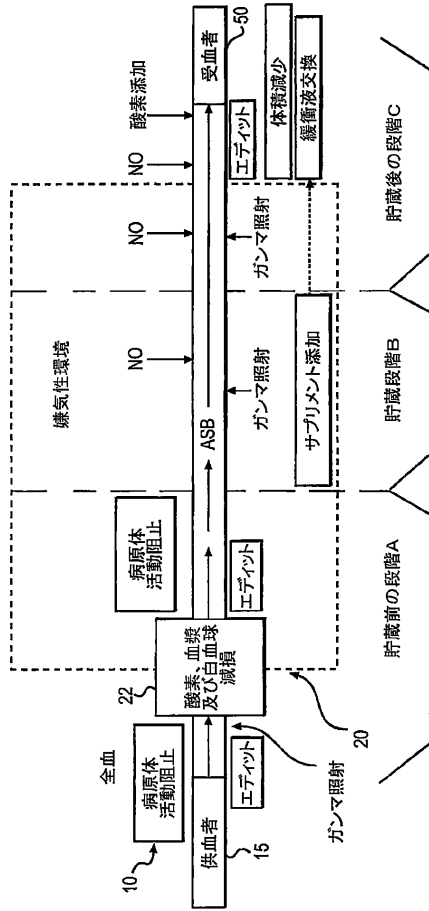
抗凝固全血が静止（非回転）血液入口（2）を通って流入する。この流れのための駆動力を重力又は 2 ~ 200 mL / 分の血液流量をシステム内で生じさせることができるポンプ若しくは任意の手段によって供給することができる。血液は、入口ポート中に流れ、次に、血液入口分布チャンバ（7）内に流入する。入口分布チャンバは、血液を白血球 / 血小板 / 酸素 / 二酸化炭素減損媒体チャンバ（8）の頂部に分布させる。全血は、チャンバ内に設けられている白血球 / 血小板 / 酸素 / 二酸化炭素減損媒体の床を通って流下する。チャンバ内の媒体は、白色血液細胞（白血球）及び血小板を収着し、酸素及び二酸化炭素と反応する。血液が媒体床の底部に達すると、白血球は、10 個 / μ l のレベルまで減少し、血小板は、1000 個 / μ l まで減少し、酸素は、1% 未満まで減少し、 SO_2 及び二酸化炭素は、5 ~ 40 mmHg のレベルまで制御される。媒体床の底部のところで、減損赤血球は、血液出口分布チャンバ（9）に入り、そして血漿減損チャンバ（10）内に流入する。血漿減損チャンバは、静止白血球 / 血小板 / 酸素 / 二酸化炭素減損媒体チャンバによって画定された内壁を備えた静止チャンバであり、外壁は、回転血漿フィルタ壁（11）から成っている。回転血漿フィルタ壁は、回転シール組立体（4）に取り付けられ、この回転シール組立体は、エラストマーベロー（15）により互いに結合された炭素 / セラミックで包まれたコンポーネント（13）で構成されている回転シールから成る。接線流及び渦は、赤血球のケーキ形成を阻止するよう血漿メンブレンの表面に対して剪断作用を及ぼし、それにより、血漿は、血漿フィルタに浸透して血漿収集チャンバ（12）内に入ることができる。次に、白血球 / 血小板 / 酸素 / 二酸化炭素減損血漿は、回転シールにより静止管に結合された血漿出口（6）を経て血漿収集チャンバを出る。

10

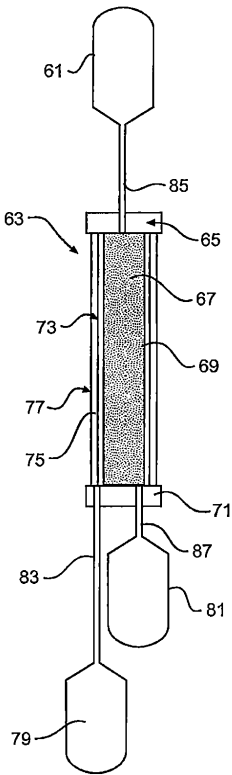
20

30

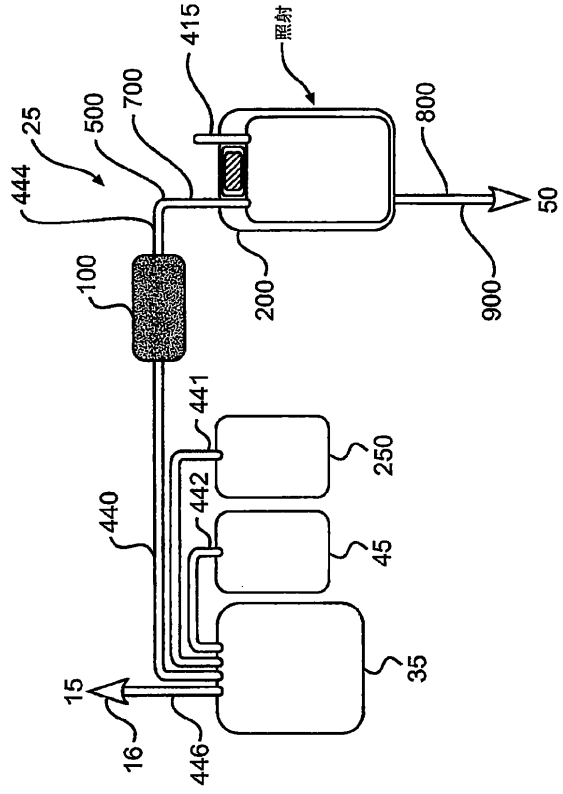
【図1】



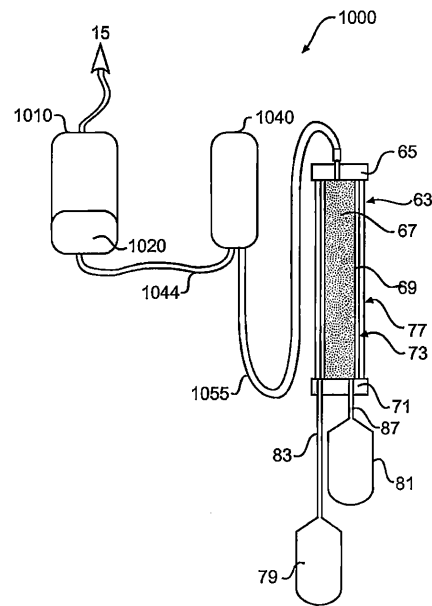
【図3】



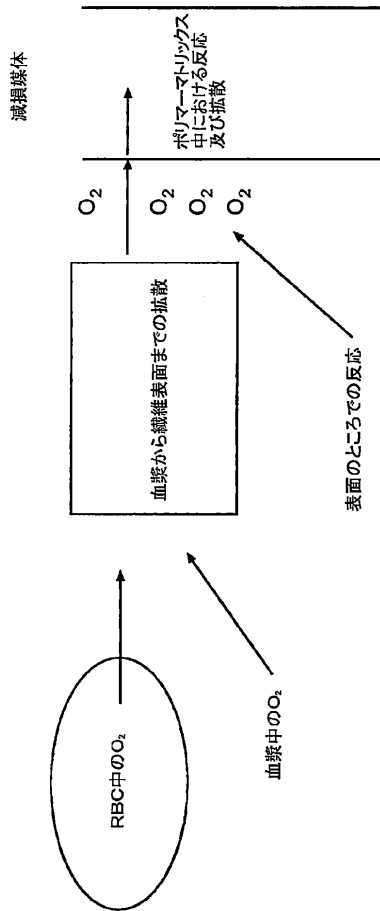
【図2】



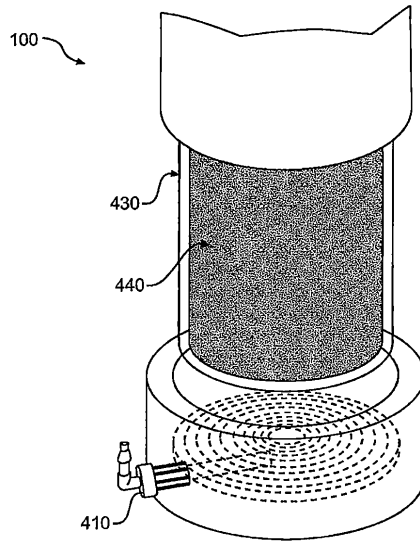
【図4】



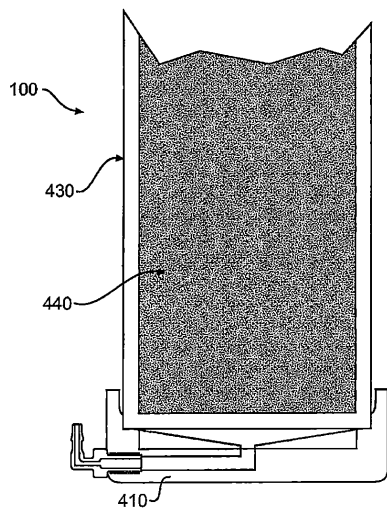
【 図 5 】



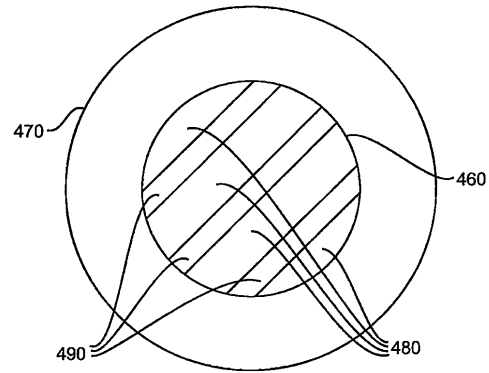
【 図 6 A 】



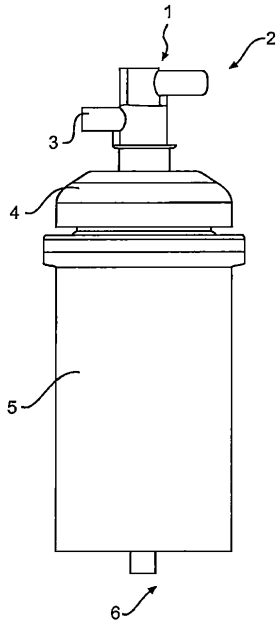
【 図 6 B 】



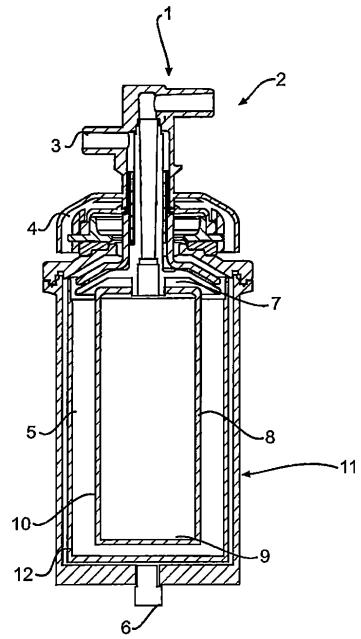
【 図 7 】



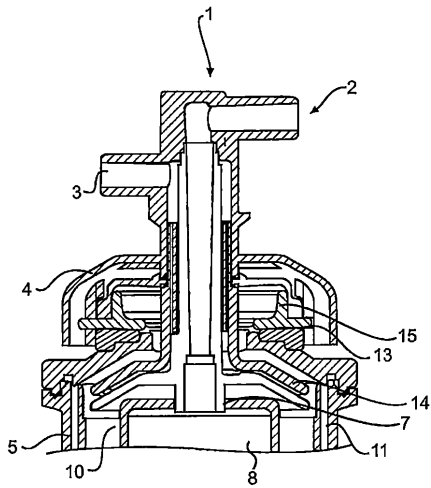
【図 8 A】



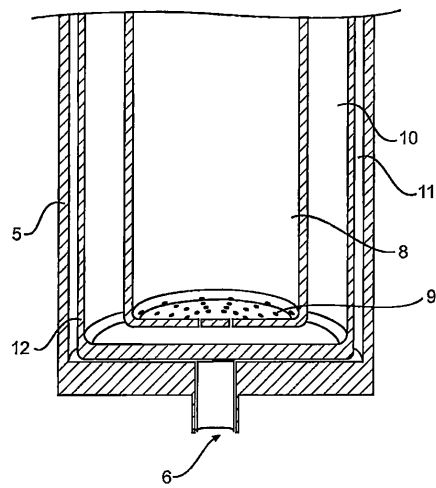
【図 8 B】



【図 8 C】



【図 8 D】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
B 0 1 D 71/12 (2006.01)		B 0 1 J 20/26	H
B 0 1 D 71/68 (2006.01)		B 0 1 D 71/34	
B 0 1 D 71/26 (2006.01)		B 0 1 D 71/12	
B 0 1 D 71/42 (2006.01)		B 0 1 D 71/68	
B 0 1 D 71/56 (2006.01)		B 0 1 D 71/26	
B 0 1 D 69/00 (2006.01)		B 0 1 D 71/42	
		B 0 1 D 71/56	
		B 0 1 D 69/00	

(74)代理人 100098475

弁理士 倉澤 伊知郎

(74)代理人 100130937

弁理士 山本 泰史

(74)代理人 100171675

弁理士 丹澤 一成

(72)発明者 吉田 達郎

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 6 5 ウェスト ニュートン コモンウェルス ア
ベニュー 1 7 3 6

(72)発明者 ヴェルヌッチ ポール

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 8 6 2 ビレリカ ダイアー ストリート 7

審査官 松浦 陽

(56)参考文献 特許第6097293(JP, B2)

特開平11-216179(JP, A)

特表2002-541941(JP, A)

特開2002-087971(JP, A)

特表2010-538735(JP, A)

特開2008-086996(JP, A)

特開2008-253452(JP, A)

特開平03-284263(JP, A)

国際公開第2011/046841(WO, A1)

米国特許第06162396(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 M 1 / 3 6

A 6 1 M 1 / 0 2

B 0 1 D 6 9 / 0 0

B 0 1 D 7 1 / 1 2

B 0 1 D 7 1 / 2 6

B 0 1 D 7 1 / 3 4

B 0 1 D 7 1 / 4 2

B 0 1 D 7 1 / 5 6

B 0 1 D 7 1 / 6 8

B 0 1 J 2 0 / 2 6

B 0 1 J 2 0 / 2 8