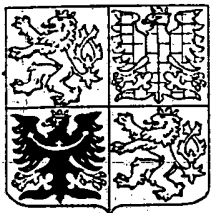


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 3439-91. H

(13) A3

5(51)

A 61 K 35/14

(22) 13. 11. 91

(40) 13. 10. 93

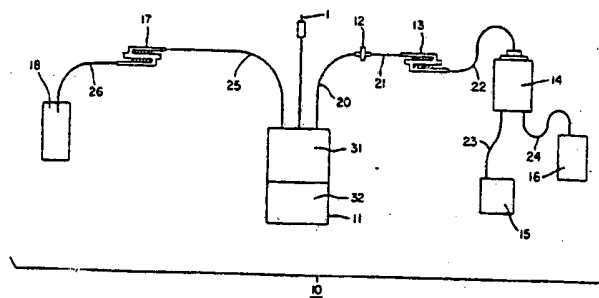
ÚRAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

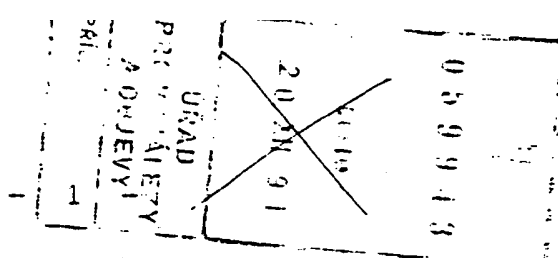
(71) PALL Corporation, Glen Cove, New York, US;

(72) Pall David B, dr., Roslyn Estates, New York, US;
Gsell Thomas C. dr., Glen Cove, New York, US;
Matkovich Vlado I., Glen Cove, New York, US;
Bormann Thomas, Seaford, New York, US;

(54) Způsob zpracování biologické tekutiny a
zařízení k provádění tohoto způsobu

(57) Způsob a zařízení obsahující první kontejner biologické tekutiny ve spojení s prvním funkčním biomedikálním zařízením s médiem pro zabránění průchodu červených krvinek a třetím skladovacím kontejnerem a dále obsahující druhé funkční biomedikální zařízení s médiem pro odstranění leukocitů spojené s prvním kontejnerem a druhý skladovací kontejner.





Způsob zpracování biologické tekutiny a zařízení
k provádění tohoto způsobu.

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu a zařízení pro zpracování
biologické tekutiny do jejích různých komponent.

Dosavadní stav techniky

Vývoj plastových vaků pro odběr krve ulehčil oddělová-
ní darované plné krve na její jednotlivé komponenty
a obdobné produkty, včetně faktorů, koncentrátů a lé-
čebných sér, a tak umožnil vyrobit z těchto různých
produktů z krve vhodný transfuzní produkt. Rozdělení
jednotlivých jednotek dárcovské krve (v praxi USA je
to kolem 450 mililitrů) do jejích komponent, je typic-
ky spojeno s využitím různého sedimentačního odstřeďo-
vání, jak je odborníkům známo.

Typický postup, používaný v USA, tzv. systém
citrán-fosfát-dextróza-adenin, používá řadu kroků pro
rozdělení dárcovské krve do tří komponent, přičemž
každá komponenta má značnou terapeutickou a finanční
hodnotu. Postup typicky využívá sběrného vaku, který
je spojitě připojen pomocí pružných trubiček alespoň
k jedné, ale lépe ke dvěma či více satelitním vakům.
Plná krev může být při použití odstřeďování rozdělena

různým usazováním na tak hodnotné krevní komponenty, jako je plazma, nahromaděné červené krvinky, plazma bohatá na krevní destičky, koncentrát krevních destiček a chlazená sraženina (která si může žádat zvláštní zpracování). Plazma může být sama použita pro transfuzi pacienta nebo může být rozdělena řadou postupů na rozmanité jiné krevní produkty.

Typický postup zpracování krve je následující:

(1) Dárcovská plná krev je odebrána ze žil dárce přímo do krevního sběrného vaku, který obsahuje živné a antikoagulační složky citran-fosfát-dextróza-adenin.

(2) Sběrný krevní vak se odstřeďuje (pomalou rychlostí neboli jemným rotačním odstředováním) spolu se satelitními vaky, čímž se soustřeďují červené krvinky ve spodní části sběrného krevního vaku a nechávají v horní části vaku suspenzi destiček v čisté plazmě, která je známa jako plazma bohatá na krevní destičky.

(3) Sběrný krevní vak je přemístěn, dbá se na to, aby se neporušila dělicí plocha mezi horní vrstvou plazmy bohaté na krevní destičky a usazenou vrstvou nahromaděných červených krvinek do zařízení známého jako odlučovač plazmy, který sestává z přední a zadní desky, tyto dvě desky jsou zavěšeny společně u svých spodních konců a pružně předepruty směrem k sobě tak, že ve vaku je vyvinut tlak kolem 90 mm rtuťového

sloupce.

Jakmile se sběrný krevní vak umístí mezi obě desky, otevře se ventil nebo uzávěr v pružném potrubí a umožní plazmě bohaté na krevní destičky téci do prvního satelitního vaku. Jak plazma bohatá na krevní destičky vytéká ze sběrného krevního vaku, zvedá se dělící plocha s nahromaděnými červenými krvinkami. Obsluha zblízka pozoruje polohu dělící plochy (rozhraní hladin) jak se zvedá a stiskne svorkou spojující trubičku jakmile usoudí, že se vypustilo tolik plazmy bohaté na krevní destičky, kolik jen bylo možno, aniž by pronikly červené krvinky do tohoto prvního satelitního vaku. To je práce intenzivní a náročná na čas a obsluha musí sledovat vizuálně vak a zodpovědně a samostatně rozhodnout, kdy uzavřít spojující trubičku.

Sběrný krevní vak nyní obsahuje pouze nahromaděné červené krvinky, může být odstraněn a skladován při 4°C dokud nepříjde požadavek na transfuzi pacienta nebo uzávěr či ventil mohou zůstat otevřeny tak, že nahromaděné červené krvinky mohou být přemístěny do satelitního vaku použitím buď tlaku vybuzeného odlučovačem plazmy nebo umístěním přístroje pro sběr krve v tlakové manžetě nebo zvednutím do žádané výše pro gravitační vylití.

(4) Satelitní vak, obsahující plazmu bohatou na krevní destičky spolu s ostatními satelitními vaky je

pak vyjmut z odlučovače plazmy a odstřeďován při zvýšené hodnotě G (vysoká rychlost nebo tvrdě rotační odstřeďování) po dobu a rychlost nastavenou tak, aby se destičky soustřeďovaly do spodní části vaku pro plazmu bohatou na krevní destičky. Po ukončení odstřeďování obsahuje vak pro plazmu bohatou na krevní destičky sediment destiček ve své spodní části a čistou plazmu ve své horní části.

(5) Vak pro plazmu bohatou na krevní destičky je pak umístěn do odlučovače plazmy a většina čisté plazmy je přemístěna do satelitního vaku, ponechávajíc v obsahu vaku pro plazmu bohatou na krevní destičky pouze usazené destičky v množství asi 50 ml plazmy; v následujícím kroku je tato skladba destiček rozptýlena pro vytvoření destičkového koncentrátu. Vak pro plazmu bohatou na krevní destičky, který nyní obsahuje koncentrát krevních destiček, je pak odstraněn a uskladněn do doby pěti dní při 20°C až 22°C, dokud ho není potřeba pro transfuzi destiček. Pro dospělé pacienty jsou pro jednu transfuzi destiček použity destičky od 6-10 dárců, je-li třeba.

(6) Plazma v satelitním vaku může být sama použita pro transfuzi nebo může být rozdělena řadou způsobů do rozmanitých hodnotných produktů.

Obecně známé postupy jiné než citran-fosfát-dextróza-adenin zahrnují Adsol, Nutricell

a SAG-M. V těchto postupech obsahují sběrné vaky pouze antikoagulant a živný roztok může být předem umístěn v satelitním vaku. Tento živný roztok je přemístěn do nahromaděných červených krvinek poté, co plazma bohatá na krevní destičky byla oddělena z nahromaděných červených krvinek, čímž se docílí vyššího výtěžku plazmy a delší skladovací životnosti pro nahromaděné červené krvinky.

V průběhu času a shromažďování výzkumných a klinických údajů se způsoby transfuzní praxe velice změnilly. Jedno hledisko běžné praxe je, že plná krev je poskytována zřídka. Častěji se pacientům, kteří potřebují červené krvinky, poskytují nahromaděné červené krvinky, pacientům kteří potřebují destičky se dává destičkový koncentrát, a pacientům, kteří potřebují plazmu se dává plazma.

Z těchto důvodů má rozdělování krve na komponenty zásadní léčebnou i finanční hodnotu. To není nikde více zřejmé, než při léčbě zvýšeného narušení imunitního systému pacientů, způsobeného větším dávkováním a silnějšími léky během chemoterapie u pacientů, trpících rakovinou.

Tyto agresivnější chemoterapeutické plány léčby nesou přímou vinu na snížení obsahu destiček v krvi až na abnormálně nízké hladiny, spojené s vnitřním i vnějším krvácením a navíc vyžadují mnoho častých

transfuzí koncentrátu krevních destiček, které dále snižují zásobování krevními destičkami. Z tohoto hlediska se zvyšuje potřeba účinného zařízení a způsobu pro rozdělování plné krve na její komponenty.

~~Zaměstnanci krevní banky reagovali na zvýšenou~~ spotřebu krevních komponent tím, že se pokoušeli zvýšit nahromaděné červené krvinky a koncentrát krevních destiček využitím rozmanitých způsobů. Např. darovaná krev je běžně soustředěna ve sběrném krevním vaku a rozdělena odstředěním na frakci nahromaděných červených krvinek a na frakci plazmy bohaté na destičky, která je zase zdrojem pro výrobu koncentrátu krevních destiček. Je však obtížné určit přesný bod, kde frakce plazmy bohaté na krevní destičky končí a kde začíná frakce nahromaděných červených krvinek. Pro oddělování frakcí nahromaděných červených krvinek a plazmy bohaté na krevní destičky (např. krok 3 výše), zaměstnanci krevní banky se pokusili zajistit, aby celá frakce plazmy bohaté na krevní destičky byla odčerpána, ale to se často ukázalo být neproduktivní, protože plazma bohatá na krevní destičky a koncentrát krevních destiček následně z ní vytěžený jsou často kontaminovány červenými krvinkami a dávají tak růžovou nebo červenou barvu normálně světle žlutému koncentrátu krevních destiček. Přítomnost červených krvinek v koncentrátu krevních destiček je tak vysoce nežádoucí, že růžový

nebo červený koncentrát krevních destiček je často vyřazen nebo podroben novému odstředění, což obojí zvyšuje manipulační náklady a je to pracné. Výsledkem je, že zaměstnanci musí na jedné straně chybovat při snaze zastavit odběr plazmy bohaté na krevní destičky dříve, než je plně odčerpána. Tak není koncentrát krevních destiček kontaminován, ale neodčerpaná plazma, která je cenná, může být vyplýtvána.

Oddělení různých krevních komponent použitím odstředování je doprovázeno četnými problémy. Za prvé, v průběhu oddělování destičkového plazma z nahromaděných červených krvinek, např. jak to bylo dříve popsáno, je obtížné účinně získat maximum krevních destiček, pokud se brání vstupu červených krvinek do plazmy. Za druhé, když je odstřeďována plazma bohatá na krevní destičky za účelem získat vrstvu obsahující hlavně krevní destičky soustředěné u dna vaku, obsahujícího plazmu bohatou na krevní destičky, např. krok 4 výše popsáný, destičky takto soustředěné mají snahu vytvořit sraženinu, která se musí rozptýlit v plazmě, aby vytvořila destičkový koncentrát. Operace rozptylování se obvykle děje jemným mícháním, např. umístěním vaku na pohyblivý stůl, který se otáčí a provádí kyvavý pohyb. Toto míchání si vyžádá několik hodin času, představuje nežádoucí zpoždění a navíc mnozí výzkumníci se domnívají, že se tím získá napůl spečený destič-

kový koncentrát. Dále panuje názor, že destičky mohou být poničeny silami, které na ně během odstředování působí. Za třetí se od techniků vyžaduje značná úroveň sledování a manipulace.

Konečně problém, který provází oddělování různých krevních komponent za použití vaku a odstředování je ten, že vysoce hodnotné krevní komponenty bývají zachyceny ve vedení, spojujícím různé vaky a v různých biomedikálních zařízeních, která mohou být při tom použita.

V zařízeních zpracujících krev, přítomnost vzduchu, zvláště pak kyslíku ve sledované krvi a jejích komponentách nebo ve skladovacím kontejneru může vést ke znehodnocování kvality krevních komponent a může snižovat jejich skladovací životnost. Zejména kyslík může být spojen se zvýšenou metabolickou rychlostí (během glykolyzy), což může vést ke snížení skladovací životnosti a ke snížení životaschopnosti a funkce celých krevních buněk. Např. během skladování provádí červené krevní buňky látkovou výměnu na bázi glukosy, produkují mléčnou a pyrohroznovou kyselinu. Tyto kyseliny snižují pH tekutiny, která zpětně snižuje metabolické funkce. Dále přítomnost plynu nebo vzduchu v satelitním vaku může představovat riziko při provádění transfuze krevními komponentami. Např. i tak malé množství vzduchu, jako je 5 ml, může způsobit

vážné poškození zdraví nebo i smrt. Navzdory zhoubnému vlivu kyslíku na skladovací životnost krve a krevních komponent, dosavadní technika se nezabývá potřebou odstranit plyny ze zařízení pro zpracování krve v průběhu počátečních kroků shromažďování a zpracování krve.

Ke třem výše zmíněným komponentám plná krev obsahuje ještě bílé krvinky (běžně známe jako leukocyty) různých typů; z nichž nejdůležitější jsou granulocyty a lymfocyty. Bílé krvinky jsou ochranou před bakteriální a virovou nákazou. Transfuze krevních komponent které nebyly zbaveny krevních leukocitů není bez rizika pro pacienta přijímajícího transfuzi. Některá z těchto nebezpečí jsou podrobně popsána v US patentu 4 923 620 a v US PAT. 4 880 548.

V již dříve popsaném odstředovacím postupu pro rozdělení krve do tří základních frakcí, leukocyty jsou přítomny v podstatném množství v obou frakcích: ve frakci nahromaděných červených krvinek a ve frakci plazmy bohaté na krevní destičky. Všeobecně se nyní soudí, že by bylo vysoce žádoucí snížit koncentraci leukocitů v těchto krevních komponentách na nejnižší možnou hodnotu. Zatím není pevné kritérium, ale všeobecně se soudí, že mnoho z nežádoucích účinků transfuze by mohlo být sníženo, pokud by byl snížen obsah leukocitů faktorem asi 100 nebo více dříve, než bude podán pacientovi. Toto přibližné snížení průměrného

celkového obsahu leukocitů v jedné jednotce nahromaděných červených krvinek má být na méně než 1×10^7 a v jednotce plazmy bohaté na krevní destičky nebo koncentrátu krevních destiček na méně než 1×10^6 .

Zařízení, která byla dříve vyvinuta ve snaze dosáhnout tohoto cíle, byla založena na použití lisovaných vláken a byla všeobecně označována jako filtry. Ukazuje se však, že postupy, používající filtraci na základě oddělování podle velikosti, nemohou uspět ze dvou důvodů: za prvé, leukocity mohou být větší než asi $15 \mu\text{m}$ (např. granulocity a makrocitory) až do tak malých jako $5 - 7 \mu\text{m}$ (např. lymfocity). Společně granulocity a lymfocity představují největší část všech leukocitů v normální krvi. Červené krvinky mají průměr asi $7 \mu\text{m}$ to jest jsou asi stejné velikosti jako lymfocity jedné ze dvou hlavních tříd leukocitů, které musí být odstraněny. Za druhé, všechny tyto buňky se deformují, takže jsou schopny projít mnohem menším otvorem, než je jejich normální velikost. Z toho vyplývá, že odstranění leukocitů je prováděno hlavně pohlcením na vnitřním povrchu porézního média, než filtrací.

Kvůli vysoké ceně a omezené platnosti krevních komponent bylo pro odstranění leukocitů z biologické tekutiny použito zařízení obsahující porézní médium, které mělo odvést největší možnou část této komponenty, obsažené v dárcovské krvi. Ideální zařízení pro

odstranění leukocitů z biologické tekutiny (např. nahromaděných červených krvinek nebo plazmy bohaté na krevní destičky) by bylo levné, poměrně malé, a schopné rychle zpracovat jednu nebo více jednotek biologické tekutiny (např. dárcovské plně krve) např. za méně než jednu hodinu. V ideálním případě by toto zařízení také snižovalo obsah leukocitů na nejnižší možnou míru a zároveň se vyhnulo výše popsaným problémům. Bylo by asi také žádoucí, aby porézní médium nahromaděných červených krvinek bylo schopné odstranit krevní destičky, stejně jako fibrinogen, fibrinové řetězce, malé tukové kapénky a další komponenty jako jsou mikroshluky, které mohou být přítomny v krvi.

Jestliže zařízení pro odstranění leukocitů obsahuje porézní strukturu, pak mikrostruktury, gely, fibriny, fibrinogeny a tukové kapénky mají snahu se shlukovat v oblasti pórů a vytvořit ucpávku, která zabraňuje protékání. Běžné postupy, v nichž filtr pro odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvinek je předem uzpůsoben procházením solí filtrem za použití nebo bez použití pofiltračního promývání solí jsou nežádoucí, protože objem tekutiny transfuze je neočekávaně zvyšován a tak se může přeplnit pacientův cirkulační systém kapalinou. Ideální zařízení pro odstranění leukocitů by odstraňovalo leukocity a zmiňované další částice s vysokou účinností a bez ucpávání, předchozí-

ho upravování nebo pofiltračního vymývání.

Preparáty krevních destiček obsahují různá množství leukocitů. Destičkové koncentráty připravované oddělovacím odstředováním krevních komponent bude mít různé úrovně kontaminace leukocity odpovídající době a velikosti síly, vyvinuté během odstředování. Úroveň kontaminace leukocity v jednotně filtrovaných konvenčních preparátech krevních destiček od 6 do 10 slitých jednotek je všeobecně na úrovni asi 5×10^6 nebo větší. Bylo předvedeno, že účinnost odstranění leukocitů v mezích od 81 do 85 % je postačující pro snížení dopadu fibrilových reakcí na transfuze krevních destiček. Několik jiných dřívějších studií popisuje snížení alloimmunizace a žáruvzdornosti destiček při úrovni kontaminace leukocity menší než 1×10^7 na jednotku. Pro jednu samotnou jednotku koncentrátu krevních destiček mající průměr kontaminace leukocity (za běžné praxe) asi 7×10^7 leukocitů, je výsledek po filtraci menší než 1×10^6 leukocitů. Prameny proto navrhuji alespoň 2 log (99%) snížení kontaminace leukocity. Starší prameny navrhuji 3 log (99,9%) nebo dokonce 4 log (99,99%), snížení by bylo výrazně výhodnější.

Další žádoucí kritérium pro filtr plazmy bohaté na krevní destičky je omezit ztrátu destiček asi na 15% nebo méně původní koncentrace destiček. Destičky jsou známé pro svou "lepkavost" výraz, odrážející ten-

denci destiček rozptýlených v krevní plazmě přilnout k jakémukoliv nefyziologickému povrchu, kterému jsou vystaveny. Za mnoha různých podmínek také silně přilnou jedna ke druhé.

V každém zařízení, které závisí na filtraci pro odstranění leukocitů ze suspenze krevních destiček, bude podstatný kontakt mezi destičkami a vnitřními povrchy sestavy filtru. Sestava filtru musí být taková, aby na ní destičky lnuly minimálně a nebyly významně nepříznivě ovlivněny kontaktem s vnitřním povrchem sestavy filtru.

Definice:

Ve vztahu k vynálezu jsou použity následující definice:

(A) Biologická tekutina. Biologické tekutiny včetně zpracovávaných nebo nezpracovávaných tekutin, které se vztahují k živoucímu organismu, zvláště krev, včetně plné krve, teplé nebo chlazené krve, skladované nebo čerstvé krve; upravované krve jako je krev ředěná fyziologickým roztokem, včetně - ale ne jenom - solí, živinami a/nebo protisrážlivými roztoky; jedna nebo více krevních komponent, jako je krevní destičkový koncentrát, plazma bohatá na destičky, plazma bez destiček, plazma chudá na destičky, plazma nebo nahroma-

děné červené krvinky; analogické krevní produkty, odvozené z krve nebo krevních komponent nebo odvozené z kostní dřeně; červené krvinky oddělené od plazmy a znovu rozptýlené ve fyziologické tekutině a destičky oddělené od plazmy a znovu rozptýlené ve fyziologické tekutině. Biologická tekutina může obsahovat leukocyty nebo může být upravena bez leukocitů. Ve smyslu zde použitém se biologická tekutina vztahuje k výše popsaným látkám k jednoduchým krevním produktům získaným jinými prostředky a s podobnými vlastnostmi.

(B) Jednotka plné krve: Krevní banky ve Spojených Státech obvykle odeberou od dárce asi 450 ml krve do vaku, který obsahuje protisrážlivý prostředek (anti-koagulant), aby se zabránilo tomu, že krev vytvoří chuchvalce. Množství krve, odebrané dárce, se však případ od případu liší. Zde se jednotkou plné krve míní množství krve, odebrané při jednom odběru.

(C) Jednotka nahromaděných červených krvinek, plazmy bohaté na krevní destičky nebo destičkový koncentrát. Zde se "jednotkou" míní - v souladu s praxí v USA a jednotkou nahromaděných červených krvinek, plazmy bohaté na krevní destičky, koncentrátu krevních destiček nebo destiček ve fyziologické tekutině nebo plazmě - množství odvozené z jedné jednotky plné krve v průběhu jednoho odběru. Typicky se objem jednotky mění. Např. objem jednotky nahromaděných červených kr-

vinek se značně mění v závislosti na hematokritu (objemovém procentu červených krvinek) v odběru čerstvé krve, který se obvykle pohybuje v rozmezí od asi 37% do asi 54%. Původní hematokrit nahromaděných červených krvinek, který se pohybuje v rozmezí od asi 50% do přes 80% závisí částečně na tom, zda výtěžek jedné nebo druhé biologické kapaliny má být minimalizován. Většina jednotek nahromaděných červených krvinek je v rozmezí od asi 170 do asi 350 ml, ale výskyty pod nebo nad těmito hodnotami nejsou neobvyklé. Větší počet jednotek některých krevních komponent, zvláště destiček, může být slit nebo smíchán - většinou smícháním šesti nebo více jednotek.

(D) Tekutina bohatá na destičky: Tekutina bohatá na destičky se vztahuje k jakékoliv biologické tekutině obsahující krevní destičky ze které bylo odstraněno určité množství tekutiny bez krevních destiček tak, aby se v ní zvýšila koncentrace destiček, zejména plazmy bohaté na krevní destičky, ne však výhradně.

(E) Tekutina chudá na destičky: Tekutina chudá na destičky se týká kapaliny bohaté na destičky, ze které bylo určité množství destiček odebráno, jako je tomu u plazmy bez destiček, ale nejen u ní.

(F) Porézní nebo oddělovací médium: Porézním nebo oddělovacím médiem je míněno porézní médium, kterým jedna nebo více biologických tekutin prochází. Např.

porézní médium nahromaděných červených krvinek může být to, které odstraňuje leukocity z krevní komponenty nahromaděných červených krvinek. Porézní médium koncentrátu krevních destiček nebo plazmy bohaté na krevní destičky se může všeobecně týkat kteréhokoliv média, které odstraňuje leukocity z krevních komponent, s výjimkou nahromaděných červených krvinek, t. j. z plazmy bohaté na krevní destičky nebo z koncentrátu krevních destiček. Médium pro zabránění průchodu červených krvinek je porézní médium, které zabraňuje průchod červeným krvinkám, zatímco destičkám průchod umožňuje. Médium pro zabránění průchodu červených krvinek může, ale nemusí, také odstraňovat leukocity z biologické tekutiny (např. z plazmy bohaté na krevní destičky).

Jak bude dále vysvětleno, porézní média pro použití v oblasti biologických tekutin mohou být vytvořena z jakýchkoliv přírodních nebo umělých vláken nebo porézní či propustné membrány (nebo z jiných materiálů s podobnou oblastí povrchu a určitou velikostí porů) kompatibilní s biologickou tekutinou (např. krvi a krevními komponenty.).

Ačkoliv oddělovací médium může zůstat neupraveno, s výhodou se vlákno nebo membrány upravují tak, aby byly ještě účinnější pro oddělování některé komponenty z biologické tekutiny. S výhodou se kritické smáčecí

povrchové napětí různých poréznych medií pohybuje v určitých mezích, jak bude dále poznamenáno, a jak jim to určuje požadavek na dané použití. Je výhodné, s ohledem na porézni médium plazmy bohaté na krevní destičky, aby potenciál zeta byl také v určitém rozsahu, jak bude dále vysvětleno, a je dán svým určením použití. Porézni povrch média může být také měněn nebo upravován tak, aby se dosáhlo požadovaného povrchového napětí. Např. kritické smáčecí povrchové napětí porézniho média plazmy bohaté na krevní destičky se typicky pohybuje v rozmezí nad asi 70 dyn/cm, zatímco pro kritické smáčecí povrchové napětí porézniho média nahromaděných červených krvinek jsou typické hodnoty nad asi 53 dyn/cm. Porézni média podle vynálezu mohou být začleněna do vedení mezi kontejnery a mohou být umístěna v pouzdru, které zase může být napojeno na vedení. Zde je použita sestava filtru, zahrnující médium uložené ve vyhovujícím pouzdru. S výhodou porézni médium, je-li uloženo do pouzdra, tvoří nehybné uložení s přesahem na svých koncích.

Porézni médium může být předem vytvarováno, může být vícevrstvé a/nebo může být upraveno tak, aby přizpůsobovalo vláknenný povrch buď před nebo po tvarování vláknenné vrstvy. Přednostně se upravuje povrch vláken před vytvořením vláknenné vrstvy, protože po lisování za tepla se získá soudržnější, silnější výrobek kvůli

vytvoření spojitého filtračního prvku.

Porézní medium může být předem tvarováno a sestaveno do jakéhokoliv vyhovujícího tvaru, jako je plochy list, vlnový list, kotouč, dutý filtr nebo membrána.

(G) Objem dutin je celkový objem všech porů v porézním mediu. Objem dutin je vyjádřen dále jako procento skutečného objemu porézního média.

(H) Měření plochy vláknenného povrchu a průměrného průměru vláken: Podle vynálezu užitečný způsob měření plochy vláknenného povrchu - např. pomocí absorpce plynu - je obecně nazýván měření "BET". Může být použita povrchová plocha tavených foukaných vláken. Pro výpočet průměrného průměru vláken při metodě PBT, jako na příklad:

$$\text{Celkový objem vláken v 1 gramu} = \frac{1}{1,38} \text{ cm}^3$$

(kde 1,38 = hustota vláken PBT, g/cm³.)

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

$$\text{povrch vláken je } \pi d L = A_r \quad (2)$$

$$\text{dělením rovnice (1) rovnicí (2) } \frac{d}{4} = \frac{1}{1,38 A_r}$$

$$a \quad d = \frac{4}{1,38 A_r} = \frac{2,9}{A_r}, \text{ t. j. } (0,345 A_r)^{-1}$$

kde l = celková délka v cm jednoho gramu vláken

d = průměrný průměr vláken v centimetrech

a A_r = plocha vlákenného povrchu v cm^2/g

Jestliže jednotkami d jsou mikrometry, jednotkami A_r se stanou m^2/g (čtvereční metry na gram), což bude užíváno dále.

(I) Kritické smáčecí povrchové napětí jak je popsáno v USA PAT 4 888 548, kritické smáčecí povrchové napětí porézního média může být určeno aplikováním série jednotlivých kapalin s povrchovým napětím v rozmezí od 2 do 4 dyn/cm na jeho povrch a pozorováním, jak pohlcuje nebo nepohlcuje každou z těchto kapalin v průběhu času. Kritické smáčecí povrchové napětí porézního média v jednotkách dyn/cm je definováno jako střední hodnota povrchového napětí kapaliny, která je absorbována a povrchového napětí sousedního povrchu kapaliny, která nebyla absorbována v předem dané délce času. Hodnoty absorbované a neabsorbované závisí zásadně na charakteru povrchu materiálu, z kterého je porézní médium uděláno a druhotně na charakteristice velikosti pórů porézního média.

Kapaliny s povrchovým napětím menším než je kritické smáčecí povrchové napětí porézního média budou médium při kontaktu spontánně vlhčit a jestliže póry média jsou vnitřně propojeny, kapalina bude médiem snadno protékat. Tekutiny o povrchovém napětí vyšším,

než je kritické smáčecí povrchové napětí porézního média nemohou vůbec protékat při nízkem rozdílu tlaků nebo mohou téci nerovnoměrně při dostatečně vysokém rozdílu tlaků, který by protlačil tekutinu porézním médiem. Pro porézní médium, které je použito pro výrobu plazmy bohaté na krevní destičky je výhodné, když kritické smáčecí povrchové napětí se udržuje v rozmezí nad asi 70 dyn/cm. Pro porézní médium používané pro výrobu nahromaděných červených krvinek se doporučuje, aby kritické smáčecí povrchové napětí bylo udržováno v rozmezí asi nad kritickým smáčecím povrchovým napětím neupraveného polyesterového vlákna (52 dyn/cm) např. nad asi 53 dyn/cm, a ještě lépe nad asi 60 dyn/cm.

(J) Obecný postup při měření potenciálu zeta: Zeta potenciál byl měřen za použití vzorku ustřiženého z trubky tkaniny 1/2 palce tlusté. Zeta potenciál byl měřen tak, že vzorek byl vložen do držáku akrylového filtru, který držel vzorek vysutě mezi dvěma mřížkami z platinového drátu 100 x 100 ok (t.j. 100 drátů na palec v každém směru). Oka byla připojena pomocí měděného drátu k vývodům volt-ohm metru model 3360 Triplet Corporation. Při tom oko vzorku na horní straně (ve smyslu proudění) bylo spojeno s kladnou svorkou měřidla. Tlumivý roztok pH byl proléván vzorkem za použití rozdílového tlaku 45 palců vodního sloupce držákem

filtru a vytékající tekutina byla sbírána. Pro měření při pH 7 byl tlumivý roztok vyroben přidáním 6 ml tlumivé kapaliny o pH 7 (Fisher scientific Co. katalog č. SB 108-500) a 5 ml tlumivé kapaliny o pH 7,4 (Fisher scientific Co. katalog č. SB 110-500) do 1 litru deionizované vody bez pyrogenu. Pro měření při pH 9, byl tlumivý roztok vyroben přidáním 6 ml tlumivé kapaliny o pH 9 (Fisher scientific Co. katalog č. SB 114-500) a 2 ml tlumivé kapaliny o pH 10 (Fisher scientific Co. katalog č. SB 116-500) do jednoho litru deionizované vody bez pyrogenu. Elektrický potenciál na držáku filtru byl měřen během průtoku. Pro stabilizaci potenciálu bylo třeba asi 30 sekund průtoku a byl opraven na polarizaci buněk tak, že z něj byl odečten elektrický potenciál naměřený poté, co byl průtok zastaven. V průběhu průtoku kapaliny bylo pH měřeno pH metrem za použití modelu Cole-Parmer J-5594-10 vybaveného řadovým modelem sondy J-5993-90. Vodivost kapaliny byla měřena pomocí modelu Cole-Parmer J-1481-60 měřidlem vodivosti vybaveného modelem J-1481-66 buňky vodivosti toku. Pak byla polarita volt-metru obrácena a vytekající kapalina se nechala protékat zpět držákem filtru za použití jiného tlaku o velikosti 45 palců vodního sloupce. Za prvního měření elektrický potenciál měřený v průběhu toku byl opraven na polarizaci buněk tak, že z něj bylo odečteno elektrické napětí, naměřené poté,

co byl průtok zastaven. Průměr těchto dvou opravených potenciálů byl vzat jako potenciál proudění.

Zeta potenciál média byl odvozen z potenciálu proudění použitím následujícího vztahu (J.T.Davis et al., Interfacial Phenomena. Academic Press, New York, 1963):

$$\text{Zeta potenciál} = \frac{4 \pi \eta}{D P} \cdot E_0 \lambda$$

kde η je viskozita protékajícího roztoku, D je jeho dielektrická konstanta, λ je jeho vodivost, E_0 je potenciál proudění a P je pokles tlaku ve vzorku během průtoku. V těchto zkouškách množství $4 \pi \eta / D P$ se rovnalo 0,800.

(K) Funkční biomedikální zařízení, jak je zde použito může být cokoliv z množství kanálek, kontejnerů, zařízení nebo sestav, v nichž je přítomná biologická tekutina a/nebo plyn a/nebo kde se může shromažďovat nebo upravovat nebo kam má být přemístěna dříve, než se použije v zařízení. Příklad funkčního biomedikálního zařízení obsahuje sestavu filtru, jako je sestava pro odstraňování leukocytů, nebo sestava pro zadržování červených krvinek, oddělovací zařízení, jako je zařízení pro koncentrování krevních destiček, přednostně zařízení neodstřeďující; zařízení pro odstraňo-

vání bublin plynu, čerpadlo a propojení. Funkční biomedikální zařízení může také zahrnovat zařízení pro odstranění biologických kontaminací, jako je komora vysoce intenzivního světelného vlnění nebo zařízení pro vzorkování biologické tekutiny.

(L) Připojení se týká jakékoliv konstrukce použité pro vytvoření spojů nebo pro spojení jedné části s jinou částí. Toto spojení ustavuje cestu toku různými prvky zařízení. Propojení, zde použité, se týká průnikových spojení, jako je bodec, trubka, jehla; a sdružovacích spojení jako je šroubové spojení, tření nebo spojení, která jsou pevně spojena dohromady.

(M) Plyn: Zde se plynem míní jakákoliv plynná látka jako je vzduch, sterilovaný vzduch, kyslík, kysličník uhličitý a podobně. Rozumí se však, že vynález není omezen typem použitého plynu.

(N) Tangenciální průtoková filtrace, tak jak je zde používána, se rozumí průchod nebo cirkulace biologické tekutiny převážně paralelním nebo tangenciálním směrem k povrchu oddělovacího média.

Podstata vynálezu

Zařízení podle vynálezu je kde biologická tekutina je přiváděna z prvního kontejneru do prvního funkčního biomedikálního zařízení, které obsahuje médium

pro zadržení červených krvinek a kde biologická tekutina je převáděna z prvního kontejneru do druhého funkčního biomedikálního zařízení.

Podle jiného způsobu provedení se jedná o zařízení pro zpracování biologické tekutiny podle vynálezu, kde horní vrstva biologické tekutiny je převáděna do prvního funkčního biomedikálního zařízení obsahujícího médium pro zadržení červených krvinek a usazená vrstva biologické tekutiny je odváděna do druhého funkčního biomedikálního zařízení.

Vynález zahrnuje zpracování biologické tekutiny pro neodstředivé oddělení alespoň jedné komponenty z biologické tekutiny např. zpracování plazmy bohaté na krevní destičky k získání plazmy a koncentráту krevních destiček nebo oddělení plazmy z plné krve. Způsob a zařízení podle vynálezu využívá oddělovacího média, které umožňuje průchod jedné komponenty biologické tekutiny jako je plazma, ale zabrání průchodu jiných komponent jako jsou krevní destičky nebo červené krvinky tímto médiem, čímž vyloučí nutnost tvrdého odstředování jako jedné výrobní operace. Tangenciální průtok biologické tekutiny, paralelní s horním průtočným povrchem oddělovacího média, dovoluje průchod plazmy médiem, zatímco snahu buňkových komponent nebo destiček nalepit se na povrch média odstraní a tak přispívá k zamezení průchodu destiček oddělovacím mé-

diem. V hydrodynamice toku paralelně k povrchu se skutečně získává názor, že během toku paralelně k povrchu, destičky vyvíjejí spin, který způsobuje, že se oddělují od povrchu.

V souladu s ještě jiným provedením vynálezu je zařízení pro zpracování biologické tekutiny vybaveno prostředky pro odstranění plynu z různých součástí zařízení.

V souladu s dalším provedením podle vynálezu je zařízení provedeno tak, že získání zpět biologické tekutiny zachycené nebo zbylé v různých částech zařízení je maximalizováno buď působením objemu plynu na zachycenou nebo zbytkovou biologickou tekutinu tak, že ji protlačí těmito součástmi až do určeného kontejneru nebo do funkčního biomedikálního zařízení nebo zbytkovou kapalinu do určeného kontejneru nebo funkčního biomedikálního zařízení dostane pomocí rozdílu tlaku (např. gravitačním spádem, tlakovou manžetou, odsátím a pod.).

Způsob a zařízení podle vynálezu dále umožňuje provést odstranění leukocit z biologické tekutiny (např. nahromaděných červených krvinek nebo plazmy bohaté na krevní destičky) současně s jejím zpracováním. Jak je biologická tekutina převáděna z jednoho kontejneru do druhého kontejneru, jsou leukocity odstraněny příslušným funkčním biomedikálním zařízením a leukoci-

tů zbavená tekutina je shromážděna v příslušném kontejneru. V souladu s vynálezem zajišťuje zařízení zpracování biologické tekutiny jako plné krve na plazmu bohatou na krevní destičky a nahromaděné červené krvinky. Plazma bohatá na krevní destičky je zbavena leukocitů tak, že se vloží mezi sběrný krevní vak a první satelitní vak alespoň jedno funkční biomedikální zařízení obsahující alespoň jedno porézní médium pro odstranění leukocitů z plazmy bohaté na krevní destičky; nahromaděné červené krvinky jsou zbaveny leukocitů tak, že se vloží mezi sběrný krevní vak a druhý satelitní vak alespoň jedno funkční biomedikální zařízení obsahující alespoň jedno porézní médium pro odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvinek.

Zařízení podle vynálezu také zahrnuje odstředování, kde jedno (nebo obě) z vložených funkčních biomedikálních zařízení obsahující sestavy filtrů pro zachycení leukocitů je sestaveno v součinnosti s nádobou odstředivky takovým způsobem, že funkční biomedikální zařízení, porézní média která obsahuje, stejně jako kontejnery nejsou poškozeny velkými silami, vznikajícími během odstředování.

Přehled obrázků na výkresech

Na obr. 1 je provedení zařízení pro zpracování biologické tekutiny podle vynálezu, kde je biologická tekutina rozdělována na komponenty odstředováním. Na obr. 2 je další provedení zařízení pro zpracování biologické tekutiny podle vynálezu, obsahující neodstředivé oddělovací zařízení. Na obr. 3 je nakresleno zařízení podle vynálezu, vybavené prostředky pro přívod a odvod plynu. Obr. 4 představuje perspektivní pohled na sestavu filtru, nádobu odstředivky a držák k zajištění správné polohy sestavy filtru v nádobě. Obr. 5 je boční pohled na zařízení podle vynálezu. Obr. 6 je řez zařízením podle vynálezu, ukazující první cestu průtoku kapaliny oddělovacím zařízením. Obr. 7 je řez podle linie A-A z obr. 6, obr. 8 je řez podle linie B-B z obr. 6. Obr. 9 je řez zařízením podle vynálezu, ukazující druhou cestu toku kapaliny v oddělovacím zařízení, obr. 10 je řez podél linie C-C z obr. 9 a obr. 11 je řez podél linie D-D z obr. 9.

Příklady provedení vynálezu

Vynález obsahuje zařízení pro zpracování biologické tekutiny, které sestává z prvního a druhého kontejneru a z vedení spojujícího tyto kontejnery a z alespoň jednoho třetího kontejneru a vedení, spojujícího první kontejner a třetí kontejner a má mezi prvním a třetím kontejnerem umístěno alespoň jedno první funkční biomedikální zařízení obsahující alespoň jedno porézní médium a má mezi prvním a druhým kontejnerem alespoň jedno sekundární funkční biomedikální zařízení obsahující alespoň jedno porézní médium. První funkční biomedikální zařízení může obsahovat médium pro odstranění leukocitů, médium pro zabránění průchodu červených krvinek, sestavu obsahující médium pro odstranění leukocitů a médium pro zabránění průchodu červených krvinek nebo kombinací těchto medií. Druhé funkční biomedikální zařízení může obsahovat médium pro odstranění leukocitů, které může podle volby zahrnovat filtrační prvek mikroshluků a/nebo prvek před-filtrace gelu.

Zařízení pro zpracování biologické tekutiny podle vynálezu obsahuje první kontejner, první funkční biomedikální zařízení, obsahující médium pro zabránění průchodu červených krvinek, přičemž toto první funkční biomedikální zařízení je v součinnosti s prvním kon-

tejněrem a určuje první cestu toku; druhé funkční biomedikální zařízení, obsahující médium pro odstranění leukocitů které je v součinnosti s prvním kontejnerem a určuje druhou cestu toku.

Podle tohoto příkladu provedení zařízení pro zpracování biologické tekutiny podle vynálezu obsahuje první kontejner na biologickou tekutinu v součinnosti s prvním funkčním biomedikálním zařízením, obsahujícím médium pro zabránění průchodu červených krvinek a pak třetí a podle výběru i čtvrtý ukládací kontejner. První kontejner je také v součinnosti s druhým funkčním biomedikálním zařízením a pak s druhým ukládacím kontejnerem.

V jiném příkladu provedení je zařízení pro zpracování biologické tekutiny podle vynálezu provedeno tak, že biologická tekutina je přiváděna z prvního kontejneru do prvního funkčního biomedikálního zařízení obsahujícího médium pro zabránění průchodu červených krvinek a pak do třetího a eventuálně čtvrtého ukládacího kontejneru. Biologická tekutina je také přiváděna z prvního kontejneru do druhého funkčního biomedikálního zařízení a pak do druhého ukládacího kontejneru.

V dalším příkladu provedení podle vynálezu zařízení pro zpracování biologické tekutiny obsahuje první a druhý kontejner, tyto kontejnery jsou navzájem propojené vedením a funkční biomedikální zařízení obsahu-

jící alespoň jedno porézní médium pro odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvinek jehož kritické smáčecí povrchové napětí je větší než asi 53 dyn/cm.

Způsob zpracování biologické tekutiny podle vynálezu sestává z převádění biologické tekutiny z prvního kontejneru do prvního funkčního biomedikálního zařízení obsahujícího médium pro zabránění průchodu červených krvinek a z převádění biologické tekutiny z prvního kontejneru do druhého funkčního biomedikálního zařízení.

Příklad způsobu zpracování biologické tekutiny podle vynálezu zahrnuje převádění horní vrstvy biologické tekutiny z prvního kontejneru do prvního biomedikálního zařízení, obsahujícího médium pro zabránění průchodu červených krvinek a z převádění usazené vrstvy biologické tekutiny z prvního kontejneru do druhého funkčního biomedikálního zařízení.

Příklad provedení zařízení pro zpracování biologické tekutiny podle vynálezu je nakreslen na obr. 1. Celé zařízení 10 pro zpracování biologické tekutiny může obsahovat první kontejner nebo sběrný vak 11, jehlu nebo trubičku 1, přizpůsobenou pro zavedení do žíly dárce, sestavu 12 pro zabránění průchodu červených krvinek, sestavu filtru 13 pro odstranění leukocitů, třetí kontejner 41, čtvrtý kontejner 42, sestavu

17 pro odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvinek a druhý kontejner 18. Každé z těchto funkčních biomedikálních zařízení nebo kontejnerů mohou být navzájem propojeny potrubím, s výhodou pružnými trubičkami 20, 21, 25, 26, 27 nebo 28. Uzávěr, ventil nebo přepouštěcí a přepojovací prvky nebo trubičky (neobrazeno) mohou být rovněž umístěny v potrubí nebo ve sběrných a/nebo satelitních vacích, popřípadě mohou být použity vnější svorky. Tento uzávěr (uzávěry) se otevře, má-li tekutina proudit mezi vaky.

Tak jak ukazuje obr. 1 sběrný vak 11 (obsahující horní vrstvu 31 a usazenou vrstvu 32, je kapalně propojen se sestavou 12 pro zabránění průchodu červených krvinek, se sestavou 17 pro oddělení leukocitů z nahromaděných červených krvinek a s příslušným potrubím 20, 25. Sestava filtru 13 pro odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvinek je kapalně propojena potrubím 21 se sestavou 12 pro zabránění průchodu červených krvinek a je také propojena potrubím 27 se třetím kontejnerem 41. Tento kontejner je dále propojen potrubím 28 se čtvrtým kontejnerem 42.

Jakýkoliv počet a kombinace funkčních biomedikálních zařízení je vhodný. Odborníci v daném oboru mohou objevit další možnosti provedení a kombinaci popsaného vynálezu, které ovšem spadají také do předmětu vynálezu.

Vynález rovněž zahrnuje způsob zpracování biologické tekutiny obsahující převedení biologické tekutiny z prvního kontejneru do prvního funkčního biomedikálního zařízení, obsahujícího médium pro zabránění průchodu červených krvinek, kterým biologická tekutina prochází určenou první cestou toku a převod biologické tekutiny z prvního kontejneru do druhého funkčního biomedikálního zařízení, obsahujícího médium pro odstranění leukocitů, kterým biologická tekutina prochází určenou druhou cestou toku.

V jiném příkladu provedení nakresleném na obr. 2 je jiná oddělovací sestava. Příklad zařízení zpracujícího krev, nakresleného na obr. 2, obsahuje oddělovací sestavu neodstředovacího typu a je obecně podobné zařízení pro zpracování biologické tekutiny podle vynálezu z obr. 1 s výjimkou toho, že má přídavné funkční biomedikální zařízení 14 (např. neodstředovací oddělovací zařízení). Třetí kontejner 15, čtvrtý kontejner 16 a vedení 22, 23 a 24. Toto funkční biomedikální zařízení 14 je kapalně propojeno se sestavou 13 pro odstranění leukocitů, s třetím kontejnerem 15 a čtvrtým kontejnerem 16.

Podle jiného příkladu provedení je zařízení pro zpracování biologické tekutiny podle vynálezu vybaveno prvním kontejnerem pro biologickou tekutinu, napojeným na třetí funkční biomedikální zařízení, které obsahuje

neodstředovací oddělovací zařízení, jež je ve spojení s třetím podle výběru i se čtvrtým ukládacím kontejnerem; druhým ukládacím kontejnerem, napojeným na první kontejner; prvním funkčním biomedikálním zařízením umístěným mezi první kontejner a třetí funkční biomedikální zařízení a na ně napojeným, přičemž první funkční biomedikální zařízení obsahuje alespoň jedno médium pro odstranění leukocitů, médium pro zabránění průchodu červených krvinek, nebo jejich kombinaci; a druhé funkční biomedikální zařízení umístěné mezi první kontejner a druhý ukládací kontejner, obsahující médium pro odstranění leukocitů, které může podle výběru obsahovat prvek filtru na mikroshluky a/nebo prvek pro předfiltrování gelu.

Dále zahrnuje způsob zpracování biologické tekutiny podle vynálezu přecházení biologické tekutiny z prvního kontejneru prvním funkčním biomedikálním zařízením, obsahujícím alespoň jedno médium pro odstranění leukocitů, médium pro zabránění průchodu červených krvinek a kombinované médium pro odstranění leukocitů a pro zabránění průchodu červených krvinek a následně přecházení biologické kapaliny třetím funkčním biomedikálním zařízením, obsahujícím neodstředivé oddělovací zařízení k alespoň třetímu a dle výběru čtvrtému ukládacímu kontejneru, přecházení biologické kapaliny v prvním kontejneru druhým funkčním biomedik-

kálním zařízením, obsahujícím médium pro odstranění leukocitů a pak přecházení biologické tekutiny do druhého ukládacího kontejneru.

Podle ještě jiného příkladu provedení zařízení pro zpracování biologické tekutiny podle vynálezu obsahuje první kontejner pro biologickou tekutinu ve spojení s třetím funkčním biomedikálním zařízením, obsahujícím neodstředivě oddělovací zařízení, které je ve spojení s třetím a dle výběru s čtvrtým ukládacím kontejnerem; druhý ukládací kontejner ve spojení s prvním kontejnerem; první funkční biomedikální zařízení umístěné mezi první kontejner a třetí funkční biomedikální zařízení a s nimi propojené, přičemž první funkční biomedikální zařízení obsahuje alespoň dvě média pro odstranění leukocitů, médium pro zabránění průchodu červených krvinek a kombinované médium pro odstranění leukocitů a současně pro zabránění průchodu červených krvinek; a druhé funkční biomedikální zařízení, umístěné mezi první a druhý kontejner, obsahující médium pro odstranění leukocitů.

Dále způsob zpracování biologické tekutiny sestává z procházení biologické tekutiny z prvního kontejneru funkčním biomedikálním zařízením obsahujícím alespoň dvě média pro odstranění leukocitů, médium pro zabránění průchodu červených krvinek a kombinované médium pro odstranění leukocitů a pro zabránění průchodu

červených krvinek; následně procházení biologické tekutiny třetím funkčním biomedikálním zařízením, obsahujícím neodstředivé oddělovací zařízení; pak přecházení biologické tekutiny do třetího a dle výběru čtvrtého ukládacího kontejneru; procházení biologické tekutiny v prvním kontejneru druhým funkčním biomedikálním zařízením obsahujícím médium pro odstranění leukocitů do druhého ukládacího kontejneru.

V dalším příkladu provedení nakresleném na obr. 3, může vynález také obsahovat alespoň jeden přívod plynu a/nebo vývod plynu např. zařízení na obr. 1 a 2 může také zahrnovat přívody plynu a vývody plynu tak, jak ukazuje obr. 3. Zařízení z obr. 3 zahrnuje dvě sady přívodu a vývodu plynu, ve spojení se dvěma funkčními biomedikálními zařízeními. Přívod 53 plynu a vývod 54 plynu jsou příslušně zařazeny před nebo za sestavy filtru 13 pro odstranění leukocitů z plazmy bohaté na krevní destičky a podobně přívod 51 plynu a odvod 52 plynu jsou příslušně zařazeny před nebo za sestavy 17 pro odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvinek.

Zařízení pro zpracování biologické tekutiny podle vynálezu obsahuje první kontejner a druhý kontejner a jejich vzájemné propojení; alespoň jeden třetí kontejner a vzájemné propojení prvního kontejneru s třetím kontejnerem; přičemž mezi prvním kontejnerem

a třetím kontejnerem je umístěno alespoň jedno funkční biomedikální zařízení obsahující médium pro zabránění průchodu červených krvinek; přičemž mezi prvním kontejnerem a třetím kontejnerem nebo mezi prvním kontejnerem a druhým kontejnerem je umístěn alespoň jeden vstup nebo výstup plynu.

Způsob zpracování biologické tekutiny podle vynálezu obsahuje procházení biologické tekutiny z prvního kontejneru prvním funkčním biomedikálním zařízením, obsahujícím médium pro zabránění průchodu červených krvinek; a pak procházení biologické tekutiny do třetího a dle výběru čtvrtého ukládacího kontejneru; a přecházení biologické tekutiny z prvního kontejneru do druhého ukládacího kontejneru; přičemž přecházení biologické tekutiny do alespoň jednoho z obou ukládacích kontejnerů t. j. druhého nebo třetího, zahrnuje buď vypuzování plynu ze zařízení pro zpracování biologické tekutiny vývodem plynu nebo přiváděním plynu do zařízení pro zpracování biologické tekutiny přívodem plynu.

Funkce zařízení pro zpracování biologické tekutiny podle vynálezu může být popsána následovně: Biologická tekutina je umístěna do prvního kontejneru nebo sběrneho vaku, kde se zpracování provádí. Např. biologická tekutina může být odstředována, aby se vytvořila horní vrstva a vrstva sedimentu. Horní vrstva může být

přemístěna z prvního kontejneru do jiného kontejneru přes funkční biomedikální zařízení (např. obsahující médium pro zabránění průchodu červených krvinek). Vrstva usazeniny v prvním kontejneru může přejít do jiného kontejneru po projití dalším funkčním biomedikálním zařízením (např. obsahujícím médium pro odstranění leukocitů).

Jak je vidět z obrázku, biologická tekutina (např. dárcovská krev) je přijímána přímo do sběrného vaku 11. Sběrný vak 11 s nebo bez dalších prvků zařízení může pak být odstřeďován za účelem rozdělení biologické tekutiny na horní vrstvu 31 a usazenou vrstvu 32. Po odstřeďování, je-li použita plná krev, je horní vrstva principiálně plazma bohatá na krevní destičky a usazená vrstva jsou nahromaděné červené krvinky. Biologická tekutina může být převedena ze sběrného vaku odděleně, zvláště horní vrstva a zvláště usazená spodní vrstva. Je možné umístit svorku nebo něco podobného mezi sběrný vak 11 a pružné trubičky 25 nebo do potrubí, aby bylo možné zabránit vytekání horní vrstvy z otvoru nesprávné trubky.

Pohyb biologické tekutiny zařízením je způsoben udržováním rozdílného tlaku mezi sběrným vakem a místem určení biologické tekutiny (t.j. kontejnerem jako je satelitní vak nebo jehla na konci vedení). Zařízení podle vynálezu lze využít v běžných zařízeních pro

vytváření rozdílu tlaku, jako jsou např. čerpadla. Jako příklad prostředku pro ustavení tohoto rozdílu tlaku může být tlaková výška, vyvíjení tlaku na sběrný vak (např. rukou nebo tlakovou manžetou), nebo umístěním jiného kontejneru (např. satelitního vaku) v komoře (např. vakuové komoře), která ustaví rozdíl tlaku mezi sběrným vakem a tím jiným kontejnerem. Do rozsahu vynálezu by také spadalo čerpadlo, které vyvíjí v podstatě stejný tlak v celém sběrném vaku.

Jak biologická tekutina přechází z jednoho vaku do dalšího, může procházet alespoň jedním funkčním biomedikálním zařízením které obsahuje alespoň jedno porézní médium. Typické je, jestliže biologická tekutina je vrchní vrstva (např. plazma bohatá na krevní destičky) může procházet ze sběrného vaku jedním nebo více zařízeními nebo sestavami obsahujícími jedno nebo více porézních médií - médium pro odstranění leukocytů, médium pro zabránění průchodu červených krvinek, porézní médium, které kombinuje médium pro zabránění průchodu červených krvinek s médiem pro odstranění leukocytů v jednom porézním médiu nebo médium pro odstranění leukocytů a médium pro zabránění průchodu červených krvinek v sériích. Ve vhodném provedení, jestliže biologická kapalina je vrchní vrstva jako je plazma bohatá na krevní destičky, tato vrchní vrstva prochází médiem pro zabránění průchodu červených kvi-

nek a pak médiem pro odstranění leukocitů. Vrchní vrstva teče, dokud červené krvinky nepřijdou do kontaktu s médiem pro zabránění průchodu červených krvinek a tok je zastaven. Horní vrstva, která je pak zbavena leukocitů po průchodu médiem pro odstranění leukocitů, může být odvedena ze zařízení a příslušné komponenty mohou být dále zpracovávány.

Jestliže je zpracovávána biologická tekutina usazenou vrstvou (např. nahromaděné červené krvinky), může procházet ze sběrného vaku do svých příslušných satelitních vaků přes alespoň jedno zařízení nebo sestavu obsahující alespoň jedno porézní médium vhodné pro tuto usazenou vrstvu. Sběrný vak 11, obsahující nyní hlavně červené krvinky, je vystaven působení rozdílu tlaků, jak již bylo popsáno dříve, za účelem smočení tekutinou sestavy 17 pro odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvinek a pro umožnění toku. Jak nahromaděné červené krvinky přechází ze sběrného vaku do satelitního vaku nahromaděných červených krvinek mohou procházet alespoň jedním zařízením nebo sestavou, obsahující alespoň jedno porézní médium pro nahromaděné červené krvinky.

Jak bylo dříve poznamenáno, zařízení nakreslené na obr. 2 je podobné zařízení, které bylo dříve popsáno na obr. 1 s výjimkou přidavné oddělovací sestavy, která zahrnuje neodstředivé oddělovací zařízení 14.

ktère je vloženo mezi sestavu filtru pro oddělování leukocitů z plazmy bohaté na krevní destičky a třetí kontejner. A dále, liší se od zařízení nakresleného na obr. 1 tím, že třetí a čtvrtý kontejner nejsou navzájem propojeny potrubím. Při použití tohoto zařízení může vrchní vrstva (např. plazma bohatá na krevní destičky) procházet médiem pro odstranění leukocitů a pak procházet neodstředivým oddělovacím zařízením 14, kde může být zpracována a rozdělena do komponent které jsou odděleně odváděny do třetího kontejneru 15 a čtvrtého kontejneru 16. Jestliže vrchní kapalina je plazma bohatá na krevní destičky, pak může být rozdělena na plazmu a koncentrát krevních destiček, jak plazma bohatá na krevní destičky prochází neodstředivým oddělovacím zařízením.

Za jistých okolností může být žádoucí maximálně využít zbytku biologické tekutiny, která zůstala zachycena na vstupu a v různých součástech zařízení pro zpracování biologické tekutiny podle vynálezu. Např. za běžných podmínek a při použití běžného zařízení, biologická tekutina bude ze systému odváděna, dokud není tok zastaven, což může být když např. polovina vaku je vyprázdněna. V jednom provedení podle vynálezu je zbytková tekutina dále zpracovávána zařízením za pomoci aspoň jednoho vstupu plynu a/nebo výstupu plynu. Příklad takové sestavy je uveden na obr. 3.

Zajišťuje mnohem dokonalejší vyprázdnění kontejneru nebo funkčního biomedikálního zařízení. Jakmile je dokonale vyprázdněn kontejner nebo funkční biomedikální zařízení, tok je zastaven automaticky.

Jiné provedení zařízení podle vynálezu také obsahuje držák, který zajišťuje, aby funkční biomedikální zařízení obsahující sestavu filtru nebo jednu či více částí této sestavy, v průběhu odstředování setrvaly na svém místě, takže nejsou poškozeny tlaky, vznikajícími v průběhu odstředování.

Tento příklad provedení podle vynálezu bude lépe objasněn pomocí obrázku 4. Během odstředování, kdy jsou červené krvinky koncentrovány u dna sběrného vaku, mohou vznikat síly až 5000 x větší než je gravitační síla (5000 G). Proto je sběrný vak s výhodou pružný, stejně jako ostatní vaky, což jim umožňuje rozložit se u dna a kolem stěn nádoby 120 odstředivky, takže vaky samy jsou vystaveny malému nebo žádnému napětí.

V kontrastu k pružnosti a poddajnosti vaků a potrubí, poremní médium je většinou uloženo v pevném plastickém pouzdru, (kombinaci těchto médií nazýváme sestavou filtru). Pouzdro poremního média nahromaděných červených krvinek je obecně většího rozměru než pouzdro poremního média plazmy bohaté na krevní destičky a je proto vystaveno většímu nebezpečí, že bude

v průběhu odstředování trpět nebo se dokonce poškodí. Např. typická sestava filtru nahromaděných červených krvinek může vážit okolo 20 gramů (asi 0,04 libry), ale její účinná hmotnost může být 5000 x větší t.j. kolem 200 liber v podmínkách odstředování o 5000 G. V běžném odstředovacím zařízení je proto velmi obtížné vyhnout se popraskání plastického pouzdra. Dokonce i při velmi pečlivém uložení sestavy filtru nahromaděných červených krvinek v nádobě odstředivky je pravděpodobné, že dojde k poškození plastických potrubí nebo vaků. Dále, není žádoucí zvětšovat nádobu odstředivky pro uložení sestavy filtru do nádoby pro odstředování, poněvadž to nepředstavuje jen větší rozměr a větší cenu odstředivky, ale vyžádalo by si to rovněž vyškolení mnoha techniků, kteří tuto výrobu provádějí, aby dokázali odborně shromažďovat sady krevních vaků do nových typů nádob odstředivek. Z toho vyplývá, že je žádoucí, aby nové krevní kolekce a výrobní zařízení nebo sada byly použitelné v existujících nádobách odstředivek. Podle vynálezu je výhodné uložení sestavy filtru nahromaděných červených krvinek mimo působení největších sil, nejlépe vně, nebo alespoň částečně vně nádoby odstředivky tak, jak je nakresleno na obr. 4.

Na obr. 4 nádoba 120 zobrazuje nádobu, jak je použita v běžné praxi krevních bank. Tyto nádoby jsou typicky konstruovány s těžkými stěnami z vysokopevnos-

plocha porézního média byla v zásadě kolmá ke gravitační síle vybuzečné v průběhu odstředování. Tedy držák a sestava filtru by měly být umístěny na nebo v nádobě odstředivky, aniž by narušovaly normální volný otáčivý pohyb nádoby 120 v průběhu rotace odstředivky.

Protože sestava pro odstranění leukocitů z plazmy bohaté na krevní destičky je poměrně malá a velmi lehká, může být umístěna v nádobě s krevními vaky a potrubím. V jiném provedení podle vynálezu drážka 124 může být upravena tak, aby držela více než jednu sestavu filtru např. obě sestavy filtru nahromaděných červených krvinek a plazmy bohaté na krevní destičky.

V jiném příkladu provedení může být použit větší držák pro přidržování první sestavy filtru a druhý držák, přidržující druhou sestavu filtru, může být uložen na prvním držáku a sestavě filtru. Odborníci pochopí, že k zajištění těchto funkcí mohou být použity různé návrhy sestav a/nebo prostředků.

V souladu s vynálezem by měly sestavy pro zpracování biologické tekutiny vydržet tvrdé podmínky při sterilizaci a odstředování, sestávající běžně z radiční sterilizace (při asi 2,5 Megaradů) a/nebo zpracování v autoklávu (při asi 110°C do asi 120°C po dobu od 15 do 60 minut) a/nebo odstředování (běžně kolem 2500 až 3500 G po dobu od 5 do 15 minut, ovšem v závislosti na tom, která komponenta biologické tekutiny

tní oceli, které mají otvor 121, kterým se vkládají krevní vaky, jejich satelitní vaky a potrubí, které je vzájemně spojuje. Držák 122 použitý k přidržování sestavy filtru může být z vysokopevnostního materiálu, přednostně z kovu, nebo kovové slitiny, nejvíce lze doporučit titan nebo nerezovou ocel pro jejich pevnost a snadnost jejich údržby ve zdravotnických podmínkách. Spodní část 123 držáku 122 je vytvořena tak, aby těsně zapadala do otvoru 121 s výhodou do hloubky asi 0,5 do asi 1 cm. Pro umístění a/nebo udržování držáku 122 v nádobě 120 mohou být použity pružné svorky nebo jiné prostředky. Drážka 124, vytvořená v horní části držáku 122 je určena pro uložení výstupního kanálku 125 sestavy filtru 114 a k tomu, aby umožnila spodní části sestavy 114 filtru spočinout na plochém horním povrchu držáku 122 sousedícím s drážkou 124. Střední část 126 drážky 124 může být tvarována tak, aby kanálek 125 sestavy 114 filtru zapadl těsně alespoň do části drážky 124. Konce drážky 124 jsou s výhodou zmenšeny ve své šířce, takže pružné potrubí 112, napojené na vstup a výstup sestavy 114 filtru, je pevně zachyceno, čímž pomáhá ustavit sestavu 114 filtru při ukládání na držák 122. Nepodepřené části pružného potrubí 112 pak klesnou do nádoby ve spojení s vyrovnanou sadou krevní kolekce, kterou nádoba již obsahuje. Je výhodnější, když držák 122 přidržuje sestavu 114 filtru tak, aby

je určena k maximálnímu vytěžení. Odstředování může být kolem 5000 G po dobu asi od 10 do 20 minut).

Kontejnery používané v zařízení pro zpracování biologické tekutiny mohou být konstruovány z jakéhokoliv materiálu kompatibilního s biologickou tekutinou a schopného vydržet podmínky sterilizace a odstředování. Široká paleta těchto kontejnerů je již známa. Např. sběrné a satelitní vaky jsou běžně vyráběny z plastifikovaného polyvinylchloridu, např. PVC plastifikované dioktylfthalanem, dietylhexylfthalanem, nebo trioktyltrimellitatem. Vaky mohou být také vytvořeny z polyolefinu polyuretanu, polyesteru a polykarbonátu.

V uvedeném příkladu provedení může být potrubím jakékoliv vedení nebo prostředky které umožňují kapalině propojení mezi kontejnery a bývá vyrobeno ze stejného pružného materiálu, který je použit pro kontejnery, zejména z plastifikovaného PVC. Potrubí může zasahovat do vnitřního prostoru kontejneru a může být použito např. jako syfon. Dále zde může být řada potrubí zajišťujících kapalině propojení k jakémukoliv jednotlivému kontejneru a může vest různými cestami např. alespoň dvě trubky mohou vest k vrchní části sběrného vaku nebo ke dnu vaku, nebo trubka ke každému konci vaku.

Dále mohou být potrubí, funkční biomedikální zařízení a kontejnery směřovány tak, že určují různé

cesty toku biologické tekutiny např. je-li zpracovávána plná krev, může téci plazma bohatá na krevní destičky podél první určene cesty toku, t.j. protékat sestavou média pro zabránění průchodu červených krvinek a sestavou média pro odstranění leukocitů a dále do satelitního vaku. Podobně nahromaděné červené krvinky mohou téci druhou určenou cestou toku např. protékat médiem pro odstranění leukocitů a do satelitního vaku. Pokud existují různé určené nebo nezávislé cesty toku, biologická tekutina (např. plazma bohatá na krevní destičky a nahromaděné červené krvinky) může téci souběžně nebo postupně.

Uzávěry, ventily, svorky, přepouštěcí uzávěry nebo podobně jsou umístěny uvnitř nebo vně potrubí. Je třeba zdůraznit, že vynález není omezen druhem materiálu použitým pro konstrukci kontejneru nebo vedení které tyto kontejnery spojuje.

Skladba různého porézního média bude záviset částečně na požadované funkci, např. na zadržení červených krvinek nebo odstranění leukocitů. Výhodná skladba různých porézních medií je pletenina nebo tkanina sestávající z vláken, které jsou s výhodou termoplastické. Vlákná porézního média mohou obsahovat jakékoli vlákno kompatibilní s biologickou tekutinou a mohou být buď přírodní nebo syntetická. Vlákná, použita pro porézní médium nahromaděných červených krvinek ma-

ji s výhodou kritické smáčecí povrchové napětí asi kolem 53 dyn/cm, pro porézni médium plazmy bohaté na krevní destičky asi kolem 70 dyn/cm. Podle vynálezu jsou vlákna s výhodou upravována nebo zpracovávána tak, aby dosahla zvýšeného kritického smáčecího povrchového napětí např. vlákna mohou být povrchově upravována pro zvýšení kritického povrchového smáčecího napětí vláken. Také mohou být použita vlákna tmele-
ná, tavená nebo jinak fixovaná jedno k druhému nebo mohou být mechanicky svinuta. Jiná porézni média, např. otevřené komůrkové pěnové plasty s povrchem upraveným jak bylo popsáno výše, mohou být použity podobně.

Zatím co porézni média mohou být vyráběna z jakéhokoliv materiálu-kompatibilního s biologickou tekutinou, praktická úvaha vede k tomu, aby byla dána přednost použití komerčně dostupných materiálů. Porezni média podle tohoto vynálezu mohou být s výhodou vytvořena např. z jakéhokoliv syntetického polymeru schopného tvořit vlákna a sloužit jako substrát pro roubování. S výhodou by měl polymer být schopen reakce alespoň s jedním etylénicky nenasyceným monomerem pod vlivem ionizační radiace aniž by matrice byla výrazně nebo nadbytečně nepříznivě ovlivněna radiací. Vyhovující polymery pro použití jako substráty jsou zejména polyolefiny, polyestery, polyamidy, polysulfony, akry-

ly, polyakrylonitrily, polyaramidy, polyarylenove oxyly a sulfidy a polymery kopolymery, tvořene halogenními olefiny a nenasycenými nitrily. Příkladem mohou být polyvinyliden fluorid, polyetylen, polypropylen, celulózy acetát a Nylon 6 a 66. Výhodné polymery jsou polyolefiny, polyestery a polyamidy. Nejvýhodnější polymer je polybutylen tetráftalát (PBT).

Povrchové vlastnosti vlákna mohou zůstat neupravené, nebo mohou být upraveny četnými způsoby např. chemickými reakcemi včetně vlhké nebo suché oxidace povlákáním povrchu tak, že se na něj nanáší polymer nebo roubovacími reakcemi, z nichž substrát nebo vlákněný povrch je aktivován před nebo během vlhčení vlákněného povrchu vystavením působení energetického zdroje jako je teplo, Van der Graffův generátor, ultrafialové světlo nebo různé jiné formy radiace nebo podrobením vláken působení plynového plazma. S výhodou se používá metoda roubovací reakce používající gama záření např. z kobaltového zdroje.

Příklad techniky radiacího roubování využívá alespoň jednoho ze skupiny monomerů, obsahující podíl etylénu nebo akrylu a druhé skupiny, která patří s výhodou do hydrofilní skupiny (např. $-COOH$, nebo $-OH$). Roubování vlákněného média může také být uskutečněno sloučeninami obsahujícími etylenové nenasycené skupiny jako akrylové části kombinované hydroxilní

skupinou, přednostně monomery, jako hydroxyetyl, metakrylát (HEMA), nebo kyselina akrylova. Sloučeniny obsahující etylenově nenasycenou skupinu mohou být kombinovány sekundárním monomerem jako je metylakrylát (MA), metylmetakrylát (MMA) nebo kyselina metakrylova (MAA). MA nebo MMA jsou s výhodou vpraveny do porézního média použitého pro úpravu nahromaděných červených krvinek a MAA je s výhodou vpraveno do porézního média použitého pro úpravu plazmy bohaté na krevní destičky. S výhodou je váhový poměr MAA ku HEMA v upravovací směsi asi mezi 0,01 ku 1 a asi 0,5 ku 1. S výhodou je monomerový váhový poměr MA nebo MMA ku HEMA v upravovací směsi mezi asi 0,01 ku 1 a asi 0,4 ku 1. Použitím HEMA přispívá velmi vysokému kritickému smáčecímu povrchovému napětí. Analogicky s podobnými funkčními vlastnostmi může být také použita úprava vlastností povrchu vláken.

Pro všechny dříve popsané variace porézního média pro použití s biologickou tekutinou jako je plazma bohatá na krevní destičky, výhodná velikost kritického smáčecího povrchového napětí vláken je nad asi 70 dyn/cm běžné kolem 70 až do 115 dyn/cm a velmi výhodne je 90 až 100 dyn/cm a ještě lepší hodnota je 93 až 97 dyn/cm. Výhodne rozmezí pro zeta potenciál (při pH plazmy 7,3) je asi od -3 do asi -30 mV a ještě lepší rozsah je od -7 do asi -20 mV a ještě lepší roz-

sah je asi od -10 do asi -14 mV.

Je-li to požadováno, může být rychlost protékání biologické tekutiny funkčním biomedikálním zařízením regulována, aby se získala celková doba průtoku od 10 do 40 minut výběrem příslušných prvků průměru, prvku tloušťky, průměrem vláken a hustotou a/nebo různými průměry potrubí až už horního nebo spodního porézního média nebo obou, horního i spodního. V těchto rozmezích toku je dosahována účinnost odstranění leukocitů v krajním případě až 99,9%. Jestliže plazma bohatá na krevní destičky je biologická zpracovávaná tekutina, tyto hodnoty účinnosti mohou způsobit, že v produktu koncentrátu krevních destiček bude méně než asi $0,1 \times 10^6$ leukocitů v jednotce koncentrátu krevních destiček v porovnání s plánovaným cílem nebo méně než asi 1×10^6 .

V příkladu provedení podle vynálezu sestava pro zadržení červených krvinek s výhodou obsahuje porézní médium s plochou povrchu vláken asi 0,04 do asi 0,3 m² a ještě lépe 0,06 do asi 0,20 m². Výhodný rozsah pro plochu průtoku porézního média je asi od 3 asi do 8 cm² a ještě lepší rozsah je od 4 do asi 6 cm². Výhodný rozsah pro objem dutin je od 71% do asi 83% a ještě výhodnější rozsah je od asi 73% do asi 80%. Kvůli velmi malému rozměru zařízení podle tohoto příkladu provedení obvykle vykazují nízké ztrátovy

objem. Např. je-li zpracovávanou biologickou tekutinou plazma bohatá na krevní destičky zařízení podle tohoto příkladu provedení zadrží uvnitř jen asi 0,5 až 1 cm³ plazmy bohaté na krevní destičky, což představuje méně než 0,5% ztracených krevních destiček.

Sestavy pro zadržení červených krvinek vyrobené podle tohoto příkladu provedení, které jsou např. umístěny mezi sběrný krevní vak a vak plazmy bohaté na krevní destičky budou odstraňovat asi 85% až 99% nebo více příslušných leukocitů, což není dostačující k dosažení zbytkového počtu leukocitů méně než 10⁶ leukocitů v jednotce koncentrátu krevních destiček. Základní funkce této sestavy je působit jako automatický ventil v průběhu procesu oddělování automatickým zastavením protékání biologické tekutiny jako např. horní vrstvy (např. plazmy bohatá na krevní destičky) v okamžiku, kdy červené krvinky se dotknou funkčního biomedikálního zařízení obsahujícího poretzní médium. Mechanismus tohoto jakoby ventilu nebývá dobře pochopen, ale může být zobrazen jako nahloučení červených krvinek, jakmile dosáhnou poretzního povrchu, vytvoření bariéry, která zabrání nebo zastaví další tok horní vrstvy poretzním médiem.

Nahromadění červených krvinek na styku s poretzním povrchem se ukazuje být ve vztahu ke kritickému smáčecímu povrchovému napětí a/nebo k dalším méně známým

vlastnostem povrchu vláken, které jsou generovány zde popsaným postupem pro úpravu vláken. Tato teorie pro navrhovaný mechanismus je podporována existencí filtrů schopných vysoké účinnosti při odstraňování leukocitů z roztoku lidských červených krvinek a které mají rozměry pórů o velikosti 0,5 μm , kterými červené krvinky volně procházejí a zcela bez ucpávání, při působení tlaku o stejné velikosti jak bylo použito v popisu vynálezu.

Na druhé straně porézní médium podle vynálezu, které má běžně průměr pórů větší než asi 0,5 μm okamžitě zastaví tok červených krvinek, je-li porézní médium v kontaktu s těmito červenými krvinkami. To ukazuje na to, že ventilu podobné působení není ve vztahu nebo způsobeno velikostí pórů nebo mechanismem filtrace. Mechanismus tohoto působení podobného ventilu není dobře chápáno, ale může zobrazovat vztah zeta potenciálu a nahloučení červených krvinek jakmile dosáhnou povrchu porézního média, vytvoření bariéry, která zabrání nebo blokuje další tok biologické tekutiny obsahující červené krvinky porézním médiem.

V jiném příkladu provedení zařízení podle vynálezu plazma bohatá na krevní destičky, odvozená z jedné jednotky o asi 450 cm^3 lidské krve prochází v průběhu intervalu toku o délce asi 10 až 40 minut funkcím biomedikálním zařízením s porézním médiem s výhodou

obsahujícím roubovaná vlákna s plochou povrchu v rozmezi od 0,08 do asi 1,0 m². lépe od 0,1 do asi 0,7 m² s objemem dutin v rozmezi od asi 50% do asi 89% a ještě lépe od asi 60% do asi 85%. Porézni médium je s výhodou ve tvaru přímého válce s poměrem průměru ke tloušťce v rozsahu od asi 7 : 1 do asi 40 : 1. Rozsah průměru vláken je s výhodou asi od 1,0 do asi 4 μm a ještě lépe vyhovující je rozsah od 2 do asi 3 μm. Ve vztahu k předchozímu provedení podle vynálezu toto provedení má větší povrchovou plochu vláken, větší průtočnou plochu porézního média, menší hustotu porézního média a zvětšený objem dutin.

Všechny tyto parametry se mohou měnit. Např. průměr porézního média může být menší a tloušťka větší zatímco obsahuje totéž celkové množství vláken, nebo vlákna mohou být většího průměru při zvýšeném celkovém množství vláken nebo vlákna mohou být slisována jako protikus pro vložení do válcového kotouče. Všechny tyto obměny samozřejmě spadají do rozsahu vynálezu.

Jiná obměna tohoto vynálezu může obsahovat funkční biomedikální zařízení obsahující porézni médium ve kterém první část je o vyšší hustotě než druhá část, např. funkční biomedikální zařízení obsahující porézni médium může obsahovat první vrstvu o vyšší hustotě pro zabránění průchodu červených krvinek a druhou o nižší hustotě pro odstranění leukocitů.

V jednom provedení podle vynálezu porezni povrch je povrchově upraven stejným způsobem jako předchozí příklady provedení, ale prvek plochy povrchu vlákna je zvětšen, zatímco hustota je zároveň nějakým způsobem snížena. Tímto způsobem je automatické zabránění průtoku červených krvinek při dotyku s ním kombinováno s vysokou účinností odstranění leukocitů.

Výhodný rozsah plochy vláknenného povrchu pro toto provedení podle vynálezu je od asi 0,3 do asi 2,0 m² a ještě výhodnější rozsah je od 0,35 do asi 0,6 m². Horní hranice velikosti plochy vláknenného povrchu se řídí požadavkem provést filtraci v poměrně krátkém časovém úseku a může být zvýšena jen pokud je přípustná delší doba filtrace. Výhodný objem dutin sestavy pro zabránění průchodu červených krvinek je v rozsahu asi od 71% do asi 83% a ještě výhodnější je od asi 75% do asi 80%. Výhodná plocha průtoku je asi od 2,5 do asi 10 cm² a ještě výhodnější plocha je od asi 3 do asi 6 cm². Účinnost odstranění leukocitů je pak na výstupu asi 99,9%, což odpovídá průměrnému obsahu zbytkových leukocitů na jednotku méně než asi 0,05 x 10⁶.

Pro všechny dříve popsané obměny porezniho média pro použití s biologickou tekutinou (např. plazmou bohatou na krevní destičky) je výhodný rozsah kritického smáčecího povrchového napětí vláken nad asi 70 dyn/cm, běžně asi 70 až 115 dyn/cm, lepší rozsah je

90 až 100 dyn/cm a ještě výhodnější rozsah je 93 až 97 dyn/cm. Výhodný rozsah pro potencial zeta (při pH plazmy (7,3)) je asi -3 do asi -30 mV, lepší rozsah je asi -7 do asi -20 mV a ještě lepší rozsah je asi -10 do asi -14 mV.

Ve výhodném provedení podle vynálezu porézni médium pro použití s biologickou tekutinou jako je vrchní vrstva (např. plazma bohatá na krevní destičky) běžně obsahuje typ zařízení popsaného v US pat. 4 880 548 zde již zmíněný.

Ve výhodném provedení podle vynálezu porézni médium pro použití s biologickou tekutinou jako je usazená vrstva (např. nahromaděné červené krvinky) běžně obsahuje typ zařízení, popsaného v US pat. 4 925 572 a US pat. 4 923 620 oba zde již zmíněné.

Jak již bylo popsáno, při zpracování usazené vrstvy jako jsou nahromaděné červené krvinky, může tato vrstva procházet sestavou filtru pro odstranění leukocytů, aby se dosáhlo snížení obsahu leukocytů v usazené vrstvě. Podle vynálezu, porézni médium pro odstranění leukocytů z té části biologické tekutiny, která obsahuje nahromaděné červené krvinky, obsahuje prvek odstraňující leukocity. Výhodný prvek pro tento účel je vyroben radiačním roubováním tavených foukaných vláken, které mají průměrný průměr od asi 1 do asi 4 μm . s výhodou od 2 do 3 μm . Polybutylen tetraitalá-

toová (PBT) tkanina, která je velmi výhodným materiálem, může být slisována za tepla na objem dutin asi od 65% do asi 90% a přednostně asi od 73% do asi 88,5%.

V nahromaděných červených krvinkách stejně jako v plné krvi jsou červené krvinky rozptýleny v krevní plazmě, která má povrchové napětí asi 73 dyn/cm. Pro odstranění obsahu leukocitů z nahromaděných červených krvinek je potřeba kritického smáčecího povrchového napětí většího než asi 53 dyn/cm. Kritické smáčecí povrchové napětí může běžně být nad asi 53 dyn/cm do asi 115 dyn/cm, ale vynález by neměla tahle čísla omezovat. Výhodnější kritické smáčecí povrchové napětí je nad asi 60 dyn/cm a ještě výhodnější kritické smáčecí povrchové napětí je asi od 62 dyn/cm do méně než asi 90 dyn/cm.

Porézní médium pro odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvinek je především určeno pro použití s nahromaděnými červenými krvinkami získanými z dárcovské krve během asi 8 hodin od chvíle, kdy byla krev odebrána. Může být také použito do filtru nahromaděných červených krvinek, které byly skladovány při 4°C po dobu až několika týdnů, ale, poněvadž nebezpečí nahloučení v průběhu filtrace roste s délkou skladování, může být toto nebezpečí sníženo, např. předfiltrovaním.

Tato funkční biomedikální zařízení pro odstranění

leukocitů z biologické tekutiny mohou být určena pro široký rozsah účinnosti při odstraňování leukocitů. Např. předpokládejme, že funkční biomedikální zařízení je určeno pro odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvinek. Jestliže porézní médium je složeno z vláken o průměru 2,6 μm a hmotnosti asi

$$\rho \left(27,98 - \frac{29,26 V}{100} \right) \text{ gramů} \quad (3)$$

kde ρ = hustota vláken, gram/cm^3

a V = objem dutin %,

pak při použití média pro odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvinek je log účinnosti definovaný jako poměr přitékající koncentrace leukocitů k vytékající koncentraci leukocitů, dán rovnicí

$$\log \text{ účinnosti} = 25,5 \left(1 - \frac{V}{100} \right) \quad (4)$$

Ve většině použití je požadováno udržovat čas průtoku jednotky nahromaděných červených krvinek funkčním biomedikálním zařízením při přetlaku asi od 30 do 300 mm Hg kratší, než asi 30 až 40 minut. Aby byl tento rozsah doby toku docílen, mělo by zařízení být konstruováno na plochu průtoku asi od 30 do 60 cm^2 .

Např. porézní médium o průměru 8,63 cm (plocha 58,5 cm^2) vyrobené z 7,7 g vláken o průměru 2,6 μm .

o hustotě vláken $1,38 \text{ g/cm}^3$ s objemem dutin 76,5%, po dosazení hodnot do rovnice (3) získáme účinnost odstranění leukocitů v souladu s rovnicí (4), která bude rovna log 6. Takže, jestliže vtekající koncentrace byla 10^9 leukocitů/jednotku nahromaděných červených krvinek, pak vytekající koncentrace bude

$$\frac{10^9}{10^6} = 10^3$$

Podobně s objemem $V = 88,2\%$, použitím vláken o průměru $2,6 \text{ } \mu\text{m}$ hustoty vláken $1,38 \text{ g/cm}^3$, hmotnost porézního média bude podle rovnice (3):

$$1,38 \left[27,98 - \left(29,26 \times \frac{88,2}{100} \right) \right] = 3,0 \text{ gramů,}$$

a log účinnosti bude podle rovnice (4):

$$\log \text{ účinnosti} = 25,5 \left(1 - \frac{88,2}{100} \right) = 3,0$$

Takže, jestliže vtekající koncentrace leukocitů byla 10^9 v jednotce nahromaděných červených krvinek, vytekající koncentrace bude

$$\frac{10^9}{10^3} = 10^6 \text{ v jednotce.}$$

Rovnice (3) a (4) je možné použít pro rozsah objemu dutin od asi 73% do 88,5%. což obsahuje rozsah účinnosti asi od log 3 do log 7.

Rovnice (3) a (4) jsou velmi užitečným vodítkem pro konstruování a stavbu optimálních nebo téměř optimálních sestav filtrů pro odstranění leukocitů bez experimentování. Odborníci mohou z toho vyvodit další obměny porézního média k výrobě užitečných produktů. Dále jsou uvedeny příklady obměn a jejich účinek.

Požadované zařízení vlastnosti	změny podle rovníc (3) a (4)
Zvýšená účinnost odstranění leukocitů	- snížení průměru vláken ⁽¹⁾ - zvýšení hmotnosti vláken - snížení objemu dutin
snížení pravděpodobnosti ucpání	- zvětšení prvku filtrační plochy - provedení předfiltrace - zvětšení objemu dutin
Snížení vnitřního zadržovacího objemu	- snížení objemu dutin ⁽²⁾ - vyloučení předfiltrace ⁽²⁾ - použití jemnějších vláken ⁽¹⁾

- Zvýšení rychlosti toku
nahromaděných červených
krvinek
- zpracování krve tak, že nahromaděné červené krvinky mají nižší hematokrit, tedy nižší viskozitu
 - použití vyšší hlavy pro filtraci
 - zvětšení filtrační plochy za současného snížení tloušťky
 - zvýšení objemu dutin filtračního prvku
- snášení větších rozdílů tlaku
- snížení objemu dutin prvku
 - použití hrubších vláken (za cenu snížené účinnosti)
 - použití vláken o vyšším modulu

(1) Použití příliš malých průměrů vláken může způsobit zhroucení porézního média při normálním pracovním rozdílu tlaků

(2) Může způsobit nadbytečné dlouhou filtrační dobu nebo celkově ucpaní před ukončením transfuze.

Pouzdra mohou být vyrobena z jakéhokoliv vhodného nepropustného materiálu včetně nepropustného termoplastického materiálu. Např. pouzdra mohou být vyráběna vstřikovacím litím průhledného nebo průsvitného polymeru jako je akrylová, polystyrénová nebo polykarbonátová pryskyřice. Nejen že jsou taková pouzdra snadno a ekonomicky vyrobena, ale rovněž dovolují pozorovat průchod kapaliny pouzdrem.

Pouzdro, do něhož je porézní médium vloženo nebo v němž je nehybně upevněno, je konstruováno tak, aby dosáhlo uspokojivých užitných vlastností, rychlého uvedení do provozu a mělo účinné větrací otvory.

Zatím co pouzdro může být vyráběno v různém provedení, pouzdro porézního média podle vynálezu představuje s výhodou pouzdro takové, jaké popisují US patenty 4 880 548, 4 923 620 a 4 925 572 které jsou obecně podobné co do tvaru s pouzdrem 114 na obr. 4.

Vynález zahrnuje oddělování jedné nebo více komponent z biologické tekutiny. Podle vynálezu biologická tekutina zejména krev je vystavena účinkům oddělovacího média vhodného pro průchod alespoň jedné komponenty biologické tekutiny, zejména plazmy, ale ne ji-

nych komponent biologické tekutiny zejména destiček a/nebo červených krvinek. Ucpání oddělovacího media těmito komponentami je minimalizováno nebo je mu zabráněno.

Jak je nakresleno na obr. 5, výhodné oddělovací zařízení podle vynálezu obsahuje pouzdro 210, které má první část 210a a druhou část 210b spojeny jakýmkoliv běžně známým způsobem. Např. první a druhá část 210a a 210b pouzdra mohou být spojeny slepením, pomocí rozpouštědla, nebo jedním či více spojovacími prostředky. Pouzdro 210 má také vstup 211 a první a druhý výstup 212 a 213. Takže první cesta 214 toku tekutiny je stanovena mezi vstupem 211 a prvním výstupem 212 a druhá cesta 215 toku tekutiny je stanovena mezi vstupem 211 a druhým výstupem 213. Oddělovací médium, které má první povrch 216a a druhý povrch 216b, je uloženo uvnitř pouzdra 210 mezi první částí 210a pouzdra a jeho druhou částí 210b. Oddělovací médium 216 je uloženo rovnoběžně s první cestou 214 toku tekutiny a napříč druhé cestě 215 toku tekutiny.

Provedení zařízení vynálezu může být uskutečněno různými způsoby, aby byl zajištěn co největší dotyk biologické tekutiny s prvním povrchem 216a oddělovacího media 216 a aby se zabránilo ucpání prvního povrchu 216a oddělovacího media. Např. oddělovací zařízení může obsahovat první mělkou komoru proti prvnímu povrchu

216a oddělovacího média 216. První komora může obsahovat sestavu žebířků, které rozptylí protékající biologickou tekutinu po celém prvním povrchu 216a oddělovacího média 216. Nebo může první komora obsahovat jeden nebo více kanálků, drážek, vedení, průchodů nebo podobně, které mohou být hadovitě vinuty, rovnoběžné položeny, mít zátočiny a spoustu různých tvarů.

Kanálky protékající tekutiny mohou mít jakýkoliv vyhovující tvar. Např. kanálky mohou mít obdélníkový nebo polokruhový průřez a konstantní hloubku. Je výhodné, mají-li kanálky pravouhly průřez a mění se co do hloubky, např. mezi vstupem 211 a výstupem 212.

Na příkladu provedení nakresleném na obr. 6, 7, a 8 vstup 211 pouzdra 210 je spojen s kanálky 220, 221 a 222 hadovitého tvaru, které jsou umístěny proti prvnímu povrchu 216a oddělovacího média 216. Tyto kanálky 220 až 222 rozdělují vtékající biologickou tekutinu do oddělených cest toku napříč prvním povrchem 216a oddělovacího média 216. Hadovité kanálky vytvořené podél prvního povrchu 216a mohou být znovu přepojeny u prvního výstupu 212 pouzdra 210.

Konkrétní zařízení podle vynálezu může být provedeno různými způsoby tak, aby byl minimalizován zpětný tlak přes oddělovací médium 216 a aby byla zajištěna dostatečně vysoká rychlost průtoku do druhého výstupu 212, aby se zabránilo ucpání povrchu 216a a současně

minimalizoval objem dutin. Oddělovací zařízení obsahu-
je druhou mělkou komoru naproti druhému povrchu 216b
oddělovacího média 216. Stejně jako první komora
i druhá komora může obsahovat sestavu žeber nebo může
obsahovat jeden nebo více kanálků, drážek, vedení,
průchodů a podobně, které mohou být hadovité, rovno-
běžné, zahnuté nebo mít řadu jiných tvarů.

Kanálky pro protékání tekutiny mohou být jakéko-
liv vhodné konstrukce a tvaru. Např. mohou mít obdé-
lníkový polokruhový nebo trojúhelníkový průřez a kons-
tantní nebo proměnnou hloubku. Na příkladu provedení
nakresleném na obr. 9 až 11 je proti druhému povrchu
216b oddělovacího média 216 ustaveno několik hadovitě
se vinoucích kanálků 231, 232, 233, 234 a 235. Tyto
hadovitě se vinoucí kanálky 231 až 235 se vinou podél
celého druhého povrchu 216b a mohou být u druhého vys-
tupu 213 přepojeny. Pro vymezení určení kanálků 220 až
222, 231 až 235 první a druhé komory mohou být použita
žebra, stěny, nebo výstupky 241, 242 a/nebo mohou při-
držovat nebo usazovat oddělovací médium 216 v pouzdře
210. V příkladu provedení podle vynálezu je ve druhé
komoře více stěn 242 než v první komoře pro zabránění
deformaci oddělovacího média 216, kterou by mohl způ-
sobit rozdíl tlaků v oddělovacím médiu.

V praxi se biologická tekutina např. píná krev
nebo plazma bohatá na krevní destičky vpravuje pod vy-

hovujícím tlakem do vstupu 211 pouzdra 210 z jakéhokoliv zdroje biologické tekutiny např. biologická tekutina může být vstříkována z injekční stříkačky do vstupu 211 nebo může být vpravena do vstupu 211 z pružného vaku použitím tlakového spádu, tlakovou manžetou nebo čerpadlem. Ze vstupu 211 biologická kapalina vstupuje do kanálek 220 až 222 první komory a prochází prvním povrchem 216a oddělovacího média 216 směrem k prvnímu výstupu 212 pomocí první cesty 214 pro protékání tekutiny. Alespoň jedna komponenta biologické tekutiny např. plazma prochází oddělovacím médiem 216, vstupuje do kanálek 231 až 235 druhé komory a je směřována k druhému výstupu 213 pomocí druhé cesty 215 toku tekutiny. Jak biologická tekutina pokračuje první cestou 214 toku a přes první povrch 216a oddělovacího média 216, víc a více plazmy prochází oddělovacím médiem 216. Tekutina zbavená plazmy potom vychází z pouzdra 210 prvním výstupem 212 a je uskladněna v kontejneru 217, zatím co výstup plazmy z pouzdra 210 druhým výstupem 213 je uskladněn v jiném kontejneru 218.

Ve spojitosti s tímto vynálezem může být použita jakákoliv biologická tekutina obsahující plazmu. Tento vynález je však zejména velmi vhodný pro použití krve a krevních produktů zejména plně krve a plazmy bohaté na krevní destičky. Jestliže se plazma bohatá na krev-

ní destičky podrobi zpracování podle vynálezu, koncentrat krevních destiček a plazma bez krevních destiček může být získána bez odstředování plazmy bohaté na krevní destičky a bez výše popsanych nevyhod. Podobně může být získána z plně krve plazma bez obsahu krevních destiček. Biologická tekutina může být dodávána v jakémkoliv množství, vyhovujícím kapacitě celého zařízení a pomocí jakýchkoliv vhodných prostředků např. dávkováním např. tak, že je krevní vak připojen na čerpadlo nebo injekční stříkačku nebo spojitým postupem, např. odsáváním. Příklad přístroje biologické tekutiny včetně injekční stříkačky je na obr. 5 nebo další příklad zdroje uvádí zařízení pro shromažďování a zpracování biologické tekutiny podle US vynálezu č.07/609 654 z 6. 11. 1990 o kterém se zde zmiňujeme. Zdroj biologické tekutiny může také obsahovat odsávací zařízení a/nebo může obsahovat zařízení, ve kterém biologická tekutina recirkuluje.

Pouzdro a oddělovací médium podle vynálezu může samozřejmě být z jakéhokoliv vhodného materiálu a v jakémkoliv vhodném tvaru. Zatím co výhodně zařízení má jeden vstup a dva výstupy, může být použita i jiná konstrukce, aniž by byla dotčena správná funkce zařízení, např. větší množství vstupů pro biologickou tekutinu může být použito, pokud biologická tekutina protéká tangenciálně povrchem oddělovacího média.

Plazma může být s výhodou skladována v oblasti odděleně od oddělovacího média aby se vyloučil eventuelní zpětný tok plazmy zpět oddělovacím médiem do tekutiny plazmy již zbavené.

Oddělovací médium a pouzdro mohou být z jakéhokoliv vhodného materiálu a v jakémkoliv vhodném tvaru a oddělovací médium může být uspořádáno jakýmkoliv vhodným způsobem, pokud tok biologické tekutiny, který prochází tečně nebo rovnoběžně je udržován v dostatečném objemu, aby se vyloučilo nebo minimalizovalo přilnutí krevních destiček k oddělovací membráně. Odborníci vědí, že adheze krevních destiček může být řízena nebo ovlivňována řadou faktorů, rychlosti toku média, tvarem kanálku, hloubkou kanálku, měnící se hloubkou kanálku, povrchovými vlastnostmi oddělovacího média, hladkostí povrchu média a/nebo úhlem, pod kterým tok tekutiny protíná povrch oddělovacího média a jiné faktory. Např. rychlost prvního průtoku tekutiny je zejména vhodná pro odstranění krevních destiček z povrchu oddělovacího média. Ukázalo se, že vhodná rychlost na výstupu je 30 cm/vteřinu.

Rychlost toku tekutiny může být také ovlivněna obsahem biologické tekutiny, různou hloubkou kanálku a šířkou kanálku, na příklad hloubka kanálku se může měnit od asi 0.25 palce do asi 0.001 palce, jak je vidět z obr. 7. Odborníci vědí, že požadovaná rychlost

může být docílena změnami těchto prvků. Také krevní destičky nemohou přilnout tak rychle k oddělovacímu mediu má-li toto médium hladký povrch ve srovnání s membránou, která má hrubší povrch.

Podle vynálezu oddělovací médium sestává z porézního média vhodného pro průchod plazmy. Oddělovací médium, jak je zde použito může obsahovat polymerová vlákna (včetně dutých vláken), polymerové vláknenné matrice, polymerové membrány a pevná porézní média. Oddělovací médium podle vynálezu odstraňuje plazmu z roztoku biologické tekutiny obsahující krevní destičky, zejména z plné krve nebo z plazmy bohaté na krevní destičky, aniž by odstraňovalo bílkovinné částice krve a aniž by umožnilo podstatnému množství krevních destiček projít tímto médiem.

Oddělovací médium podle vynálezu má s výhodou průměrnou velikost pórů podstatně menší, než je průměrná velikost krevních destiček a krevní destičky tedy nepřilnou k povrchu oddělovacího média a neucpou jeho pory. Oddělovací médium by také mělo mít nízkou afinitu pro bílkovinné komponenty v biologické tekutině jako je plazma bohatá na krevní destičky. To zvyšuje pravděpodobnost, že roztok chudý na krevní destičky, na příklad plazma, zbavená krevních destiček bude vykazovat normální koncentrace bílkovinných srážecích faktorů, růstových faktorů a jiných potřebných kompo-

nent.

Pro oddělení asi jedné jednotky plně krve může běžné oddělovací zařízení podle vynálezu obsahovat účinnou velikost pórů menší, než je průměrná velikost krevních destiček běžně menší, než asi 4 μm , s výhodou menší, než asi 2 μm . Prostupnost a velikost oddělovacího zařízení je zejména vhodná k výrobě od asi 160 cm^3 do asi 240 cm^3 plazmy, při rozumném tlaku (například menším než asi 20 psi) v rozumném rozpětí času (například menším než asi jedna hod.). Podle vynálezu všechny tyto parametry mohou být změněny, aby bylo dosaženo žádaného výsledku. To jest změněny tak, aby se minimalizovala ztráta krevních destiček a maximalizovala výroba plazmy, zbavené krevních destiček.

Podle vynálezu oddělovací médium, vytvořené z vláken může být spojitě, staplové nebo tavené foukané. Vlákna mohou být vytvořena z jakéhokoliv materiálu, kompatibilního s biologickou tekutinou, obsahující krevní destičky, například plnou krevi nebo plazmou bohatou na krevní destičky a mohou být upravována různými způsoby, aby se médium stalo účinnějším. Vlákna mohou být také pojena, natavována nebo jinak fixována jedno na druhé nebo mohou být jednoduše mechanicky spletena. Oddělovací médium ve tvaru membrány je tvořeno jednou nebo více porézními polymerními plochami

jako je tkaná nebo netkaná vlákenna textilie s nebo bez pružného porezního podkladu nebo může obsahovat membranu vytvořenou z polymerního roztoku v rozpouštědle pomocí srážení polymeru, když polymerní roztok je kontaktován polymerem, v tomto roztoku nerozpustným. Porezní polymerová deska bude obsahovat stejnou spojitou strukturu matrice, obsahující nescetné množství malých podélně navzájem propojených porů.

Oddělovací médium podle vynálezu může být vytvořeno například z jakéhokoliv syntetického polymeru, vhodného pro tvoření vláken nebo membrán. Pro zařízení nebo postup podle vynálezu není nutné, ale je vhodné, aby polymer byl schopen sloužit jako podklad pro roubování s etylenově nenasycenými monomerními materiály. Přednostně by měl polymer být schopen reakce s alespoň jedním etylenově nenasyceným monomerním za vlivu ionizačního záření nebo jiných aktivačních prostředků, aniž by matrice byla škodlivě ovlivněna. Vyhovující polymery pro použití jako podklad jsou polyolefiny, polyestery, polyamidy, polysulfony, polyakrylenoxydy a sulfidy a polymery a kopolymery, vyrobené z halogenátových olefinů a nenasycených nitrilů. Vhodné polymery jsou polyolefiny, polyestery a polyamidy například polybutylen, tereftalát, (PBT) a nylon. V provedení podle vynálezu může být polymerová membrána vytvořena z fluorinátového polymeru, jako je

polyvinyliden difluorid (PVDF). Nejvhodnější oddělovací media jsou mikroporezní polyamidové membrány nebo polykarbonátové membrány.

Povrchové vlastnosti vláken nebo membrán mohou být upravovány četnými způsoby, například chemickými reakcemi, včetně vlhké nebo suché oxidace, povlákáním povrchu polymerem, roubovacími reakcemi, které jsou aktivovány tak, že jsou vystaveny působení energetického zdroje jako je teplo, Van der Graffův generátor, ultrafialové záření a různé jiné druhy záření a úpravou vláken nebo membrán plynou plazmou. Výhodný způsob je roubovací reakce, používající gama záření, například z kobaltového zdroje.

Radiační roubování, je-li prováděno za vhodných podmínek, má výhodu značné pružnosti ve výběru reagujících látek (reaktantů), povrchů a postupů při aktivování požadované reakce. Radiační roubování gama je obzvláště vhodné, poněvadž produkty jsou velmi stabilní a mají neznatelně nízké hladiny vodních par. Dále schopnost připravit syntetické organické vláknenné médium, mající kritické smáčecí povrchové napětí vžadovaném rozsahu se lépe uskuteční použitím techniky radiačního roubování gama.

Příklad techniky radiačního roubování využívá alespoň jednoho z množství monomerů obsahujících etylenové nebo akrylové minority a druhé skupiny.

kteřá může byt oddělena z hydrofilních skupin (například $-\text{COOH}$ nebo $-\text{OH}$) nebo z hydrofobních skupin (například metylová skupina nebo nenasycené řetězce jako je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Roubování povrchu vláken nebo membrán může byt také prováděno pomocí sloučenin, obsahujících etylenové nenasycené skupiny jako mála množství akrylu kombinovaná s hydroxylní skupinou jako je hydroxyetylmetakrylát (HEMA). Použití HEMA jako monomeru přispívá k velmi vysokému kritickému smáčecímu povrchovému napětí. Podobně, s podobnými vlastnostmi může byt také použito pro úpravu vlastností povrchu vláken.

Bylo vysledováno, že povrch porézního média upravený použitím nějakých roubojících monomerů nebo kombinací monomerů se chová různě vzhledem k rozdílu mezi povrchovým napětím kapaliny, která je absorbována a povrchovým napětím kapaliny, která není absorbována, je-li určeno kritické smáčecí povrchové napětí. Tento rozdíl napětí se může velice měnit, od méně než 3 do až 20 nebo více dyn/cm. S výhodou má médium rozdíl napětí mezi absorbovanou a neabsorbovanou hodnotou kolem asi 5 nebo méně dyn/cm. Tento výběr představuje větší přesnost, s jakou může byt řízeno kritické smáčecí povrchové napětí, je-li vybráno užší rozpětí, ačkoliv media s širším rozpětím mohou byt také použita. Použití užšího rozpětí je dávana přednost, z důvodů lepšího

řízení kvality produktu.

Radiační roubování může zvyšovat tmelení vlákna k vláknu ve vlákenném médiu. Následně vlákenné médium, které vykazuje malé, nebo žádné tmelení vlákna k vláknu v neupraveném stavu může vykazovat vyznačně tmelení mezi vlákny poté, co vlákna byla radiačně roubována pro zvýšení kritického smáčecího povrchového napětí média.

Podle vynálezu může být oddělovací médium povrchově upraveno, zejména radiačním roubováním, aby bylo dosaženo požadovaných vlastností, přičemž krevní destičky jsou koncentrovány s minimálním zanesením média a přičemž výsledný roztok plazmy obsahuje v podstatě všechny své přirozené složky. Příklady membrán s vysokou afinitou vůči bílkovinným složkám jsou uvedeny v US PAT č. 4 886 836, 4 906 374, 4 964 989, 4 968 533, všechny jsou zde uvedené. Vyhovující membrány podle vynálezu mohou být mikroporezní membrány a mohou být vyrobeny metodou srážení v roztoku.

Jak bylo vyše popsáno, ustanovení tangenciálního toku biologické tekutiny, která je zpracovávána rovnoběžně nebo tečně s povrchem oddělovacího média, minimalizuje zachycování krevních destiček při dotyku nebo při průchodu oddělovacím médiem. Podle vynálezu tangenciální tok může být vyvozen jakýmkoliv mechanickým uspořádáním cesty toku, které způsobí vysokou místní

rychlost tekutiny v místě povrchu membrány. Tlak, který zene biologickou tekutinu oddělovacím médiem může být vyvozen jakýmikoliv vhodnými prostředky, například gravitačním tlakem nebo čerpadlem.

Tangenciální tok biologické tekutiny může být směřován tangenciálně nebo rovnoběžně s povrchem oddělovacího média jakýmkoliv vhodným způsobem, s výhodou využitím podstatné části povrchu oddělovacího média za současného udržení dostatečného toku, aby se zajistilo, že krevní destičky neucpou nebo nebudou blokovat porézní oddělovací médium. Tangenciální tok biologické tekutiny je přednostně směřován napříč povrchem oddělovacího média za použití alespoň jednoho hadovitého kanálku toku tekutiny, který je určen pro maximální využití oddělovacího média a zajištění dostatečně velkého povrchu kontaktu mezi biologickou tekutinou a oddělovacím médiem a udržování dostatečného toku biologické tekutiny, aby bylo minimalizováno nebo odstraněno lnutí krevních destiček na oddělovací médium. Nejvhodnější je použít několik (například tři nebo více) kanálků toku tekutiny tak, aby oddělovací médium bylo udržováno na svém místě a aby se zabránilo průhybu membrány vlivem působení vyvozeného tlaku. Kanálky toku tekutiny mohou být jakékoliv vyhovující konstrukce nebo tvaru a mají s výhodou proměnnou hloubku tak, že hloubka udržuje optimální tlak a tok tekutiny povrchem

oddělovacího média. Kanalky toku tekutiny mohou být také využity na straně oddělovacího média opačně tangenciálnímu toku biologické tekutiny za účelem řízení rychlosti toku a poklesu tlaku tekutiny chudé na krevní destičky.

Zařízení podle vynálezu může být použito v souvislosti s jinými funkčními biomedikálními zařízeními včetně filtračního a/nebo oddělovacího zařízení, např. zařízení pro odstraňování leukocitů z roztoku obsahujícího krevní destičky nebo z koncentrátu. Příklady takových zařízení jsou uvedeny v US patentech č. 4 880 548 a 4 925 572, které jsou zde uvedeny. Funkční biomedikální zařízení, jak je zde použito, se vztahuje k řadě zařízení, sestav nebo systémů, použitých pro sběr a/nebo zpracování biologických tekutin jako je plná krev nebo krevní komponenty. Příklady funkčních biomedikálních zařízení včetně biomedikálních kontejnerů tekutin jako jsou sběrné, převodní a skladovací vaky, spoje a vedení mezi nimi uložené, svorky, uzávěry a podobné, vzduchová vstupní nebo výstupní zařízení; odplynování, čerpadla a zařízení pro zadržování červených krvinek nebo sestavy. Funkční biomedikální zařízení mohou rovněž obsahovat zařízení pro odstranění nečistot, např. komora s vysokou intenzitou světelného záření nebo zařízení pro vzorkování biologické tekutiny.

Zařízení podle vynálezu může být jednoduše částí odsávacího zařízení. Biologická tekutina, která má být zpracována, roztok bohatý na krevní destičky a/nebo roztok chudý na krevní destičky může být zaváděn buď dawkovacím nebo spojitým způsobem. Velikosti, povaha a provedení zařízení podle vynálezu může být upravováno změnou kapacity tak, aby zařízení vyhovovalo podmínkám, do kterých je určeno.

Výstup plynu může být proveden jakýmikoliv prostředky a zařízeními, které jsou vhodné pro oddělení plynu jako je vzduch, kyslík nebo pod., který může být přítomen v zařízení při zpracování biologické tekutiny. Vstup plynu může být proveden celou řadou prostředků a zařízení, které jsou schopné umožnit přístup plynu jako je vzduch, kyslík a pod. do zařízení zpracovávajícího biologickou tekutinu.

Vstup plynu a výstup plynu mohou být voleny tak, že sterilita celého zařízení není narušena. Vstup plynu a výstup plynu mohou být zvláště vhodné pro použití v uzavřeném systému nebo mohou být použity později, např. během asi 24 hodin, kdy je systém otevřen. Vyhovující vstup a výstup plynu včetně hydrofobního porézního média s dostatečně malou velikostí porů, aby zabránila vstupu bakterií do systému. Protože hydrofobní porézní medium je nesmacivé nebo špatně smacitelné biologickou tekutinou, která je v zařízení zpracovávána,

bude jím moci procházet plyn, který je v dotyku s hydrofóbním médiem a biologická tekutina nebude tímto hydrofóbním pórezním médiem absorbována. Typická velikost porů hydrofóbního pórezního média bude menší, než asi 0,2 μm , aby představovala dostatečnou bakteriální bariéru.

Výrazem "počáteční naplnění", který je zde použit, se rozumí smočení nebo nastříknutí vnitřních povrchů zařízení nebo sestavy před jejich skutečným použitím, čímž se umožní jednotlivým dávkám aby byly vstříknuty do zařízení. Ventil nebo svorka se otevře, aby umožnila průtok tekutiny zařízením. Pak, jak tekutina prochází zařízením, je plyn, který proudí spolu s tekutinou, vypuzován výstupem plynu, pokud kapalina nedosáhne rozvětvojícího prvku. V této chvíli je svorka uzavřena. Je-li svorka v uzavřené poloze může být otevřena spojka za výstupem plynu nebo být připravena pro použití, aniž by tekutina v zařízení prokapávala touto spojkou.

Podle vynálezu, může být zpracující zařízení vybaveno vstupem plynu pro umožnění vstupu vzduchu nebo plynu do zařízení poté, co je většina tekutiny zpracována a/nebo může být vybaveno výstupem plynu pro umožnění oddělení plynů v různých částech zařízení od tekutiny, která má být zpracována. Vstup plynu a výstup plynu mohou být použity dohromady ve spojení

s alespoň jedním funkčním biomedikálním zařízením nebo kontejnerem v zařízení nebo mohou být použity odděleně.

V tomto případě může být vstupem a výstupem plynu vybavena jakákoliv součást zařízení. Např. vstup plynu nebo výstup plynu může být instalován alespoň v jednom potrubí, které spojuje různé kontejnery, ve stěně kontejnerů, které přijímají zpracovanou biologickou tekutinu nebo ve vstupním otvoru na nebo v jednom z těchto kontejnerů. Vstup nebo výstup plynu může být rovněž instalován na nebo v kombinaci prvků dříve popsaných. Funkční biomedikální zařízení může obsahovat jeden nebo více vstupů a výstupů plynu, jak bylo popsáno výše. Běžné je výhodné zařazovat vstup a výstup plynu do spojovacího vedení, které spojuje kontejnery nebo do funkčního biomedikálního zařízení. Do rozsahu vynálezu rovněž spadá použití většího množství než jednoho vstupu plynu nebo výstupu plynu v jakémkoliv spoji, v jakémkoliv kontejneru, obsahujícím biologickou tekutinu nebo ve funkčním biomedikálním zařízení.

Odborníkům bude zřejmé, že umístění vstupu plynu nebo výstupu plynu může být různě zlepšováno tak, aby se docílilo žádaného výsledku. Např. může být žádoucí umístění vstupu plynu před funkční biomedikální zařízení a dovnitř nebo do blízkosti prvního kontejneru, což je praktické z hlediska zachránění maximalního

množství biologické tekutiny. Také může být žádoucí umístit výstup plynu za funkční biomedikální zařízení a co nejbližší kontejneru, obsahujícímu biologickou tekutinu, což umožní odstranit maximální objem plynu ze zařízení.

Takové umístění vstupu a výstupu plynů je obzvláště důležité, když je zde jenom jeden vstup a jeden výstup plynu v zařízení. Vstup plynu a výstup plynu obsahuje alespoň jedno porézní médium určené pro průchod plynu tímto médiem.

Podle vynálezu může být získáno ze všech různých součástí zařízení maximální množství biologické tekutiny. Např. plná krev je podrobena technologické operaci, při které jsou odděleny vrstvy plazmy bohaté na krevní destičky a nahromaděných červených krvinek. Pak tyto oddělené vrstvy krevních komponent jsou přemístěny do příslušných skladovacích kontejnerů pomocí příslušných potrubí a funkčních biomedikálních zařízení - pokud tu jsou. Krevní komponenty, které zůstanou zachyceny v těchto částech zařízení v průběhu zpracování mohou být získány zpět buď profuknutím plynu těmito potrubími a funkčními biomedikálními zařízeními nebo pomocí vytvoření alespoň částečného vakua v zařízení, aby se odčerpaly uvíznuté krevní produkty a aby bylo možné je uskladnit do příslušných kontejnerů nebo funkčních biomedikálních zařízení. Profukovací plyn

může pocházet z celé řady zdrojů. Např. zařízení na zpracování biologických tekutin může být vybaveno skladovacím kontejnerem pro skladování profukovacího plynu. Profukovací plyn může být tentýž plyn, který byl odstraněn ze zařízení v průběhu zpracování tekutiny nebo profukovací plyn může být asepticky vstříknut do zařízení z vnějšího zdroje (např. injekční stříkačkou). Např. Může být požadováno, aby byl použit sterilní profukovací plyn, který byl sterilizován v odděleném kontejneru odděleně od zařízení na zpracování biologických tekutin.

Vstup a výstup plynu obsahuje porézní médium určené k tomu, aby jím tento plyn procházel. Pro vytvoření porézního média mohou být použity různé materiály, za předpokladu, že mají požadované vlastnosti, kterých musí porézní médium docílit. To zahrnuje nutnou odolnost vůči různým tlakům, se kterými se musí při použití počítat a schopnost požadované filtrační schopnosti při požadované prodýšnosti bez použití přídavného tlaku. Ve sterilním zařízení by mělo porézní médium mít póry v rozsahu asi 0,2 μm nebo menší, aby zabránilo průchodu bakterií. Porézní médium může být např. porézní vláknenné médium jako je hloubkový filtr nebo porézní membrána nebo list. Mohou být použita i vícevrstvá média např. vícevrstvá mikroporézní membrána, jejíž jedna vrstva je hydrofobní a druhá vrstva

hydrofilní.

Výhodným výchozím materiálem jsou syntetické polymery včetně polyamidů, polyesterů, polyolefinů zvláště polypropylen a polymethylpenten, perfluorované polyolefiny jako jsou polytetrafluorethylen, polysulfony, polyvinylidendifluorid, polyakrylonitril a pod. a kompatibilní slučitelné směsi nebo polymery. Nejvýhodnějším polymerem je polyvinyliden difluorid. Ve třídě polyamidů jsou výhodné polymery zahrnující polyhexametylenadipamid, polyetakaprolaktam, polymetylen-sebakamid, poly-7-amonoheptanoamid, polytetra metylenadipamid (nylon 46), nebo polyhexametylenazeleamid, s polyhexametylenadipamidem (nylon 66), který je nejvýhodnější. Zvláště výhodné jsou povrchově neupravované v podstatě v alkoholu rozpustné hydrofilní polyamidové membrány jako jsou ty, které byly popsány v US patentu 4 340 479.

Jiné výchozí materiály mohou být rovněž použity pro vytvoření porézního média podle tohoto vynálezu včetně celulózových derivátů jako je acetylceluloza, propionanceluloza, acetyl-propionan celuloza, acetyl-máseľnan celuloza, a máseľnan celuloza. Mohou být rovněž použity nepryskyřičnaté materiály jako jsou skleněná vlákna.

Rychlost proudu vzduchu výstupem plynu nebo vstupem plynu může být podle potřeby přizpůsobena přísuš-

né biologické tekutiné nebo tekutinám. Rychlost proudu vzduchu se mění přímo s plochou poretzního media a použitým tlakem. Všeobecně se plocha poretzního media plánuje tak, aby umožňovala médiu pro odstranění leukocitů být připraveno v požadovaném čase pro použití. Např. při léčebném použití je požadováno, aby nitrožilní sada byla připravena během asi 30 ti až 60 ti vteřin. Pro taková použití stejně jako pro jiná léčebná použití, je poretzní médium tvořeno membránou, která může být ve tvaru kotouče o průměru asi od 1 mm do asi 100 mm, s výhodou od 2 mm do asi 80 mm a ještě výhodněji o průměru od asi 3 mm do asi 25 mm.

Podle vynálezu, svorky, uzávěry a pod. mohou být umístěny na nebo v kterékoliv či všech spojích pro usnadnění požadované funkce, t. j. ustavení požadované cesty toku biologické tekutiny nebo plynu. Např. pokud se zpracovává biologická tekutina (např. plazma bohatá na krevní destičky), prochází zařízením; jak je nakresleno na obr. 3. Během odstraňování plynu ze spojů a sestavy filtru pro odstraňování leukocitů z plazmy bohaté na krevní destičky může být žádoucí uzavřít spoj těsně pod vstupem 54 plynu. Je-li požadováno použít vstup 53 plynu, aby se získalo zpět maximum krevního produktu, svorka pod vstupem 54 plynu se uvolní a svorka ve spoji přilehlém ke vstupu 53 plynu se otevře. Jak je vidět z obr. 3, další vstupy a vy-

stupy plynu (např. 51 a 52) mohou být řízeny podobným způsobem. Dale je vidět z obr. 3 (při použití provedení, nakresleného na obr. 1), jak sloupec biologické tekutiny (např. plazmy bohaté na krevní destičky) teče z prvního kontejneru 11 vedením a protéká sestavou 13 pro odstranění leukocitů z plazmy bohaté na krevní destičky směrem k satelitnímu vaku 41 a žene plyn, v těchto součástkách obsažený, směrem k výstupu 54.

Výstup plynu obsahuje rozdělovací prvek se třemi cestami. Jedna cesta může obsahovat hydrofóbní porézní médium, které má s výhodou velikost pórů ne větší než $0,2 \mu\text{m}$. U rozdělovacího prvku plyn tlačeny sloupcem biologické tekutiny se pohybuje do jedné z cest rozdělovacího prvku. Poněvadž plyn prochází hydrofóbním porézním médiem, ale biologická tekutina ne, je plyn oddělen od plazmy bohaté na krevní destičky a je mu zabráněno vstoupit do satelitního vaku 15.

Plyn vyloučený výstupem 54 plynu může být odvětrán ze zařízení nebo může být shromážděn v plynovém kontejneru (nezobrazeno) a být vrácen do zařízení jako profukovací plyn k usnadnění získání zpět biologické tekutiny, která byla zachycena v různých součástech zařízení.

Pote, co je systém přichystán a výstup plynu je uzavřen, svorka sousedící s kontejnery funkčního biomedikálního zařízení se otevře, aby umožnila naplnění

kontejnerů zpracovanou biologickou tekutinou. Toto pokračuje, dokud sběrný vak 11 se nepřeklopí. Aby se získala zpět velmi hodnotná biologická tekutina, zachycená v zařízení, může být zařízení naplněno okolním vzduchem nebo sterilním plynem, který je vpustěn vstupy 51 nebo 53 plynu. Jestliže vstup 51 nebo 53 plynu je ovládan ručně, otevře se uzávěr nebo uvolní svorka. Jestliže je vstup 51 nebo 53 automaticky, rozdíl tlaku mezi vstupem plynu a kontejnery způsobí, že plyn proudí spoji, funkčními biomedikálními zařízeními a směrem k příslušným kontejnerům. Biologická tekutina, která je zachycena v těchto částech zařízení během zpracování, je znovu získána a shromažďována do kontejnerů. Měli bychom poznamenat, že profukovací vzduch nebo plyn je s výhodou oddělen od biologické tekutiny výstupem 52 nebo 54 plynu, takže v kontejneru bude obsaženo malé - pokud vůbec nějaké - množství profukovacího plynu. Toto lze provést uzavřením svorky pod vývodem 52 nebo 54 plynu. V jiném provedení podle vynálezu profukovací vzduch nebo plyn může být oddělen ze zařízení pomocí výstupu plynu umístěného uvnitř samotného vaku.

Řada přídavných kontejnerů může být ve spojení se zařízením na zpracování biologických tekutin a může být použita k vymezení různých cest toku. Např. přídavný satelitní vak, obsahující biologický roztok, md-

že byt umístěn ve spojení se zařízením na zpracování biologických tekutin před sestavou filtru pro odstranění leukocitů (např. vstupem plynu) a roztok může byt přinucen protékat sestavou pro odstranění leukocitů, takže biologická tekutina, která byla zadržena v sestavě může byt znovu shromážděna. Podobně satelitní vak, obsahující fyziologický roztok, může byt umístěn ve spojení s zařízením na zpracování biologických tekutin za sestavou filtru pro odstranění leukocitů (např. výstupem plynu) a roztok může byt přinucen protékat sestavou pro odstranění leukocitů tak, že biologická tekutina která byla zadržena v zařízení může byt zpět odčerpána a později shromážděna.

Je známo, že když biologická tekutina se sběrného vaku 11 je převáděna ke kontejnerům, část této tekutiny může byt zachycena ve spojích a/nebo ve funkčním biomedikálním zařízení. Např. 8 cm³ až 35 cm³ je běžně zachyceno v zařízení, ale 2 cm³ až 150 cm³ nebo více může byt v některých typech zařízení znovu získáno.

V příkladu provedení podle vynalezu (nezobrazeno) může byt vzduch nebo plyn skladován v alespoň jednom plynovém kontejneru. Při otevření ventilu nebo svorky ve vedení může byt plyn těmito prostředky dodávan do zařízení pro profukování biomedikálních zařízení a tím pro usnadnění znovuzískání biologické tekutiny, která

mohla být zachycena ve spojích a funkčních biomedikálních zařízeních v průběhu zpracování.

S výhodou je profukovací vzduch nebo plyn přiváděn do potrubí v místě co nejbližším, jak jen je možné, kontejneru 11, aby se znovu získal maximální objem biologické tekutiny. Kontejner vzduchu nebo plynu je s výhodou pružný, takže plyn uvnitř může být plněn do zařízení jednoduchým huštěním. Kontejnery biologické tekutiny a kontejnery vzduchu nebo plynu mohou sestávat ze stejného materiálu.

Vynález dále řeší místo a způsob jakým je porézní médium zvláště médium nahromaděných červených krvinek uloženo v nádobě odstředivky v průběhu odstředování. Při zkoušení řady návrhů, jak umístit vhodné pouzdra filtrů do nádoby odstředivky, byl dokázán četný výskyt perforace potrubí, způsobené pouzdem v průběhu odstředování. Je ovšem velmi obtížné navrhnout pouzdro, které spolehlivě vydrží 5000 G aniž by se porušilo. Navíc běžné nádoby odstředivek jsou konstruovány tak, aby nesly běžné sběrné sady krve, které neobsahují filtrační prvky. Umístění další objemné sestavy filtru nahromaděných červených krvinek do konvenčních nádob bylo tedy velmi obtížné. Tyto velmi závažné problémy byly odstraněny uložením sestavy filtru nahromaděných červených krvinek na držák vně nádoby. Toto řešení poskytuje potřebné upevnění sestavy filtru pomocí o-

krajove části 127 držaku 122 (obr. 4), upravené ke vzájemné součinnosti se sestavou filtru a s rozměrem nádoby odstředivky. Dále držák 122 je umístěn nad vrchem nádoby, což je poloha mnohem bližší centru rotace, takže síla, které je sestava filtru vystavena je od asi 40% do asi 60% síly, které je vystaveno dno nádoby 120. Dále úzke drazky na každém konci držaku přidrží pevně spoje potrubí a umožňují potrubí klesnout dovnitř do nádoby. Je překvapivé, že tato část potrubí spuštěného do nádoby, vydrží odstřeďování velmi dobře.

Pro lepší pochopení vynálezu uvádíme následující příklady, které jsou konkrétním vyjádřením vynálezu. Tyto příklady jsou určeny pouze pro popisné účely a nemohou být v žádném případě použity pro omezení vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1:

Funkční biomedikální zařízení použité pro první příklad zahrnuje sběrný krevní vak, sestavy pro odstranění leukocitů z plazmy bohaté na krevní destičky a z nahromaděných červených krvinek a satelitní vaky pro oddělené uskladnění plazmy bohaté na krevní destičky a nahromaděných červených krvinek. Dále obsahuje médium pro zabránění průchodu červených krvinek, umístěné mezi sběrným vakem a sestavou média pro odstranění leukocitů z plazmy bohaté na krevní destičky, zabráňující toku červených krvinek do satelitního vaku plazmy bohaté na krevní destičky.

Sestava média pro zabránění průchodu červených krvinek zahrnuje porézní médium pro zabránění toku při kontaktu s červenými krvinkami když jím plazma bohatá na krevní destičky prochází ze sběrného vaku. Sestava pro zabránění průchodu červených krvinek byla vytvořena z vláken PBT o průměrném průměru od 2,6 μm povrchově upravovaných v souladu s postupem uvedeným v US patentu 4 880 548 za použití hydroxyethylmetakrylátu a kyseliny metakrylové v poměru monomerů 0,35 : 1, aby se získalo kritické smačecí povrchové napětí

95 dyn/cm a potencial zeta o velikosti -11,4 mV. Učinný průměr porezního prvku byl 2,31 cm a představuje plochu filtru 4,2 cm², tloušťka byla 0,051 cm, objem dutin byl 75% (hustota 0,34 g/cm³), a plocha povrchu vláken byla 0,08 m².

Objem media plazmy bohaté na krevní destičky uloženého v pouzdře byl menší než 0,4 cm³ a představoval ztrátu plazmy bohaté na krevní destičky v něm zadržené menší než 0,2%. Tok byl okamžitě zastaven, jakmile červené krvinky dosáhly povrchu sestavy pro zabránění průchodu červených krvinek a vizuálně nebyl zjištěn tok červených krvinek nebo hemoglobinu dovnitř.

Sestava pro odstranění leukocitů z plazmy bohaté na krevní destičky obsahující porezní medium pro odstranění leukocitů z plazmy bohaté na krevní destičky poté co plazma bohatá na krevní destičky prošla sestavou pro zabránění průchodu červených krvinek je popsáno v US patentu č. 4 880 548. Podobné sestava pro odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvinek obsahující porezní medium pro odstranění leukocitů z jednotky nahromaděných červených krvinek je popsána v US patentu č. 4 925 572. Příklad byl použit pro jednu jednotku plně krve od darce. Jednotka krve byla shromážděna ve sběrném vaku, který byl předem naplněn 0,3 ml citran-fosfat-dextroza-adenin antikoagulantu (protisražlivého prostředku). Shromážděna krev byla

podrobena jemnému odstředování v souladu s praxí krevní banky. Sběrný vak byl přemístěn pečlivě tak, aby se nepomichal jeho obsah do oddělovače plazmy, který byl předem natlakován, aby vyvinul tlak asi 90 mm sloupce rtuti.

Tlak z čerpadla nutí plazmu bohatou na krevní destičky ze sběrného vaku projít sestavou pro zabránění průchodu červených krvinek, sestavou filtru plazmy bohaté na krevní destičky (kde jsou z něj odstraněny leukocyty) a pak do satelitního vaku. Jak plazma bohatá na krevní destičky opouští sběrný vak, hladina mezi nahromaděnými červenými krvinkami a plazmou bohatou na krevní destičky se zvedá. Když červené krvinky (přítomné na předním okraji vrstvy nahromaděných červených krvinek) se dotknou sestavy pro zabránění průchodu červených krvinek, je tok zastaven automaticky a bez kontrolování.

Nahromaděné červené krvinky zůstávající ve sběrném vaku jsou také zpracovány. Sběrný vak je zavěšen a pak vymačkan, aby byl obsah vylit na filtr pro odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvinek a nahromaděné červené krvinky jsou zbaveny leukocitů. Když je zavěšený sběrný vak prázdný, proces se zastaví automaticky. Nyní leukocitů zbavený produkt červených krvinek je buď shromažďován v satelitním vaku nebo jej lze použít pro transfuzi podle požadavku.

Plazma bohatá na krevní destičky dříve shromážděná v satelitním vaku byla pak zpracována postupy běžně používanými krevní bankou (to jest tvrdě odstřeďování), aby byl získán koncentrát krevních destiček a plazma.

Příklad 2:

Plná krev byla shromážděna do dárcovské sady a byla zpracována za standardních podmínek, aby byla získána jednotka plazmy bohaté na krevní destičky. Plazma bohatá na krevní destičky byla dále filtrována pro odstranění leukocytů za použití filtračního zařízení popsaného v US patentu č. 4 880 548. Účinnost odstranění leukocytů byla větší, než 99.9%.

Filtrována jednotka plazmy bohatá na krevní destičky pak byla umístěna do tlakové manžety, na kterou byl vyvinut tlak o velikosti 300 mm Hg. Potrubí na výstupu vaku (v této chvíli uzavřené svorkou) bylo propojeno na vstupní otvor oddělovacího zařízení, jak je vidět na obr. 5, 6 a 9. V tomto zařízení jako oddělovací medium byla použita mikroporezní polyamidová membrána o velikosti porů 0,65 μm . Plocha membrány byla asi 17,4 cm^2 . Hloubka kanálků první cesty toku tekutiny se zmenšovala z asi 0,03 cm poblíž vstupu do

asi 0,01 cm poblíž vystupu. Hloubka kanálek sekundární cesty tekutiny byla asi 0,025 cm. Vstupní části zařízení byly propojeny potrubím, které umožňovalo objem kapaliny, vytékající ze zařízení, měřit a uchovávat pro rozbor.

Zkouška zařízení podle vynálezu začala otevřením svorky a umožněním plazmě bohaté na krevní destičky vstoupit do zařízení. Čistá tekutina (plazma) byla pozorována jak vystupuje jedním otvorem a zakalená tekutina (koncentrát krevních destiček) vytékal druhým otvorem. Doba trvání zkoušky byla 42 minut, v průběhu kterých bylo shromážděno 154 ml plazmy a 32 ml koncentráту krevních destiček. Bylo zjištěno, že koncentrace krevních destiček v plazmě byla $1,2 \times 10^4$ na μl , zatímco koncentrace krevních destiček v koncentráту krevních destiček byla $1,43 \times 10^6$ na μl .

Uvedené výsledky ukazují na to, že zařízení podle vynálezu umožňuje, aby plazma bohatá na krevní destičky byla koncentrována na užitečné úrovni a plazma chudá na krevní destičky byla zotavena v poměrně rozumné době.

Příklad 3:

Plná krev byla shromažděna a zpracována do krevních komponent jako v příkladu 2 a porovnána s výsledky dosaženými běžnými metodami. Výsledky porovnavající obsah krevních komponent v souvislosti s příslušným počtem leukocitů jsou uvedeny v tab. 1. která ukazuje zvýšenou účinnost odstranění leukocitů v porovnání s běžnými metodami. Tabulka I pak také zobrazuje zvýšený zisk plazmy a tomu odpovídající snížený zisk nahromaděných červených krvinek jako výsledek použití tohoto vynálezu.

Tabuľka I.

	běžný způsob	zůsob podle výsledku
objem plné krve (cm ³)	450 - 500	450 - 500
WBC plné krve	2 x 10 ⁹	2 x 10 ⁹
objem koncentrátu krevních destiček (cm ³)	50 - 65	50 - 65
WBC koncentrátu krevních destiček	≈ 1 x 10 ⁸	≈ 1 x 10 ⁸
objem plazmy (cm ³)	165 - 215	170 - 220
WBC plazmy	< 10 ⁸	< 10 ⁸
objem nahromaděných červených krvinek (cm ³)*	335	320
WBC nahromaděných červených krvinek*	2 x 10 ⁹	1 x 10 ⁸

* w/Adsol™

Příklad 4 až 8.

Sady sběrných krevních vaků použité pro uskutečnění příkladů byly sestaveny způsobem, jak je popsán na obr. 1 a podrobeny zpracování jak bylo popsáno dříve za použití zařízení, které odpovídá obr. 4 pro první odstředování.

Porézní médium pro odstranění leukocitů z plazmy bohaté na krevní destičky bylo uloženo do válcového filtračního prvku, jehož průměr byl 2,5 cm a tloušťka 0,33 cm. bylo použito vláken PBT o průměrném průměru 2,6 μm a hustoty 1,38 g/cm^3 , která byla povrchově upravována v souladu s postupem popsaným v US patentu č. 4 880 548 za použití směsi hydroxyletylmetakrylátu a monomerů kyseliny metakrylové ve váhovém poměru 0,3 : 1. Porezní médium mělo kritické smáčecí povrchové napětí 95 dyn/cm a potenciál zeta -11,4 mV při pH plazmy 7,3. Povrch vláken byl 0,52 m^2 a objem dutin byl 80%.

U porezního média pro odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvinek bylo vypočítáno podle rovnic (3) a (4) dříve uvedených, že účinnost odstranění leukocitů byla lepší než log 3 (to jest větší než odstranění 99,9% obsahu leukocitů). Toto bylo docíleno použitím 3,4 g vláken PBT průměru 2,6 μm asi 13% více

vláken než bylo vyžadováno podle rovnic (3) a (4) a pro další zvýšení účinnosti odstranění leukocitů objem dutin byl snížen na 81%. Tyto změny způsobily, že účinnost byla lepší než log 4 (t.j. větší než 99,99%). Když nahromaděné červené krvinky procházely tímto filtračním médiem uloženým v pouzdru o průměru 6,4 cm, požadovaná doba průtoku v rozsahu od 10 do 40 minut byla docílena při působení tlaku 90 mm Hg. Povrch vláken byl upraven způsobem popsáným v US patentu č. 4 925 572 za použití směsi hydroxyetylmetakrylát a metyl metakrylát ve váhovém poměru 0,27 : 1; porézní médium mělo kritické smáčecí povrchové napětí 66 dyn/cm.

Před výše popsané porézní médium nahromaděných červených krvinek bylo zařazeno předfiltrování, sestávající z pěti vrstev PBT tavených foukaných vláken spředených za účelem níže uvedeným do celkové tloušťky 0,25 cm:

stupeň	váha mg/cm ²	průměr vlákna μm	kritické smáčení povrchové napětí
2,0 - 0,6	0,002	12	50
2,0 - 1,0	0,002	9	50
2,5 - 3,5	0,003	4,5	66
5,6 - 7,1	0,006	3,0	66
5,2 - 10,3	0,006	2,6	66

Každý z těchto příkladů používá jednu jednotku dárcovské krve. Jednotka krve byla shromážděna do sběrného zařízení sestaveného jak je ukázáno na obr. 1, přičemž sběrný vak byl předem naplněn 63 ml antikoagulační látky. Objem krve shromážděné od různých dárců je uveden ve řádku 1 tabulky II. Sběrné zařízení bylo uloženo do nádoby odstředivky podle obr. 4 v souladu s obvyklou praxí krevní banky s výjimkou toho, že sestava pro odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvinek byla uložena v držáku, který byl připevněn na horní části nádoby odstředivky a a tak udržoval sestavu pro odstranění leukocitů vně a nad nádobou odstředivky.

Odstředivka byla potom uvedena do rotace, při rychlosti, která vyvinula 2280 G (při dnu nádoby) na tři minuty, což postačovalo k tomu, aby červené krvinky se usadily ve spodní části sběrného vaku. Držák byl potom odstraněn a sběrný vak přenesen pečlivě, aby se zamezilo promíchání jeho obsahu, do oddělovače plazmy, který byl natlakován, aby vyvinul tlak asi 90 mm Hg. Otevřením uzávěru spojovacího vak se sestavou pro odstranění leukocitů z plazmy bohaté na krevní destičky a pak otevřením uzávěru spojovacího sestavu pro odstranění leukocitů z plazmy bohaté na krevní destičky se satelitním vakem, umožnilo horní vrstvě plazmy bohaté na krevní destičky téci ze sběrného vaku přes sestavu pro odstranění leukocitů z plazmy bohaté na krevní destičky do satelitního vaku. Jak odtékala plazma bohatá na krevní destičky zvedala se vrstva mezi nahromaděnými červenými krvinkami a plazmou bohatou na krevní destičky ve sběrném vaku po dobu toku asi od 10 do 20 minut, dokud všechna plazma bohatá na krevní destičky neprošla sestavou pro odstranění leukocitů z plazmy bohaté na krevní destičky. V této chvíli byl tok automaticky okamžitě zastaven, jakmile přední okraj vrstvy nahromaděných červených krvinek dosáhl sestavu pro odstranění leukocitů z plazmy bohaté na krevní destičky. Potrubí bylo poté uzavřeno svorkou poblíž sběrného vaku a poblíž satelitního vaku a pot-

rubi mezi dvěma svorkami a sestavou pro odstranění leukocitů z plazmy bohaté na krevní destičky bylo přerušeno. Plazma bohatá na krevní destičky shromážděná v satelitním vaku byla potom zpracována použitím obvyklých způsobů krevní banky k výrobě leukocitů zbavených koncentrátů krevních destiček a plazmy. Objem koncentráту krevních destiček a plazmy je zaznamenán v tabulce II s počtem zbylých leukocitů v koncentráту krevních destiček.

Sběrný vak, nyní obsahující jen usazené červené krvinky byl vyjmut ze zařízení pro oddělení plazmy a 100 ml živného roztoku AS3, které bylo předem umístěno v jiném satelitním vaku, bylo převedeno do sběrného vaku sestavou pro odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvinek. Obsah sběrného vaku byl potom pořádně promíchán. Za tlaku asi 120 mm Hg vyvinutého gravitační výškou byly nahromaděné červené krvinky ve sběrném vaku pak zbaveny leukocitů průchodem sestavou pro odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvinek do satelitního vaku. Nahromaděné červené krvinky byly nyní schopny transfuze podle požadavků. Objem, hematokryty, a zbytkový obsah leukocitů v nahromaděných červených krvinkách je uveden v tabulce II.

Počet leukocitů, uvedeny v tabulce, vyjadřuje citlivost metod použitých pro zkoušení počtu zbylých

leukocitů ve vytekajících nahromaděných červených krvinkách a koncentrátu krevních destiček. Ve skutečnosti nebyly zjištěny vůbec žádné leukocity ve vytekajících leukocitů zbavených tekutinách a to v žádném příkladu. Současně běžící experimenty, které použily mnohem citlivější (ale také pracnější) zkusební metody zjistily, že účinnost odstranění leukocitů byla asi 10 až 100 x lepší, než jaká je uvedena v datech zaznamenaných v tabulce.

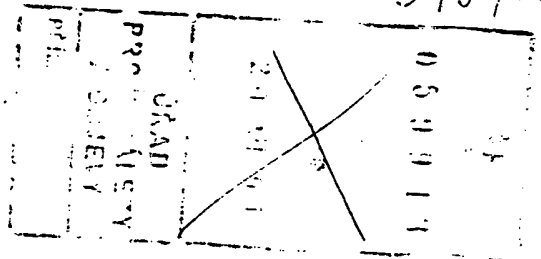
Tabuika II.

	test 1	test 2	test 3	test 4	test 5
odebraná plná krev (ml)	407	387	399	410	410
Hct plné krve (%)	45	42,5	40	41	38,5
filtrační doba plazmy bohaté na krevní destičky (min)	16	11	14	15	19
objem plazmy bohaté na krevní destičky (ml)	211	173	196	177	232
objem koncentráту krevních destiček (ml)	47	52	49	69	61
zbytkový WBC koncentráту krevních destiček	$<1,0 \times 10^5$	$<1,1 \times 10^5$	$<1,1 \times 10^5$	$<1,3 \times 10^5$	$<1,5 \times 10^5$
doba filtrace nahromaděných červených krvinek (min)	15	18	11	11	12
objem nahromaděných červených krvinek (ml)	285	318	301	306	288
Hct nahromaděných červených krvinek (%)	64,5	67	51	52,5	60,5
zbytkový WBC nahromaděných červených krvinek *	$<7,3 \times 10^6$	$<8,0 \times 10^6$	$<7,5 \times 10^6$	$<7,7 \times 10^6$	$<7,2 \times 10^6$

* na jednotku

Vynález byl podrobně popsán pomocí obrázků a příkladů, ale mělo by být jasné, že vynález připouští různé způsoby obměn a úprav a není tedy omezen na určité provedení. Mělo by být jasné, že určité provedení nemá omezovat vynález, ale právě naopak, že vynález pokrývá všechny modifikace, ekvivalenty a alternativy spadající do ducha a rozsahu vynálezu.

3439-97



P A T E N T O V É N A R O K Y

1. Zařízení na zpracování biologických tekutin, vyznačující se tím, že obsahuje první kontejner; druhý kontejner spojený s prvním kontejnerem; třetí kontejner spojený s prvním kontejnerem; první porézní médium, umístěné mezi prvním kontejner a druhý kontejner, obsahující alespoň jedno médium pro odstranění leukocitů, médium pro zabránění průchodu červených krvinek a kombinované médium pro odstranění leukocitů a pro zabránění průchodu červených krvinek; a druhé porézní médium, umístěné mezi prvním kontejnerem a třetím kontejnerem a obsahující médium pro odstranění leukocitů.

2. Zařízení na zpracování biologických tekutin, vyznačující se tím, že pro použití společně s odstředivkou obsahuje alespoň jeden kontejner, který zapadá do nádoby odstředivky; alespoň jednu sestavu filtru v kapalném spojení s kontejnerem; a držák, upravený pro přijetí sestavy filtru a uzpůsobený pro součinnost s nádobou odstředivky.

3. Zařízení na zpracování biologických tekutin, vyznačující se tím, že obsahuje odstředivku, která má alespoň dvě nádoby; alespoň jeden kontejner který zapadá do nádoby; alespoň jednu sestavu filtru v kapalinném spojení s kontejnerem; a držák, upravený pro přijetí sestavy filtru a upravený pro součinnost s nádobou odstředivky.

4. Zařízení na zpracování biologických tekutin, vyznačující se tím, že obsahuje první kontejner; druhý kontejner spojený s prvním kontejnerem; a porézní médium, umístěné mezi první kontejner a druhý kontejner a obsahující médium pro odstranění leukocitů z červených krvinek a mající kritické smáčecí povrchové napětí větší než 53 dyn/cm.

5. Zařízení na zpracování biologických tekutin, vyznačující se tím, že obsahuje první kontejner; druhý kontejner spojený s prvním kontejnerem; třetí kontejner spojený s prvním kontejnerem; první porézní vlákenne médium umístěné mezi prvním kontejnerem a druhým kontejnerem, obsahující alespoň jedno médium pro odstranění leukocitů, médium pro zabránění průchodu červených krvinek

a kombinované médium pro odstranění leukocytů a pro zabránění průchodu červených krvinek; a druhé porezní vlákenne médium, umístěné mezi první kontejner a třetí kontejner a obsahující médium pro odstranění leukocytů; a konečně první a druhé porezní médium, jehož vlákna byla upravena, tak aby představovala hydroxylní skupiny.

6. Zařízení na zpracování biologických tekutin, vyznačující se tím, že obsahuje sběrný krevní vak; první satelitní vak; druhý satelitní vak; potrubí spojující sběrný krevní vak s prvním satelitním vakem a s druhým satelitním vakem; první porezní médium, umístěné uvnitř potrubí mezi sběrným vakem a prvním satelitním vakem, které obsahuje alespoň jedno médium pro odstranění leukocytů, médium pro zabránění průchodu červených krvinek a kombinované médium pro odstranění leukocytů a pro zabránění průchodu červených krvinek; toto první porezní médium má potenciál zeta od -3 do -30 mV a pH 7.3 a kritické smáčecí povrchové napětí větší než 70 dyn/cm; a druhé porezní médium, umístěné uvnitř potrubí mezi sběrným vakem a druhým satelitním vakem, které obsahuje médium pro odstranění leukocytů; toto druhé porezní médium má kritické smáčecí povrchové napětí větší než 53 dyn/cm, objem

duťin mezi 60% až 90% a průtočný povrch od 30 do 60 cm².

7. Způsob shromažďování a zpracování krve, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že obsahuje shromažďo-
vání plně krve do kontejnerů; odstřeďování plně kr-
ve; procházení horní vrstvy odstředěné krve prvním
porézním médiem, přičemž první porézní médium obsa-
huje alespoň jedno médium pro odstranění leukocitů,
médium pro zabránění průchodu červených krvinek
a kombinované médium pro odstranění leukocitů a pro
zabránění průchodu červených krvinek; a procházení
usazené vrstvy odstředěné krve druhým porézním me-
diem, přičemž druhé porézní médium obsahuje médium
pro odstranění leukocitů.

8. Způsob shromažďování a zpracování krve, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že obsahuje shromažďo-
vání plně krve v prvním kontejneru, odstřeďování
plně krve na horní složku a spodní usazenou složku,
odstranění horní složky z prvního kontejneru
a průchod usazené složky porézním médiem do dalšího
kontejneru, přičemž porézní médium odstraní leuko-
city z nahromaděných červených krvinek a má kritič-
ke smačecí, povrchové napětí větší než 53 dyn/cm.

9. Způsob shromažďování a zpracování krve, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že obsahuje shromažďo-
vání plné krve v prvním kontejneru, zařízení na
zpracování biologických tekutin obsahující první
kontejner pro plnou krev, druhý kontejner pro krev-
ní komponentu a sestavu filtru umístěnou mezi první
kontejner a druhý kontejner; umístění prvního kon-
tejneru s obsahem plné krve a druhého kontejneru do
nádoby odstředivky; umístění sestavy filtru mimo
dno nádoby odstředivky; a odstředování.

10. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle
nároku 1 nebo 5, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že první kontejner je sběrný krevní vak
a druhý a třetí kontejner jsou satelitní vaky.

11. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle
nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že první porézní médium a druhé porézní médium ob-
sahují vlákna, která byla upravena vystavením pů-
sobení monomerů obsahujících polymerizovatelnou
skupinu a skupinu obsahující hydroxyl.

12. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle
nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že vlákna porézního média byla upravena tak, aby

představovala hydroxylní skupiny a karboxylní skupiny.

13. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároků 5 nebo 12 nebo způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že vlákna prvního porézního média byla upravena směsí monomerů, obsahujících hydroxyethylmetakrylát a kyselinu metakrylovou.

14. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 13, vyznačující se tím, že váhový poměr kyseliny merakrylové k monomeru hydroxyethylmetakrylátu v upravující směsi je mezi 0,01 : 1 a 0,5 : 1.

15. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 5 nebo 12 nebo způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že vlákna druhého porézního média byla upravena směsí monomerů obsahujících hydroxyethylmetakrylát a metylakrylát nebo metylmetakrylát.

16. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 15, vyznačující se tím, že váhový poměr metylakrylátu nebo metylmetakrylá-

tu k monomeru hydroxyethylmetakrylátu v upravující směsi je mezi 0.1 : 1 a 0.4 : 1.

17. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že procházení horní vrstvy prvním porezním médiem zahrnuje procházení této vrstvy vlákniny, která byla upravena vystavením působení monomeru zahrnujícího skupinu obsahující hydroxyl a kde procházení usazené vrstvy druhým porezním médiem zahrnuje procházení této vrstvy vlákniny, která byla upravena vystavením působení monomeru, zahrnujícího skupinu obsahující hydroxyl.

18. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 1 nebo 5 nebo způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že první a druhé porezní médium obsahují polybutylentetra-ftalátová vlákna.

19. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 1 nebo způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že první porezní médium obsahuje kombinované médium pro odstranění leukocytů a pro zabránění průchodu červených krvinek.

20. Zařizení na zpracování biologických tekutin podle nároku 2 nebo 3, vyznačující se tím, že sestava filtru zahrnuje pouzdro a v tomto pouzdře alespoň jedno médium pro odstranění leukocitů, médium pro zabránění průchodu červených krvinek a kombinované médium pro odstranění leukocitů a pro zabránění průchodu červených krvinek.

21. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že zahrnuje odstřeďování plné krve včetně rozdělování plné krve na horní vrstvu a usazenou vrstvu, která obsahuje červené krvinky a kde průchod vrchní vrstvy prvním pórzním médiem zahrnuje průchod odstředěné krve, nejdříve horní vrstvy médiem pro zabránění průchodu červených krvinek nebo kombinovaným médiem pro odstranění leukocitů a pro zabránění průchodu červených krvinek dokud červené krvinky nezablokují první pórzní médium.

22. Zařizení na zpracování biologických tekutin podle nároku 1, vyznačující se tím, že první pórzní médium obsahuje médium pro zabránění průchodu červených krvinek

23. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 1 nebo 19 nebo způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že první porézní médium umožňuje krevním destičkám projít, ale zabraňuje průchodu červených krvinek.
24. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 1, vyznačující se tím, že první porézní médium obsahuje médium pro odstranění leukocitů.
25. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 1 nebo způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že druhé porézní médium obsahuje médium pro odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvinek.
26. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 2, vyznačující se tím, že kontejnerem je sběrný krevní vak.
27. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 2, vyznačující se tím, že obsahuje sběrný krevní vak a alespoň jeden satelitní vak.

28. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 2. vyznačující se tím, že obsahuje druhou sestavu filtru v kapalinném spojení s kontejnerem.
29. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 3. vyznačující se tím, že dále obsahuje druhý kontejner, přičemž první a druhý kontejner obsahuje příslušný sběrný krevní vak a první a druhý satelitní vak.
30. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 3. vyznačující se tím, že dále obsahuje druhou sestavu filtru v kapalinném spojení s prvním kontejnerem.
31. Způsob shromažďování a zpracování krve podle nároku 7. vyznačující se tím, že horní vrstva je převedena pružným potrubím do prvního pomezího média a usazená vrstva je převedena pružným potrubím do druhého pomezího média.
32. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 28. vyznačující se tím, že druhá sestava filtru zahrnuje pouzdro a v pouzdru pomezího medium pro odstranění leukocytů z

nahromaděných červených krvinek.

33. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 30, v y z n a č u j í c í s e t í m , že druhá sestava filtru zahrnuje pouzdro a porézní médium pro odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvinek.

34. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že procházení usazené vrstvy porézním médiem zahrnuje procházení této vrstvy médiem pro odstranění leukocitů za účelem odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvinek.

35. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 1 nebo 19 nebo způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že první porézní médium zahrnuje vlákenné médium a kde plocha povrchu vláken prvního porézního média je od 0,3 do 2 m².

36. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že plocha povrchu vláken prvního porézního média je od 0,3 do 2 m² a průtočná plocha je od 2,5 do 10 cm².

37. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 1 nebo 19 nebo způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že průtočná plocha prvního porézního média je od 2,5 do 10 cm².
38. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 35, vyznačující se tím, že plocha povrchu vláken prvního porézního média je od 0,35 do 0,6 m².
39. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 22, vyznačující se tím, že první porézní médium zahrnuje vlákenné médium, jehož plocha povrchu vláken je od 0,04 do 0,3 m².
40. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 24, vyznačující se tím, že první porézní médium zahrnuje vlákenné médium, jehož plocha povrchu vláken je od 0,08 do 1,0 m².
41. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 35, vyznačující se tím, že první porézní médium má objem dutin od 75% do 80%.

42. Zařizení na zpracování biologických tekutin podle nároku 1, 5, 19 nebo 22 nebo způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že první porézní médium má objem dutin od 71% do 83%.
43. Zařizení na zpracování biologických tekutin podle nároku 24, vyznačující se tím, že první porézní médium má objem dutin od 50% do 89%.
44. Zařizení na zpracování biologických tekutin podle nároku 1 nebo 25 nebo způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že druhé porézní médium má objem dutin od 60% do 90%.
45. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že průchod usazené vrstvy porézním médiem zahrnuje průchod této vrstvy médiem, které má objem dutin od 60% do 90%.
46. Zařizení na zpracování biologických tekutin nebo způsob podle nároku 44, vyznačující se tím, že druhé porézní médium má objem dutin od 73% do 88,5%.

47. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 37 nebo způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že průtlačný povrch prvního porézního média je v rozmezí 3,0 až 6,0 cm².
48. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 1,9,22,24 nebo způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že první porézní médium má potenciál zeta od -7 do -20 mV při pH 7,3.
49. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 48, vyznačující se tím, že první porézní médium má potenciál zeta od -10 do -14 mV při pH 7,3.
50. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 1,19,22 nebo 24 nebo způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že první porézní médium má potenciál zeta od -3 do -30 mV při pH 7,3.
51. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 5, vyznačující se tím,

že první porezní médium má potencial zeta od -3 do -30 mV při pH 7.3 a kritické smačecí povrchové napětí větší než 70 dyn/cm:

52. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároků 1,19,22, nebo 24 nebo způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že první porezní médium má kritické smačecí povrchové napětí větší než 70 dyn/cm.

53. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároků 52, vyznačující se tím, že první porezní médium má kritické smačecí povrchové napětí od 70 dyn/cm do 115 dyn/cm.

54. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároků 53, vyznačující se tím, že první porezní médium má kritické smačecí povrchové napětí od 90 dyn/cm do 100 dyn/cm.

55. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároků 54, vyznačující se tím, že první porezní médium má kritické smačecí povrchové napětí od 93 dyn/cm do 97 dyn/cm.

56. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 22. vyznačující se tím, že průtočný povrch prvního porezního média je v rozmezí 3,0 až 8,0 cm².
57. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 1 nebo 25 nebo způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že průtočný povrch druhého porezního média je v rozmezí 30 až 60 cm².
58. Postup podle nároku 8, vyznačující se tím, že průchod usazené vrstvy porezním médiem zahrnuje průchod této vrstvy médiem, které má průtočnou plochu od 30 do 60 cm².
59. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároků 1 nebo 25 nebo způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že druhé porezní médium má kritické smáčecí povrchové napětí větší než 53 dyn/cm.
60. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 5, vyznačující se tím, že druhé porezní médium zahrnuje médium pro odstranění leukocitů z nahromaděných červených krvi-

nek a má kritické smačecí povrchové napětí větší než 53 dyn/cm.

61. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 59, vyznačující se tím, že druhé pórzní médium má kritické smačecí povrchové napětí od 53 dyn/cm do 90 dyn/cm.

62. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 1,5 nebo 25 nebo postup podle nároku 7, vyznačující se tím, že druhé pórzní médium zahrnuje také předřazený filtr.

63. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že průchod usazené vrstvy pórzním médiem zahrnuje průchod této vrstvy médiem, které také obsahuje předřazený filtr.

64. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že odstředování plně krve zahrnuje umístění kontejneru s obsahem plně krve do nádoby odstředivky a umístění sestavy filtru, zahrnující pouzdro a druhé pórzní médium, na držák uzpůsobený pro přijetí sestavy filtru a upravený pro součinnost s nádobou odstředivky.

65. Způsob podle nároku 8. v y z n a č u j í c í s e t í m . že odstředování plně krve zahrnuje umístění prvního kontejneru s obsahem plně krve do nádoby odstředivky a umístění sestavy filtru zahrnující pouzdro a porezní médium na držák, uzpůsobeny pro přijetí sestavy filtru a upraveny pro součinnost s nádobou odstředivky.
66. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 28. v y z n a č u j í c í s e t í m , že alespoň jedna sestava filtru je umístěna tak, že síla vyvinutá na sestavu filtru v průběhu odstředování není větší, než než 60% síly vyvinuté u dna nádoby.
67. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 2 nebo 3, nebo způsob podle nároku 64. v y z n a č u j í c í s e t í m , že sestava filtru je umístěna tak, že síla vyvinutá na sestavu filtru v průběhu odstředování není větší, než 60% síly vyvinuté u dna nádoby.
68. Způsob podle nároku 65. v y z n a č u j í c í s e t í m . že umístění sestavy filtru zahrnuje umístění sestavy filtru vzhledem ke dnu nádoby tak, že síla vyvinutá na sestavu filtru v prů-

běhu odstředování není větší, než než 60% síly vyvinuté u dna nádoby odstředivky.

69. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že umístění sestavy filtru zahrnuje umístění sestavy filtru vzhledem ke dnu nádoby tak, že síla vyvinutá na sestavu filtru v průběhu odstředování není větší, než než 60% síly vyvinuté u dna nádoby odstředivky.

70. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 67 nebo způsob podle nároku 67, v y z n a č u j í c í s e t í m , že síla vyvinutá na sestavu filtru v průběhu odstředování není větší, než než 40% síly vyvinuté u dna nádoby.

71. Způsob podle nároku 68, v y z n a č u j í c í s e t í m , že umístění sestavy filtru zahrnuje umístění sestavy filtru vzhledem ke dnu nádoby tak, že síla vyvinutá na sestavu filtru v průběhu odstředování není větší, než než 40% síly vyvinuté u dna nádoby.

72. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že umístění sestavy filtru zahr-

nuje umístění sestavy filtru vně nádoby odstředivky.

73. Způsob podle nároku 64 vyznačující se tím, že zahrnuje umístění sestavy filtru vně nádoby.

74. Způsob podle nároku 9, vyznačující se tím, že umístění sestavy filtru zahrnuje umístění porézního média na držák, který spočívá na nádobě odstředivky.

75. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 2 nebo 28, vyznačující se tím, že sestava filtru je umístěna vně nádoby, přičemž sestava filtru je uvnitř držáku a držák je uzpůsoben pro součinnost s nádobou.

76. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle nároku 2 nebo 28, vyznačující se tím, že alespoň jedna sestava filtru je umístěna na držáku, přičemž držák spočívá na nebo částečně v nádobě.

77. Způsob podle nároku 73, vyznačující se tím, že zahrnuje umístění sestavy fil-

tru na držaku, který spočívá na nebo částečně v nádobě odstředivky.

78. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle

nároku 1, vyznačující se tím, že pružné potrubí spojuje první kontejner s druhým kontejnerem a pružné potrubí spojuje první kontejner se třetím kontejnerem.

79. Způsob pro zpracování biologické tekutiny,

vyznačující se tím, že zahrnuje převod biologické tekutiny z prvního kontejneru k prvnímu funkčnímu biomedikálnímu zařízení obsahujícímu médium pro zabránění průchodu červených krvinek; a převod biologické tekutiny z prvního kontejneru do druhého funkčního biomedikálního zařízení.

80. Způsob podle nároku 79, vyznačující se tím,

že převádění biologické tekutiny z prvního kontejneru k prvnímu funkčnímu biomedikálnímu zařízení se týká převádění horní vrstvy biologické tekutiny; a převádění biologické tekutiny z prvního kontejneru do druhého funkčního biomedikálního zařízení se týká převádění usazené vrstvy biologické tekutiny.

81. Způsob podle nároku 79, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále zahrnuje převádění biologické tekutiny v prvním kontejneru k prvnímu funkčnímu biomedikálnímu zařízení dokud není zablokováno médium pro zabránění průchodu červených krvinek a převádění biologické tekutiny v prvním kontejneru k druhému funkčnímu biomedikálnímu zařízení poté, co bylo zablokováno médium pro zabránění průchodu červených krvinek.

82. Způsob podle nároku 80, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále zahrnuje převádění horní vrstvy biologické tekutiny k prvnímu funkčnímu biomedikálnímu zařízení dokud není zablokováno médium pro zabránění průchodu červených krvinek a převádění usazené vrstvy biologické tekutiny k druhému funkčnímu biomedikálnímu zařízení poté, co bylo zablokováno médium pro zabránění průchodu červených krvinek.

83. Způsob podle nároku 79, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále zahrnuje převádění biologické tekutiny z prvního kontejneru k prvnímu funkčnímu biomedikálnímu zařízení a převádění biologické tekutiny z prvního kontejneru k druhému fun-

kčnímu biomedikálnímu zařízení současně.

84. Způsob podle nároku 79, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále zahrnuje převádění biologické tekutiny z prvního kontejneru k prvnímu funkčnímu biomedikálnímu zařízení a převádění biologické tekutiny z prvního kontejneru k druhému funkčnímu biomedikálnímu zařízení postupně.

85. Způsob pro zpracování plné krve, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje odstřeďování plné krve; procházení horní vrstvy odstředěné krve prvním funkčním biomedikálním zařízením, které obsahuje médium pro zabránění průchodu červených krvinek; a procházení usazené vrstvy odstředěné krve druhým funkčním biomedikálním zařízením, které obsahuje médium pro odstranění leukocitů.

86. Způsob podle nároku 85, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále zahrnuje procházení horní vrstvy odstředěné krve prvním funkčním biomedikálním zařízením dokud není médium pro zabránění průchodu červených krvinek uzavřeno a procházení usazené vrstvy odstředěné krve druhým funkčním biomedikálním zařízením poté, co bylo médium pro zabránění průchodu červených krvinek uzavřeno.

87. Způsob podle nároku 85. v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále zahrnuje procházení horní vrstvy odstředěné krve prvním funkčním biomedikálním zařízením a procházení usazené vrstvy odstředěné krve druhým funkčním biomedikálním zařízením současně.

88. Způsob podle nároku 85. v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále zahrnuje procházení horní vrstvy odstředěné krve prvním funkčním biomedikálním zařízením a procházení usazené vrstvy odstředěné krve druhým funkčním biomedikálním zařízením současně.

89. Způsob podle nároku 85. v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále zahrnuje procházení horní vrstvy třetím funkčním biomedikálním zařízením, zařazeným za prvním funkčním biomedikálním zařízením.

90. Způsob podle nároku 89. v y z n a č u j í c í s e t í m , že procházení horní vrstvy třetím funkčním biomedikálním zařízením zahrnuje procházení horní vrstvy médiem pro odstranění leukocitů.

91. Způsob podle nároku 89. v y z n a č u j í c í s e t í m , že procházení horní vrstvy třetím funkčním biomedikálním zařízením zahrnuje procházení horní vrstvy oddělovacím zařízením bez odstředování.

92. Způsob pro zpracování plné krve, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje odstředování plné krve; procházení vrchní vrstvy odstředěné krve prvním funkčním biomedikálním zařízením které obsahuje médium pro zabránění průchodu červených krvinek a médium pro odstranění leukocitů; a procházení usazené vrstvy odstředěné krve druhým funkčním biomedikálním zařízením, které obsahuje médium pro odstranění leukocitů.

93. Zařízení na zpracování biologických tekutin, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje první kontejner; první funkční biomedikální zařízení, které obsahuje médium pro zabránění průchodu červených krvinek, je spojeno s prvním kontejnerem a určuje první cestu toku; a druhé funkční biomedikální zařízení, které obsahuje médium pro odstranění leukocitů, je spojeno s prvním kontejnerem a určuje druhou cestu toku.

94. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle
narožku 93, vyznačující se tím,
že dále obsahuje druhy kontejner spojený s druhým
funkčním biomedikálním zařízením.

95. Zařízení na zpracování biologických tekutin,
vyznačující se tím, že obsa-
huje první kontejner; první funkční biomedikální
zařízení s médiem pro zabránění průchodu červených
krvinek spojené s prvním kontejnerem a určující
první cestu toku; a druhý kontejner zařazený za
prvním kontejnerem a s ním spojený a určující dru-
hou cestu toku.

96. Zařízení na zpracování biologických tekutin,
vyznačující se tím, že obsa-
huje první kontejner; první funkční biomedikální
zařízení s médiem pro zabránění průchodu červených
krvinek spojené s prvním kontejnerem; a druhé fun-
kční biomedikální zařízení s médiem pro odstranění
leukocitů spojené s prvním kontejnerem nezávisle
na prvním funkčním biomedikálním zařízením.

97. Zařízení na zpracování biologických tekutin podle
narožku 96, vyznačující se tím,
že první funkční biomedikální zařízení a druhé

funkční biomedikální zařízení jsou nezávisle spojené s prvním kontejnerem pomocí spojů.

98. Zařízení na zpracování biologických tekutin vyznačující se tím, že obsahuje první kontejner; první funkční biomedikální zařízení s médiem pro zabránění průchodu červených krvinek, které má kritické smáčecí povrchové napětí větší než asi 70 dyn/cm, spojené s prvním kontejnerem; a druhé funkční biomedikální zařízení s porézním médiem pro odstranění leukocitů, které má kritické smáčecí povrchové napětí větší než asi 53 dyn/cm a je spojené s prvním kontejnerem.

99. Zařízení na zpracování biologických tekutin, vyznačující se tím, že obsahuje první kontejner; první funkční biomedikální zařízení s médiem pro zabránění průchodu červených krvinek a s médiem pro odstranění leukocitů, spojené s prvním kontejnerem a určující první cestu toku; druhé funkční biomedikální zařízení s médiem pro odstranění leukocitů, spojené s prvním kontejnerem a určující druhou cestu toku.

100. Způsob pro zpracování plně krve vyznačující se tím, že sestava z odst-

ředování plně krve; procházení horní vrstvy odstředěné krve prvním funkčním biomedikálním zařízením s médiem pro zabránění průchodu červených krvinek pokud médium pro zabránění průchodu červených krvinek není uzavřeno; a dále procházení horní vrstvy přidavným funkčním biomedikálním zařízením obsahujícím oddělovací zařízení neodstřeďovacího typu.

101. Způsob podle nároku 100, v y z n a č u j í c í s e t í m , že procházení horní vrstvy přidavným funkčním biomedikálním zařízením zahrnuje také rozdělování horní vrstvy do jedné nebo více komponent.

102. Způsob podle nároku 101, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále zahrnuje shromažďování jedné nebo více komponent horní vrstvy do alespoň jednoho kontejneru.

103. Zařízení na zpracování biologických tekutin, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sestává z prvního kontejneru; prvního funkčního biomedikálního zařízení s médiem pro zabránění průchodu červených krvinek, spojeného s prvním kontejnerem; a druhé funkční biomedikální zaříze-

ni s neodstředovacím oddělovacím zařízením které je zařazeno za první funkční biomedikální zařízení a je s ním spojeno.

104. Zařízení na zpracování biologických tekutin, vyznačující se tím, že obsahuje první kontejner: první funkční biomedikální zařízení s médiem pro zabránění průchodu červených krvinek, spojené s prvním kontejnerem; druhé funkční biomedikální zařízení s médiem pro odstranění leukocytů, spojené s prvním kontejnerem nezávisle na prvním funkčním biomedikálním zařízením; druhý kontejner spojený s druhým funkčním biomedikálním zařízením; třetí kontejner spojený s prvním funkčním biomedikálním zařízením; a čtvrtý kontejner spojený s třetím kontejnerem.

17/1
FIG. 1

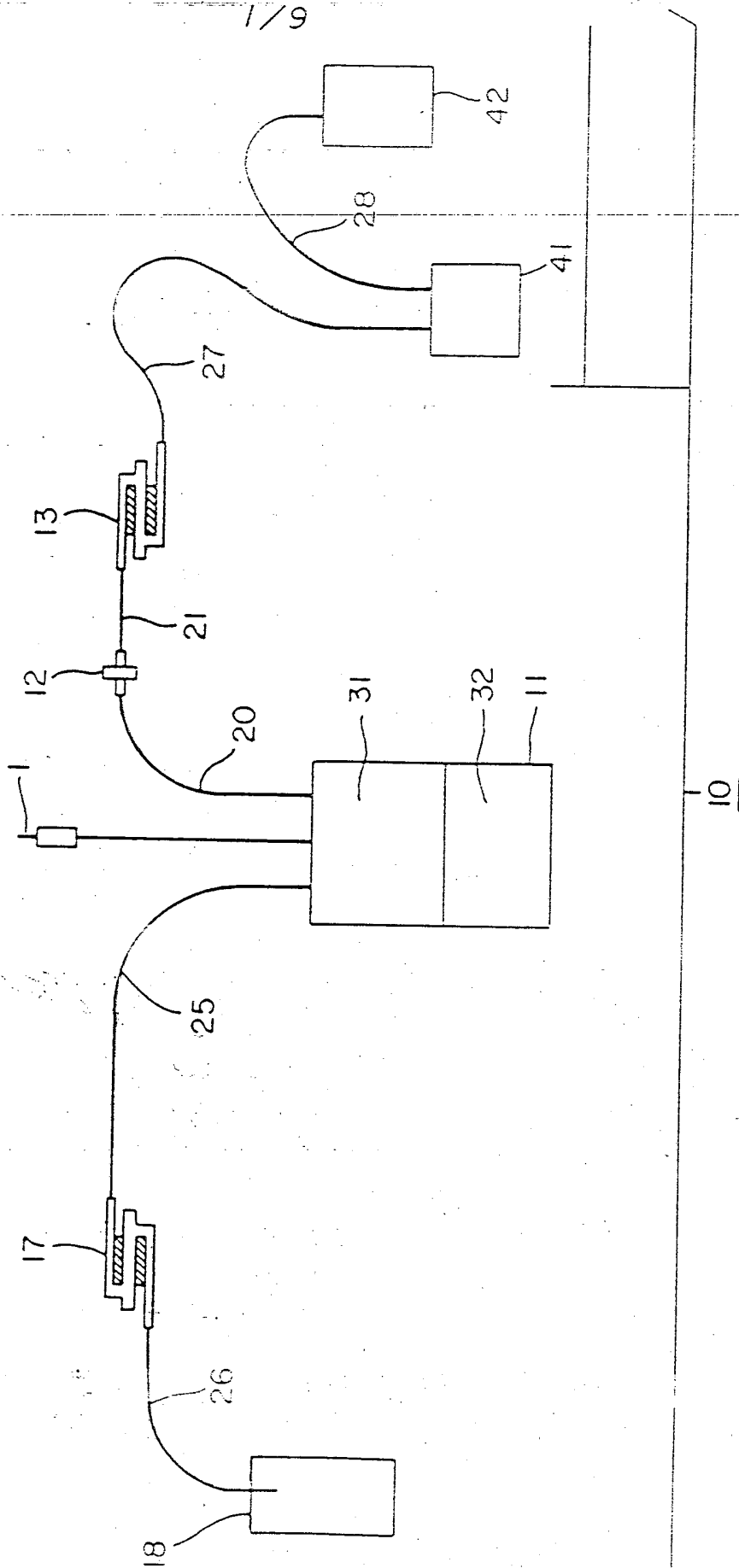
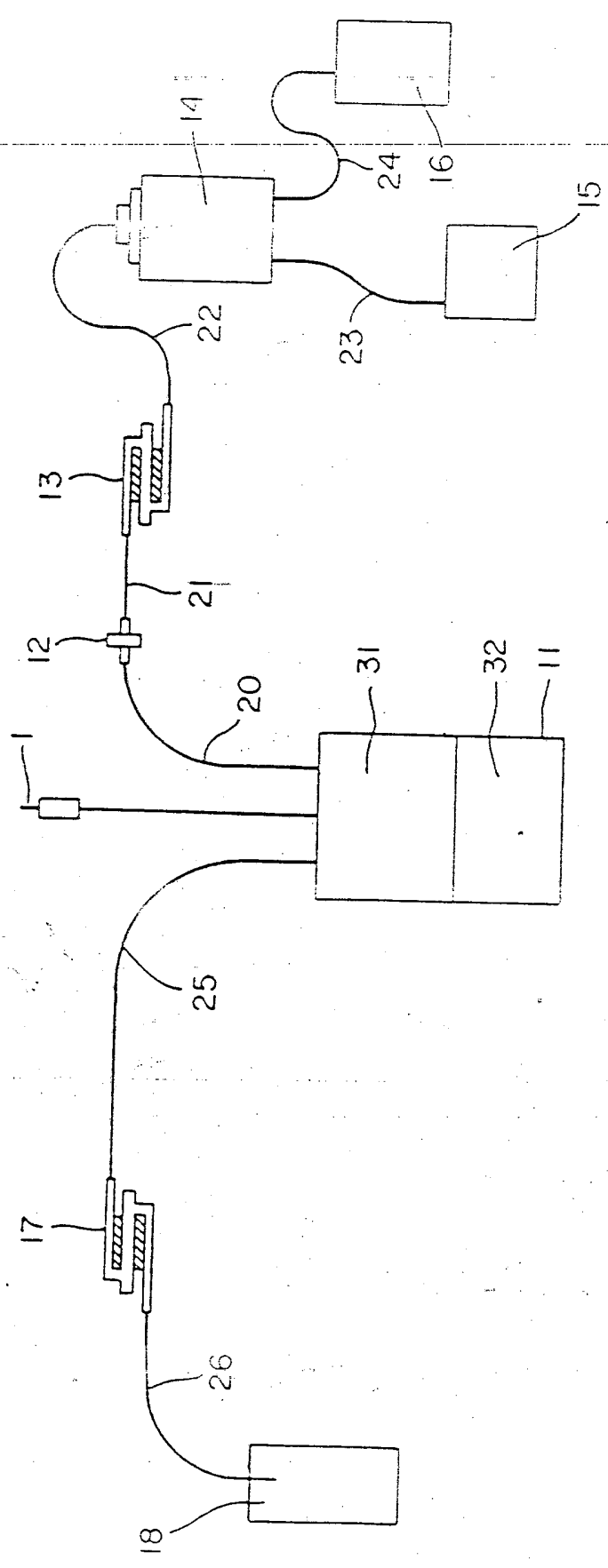
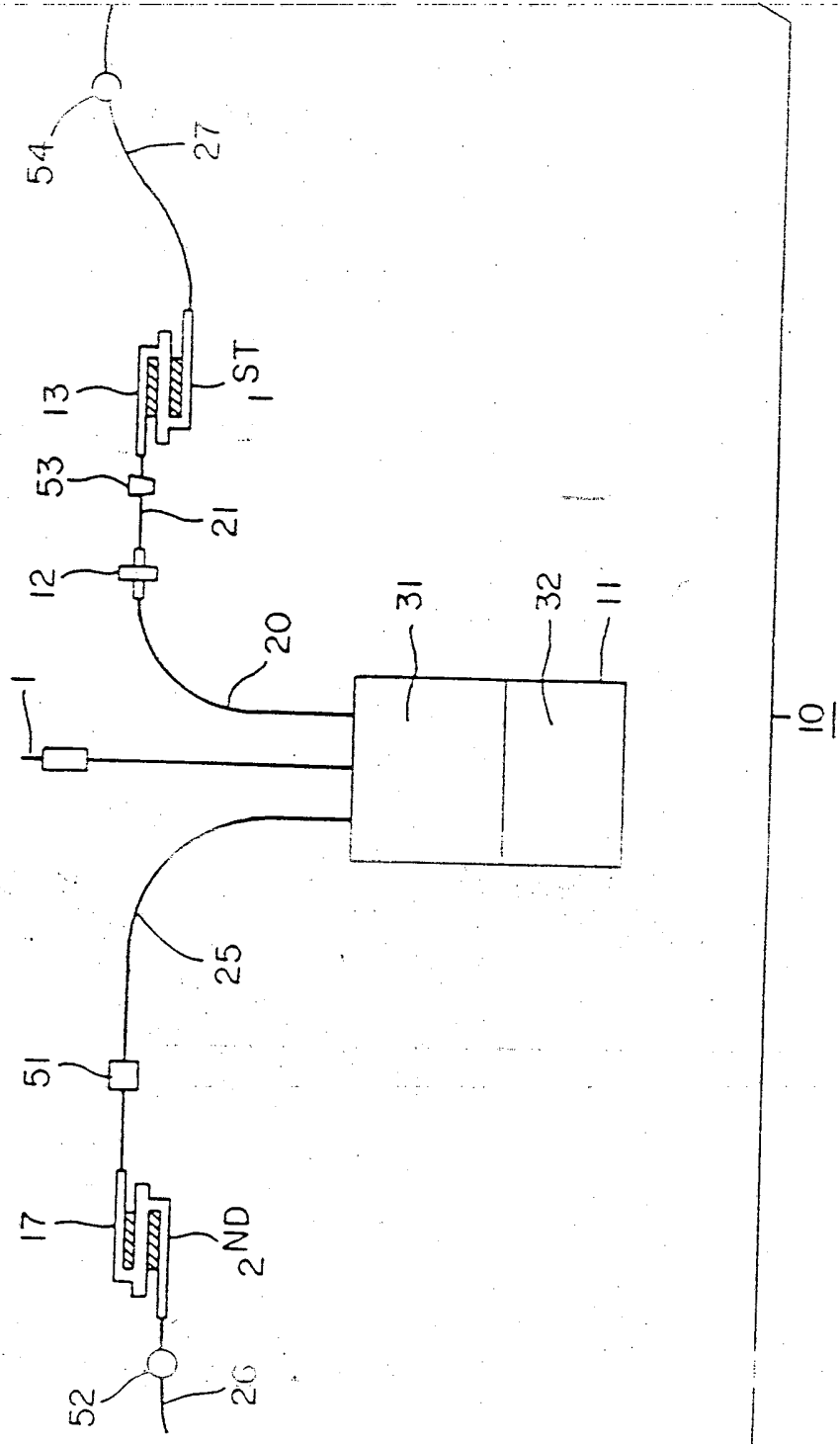


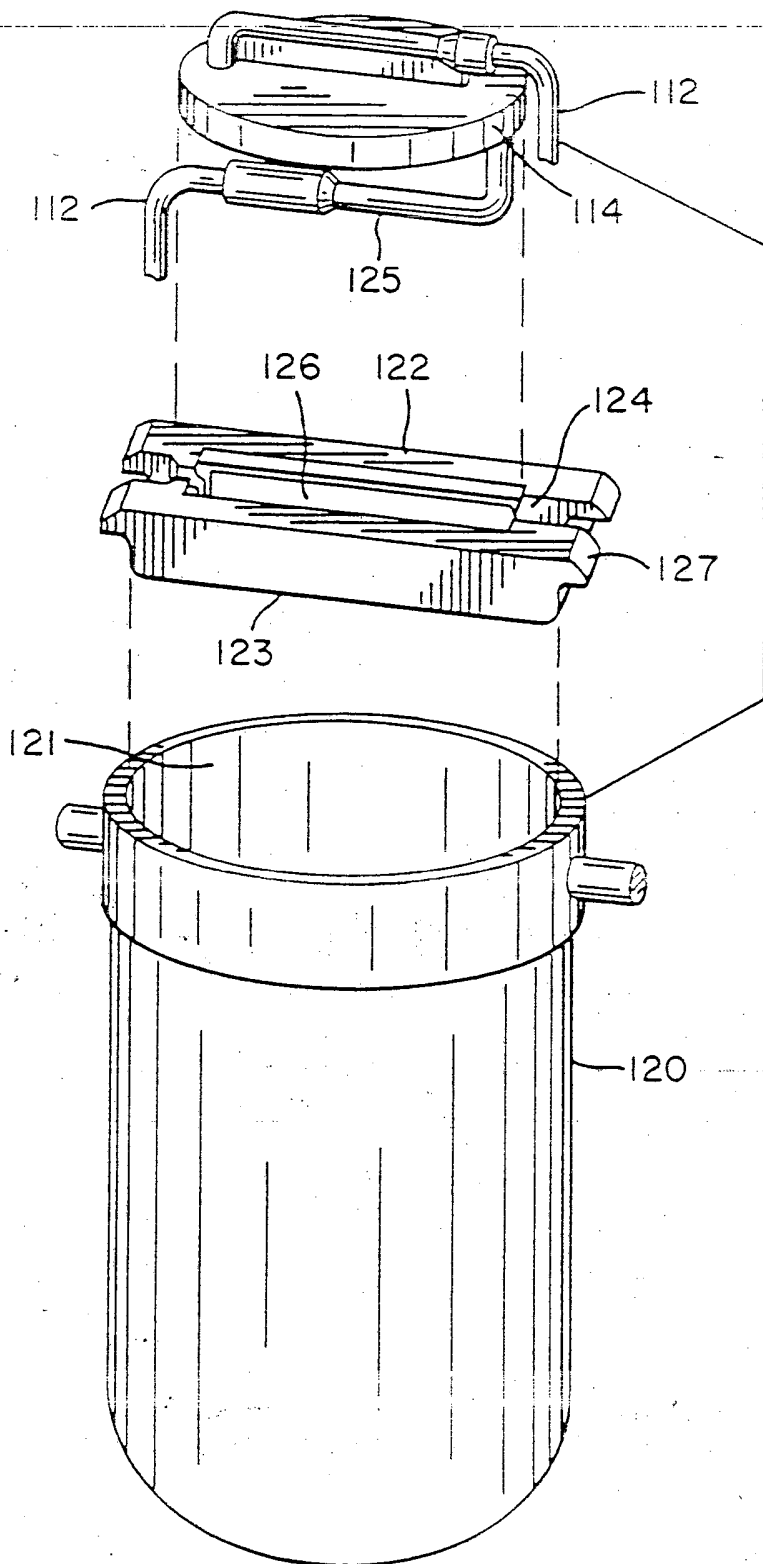
FIG. 2



10

FIG. 3





Obv
FIG. 4

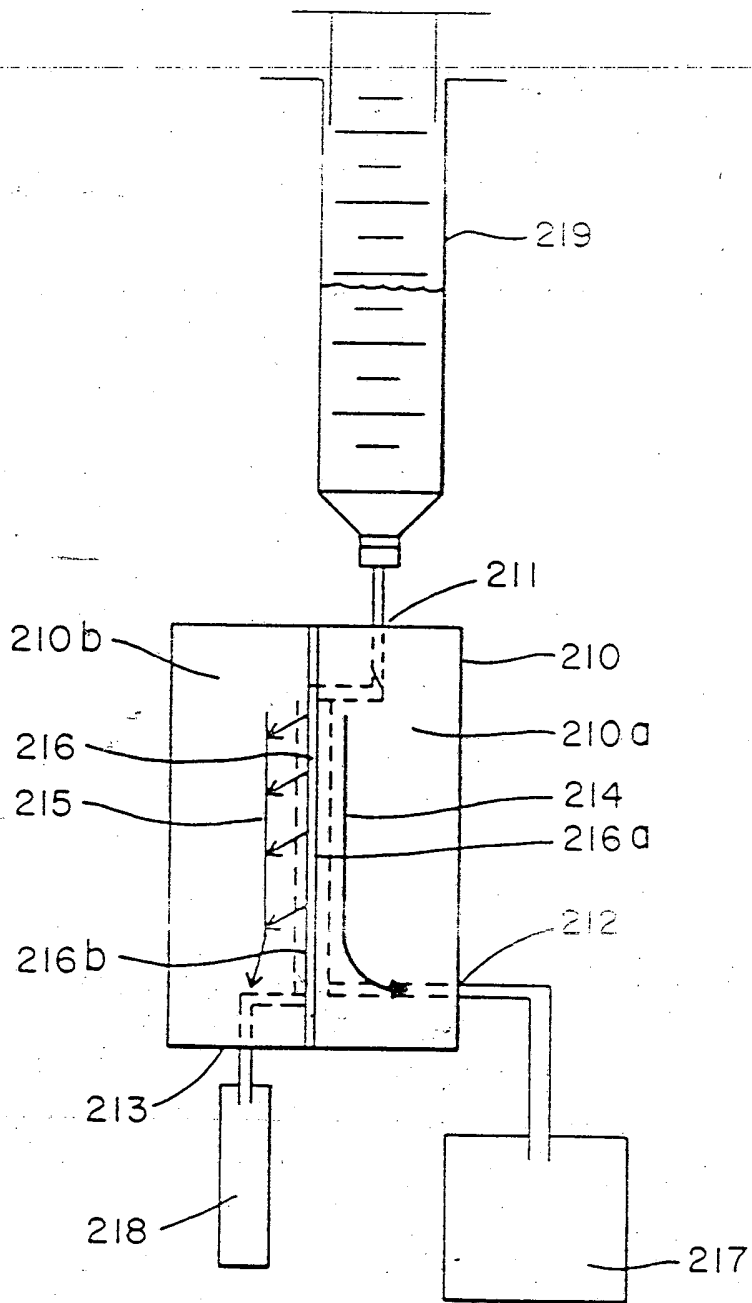
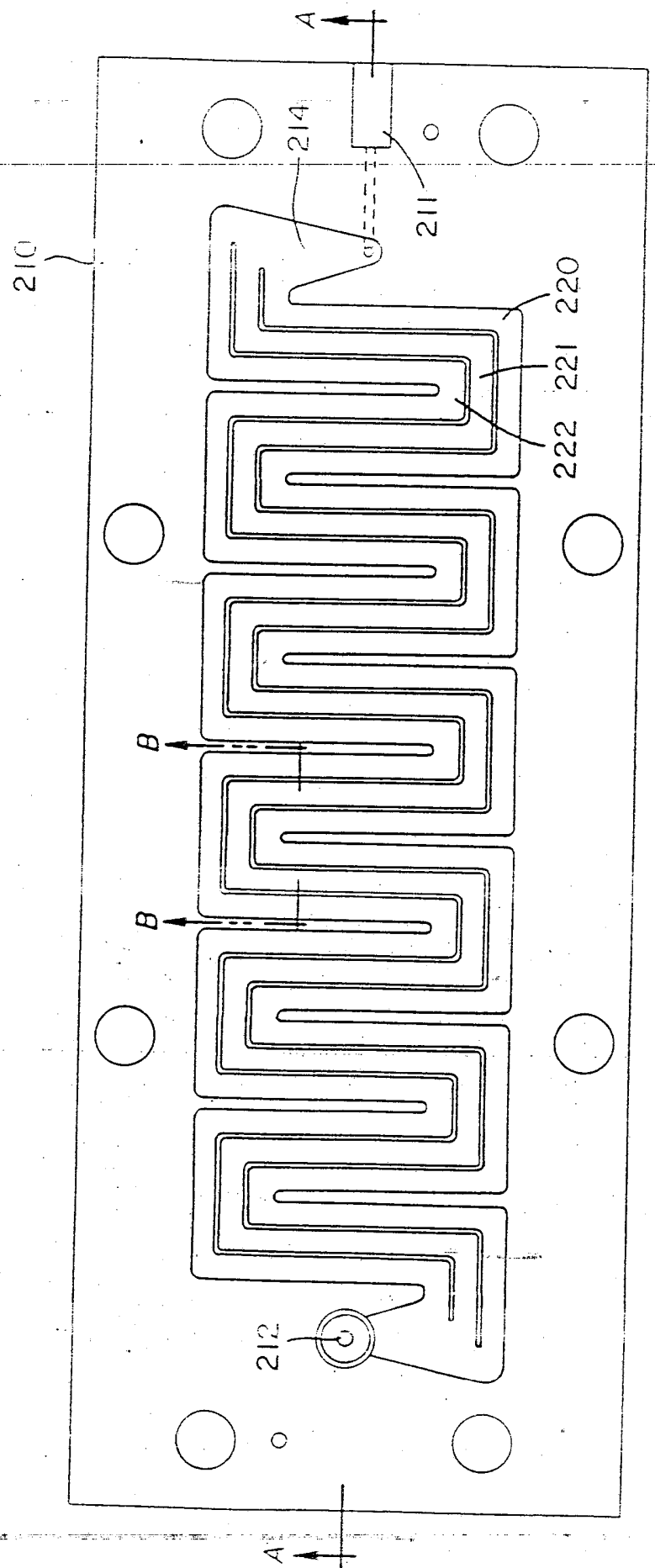
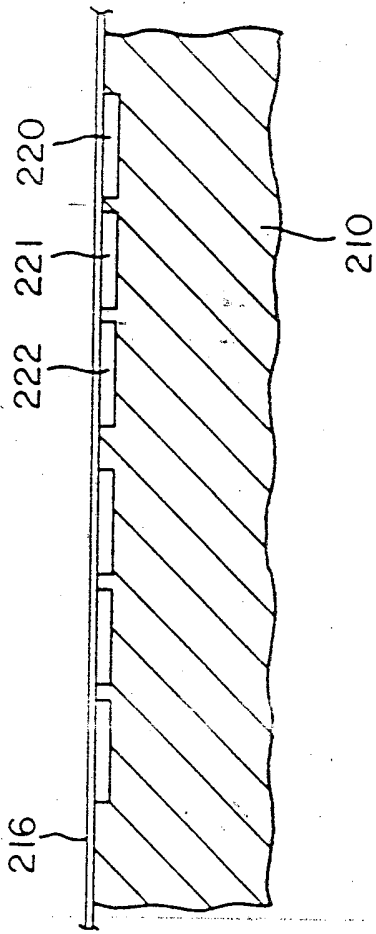


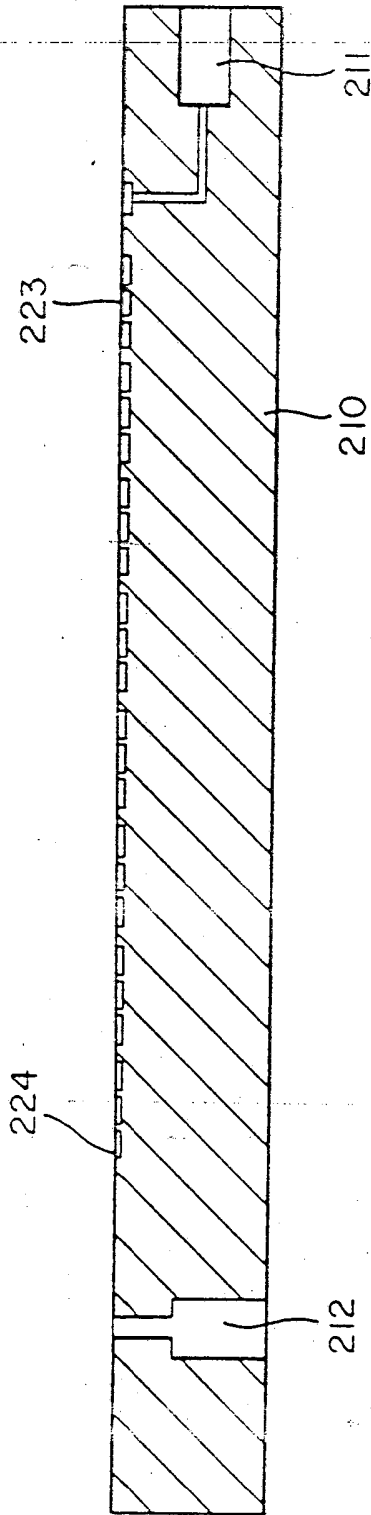
FIG. 5



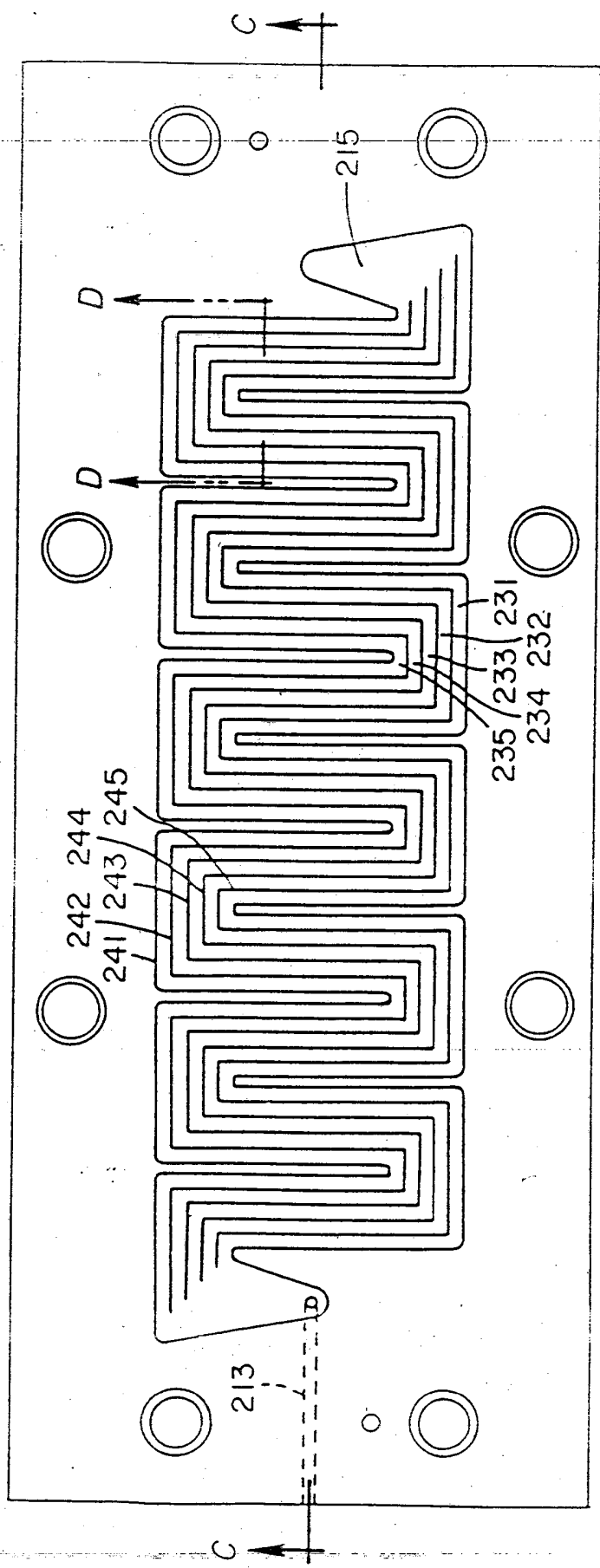
Obv
FIG. 6



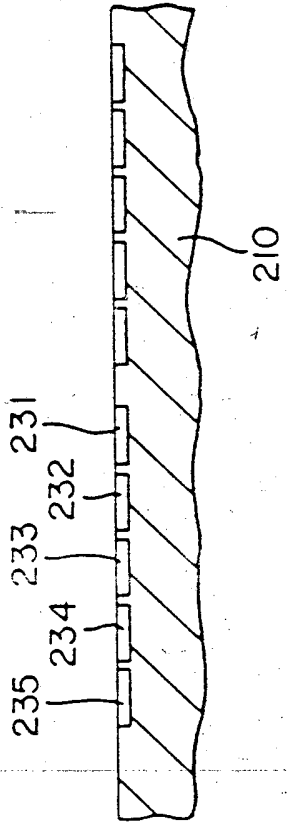
Obv.
FIG. 8



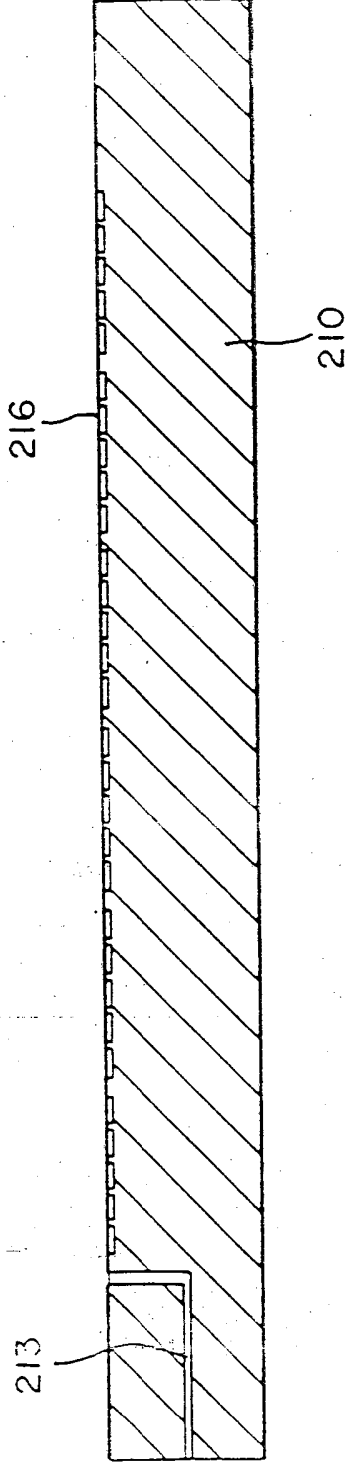
Obv.
FIG. 7



Obv.
FIG. 9



Obv.
FIG. 11



Obv.
FIG. 10