



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 19 029 T2 2005.09.08**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 144 026 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 19 029.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB99/02053**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 959 629.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/38762**

(86) PCT-Anmeldetag: **24.12.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **06.07.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.10.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **28.07.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.09.2005**

(51) Int Cl.7: **A61M 1/36**
B04B 5/04

(30) Unionspriorität:
PCT/IB98/02114 24.12.1998 WO

(73) Patentinhaber:
Biosafe S.A., Eysins-s/Nyon, CH

(74) Vertreter:
**RACKETTE Partnerschaft Patentanwälte, 79098
Freiburg**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
FELL, Claude, CH-1260 Nyon, CH

(54) Bezeichnung: **VORRICHTUNG ZUR BLUTTRENNUNG, INSBESONDERE ZUR KONZENTRIERUNG VON HEMA-
TOPOIETISCHEN STAMMZELLEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die Erfindung betrifft das automatisierte Verarbeiten und Trennen von in Vollblut befindlichen biologischen Zellen und bezieht sich insbesondere auf ein funktional abgeschlossenes System, das es gestattet, bestimmte Zellpopulationen wie hematopoietische Stammzellen für einen direkten Einsatz oder ihre Mischung mit einer Additivlösung oder Aufbewahrungslösung für später erfolgende Aufbewahrungsmaßnahmen zu extrahieren, und auf Verfahren zum Ausführen derartiger Extraktionen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Bluttrennungssysteme und -verfahren tauchten in den letzten 20 Jahren als Reaktion auf den zunehmenden Bedarf für effiziente Blutkomponententherapien auf. Zu diesen zählen die Transplantation von hematopoietischen Progenitorstammzellen, was in vielen Fällen die einzig verbleibende Behandlung von onkologischen Erkrankungen ist. Patienten mit einem Bedarf an einer Stammzellentransplantation haben im wesentlichen drei Optionen:

- 1) erwachsene Knochenmarkstammzellen,
- 2) periphere Blutstammzellen, die im Kreislaufsystem gefunden werden und
- 3) Stammzellen, die in der Nabelschnur gefunden und aus bei der Geburt eines Neugeborenen gewonnenen, aus der Plazenta stammenden Blut gewonnen werden.

[0003] Für die meisten Stammzellentransplantationen ist die wichtigste Einschränkung das Risiko einer krankhaften Reaktion des Transplantates gegen den Wirt (graft-versus-host-disease, GVHD), was ein Gewebe mit ausgezeichneter HLA-Anpassung (HLA = Human Leucocyte Associated) erfordert.

[0004] Nabelschnurblut ist eine reiche Quelle von primitiven hematopoietischen Stamm- und Progenitorzellen mit einer umfangreichen Vermehrungskapazität und einer Kapazität zur Selbsterneuerung. Dieses Gebiet hat sich sehr schnell von klinischen Implantaten, die lediglich HLA-angepasste Transplantate zu Transplantaten mit nicht angepassten Spenderzellen, die einer erheblich breitere Indikation für Stammzellentransplantationen eröffnen. Diese Zunahme an klinischer Erfahrungen mit Nabelschnurblut beruht im wesentlichen auf dem Aufbau von Banken zum Aufbewahren von hematopoietischen Stammzellen aus beziehungsfreiem Nabelschnurblut.

[0005] Aus der Nabelschnur gewonnene Blutmenge sind normalerweise sehr klein (40 bis 150 ml), und es gibt einige Bedenken, dass jeglicher Versuch einer Produktmanipulation und -konzentration zu ei-

nem Verlust an Stammzellen führen könnte, was Transplantationen problematischer gestalten könnte. Daher wird manchmal Nabelschnurblut in seinem ursprünglichen Zustand mit einer zugesetzten Konservierungslösung aufbewahrt. Eine deutlich bevorzugte Vorgehensweise würde jedoch darin bestehen, die am meisten unerwünschten Zellen wie die roten und weißen Zellen zu entfernen, was zu einer erheblichen Verringerung des Volumens führt. Es wäre weniger Konservierungslösung benötigt, kleinere Beutel sowie kleinere Aufbewahrungsräume wären einzusetzen, und es würden erhebliche Energieeinsparungen erzielt, was insgesamt zu erheblichen Kostenersparnissen führen würde. Auch die Qualität des Stammzellenproduktes bei Rückführung wäre verbessert, dass sich die durch die Aufbewahrung ergebenden lysierten Zellen erheblich verringert wären.

[0006] Für das kontinuierliche Verarbeiten und Konzentrieren von Nabelschnurstammzellen gibt es keine Vorrichtung oder kein automatisiertes System. Nichtsdestoweniger gibt es ein erhebliches Interesse am Konzentrieren von Nabelschnurblutstammzellen ohne Verlust oder Veränderung ihrer Funktionalität.

[0007] EP-B-0 912 250 (C. FELL) beschreibt ein System zum Verarbeiten und Trennen von biologischen Fluiden in Komponenten, das einen Satz von Behältern zum Aufnehmen des zu trennenden biologischen Fluids und der getrennten Komponenten und optional einen oder mehrere zusätzliche Behälter für Additivlösungen aufweist. Eine hohle Zentrifugenprozesskammer ist durch Eingriff der Prozesskammer mit einer Drehantriebseinheit um eine Drehachse drehbar. Die Prozesskammer hat einen axialen Einlass/Auslass für zu verarbeitendes biologisches Fluid und verarbeitete Komponenten des biologischen Fluids. Dieser Einlass/Auslass führt in einen Trennraum von variablen Volumen, in dem die gesamte Zentrifugenverarbeitung von biologischem Fluid stattfindet. Die Prozesskammer umfasst im allgemeinen eine zylindrische Wand, die sich von einer Abschlusswand der Prozesskammer erstreckt, wobei diese im wesentlichen zylindrische Wand darin die hohle Prozesskammer ausbildet, die einen koaxial mit der Drehachse liegenden hohlen offenen zylindrischen Raum einnimmt, wobei der axiale Einlass/Auslass in dieser Abschlusswand koaxial mit der im wesentlichen zylindrischen Wand vorgesehen ist, um in die hohle Prozesskammer zu münden. Die Prozesskammer umfasst innerhalb der im wesentlichen zylindrischen Wand ein bewegliches Teil wie beispielsweise einen Kolben. Der Trennraum mit variablen Volumen ist in einem oberen Bereich der Prozesskammer durch die im wesentlichen zylindrische Wand und durch das innerhalb der im wesentlichen zylindrischen Wand der Prozesskammer angeordnete axial bewegbare Teil gebildet, wobei die axiale Bewegung des bewegbaren Teiles das Volumen des Trennraumes verändert, wobei das bewegliche Teile innerhalb der

Prozesskammer axial bewegbar ist, um eine vorbestimmte Menge an zu verarbeitendem biologischen Fluid über den Einlass vor oder während der Zentrifugenverarbeitung einzulassen und verarbeitete biologische Fluidkomponenten aus dem Trennraum über den Auslass während oder nach der Zentrifugenverarbeitung auszulassen. Es sind Mittel zum Anzeigen der Stellung des beweglichen Teiles vorgesehen, um dadurch die Menge an eingelassenem biologischen Fluid und den Auslass von getrennten Komponenten zu kontrollieren. Das System umfasst weiterhin eine Verteilerventilanordnung zum Herstellen einer selektiven Verbindung zwischen der Prozesskammer und ausgewählten Behältern oder zum Überführen der Prozesskammer und Behälter aus der Verbindung heraus.

[0008] Das System gemäß EP-B-0 912 250 ist dazu ausgelegt, zum Trennen von biologischen Fluiden betrieben zu werden, und hat sich als für viele Trennungsanwendungen, insbesondere zur Prozesstrennung von Komponenten eines Spenders oder eines Patienten als polyvalent erwiesen.

OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

[0009] Gemäß der Erfindung ist ein derartiges System dazu eingerichtet, in einem wie in dem Patentanspruch 1 angegebenen Trennungsmodus und in einem nicht trennenden Transfermodus zu arbeiten, was größere Einsatzbreiten des Systems einschließlich neuer Anwendungen eröffnet, die bislang nicht in Betracht gezogen worden sind, wie beispielsweise das Trennen von hematopoietischen Stammzellen und im allgemeinen labormäßige Prozesse. Gemäß der Erfindung umfasst das System Mittel zum Kontrollieren des Betriebs des Systems in zwei Betriebsarten, nämlich einem Trennungsmodus und einem nicht trennenden Transfermodus, wobei

- in dem Trennungsmodus in die Prozesskammer Fluide eingelassen werden können, während sich die Kammer dreht oder in Ruhe ist, das in die Kammer eingelassene Fluid zentrifugiert und in Komponenten getrennt wird und die getrennten Komponenten ausgelassen werden, während sich die Kammer dreht oder optional für die als letztes getrennte Komponente in Ruhe ist, und
- in dem Transfermodus die Prozesskammer mit in Ruhe befindlicher Kammer Fluid einlässt und Fluid auslässt. Die Ventilbetätigungsanordnung ist zum Transferieren von Fluidanteilen von einem Behälter zu dem nächsten über die Prozesskammer ohne Zentrifugieren oder Trennen des Fluids in Komponenten betätigbar, indem das Teil ohne Zentrifugieren oder Trennen des Fluids in Komponenten bewegt wird, und das Mittel zum Anzeigen der Position des bewegbaren Teiles die Menge an nicht getrennten transferierten Fluiden kontrolliert.

[0010] Weitere Merkmale der Erfindung sind in den

Ansprüchen angegeben. Diese Erfindung schlägt daher einen funktional geschlossenen, mit einer tragbaren Vorrichtung verbundenen Prozesseinbausatz vor, dessen Aufgabe darin besteht, den Vorgang anzuzeigen und zu automatisieren. Der Einbausatz, der üblicherweise zum Vermeiden der Gefahr einer Krankheitsübertragung zum einmaligen Einsatz und Wegwerfen vorgesehen ist, hat eine Zentrifugenprozesskammer zur Grundlage, deren Volumen während des Betriebs verändert werden kann, was es gestattet, sich auf die genaue Menge an zu verarbeitenden Blut einstellen. Eine derartige volumenvARIABLE Kammer ist in der vorgenannten EP-B-0 912 250 (C. FELL) beschrieben. Die Kammer ist mit einem Satz von Beuteln und Schlauchleitungen zum Sammeln der getrennten Komponenten verbunden. Der das zu verarbeitende Blut beinhaltende Blutbeutel ist an die wegwerfbare Gerätschaft üblicherweise unter Einsatz einer sterilen Verbindungsvorrichtung oder einer aseptischen Verbindung mit laminaren Fließverhalten angeschlossen. Es ist jedoch möglich, dass dieser Beutel mit einem Antikoagulans gefüllt und an den wegwerfbaren Einbausatz vorangeschlossen ist.

[0011] Ein mit einer Additivlösung gefüllter Beutel kann über einen bakteriellen Filter mit dem Einmaleinbausatz verbunden werden. Die anderen Beutel sind zum Aufnehmen der getrennten Komponenten vorgesehen. Das Material für die Stammzellenaufnahmebeutel ist für die Aufbewahrungsbedingungen optimal ausgewählt.

[0012] Die Auswahl der Verbindungsleitungen zum Überführen der getrennten Produkte in die hierfür vorgesehenen Beutel wird durch einen Satz von drehbaren Ventilen, auch Absperrhähne genannt, die in einer Verteileranordnung angeordnet sind, oder durch ein einziges Drehventil mit mehreren Ausgängen bewerkstelligt, die Teile der Einbaugerätschaft bilden. Eine derartige Anordnung gestattet das Beseitigen jeglicher Querverunreinigung zwischen benachbarten Leitungen, wenn ein herkömmliches Quetschventil verwendet wird.

[0013] Der vorgenannte wegwerfbare Einmaleinbausatz arbeitet mit einer Einrichtung zum Anzeigen und Automatisieren des Prozesses wie beispielsweise in EP-B-0 912 250 (C. FELL) beschrieben zusammen. Die Zentrifuge treibt eine drehbare Scheibe an, die die Zentrifugenprozesskammer aufnimmt und sie an entsprechender Stelle verankert. Ihre Abdeckung umgreift und hält das Gehäuse der Durchlassschleuse der Prozesskammer.

[0014] Ein aus einem matrixartigen Feld von LEDs und bei 180° angeordneten entsprechenden Empfängersensoren hergestellter optischer Sensor ist an einer Seite der Zentrifuge zum Anzeigen der Kolbenposition angeordnet. Die in die Kammer eingelassenen oder aus der Kammer ausgeführten Volumina kön-

nen daher genau gemessen werden. Die Oberseite nimmt ein optisches Prozesssensormodul auf, das die Farbe in der durchströmten Leitung erfasst und diese Information an das Steuerprogramm rückgibt. Eine Schaftanordnung, die mit Beschlägen zum Antreiben eines Satzes von Mehrfachabsperrhahnventilen ausgestattet ist, steht von der Oberseite vor. Sie sind mit einem Satz von Motoren gekoppelt, die die Auswahl der Schlauchleitung ermöglichen. Zum Erfassen der Absperrhahnventilstellung sind an den Motoren Encoder angebracht. Die vorderseitige Abdeckung weist ein Fenster auf, das dem Benutzer gestattet, die Bewegung des Kolbens in der Kammer zu beobachten.

[0015] Die Vorgehensweise zum Extrahieren von Stammzellen aus einer Nabelschnur ist wie folgt. Zunächst wird bei der Geburt aus der Nabelschnur Blut gewonnen und aseptisch mit einem hinzugefügten Antikoagulans wie Citrat-Phosphat-Dextrose CPD-1 zum Vermeiden einer Gerinnung in einem Kunststoffbeutel gesammelt. Nachdem eine anfängliche repräsentative Überprüfung zum Abschätzen der Reichhaltigkeit an Stammzellen durchgeführt worden ist, wird der Beutel steril und aseptisch mit dem Prozessseinbausatz verbunden, und die gesamte Anordnung wird in das Trennsystem überführt, das zu Beginn wahlweise in dem Trennmodus oder dem Transfermodus arbeitet. In dem Trennmodus beginnt die Zentrifuge, die Trennkammer auf etwa 4000 Umdrehungen pro Minute anzutreiben, und durch pneumatisch durchgeführtes Bewegen des Kammerkolbens nach unten wird Blut hereingeführt. Dann können zwei Fälle auftreten. Wenn das dazu verarbeitende Blutvolumen kleiner ist als das Prozesskammervolumen (wie durch den Leerzustand der durchströmten Leitung detektiert wird), wird der Kolben pneumatisch in einer Zwischenstellung gehalten, die durch den Kolbenpositionssensor erfasst wird. Wenn das Blutvolumen die Trennkammer vollständig füllt, was durch das Ankommen des Kolbens an dem Boden der Kammer detektiert wird, hält der pneumatische Kompressor an. In beiden Fällen wird die Zentrifugiergeschwindigkeit auf etwa 6000 Umdrehungen pro Minute erhöht, um die Sedimentationszeit auf 5-8 Minuten zu verringern. Nach diesem Zeitraum nimmt das Zentrifugieren auf etwa 4000 Umdrehungen pro Minute ab. Die Absperrhähne werden gedreht, um das Sammeln der getrennten Produkte zu gestatten, und der pneumatische Druck nimmt allmählich zu, um den Kolben nach oben zu bewegen. Die Geschwindigkeit des Kolbens bleibt niedrig, was aktiv durch den Kolbenpositionssensor erfasst wird, um das Sedimentationsprofil der Zellen innerhalb der Kammer beizubehalten. Die ersten Milliliter aus der Einlassleitung werden in die Stammzellenbeutel gespült. Plasma wird extrahiert und in einem ersten Beutel gesammelt. Es wird von Blutplättchen gefolgt, die in den Zwischenlagen eingebettet sind, oder der sogenannten „buffy-coat“ (Schicht mit Leukozyten und Thrombozy-

ten). Das Auftreten der ersten Blutplättchen wird durch den die durchströmte Prozessleitung überwachenden Prozesssensor detektiert. In diesem Augenblick wird das an Stammzellen sehr reiche Produkte durch Drehen eines Absperrhahnventiles in einen zweiten Sammelbeutel geleitet. Es wird ein Volumenzähler gestartet, der neben weiteren Faktoren von dem gesamten verarbeiteten Blutvolumen abhängt. Wenn das Zählvolumen erreicht worden ist, wird das Zentrifugieren beendet. Das entsprechende Absperrhahnventil wird gedreht, und das zuletzt vorliegende Produkt, das im wesentlichen ein Volumen von gepackten roten Zellen mit Restanteilen von Granulocyten ist, wird in einen dritten Sammelbeutel extrahiert. Dann kann ein weiterer Zyklus durchgeführt werden, wenn das Nabelschnurblut nicht vollständig verarbeitet worden ist. Ansonsten ist in diesem Stadium der Vorgang der Trennung und der Stammzellensammlung abgeschlossen.

[0016] Es ist jedoch möglich, im Hinblick auf eine weitere Reinigung des Produktes den Inhalt des die Stammzellen aufnehmenden Beutels weiter zu verarbeiten. In diesem Fall wird das entsprechende Absperrhahnventil gedreht, um den Inhalt des Stammzellenanreicherungsbeutels einzulassen. Das Vorgehen zum Aufnehmen der an Stammzellen reichen Schicht ist identisch zu dem oben beschriebenen.

[0017] Eine andere Alternative zum Isolieren des an Stammzellen reichen Anteils aus der „buffy-coat“ besteht in dem Einsatz von Dichtegradientenprodukten, wie sie beispielsweise unter den Namen Ficoll und Percoll erhältlich sind. Bei dieser Alternative wird zuerst ein Dichtegradientenprodukt in die Prozesskammer eingeführt, dann folgt das Einführen von Vollblut, und eine Komponente des biologischen Fluids wird in einen bestimmten Behälter abgetrennt, und dessen Aufnahme ist abgeschlossen, wenn der Dichtegradient auftritt. Unter Umständen kann das Dichtegradientenprodukt während der Verarbeitung eingeführt werden.

[0018] Der Einsatz von Ficoll würde beispielsweise darin bestehen, zuerst den Dichtegradienten und dann gefolgt von Vollblut in die Prozesskammer einzuführen. Nach dem vollständigen Einführen von Blut in die Kammer wird eine Sedimentationsperiode von einigen wenigen Minuten gestartet. Stammzellen und Blutplättchen bilden vor dem Gradienten eine Trennfläche, während Erythrozyten und Granulocyten durch das Ficoll durchgetreten sind und gegen die Wände der Trennkammer gehalten werden. Der Kolben wird dann wie bei dem Standardverfahren behutsam angehoben, wobei der Stammzellenanteil bei dem Auftreten der ersten Blutplättchen gesammelt wird. Die Strömungsleitung hellt sich wieder auf, wenn Ficoll aus der Kammer austritt, was der geeignete Moment ist, das Sammeln zu beenden.

[0019] Wenn die Stammzellen nach einem der oben beschriebenen Verfahren gesammelt werden, kann eine geeignete Konservierungslösung durch Drehen des entsprechenden Absperrhahnes in die Prozesskammer eingeführt werden, wobei das System in dem Transfermodus arbeitet. Sie werden dann in den Stammzellenbeutel zurück transferiert, wobei dessen Volumen sehr genau durch den Kolbenpositionssensor kontrolliert wird.

[0020] Der das an Stammzellen reiche Produkt beinhaltende Beutel kann dann von dem übrigen Teil der Gerätschaft abgetrennt werden. Sein Volumen liegt in Abhängigkeit des anfänglich verarbeiteten Volumens im Bereich zwischen 20-40 ml. Die Nebenprodukte der Trennung, Plasma und gepackte rote Zellen, können dann für die Serologie und NLA-Typisierung verwendet werden, was jeglichen Produktverlust aufgrund der Anreicherung in dem Stammzellenbeutel vermeidet.

[0021] Dieses Trennsystem und -verfahren bietet gegenüber manuellen Verarbeitungstechniken signifikante Vorteile. Der wegwerfbare Einmaleinbausatz ist ein funktional geschlossenes System, was jegliche Gefahr der Verunreinigung des Produktes während der Manipulation vermeidet. Der Ablauf ist durch ein mikroprozessorbasiertes Steuersystem vollständig automatisch und mit der Möglichkeit ausgestattet, die Hauptparameter wie Zentrifugiergeschwindigkeit, Zentrifugierzeit, Geschwindigkeit des Einführens und Ausführens, zu sammelndes Volumen und dergleichen zu variieren. Die Volumenverringerung des Stammzellenproduktes bedeutet einen Gewinn von 50% zumindest im Vergleich mit dem herkömmlichen Stand der Technik dar. Die instrumentelle Ausrüstung ist sehr kompakt und tragbar, was ideal für ein dezentrales Durchführen derartiger Prozesse ist.

[0022] Ein weiterer Aspekt der Erfindung liegt in dem Benutzen des vorangehend beschriebenen Systems zum Verarbeiten unterschiedlicher Volumen biologischer Fluids zwischen 10 ml bis zu dem maximalen Volumen der Trennkammer und zum Hinzufügen einer Additivlösung zu den getrennten Komponenten, insbesondere zum Abtrennen von Stammzellen aus Blut und dem Mischen der abgetrennten Stammzellen mit einer Konservierungslösung, zum Abtrennen von hematopoietischen Stammzellen aus Nabelschnurblut, zum Abtrennen von hematopoietischen Stammzellen aus einer Apheresanreicherung und zum Abtrennen von hematopoietischen Stammzellen aus einer Knochenmarkabsaugung.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0023] Die Erfindung wird nachfolgend beispielhaft mit Bezug auf die beigefügten Zeichnungen beschrieben, bei denen

[0024] [Fig. 1](#) ein schematischer Längsschnitt einer Prozesskammer und ihrer Durchlassschleuse ist, der die verschiedenen Sedimentationslagen von Blutkomponenten zeigt,

[0025] [Fig. 2](#) ein schematischer Längsschnitt der Prozesskammer und ihrer Durchlassschleuse ist, die mit einem optischen Sensor zum Erfassen des Kolbensensors und einem Steuerschaltkreis verbunden ist,

[0026] [Fig. 3](#) in schematischer Form die wegwerfbare Einbaugerätschaft darstellt, der ein Mehrfach-bsperrhahnsystem für das Verarbeiten und Trennen von Nabelschnurblut trägt,

[0027] [Fig. 4](#) in schematischer Form eine Absperrhahnanordnung darstellt, die als Verteiler eingerichtet ist,

[0028] [Fig. 5](#) ein Längsschnitt des Antriebsmotors und Steuerelementen zum Drehen jedes einzelnen Absperrhahnes ist,

[0029] [Fig. 6](#) ein Längsschnitt eines Drehventiles mit mehreren Ausgängen ist,

[0030] [Fig. 7](#) das Drehventil mit mehreren Ausgängen gemäß [Fig. 6](#) mit einem Einlass/Auslassanschluss, der in der Mitte angeordnet ist, und einem Bereich von zugeordneten, umfänglich angeordneten Anschlüssen darstellt,

[0031] [Fig. 8](#) eine perspektivische Ansicht eines Kastens ist, der die Instrumentierung und Vorrichtungen zum Steuern des Prozesses enthält, und

[0032] [Fig. 9.1](#) bis [Fig. 9.6](#) funktionale Schaubilder sind, die die verschiedenen Schritte einer Nabelschnurbluttrennung unter Verwendung der Einbaugerätschaft einschließlich einer Prozesskammer und eines Satzes von Absperrhähnen gemäß der Erfindung zeigen.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DES SYSTEMS

[0033] Die Verarbeitungskammer **20** entspricht der in EP-B-0 912 250 (C.FELL) beschriebenen. [Fig. 1](#) ist eine Übersichtsansicht der Prozesskammer **20**. An ihrem oberen Ende **10** ist eine Durchlassschleuse **12** angeordnet. Die Durchlassschleuse **12** ist aus einem oberen Körper **1** und einem unteren Körper **10** zusammengesetzt. Dazwischen ist eine Reibungsscheibe **3** angeordnet, die aus einem Material mit im wesentlichen kleiner Reibung wie poliertem rostfreiem Stahl oder Keramik hergestellt ist. An dem oberen Körper **1** ist ein mittiges Rohr **7** aus einem biokompatiblen Material wie Polykarbonat angebracht. Ein O-Ring **8** stellt die Luftdichtigkeit zwischen dem oberen Körper **2** und der Reibungsscheibe **3** sicher. Die

Durchlassschleuse **12** ist an einer mittigen Buchse **11** angebracht, die mit dem oberen Ende **10** der Prozesskammer **20** verbunden ist. Die zentrale Buchse **11** kann jedoch auch ein einstückiger Bestandteil der Kammer **20** sein. Die Lücke zwischen den Wänden des mittigen Rohres **7** und der mittigen Buchse **11** ist klein, beispielsweise 0,5 mm, um einen hohen Drehscheinwiderstand zum Abhalten jeglicher Flüssigkeiten von dem oberen Ende der Buchse **11** zu schaffen. An der Buchse **11** ist ein Kugellager **9** angebracht, um die genaue Ausrichtung der Prozesskammer **20** sicherzustellen, wenn sie in die Zentrifugenanordnung eingefügt wird. Auf jeder Seite der Reibungsscheibe **3** sind zwei Gummidichtungen **5, 6** angeordnet, wobei die Dichtung **5** auf der oberen Seite und die Dichtung **6** auf der unteren Seite liegt. Die Dichtungen **5** und **6** sind V-artige Dichtungen und stellen die Luftdichtigkeit sowohl bei positivem als auch bei negativem Druck bis wenigstens +/- 0,5 bar sicher.

[0034] Der Kolben **21** ist aus einem transparenten Material wie Polycarbonat hergestellt und mit zwei O-Ringen **24** und **25** ausgestattet. Diese O-Ringe sind an einem Material mit geringer Reibung wie Silicon hergestellt. Die Prozesskammer **20** ist an ihrer unteren Seite durch eine einen bakteriellen Filter **23** tragende Kappe **22** geschlossen. Durch eine zentrale Öffnung **26** und den Filter **23** kann Luft in die Kappe **22** gelangen. Die Stellung des Kolbens **21** kann genau durch eine optische Sensoranordnung **60** und **61** (**Fig. 2**) erfasst werden. Die Anordnung **61** weist ein vertikales Feld von LEDs auf, die zum Verringern von Störungen durch Umgebungslicht vorzugsweise im infraroten Bereich Licht emittieren. Um Interferenzen mit den anderen LEDs zu vermeiden, ist lediglich die dem Kolben **21** gegenüberliegende LED angeschaltet. Der Lichtstrahl quert den transparenten Kolben **21** zwischen den beiden O-Ringen **24** und **25**. Ein lineares CCD- („Charge Coupled Device“) Array **61** ist bei 180° auf der anderen Seite angeordnet, wobei die exponierten Pixel des Array **61** ein Signal **22** in Gestalt einer Spitze generieren.

[0035] Das Signal **62** wird einem Tiefpassfilters **69** zugeführt, und das gefilterte Signal wird einem Komparator **67** eingespeist, der weiterhin von einem Potenziometer einen Schwellwert zum Diskriminieren des gefilterten Signales vom Umgebungsrauschen erhält. Der Ausgang des Komparators **67** ist an den Starteingang eines Zählers **65** angeschlossen. Es wird ein Taktsignal **66** verwendet, um die Antwort jedes einzelnen Pixels des linearen CCD-Array **61** aufzunehmen und dieses dem Eingang des Zählers **65** zuzuführen. Der Ausgang des Zählers **65** ist an eine Zentralprozessoreinheit (CPU) **64** angeschlossen, die die Stellung des Kolbens **21** berechnet und, falls erforderlich, die angeschalteten LEDs **60** über einen Multiplexer/LED-Treiber **63** verschiebt. In entsprechender Weise verändert die CPU **64** falls erforderlich das Signal eines Kompressortreibers **70**, das ei-

nen Kompressor **71** beaufschlagt, um den Druck, der unterhalb des Kolbens **21** vorhanden ist, zu erhöhen oder zu erniedrigen, um dessen Stellung zu beeinflussen.

[0036] Dies ist lediglich eine Beispiel zum Erfassen der Stellung des Kolbens **21**. Die Lichtquelle **60** kann ein Glühkolben oder eine einzige lineare Lichtquelle sein. Das lineare CCD-Array **61** kann durch ein Feld von lichtempfindlichen Vorrichtungen ersetzt sein. Die empfangende Sensorvorrichtung (**61**) kann auch neben der Licht emittierenden Vorrichtung **62** angeordnet sein, wobei das System mit von dem Kolben **61** reflektiertem Licht anstatt mit durch den Kolben **21** transmittiertem Licht arbeitet.

[0037] Die wegwerfbare Einbaugerätschaft (**Fig. 3**) besteht aus Beuteln **40-44**, an Absperrhähnen **45-48** angeschlossenen Schlauchleitungen und der Prozesskammer **20**. Der Beutel **40** beinhaltet das zu verarbeitende Nabelschnurblut. Der Beutel **41** beinhaltet eine Konservierungslösung, die im allgemeinen auf einer DMSO-(Dimethyl-Sulfoxid-)Lösung beruht. Er ist über ein bakterielles Filter **54** mit 0,2 Mikrometer an der Einmaleinbaugerätschaft angeschlossen. Der Beutel **42** ist der Sammelbeutel für das an Stammzellen reiche Produkt. Seine Kunststoffzusammensetzung ist aus einem Material, das für eine lang andauernde Aufbewahrung geeignet ist. Der Beutel **42** ist der Sammelbeutel für das Plasma, und der Beutel **44** ist derjenige für die roten Zellen.

[0038] **Fig. 3** zeigt weiterhin Mittel zum Drehen der Kammer **20** durch Kontaktieren des Bodens **22** der Kammer mit einer Drehscheibe **55** ohne jegliches Halten im Umfangsbereich der Kammer.

[0039] Ein in einer Gesamtanordnung **58** eingerichtetes Feld von Absperrhähnen **45-48** (**Fig. 5**) gestattet die Verbindung zwischen den verschiedenen Schlauchleitungen. Diese Drehabsperrhähne schaffen eine ausgezeichnete Trennung zwischen benachbarten Leitungen und stellen sicher, dass zwischen einer geschlossenen und einer offenen Leitung kein Durchlass auftritt, wie es bei Leitungsquetschventilen der Fall ist. Derartige Absperrventilanordnungen gibt es in verschiedenen Ausgestaltungen, und sie sind käuflich erhältlich. Die Absperrhähne **45-48** werden durch einen Satz von Motoren **100-103** (**Fig. 5**) angetrieben. Die oberen Wellen **84-87** dieser Motoren greifen in den unteren Bereich der jeweiligen Absperrhähne **45-48** unter Ausnutzen von Durchgangslöchern durch die Abdeckung **88** des Kastens ein. Um eine mögliche Betätigungen von Hand aus Sicherheitsgründen zu gestatten, können die Wellen lediglich in einer einzigen Stellung in den Absperrhahn eingreifen, wobei zu diesem Zweck zwischen den Wellen und dem Absperrhahn eine passende Vertiefung vorhanden ist. Die Motoren können Schrittmotoren oder Gleichstrommotoren mit Unter-

setzung sein. Sie sind mit Positionencodern **104-107** ausgestattet, deren Signale auf die Mikroprozessorsteuereinheit rückgeführt werden, um sicherzustellen, dass die Absperrhähne richtig positioniert sind.

[0040] Eine Alternative zum Einsatz einer Absperrhahnordnung ist ein Drehventil mit mehreren Anschlüssen, wie es in [Fig. 6](#) und [Fig. 7](#) dargestellt ist. In einen Stator **126** ist ein zentraler Rotor **127** eingefügt. Der Rotor **127** kann unter Reibschluss gedreht und mit dem Schaft eines Motors in Eingriff gebracht werden. Der an die Prozesskammer **20** angeschlossene mittige Anschluss **120** kann durch kontrollierte Drehung mit Winkelschritten von 72° an die umfangreichen Anschlüsse **121-125** angeschlossen werden. Um eine mögliche Betätigungen von Hand aus Sicherheitsgründen zu gestatten, können in dem Rotor **127** und Stator **126** passende Vertiefungen oder ähnliche Mittel vorhanden sein, um den mittigen Anschluss **120** in seinen ausgewählten, mit den umfangreichen Anschlüssen ausgerichteten Winkelstellungen einrastend zu halten. Es ist ein einziger Motor erforderlich, um den Rotor über die Eingriffsvertiefung **132** zu fahren. Zwei O-Ringe **130-131** stellen die Wasserdichtigkeit mit der äußeren Umgebung sicher ([Fig. 6](#)).

[0041] Der die Instrumentierung haltende Kasten ist in [Fig. 8](#) dargestellt. Er nimmt die Ummantelung **94** zum Halten der Durchlassschleuse **12** der Prozesskammer **20** auf. Die Ummantelung **94** ist aus zwei halb kreisförmigen Scheiben aufgebaut, die an einem Scharnier **89** drehen können. Ein optischer Leitungssensor **83** gestattet das Erfassen der Farben in den durchströmten Leitung **51**. Er nimmt zwei LED-Fotosensorkanäle mit verschiedenen Wellenlängen wie rot und grün auf und ist dazu eingerichtet, die ersten Zellen zu erfassen, die aus der Kammer **20** herauskommen. Er kann ebenso den Leerzustand der durchströmten Schlauchleitung erfassen, wenn eine Flüssigkeit in die Kammer eingeführt wird. Die Anschlussdruckmessanordnung **86** nimmt den an der Einmalgerätschaft angeordneten bakteriellen Filter **49** auf. Dies gestattet das Erfassen des Druckes in der Prozesskammer **20**. Obere Schäfte **84-87** der Absperrhahntriebsmotoren **100-103** ([Fig. 5](#)) sind hinter dem Leitungssensor **83** angeordnet. Ein geneigtes Modul **90** nimmt die Anzeige **82** zur Information des Benutzers und eine Tastatur **81** zum Steuern der Instrumentierung auf. An der vorderseitigen Platte **92** ist ein Fenster **91** vorhanden, das die Sicht auf die Bewegung des Kammerkolbens freigibt.

Anwendung für die Trennung von Nabelblut

[0042] [Fig. 9.1](#) bis [Fig. 9.6](#) zeigen die Anwendung für die Trennung von Nabelschnurblut. Der Beutel **40** beinhaltet das an Stammzellen reiche Nabelschnurblut, das bei der Geburt eines Kindes aus der Nabel-

schnur gewonnen worden ist.

[0043] Dieser Beutel beinhaltet ein Antikoagulans wie CPD, um eine Blutgerinnung zu vermeiden. Die Schlauchleitung **53** ist unter Verwendung einer sterilen Verbindungsvorrichtung steril oder unter laminaren Strömungsverhältnissen aseptisch mit der Leitung **52** verbunden. Es ist jedoch auch möglich, dass der Beutel **40** an die gesamte Gerätschaft vorangeschlossen ist. Die Trennschritte sind wie folgt:

Schritt **1** ([Fig. 9.1](#)): die Absperrhähne **45** und **46** werden gedreht, um den Beutel **40** an die Prozesskammer **20** anzuschließen. Das Zentrifugieren startet und wird bei einer Geschwindigkeit von 4000 Umdrehungen pro Minute stabilisiert. Das pneumatische System der Instrumentierung erzeugt ein Vakuum, um den Kolben **21** nach unten zu bewegen. Dessen Geschwindigkeit wird durch die optische Sensoranordnung **61** und **62** erfasst, und der Grad des Vakuums wird entsprechend eingestellt. Wenn das Volumen des Beutels **40** kleiner als das Prozessvolumen der Kammer **20** ist, wird sich die durchströmte Schlauchleitung **41** leeren, was durch den optischen Leitungssensor **83** detektiert wird. Der Kolben **21** wird durch Erzeugen eines Gegendruckes über das pneumatische System bewegungslos gehalten, und das in die Kammer **20** eingelassene Volumen wird registriert. Die Zentrifugiergeschwindigkeit wird nach und nach auf 6000 Umdrehungen pro Minute erhöht, wobei der Druck entsprechend erhöht wird, um den Kolben **21** in der gleichen Stellung zu halten. Falls das Volumen des Beutels **40** größer als das Prozessvolumen der Kammer **20** ist, wird der Kolben **21** den Boden der Kammer erreichen, und das pneumatische System wird abgeschaltet. In beiden Fällen wird nach einer Sedimentationszeit von etwa 5-8 Minuten die Zentrifugiergeschwindigkeit langsam erniedrigt, während unterhalb des Kolbens **21** ein gleichbleibender Gegendruck aufrechterhalten wird. Die Absperrhähne **46**, **47**, **48** werden gedreht, um einen Verbindungsweg zwischen der Prozesskammer **20** und dem Plasmabeutel **43** herzustellen.

[0044] Schritt **2** ([Fig. 9.2](#)): wenn die Zentrifuge auf eine Geschwindigkeit von im wesentlichen etwa 4000 Umdrehungen pro Minute fällt, beginnt der Kolben **21**, sich mit einer vorbestimmten Geschwindigkeit nach oben zu bewegen, die eine Extraktionsrate von etwa 100 ml/min gestattet. Dieser Wert kann durch die Programmparameter modifiziert werden. Nun beginnt die Ansammlung von Plasma in dem Beutel **43**. Wenn das Volumen an extrahiertem Plasma etwa 40% des Einlassvolumens erreicht hat, wird die Extraktionsrate um die Hälfte verringert. Die ersten in der „buffy-coat“-Schicht enthaltenen Blutplättchen beginnen extrahiert zu werden, was durch eine Lichtabsorption in dem optischen Leitungssensor **83** detektiert wird. Bei einem bestimmten Absorptionsgrad, der durch das Steuerprogramm parametrisiert werden kann, wird der Absperrhahn **47** gedreht, um ei-

nen Verbindungsweg zwischen der Prozesskammer **20** und dem Beutel **42** herzustellen.

[0045] Schritt **3** (**Fig. 9.3**): ein Volumenzähler wird angetriggert, und es beginnt das Sammeln eines an Stammzellen sehr reichen Produktes. Die Extraktionsgeschwindigkeit ist ständig unter Kontrolle der optischen Kolbensensoranordnung **61** und **62**. Der Wert des Volumenzählers kann durch den Benutzer in dem Programmmenü verändert werden. Er ist so gewählt, dass die gesamte Stammzellenpopulation erfasst wird, die ähnliche Eigenschaften bezüglich der Dichte und der Größe im Vergleich zu der Lymphozytenpopulation hat. Ein derartiger Wert entspricht im allgemeinen etwa 20-30% des Einlassvolumens in die Kammer. Wenn dieser Wert erreicht ist, werden die Absperrhähne **47** und **48** gedreht, um einen Verbindungsweg mit dem Beutel **44** herzustellen.

[0046] Schritt **4** (**Fig. 9.4**): in diesem Stadium wird das Zentrifugieren im allgemeinen gestoppt, und der Druck wird erniedrigt, um eine behutsame Extraktion der verbleibenden roten Zellen in den Beutel **44** zu gestatten. Diese Phase ist abgeschlossen, wenn der Kolben **21** den oberen Bereich der Prozesskammer **20** erreicht, was durch die optische Kolbensensoranordnung **61** und **62** detektiert wird. Falls in diesem Stadium der Beutel **40** nicht leer ist, wird der Vorgang bei dem Schritt **1** fortgesetzt, andernfalls wird mit dem Schritt **5** fortgefahren, der der Transfermodus ist. Eine optionale Phase besteht darin, das Stammzellenprodukt weiter zu trennen, indem der Inhalt des Beutels **42** in die Prozesskammer **20** rückgeführt, das Produkt erneut zentrifugiert und wie zuvor seine getrennten Komponenten in die Beutel **43**, **42** und **44** überführt wird.

[0047] Schritt **5** (**Fig. 9.5**): die Absperrhähne **45** und **46** werden gedreht, um einen Verbindungsweg zwischen dem Konservierungslösungsbeutel **41** und der Prozesskammer **20** herzustellen. Die Konservierungslösung ist im allgemeinen eine auf einer 10 oder 20 Vol% chemischen DMSO-Lösung beruhenden Zusammensetzung, die auch einen Phosphatpuffer enthalten kann. Wenn das Zentrifugieren zu keinem weiteren Ergebnis führt, wird der Kolben durch Erzeugen eines Vakuums mit dem pneumatischen System nach unten bewegt. Der Volumeneinlass ist ein Teil des in dem Schritt **4** beschriebenen Volumenzählers. Wenn dieser Teil erreicht ist, wird das Vakuum gestoppt, und die Absperrhähne **46** und **47** werden gedreht, um einen Verbindungsweg zwischen der Prozesskammer **20** und dem Stammzellenbeutel **42** herzustellen.

[0048] Schritt **6** (**Fig. 9.6**): das pneumatische System wird heruntergefahren, und der Kolben **21** bewegt sich nach unten. Dem Inhalt des Stammzellenbeutels **42** wird Konservierungslösung zugefügt. Diese Transferphase ist abgeschlossen, wenn der Kol-

ben den oberen Bereich der Prozesskammer **20** erreicht, was durch die optische Kolbensensoranordnung **61** und **62** detektiert wird. Optional kann eine weitere Phase hinzugefügt werden, wenn das Stammzellenprodukt weiter mit Plasma verdünnt werden muss. In diesem Fall werden die Schritte **5** und **6** mit dem Unterschied wiederholt, dass der Transfer zwischen dem Plasmabeutel **43**, der Prozesskammer **20** und dem Stammzellenbeutel **42** durchgeführt wird.

[0049] Wenn alle vorangehend beschriebenen Schritte abgeschlossen sind, können alle Absperrhähne um einen Winkel von 45° gedreht werden, um alle Verbindungsanschlüsse zu schließen. Die Beutel **42-44** können von dem Rest des Einbausatzes getrennt werden, was in diesem Stadium auch übergangen werden kann. Der Stammzellenbeutel **42** ist dann zum Überführen zu einer separaten Speichereinheit bereit, wobei die Nebenprodukte Plasma in dem Beutel **43** und rote Zellen **44** für eine HLA-Typisierung und Qualitätskontrollenbeurteilung verwendet werden.

[0050] Es ist ersichtlich, dass das Aufnehmen eines Transfermodus, das heißt Schritte **5** und **6**, für das System neue Anwendungen eröffnen, die nicht verfügbar sind, wenn das Gerät lediglich in dem Trennmodus und insbesondere bei Anwendungen betrieben wird, die das Hinzufügen einer Additivlösung zu den getrennten Komponenten erfordert.

[0051] Es versteht sich, dass die vorliegende Erfindung in mehreren unterschiedlichen Ausgestaltungen ausgeführt werden kann, ohne ihren Bereich der wesentlichen Eigenschaften zu verlassen. Der Umfang der Erfindung ist in erster Linie in den beigefügten Ansprüchen und weniger in der diesen vorangehenden genaueren Beschreibung definiert.

[0052] Weiterhin können die hierin beschriebene neuartige optische Kontrollvorrichtung (**60-71**) als auch die Anordnung von Absperrhähnen (**45-48**) und Leitungen, das Ventil mit mehreren Anschlüssen (**Fig. 6** und **Fig. 7**), die spezielle Durchlassschleuse (**1-7**) für einem Betrieb mit positivem und negativem Druck und die die Kammer **20** tragenden speziellen Axiallager, die einen Antrieb ohne ein Haltefutter gestatten, vorteilhafterweise auch in anderen Systemen eingesetzt werden.

Patentansprüche

1. System zum Verarbeiten und Trennen von biologischen Fluiden in Komponenten mit einem Satz von Behältern (**40**, **42-44**) zum Aufnehmen des zu trennenden biologischen Fluids und der getrennten Komponenten sowie optional mit einem oder mehreren zusätzlichen Behältern (**41**) für weitere Lösungen und mit einer um eine Drehachse drehbaren hohlen

Zentrifugenprozesskammer (20), die einen axial angeordneten Einlass/Auslass (7) für das zu verarbeitende biologische Fluid und die verarbeiteten Komponenten des Fluids aufweist, wobei die Prozesskammer ein axial bewegbares Teil (21) aufweist, das einen Trennraum von variabler Größe zur Aufnahme des biologischen Fluids bildet, wobei das Teil (21) axial bewegbar ist, um über den Einlass eine vorbestimmte Menge an zu verarbeitenden biologischen Fluid in den Trennraum aufzunehmen und über den Auslass die verarbeiteten biologischen Fluidkomponenten aus dem Trennraum auszuführen, und mit Mitteln (60-69) zum Anzeigen der Stellung des axial bewegbaren Teiles (21), um dadurch die Menge von eingelassenem biologischen Fluid und das Ausführen der getrennten Komponenten zu beeinflussen, wobei das System weiterhin eine Verteilerventilanordnung (41-48; 120-127) zum Herstellen einer vorbestimmten Verbindung zwischen der Prozesskammer (20) und bestimmten Behältern (40-44) oder zum Anordnen der Prozesskammer und der Behälter frei von einer Verbindung, wobei das System Mittel zum Beeinflussen des Betriebs des Systems in zwei Betriebsarten, einem Trennmodus und einem nichttrennenden Transfermodus, umfasst, wobei

- in dem Trennmodus Fluide in die Prozesskammer (20) eingelassen werden können, während sich die Kammer dreht oder in Ruhe ist, wobei in die Kammer eingelassenes Fluid zentrifugiert und in Komponenten getrennt wird und wobei die getrennten Komponenten ausgeführt werden, während sich die Kammer dreht oder, optional für die letzte getrennte Komponente, während die Kammer in Ruhe ist, und
- in dem Transfermodus die Prozesskammer (20) Fluid einlässt und bei ruhender Kammer Fluid ausführt, wobei die Ventilbetätigungsanordnung (45-48; 120-127) betätigbar ist, um Flüssigkeitsmengen von einem Behälter (40-44) über die Prozesskammer (20) zu einem anderen durch axiales Bewegen des Teiles (21) ohne Zentrifugieren oder Trennen des Fluids in Komponenten zu überführen, und wobei die Mittel (60-69) zum Anzeigen der Stellung des axial bewegbaren Teiles (21) die Menge an übertragenen nicht getrennten Fluiden beeinflusst.

2. System nach Anspruch 1, bei dem die Verteilerventilanordnung einen Satz von drehbaren Absperrhähnen (45-48), die in einer regelmäßigen Anordnung (58) vorliegen, oder ein Drehventil (120-132) mit mehreren Anschlüssen aufweist.

3. System nach Anspruch 1 oder 2, bei dem die Verteilerventilanordnung eine Anzahl von Absperrhähnen (45-48) aufweist, die an den Satz von Behältern (40, 42-44), die optionalen zusätzlichen Behälter (41), die Prozesskammer (20) und weitere Absperrhähne verbindende Schlauchleitungen angeschlossen sind, wobei jeder Absperrhahn (45-48) ein drehbares Absperrhahnenteil mit einem mit einem Antriebsmittel (100-103) gekoppelten Schaft (84-87) aufweist

und wobei die Drehung des Schaftes selektiv die Schlauchleitungen des Absperrhahnes verbindet oder abtrennt.

4. System nach Anspruch 3, das Mittel umfasst, die ein Einfügen jeder Absperrhahn (45-48) lediglich in einer bestimmten winkligen Ausrichtung zu dem drehbaren Absperrhahnenteil gestatten.

5. System nach Anspruch 1 oder 2, bei dem die Verteilerventilanordnung ein Mehranschlussventil mit einem drehbar an einem ringförmigen Stator (126) angebrachten zentralen Rotor (127) aufweist, wobei der Rotor einen zentralen Anschluss (120) aufweist, der mit der Prozesskammer (20) verbunden ist sowie zu dem äußeren Bereich des Rotors führt, und wobei der Stator an ausgewählten Winkelpositionen eine Anzahl von Anschlüssen (121-125) aufweist, die jeweils mit einem Behälter (40-44) verbunden sind und jeweils in den inneren Bereich des ringförmigen Stators führen, wobei der zentrale Anschluss (120) des Rotors durch Drehen des Rotors (127) mit ausgewählten Anschlüssen (121-125) des Stators (126) verbindbar oder von diesen abtrennbar ist.

6. System nach einem vorangehenden Anspruch, bei dem das bewegbare Teil ein Kolben (21) ist, der fluiddicht bewegbar in einer im wesentlichen zylinderförmig ausgebildeten Zentrifugenprozesskammer (20) angeordnet ist.

7. System nach Anspruch 6, bei dem weiterhin optische Mittel zum Anzeigen der Stellung des Kolbens (21) vorhanden sind, die eine Anordnung von im wesentlichen parallel zu der Kolbenachse ausgerichteten Licht emittierenden Elementen (60) und eine Anordnung von im wesentlichen parallel zu der Kolbenachse ausgerichteten Licht empfangenden Elementen (61) aufweist, wobei die empfangenden Elemente (61) so eingerichtet sind, dass sie Licht von den emittierenden Elementen (60) empfangen, das durch den Kolben (21) durchgetreten oder an diesem vorbei gelaufen oder durch den Kolben (21) reflektiert worden ist, und ein für die Stellung des Kolbens charakteristisches Signal (62) liefern.

8. System nach Anspruch 7, bei dem die empfangenden Elemente (61) so eingerichtet sind, dass sie das Signal (62) Mitteln (70, 71) zum Bewegen des Kolbens (21) und Mitteln (60-65) zum Beeinflussen der Stellung des Kolbens zuführen.

9. System nach einem vorangehenden Anspruch, das einen optischen Sensor (83) zum Anzeigen von Fluid in der mit dem axialen Einlass/Auslass (7) verbundenen Schlauchleitung (51), zum Beenden des Einlasses von biologischem Fluid, wenn die Schlauchleitung (51) während des Einlassmodus leer ist, und/oder zum Bereitstellen eines Signales zum Schalten der Verteilerventilanordnung (45-48;

120-127) in den Extraktionsmodus aufweist.

10. System nach einem vorangehenden Anspruch, bei dem der axiale Einlass/Auslass eine in einem feststehenden Gehäuse (1-2) angebrachte drehbare Dichtung (3-6) aufweist, wobei die Dichtung zum Betrieb bei Über- und Unterdruckbedingungen in der drehbaren Kammer (20) eingerichtet ist.

11. System nach einem voranstehenden Anspruch, bei dem die Prozesskammer (20) mittels an gegenüberliegenden Enden der Kammer angeordneten Lagern (9; 72, 73) um ihre Achse drehbar angebracht ist, wobei ein Ende der Kammer (20) mit Mitteln (55-57) zum Drehen der Kammer (20) durch Eingriff des Bodens (22) der Kammer mit einer Drehscheibe (55) frei von irgendwelchem Halt im Randbereich der Kammer zusammenwirkt.

12. System nach einem voranstehenden Anspruch, bei dem das Mittel zum Beeinflussen des Betriebs des Systems in den beiden Betriebsarten ein auf einem Mikroprozessor beruhendes, ein automatisiertes Protokoll abarbeitendes Steuersystem aufweist.

13. Verfahren zum Verarbeiten und Trennen von biologischen Fluiden in einem System gemäß einem vorangehenden Anspruch, wobei das Verfahren umfasst:

Trennen eines biologischen Fluids mit dem in dem Trennmodus betriebenen System durch Einlass von zu Beginn aufbereitetem Fluid in die Prozesskammer (20), während sich die Kammer dreht oder in Ruhe ist, wobei in die Kammer (20) eingelassenes Fluid zentrifugiert wird, um das Fluid in seine Komponenten zu trennen, und Austreiben der getrennten Komponenten, während sich die Kammer dreht oder gegebenenfalls für die letzte Komponente während die Kammer in Ruhe ist, und

Überführen von Fluid zwischen Behältern (40-44) mit dem in dem Transfermodus arbeitenden System durch Einlass von Fluid in die Prozesskammer (20), während die Kammer in Ruhe ist, Betätigen der Ventilverteileranordnung (45-48; 120-127) zum Überführen einer Menge von Fluid von einem Behälter (40-44) zu einem anderen über die Prozesskammer (20) durch Bewegen des Teiles (21) ohne Zentrifugieren oder Trennen des Fluids in Komponenten und Anzeigen der Stellung des beweglichen Teiles (21), um die Menge von überführtem nicht getrennten Fluid zu beeinflussen.

14. Verfahren nach Anspruch 13, bei dem eine Komponente des biologischen Fluids in einen vorbestimmten Behälter (42) abgetrennt wird, wobei die Menge dieser in den vorbestimmten Behälter (42) abgetrennten Komponente durch Anzeigen der Stellung des Teiles (21) beeinflusst wird und wobei eine weitere Lösung von einem zusätzlichen Behälter (41) zu

dem vorbestimmten Behälter (42) über die Prozesskammer (20) in dem Transfermodus überführt wird, wobei die Menge an überführter weiterer Lösung als eine Funktion der Menge der abgetrennten Komponente in dem vorbestimmten Behälter (42) berechnet wird.

15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, bei dem ein Dichtegradientenprodukt und Blut in die Prozesskammer (20) eingeführt wird und eine Komponente des biologischen Fluids in einen vorbestimmten Behälter (42) abgetrennt wird und dessen Aufnahmebetrieb abgeschlossen ist, wenn der Dichtegradient auftritt.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 15, bei dem der Betrieb des Systems in den beiden Betriebsarten gemäß einem automatischen Protokoll über ein auf einem Mikroprozessor beruhenden Steuersystem beeinflusst wird.

17. Einweggerätschaft zum Sammeln und Trennen ausgewählter Mengen von biologischen Fluiden mit der Zentrifugenprozesskammer (20) eines Systems gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, bei dem der Einlass/Auslass der Zentrifugenprozesskammer (20) mit einem Behälter (40) mit biologischem Fluid, einem eine zusätzliche Lösung beinhaltenden weiteren Behälter (41) und einer Anzahl von Behältern (42-44) zum Aufnehmen der getrennten Komponenten des biologischen Fluids verbunden ist, die durch eine Verteilerventilanordnung untereinander verbunden sind, die einen Satz von drehbaren Absperrhähnen (45-48) aufweist, die in einer regelmäßigen Anordnung (58) oder als ein Drehventil (120-132) mit mehreren Anschlüssen vorliegen.

18. Einweggerätschaft nach Anspruch 17, bei dem die Verteilerventilanordnung eine Anzahl von Absperrhähnen gemäß Anspruch 3 aufweist.

19. Einweggerätschaft nach Anspruch 17, bei dem die Verteilerventilanordnung ein Mehranschlussventil gemäß Anspruch 3 aufweist.

20. Verwendung des Systems nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zum Verarbeiten unterschiedlicher Mengen von biologischem Fluid von 10 ml bis zu dem maximalen Volumen der Trennkammer (20) und zum Hinzufügen eine zusätzliche Lösung zu den getrennten Komponenten.

21. Verwendung nach Anspruch 20 zum Trennen von Stammzellen von Blut und Mischen der abgetrennten Stammzellen mit einer Konservierungslösung.

22. Verwendung nach Anspruch 21 zum Trennen von hematopoietischen Stammzellen von aus einer Nabelschnur stammenden Blut, aus einer Apherese-

gabe oder aus einer Knochenmarkabsaugung.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

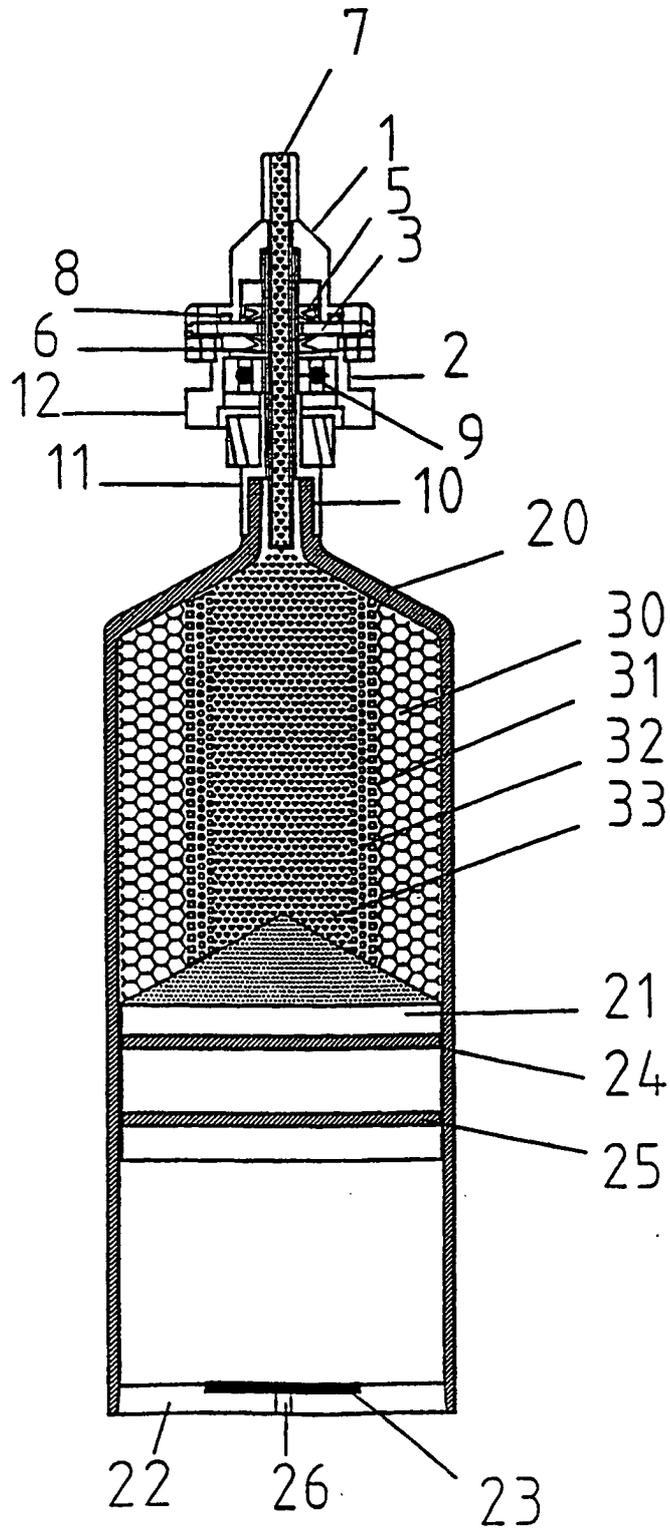


Fig. 1

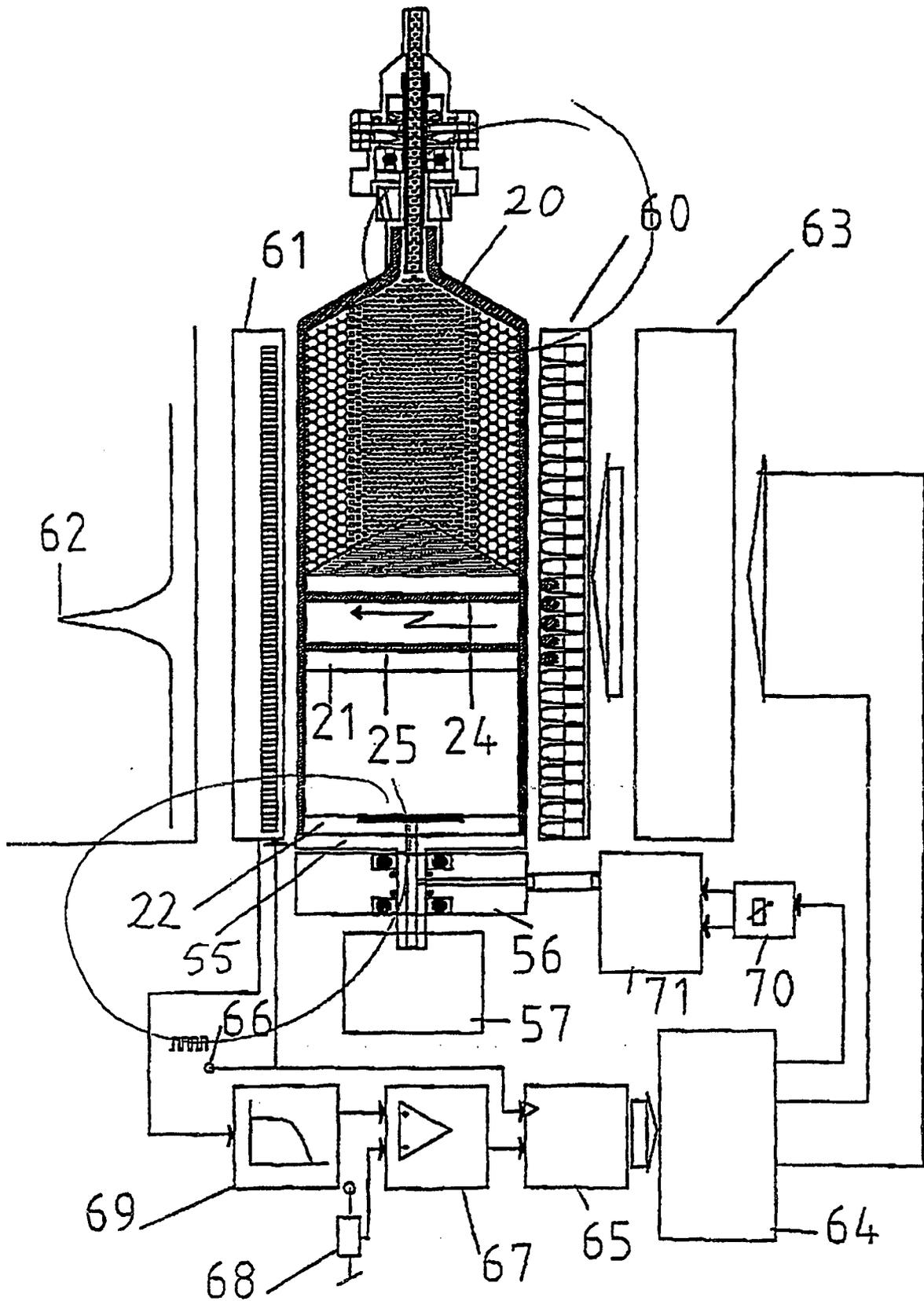


Fig. 2

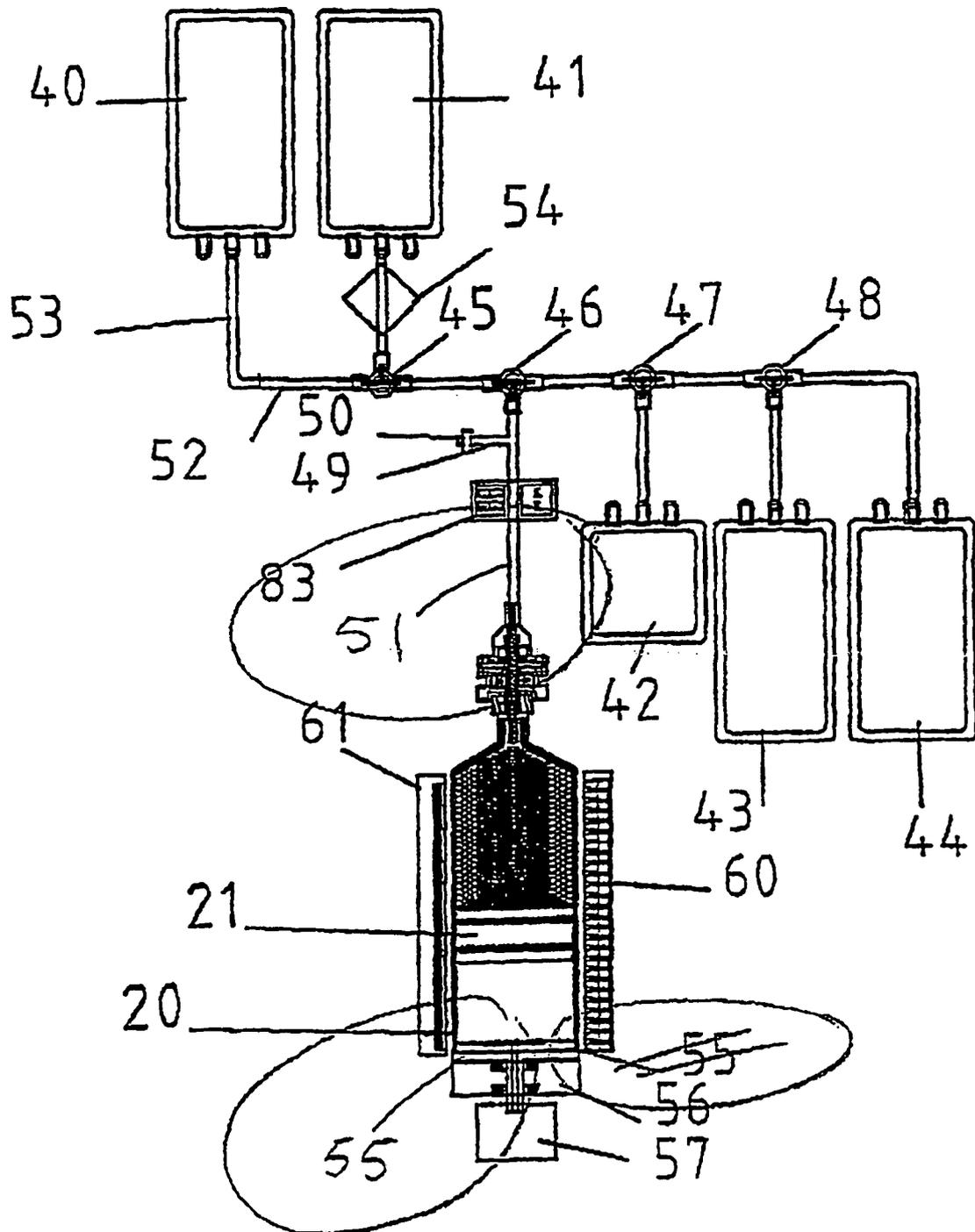
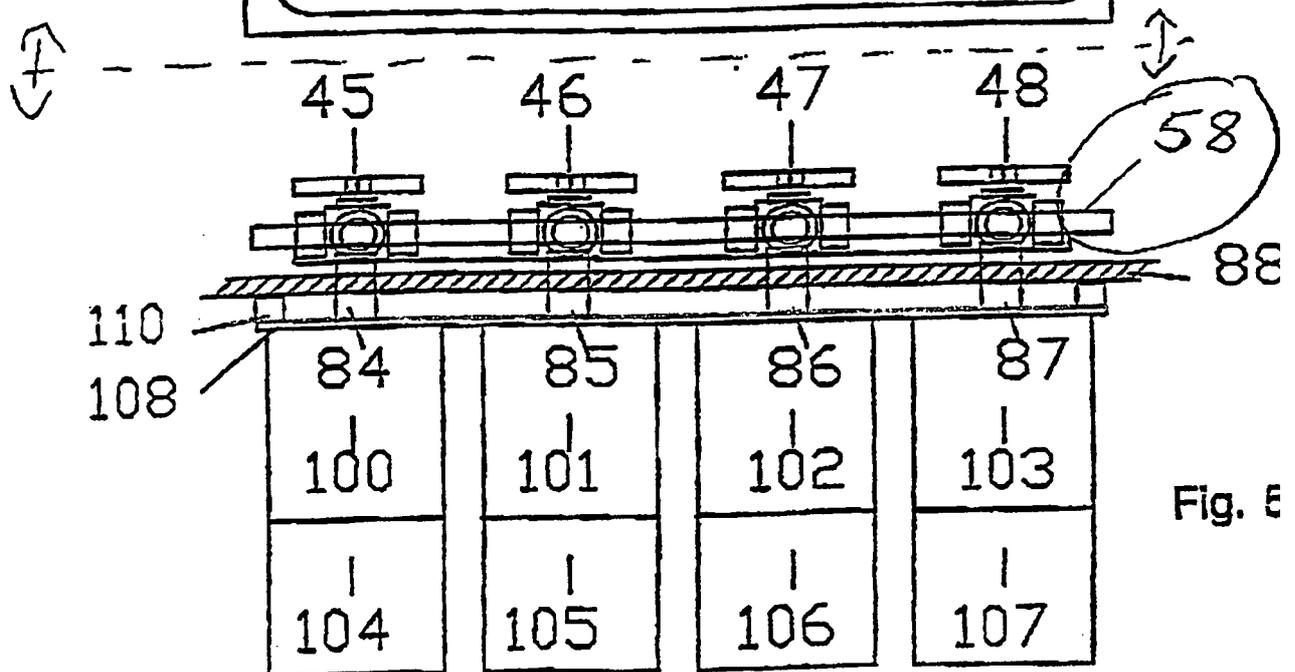
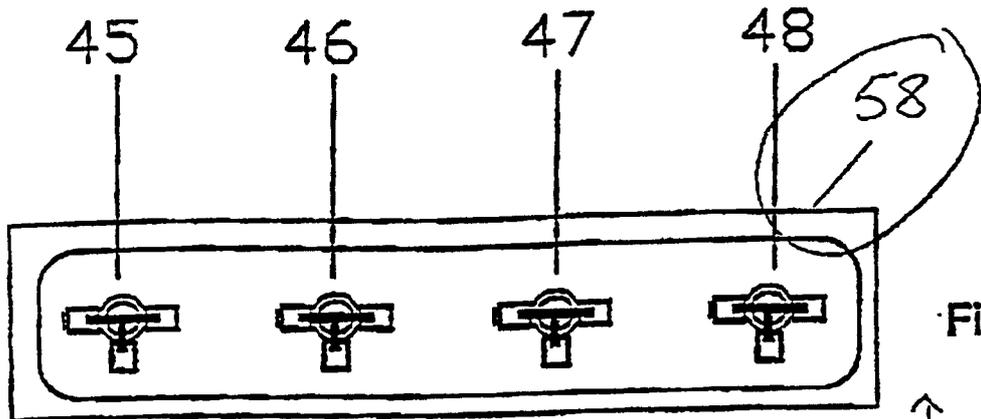
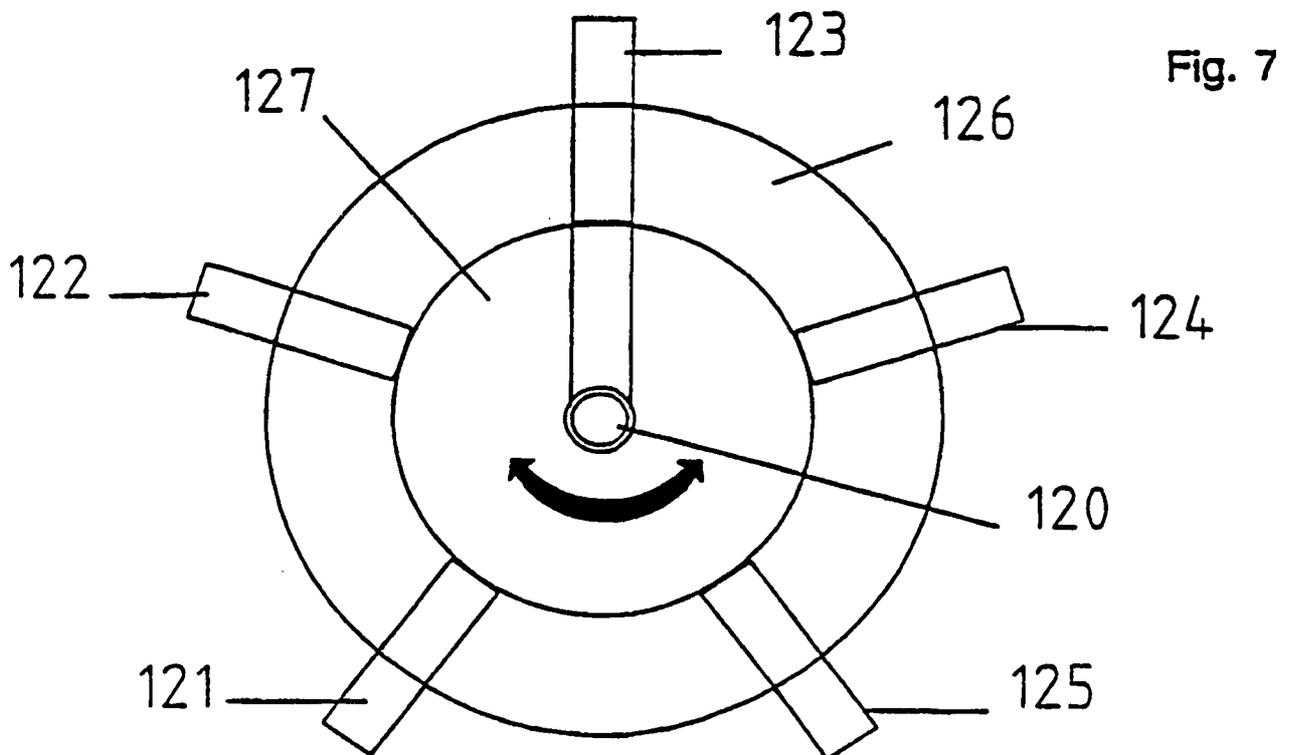
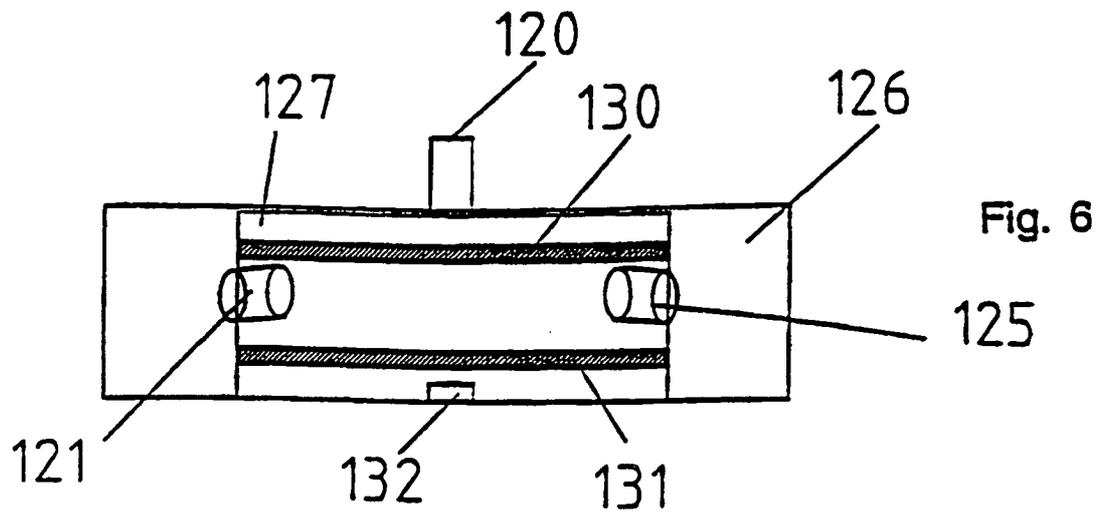


Fig. 3





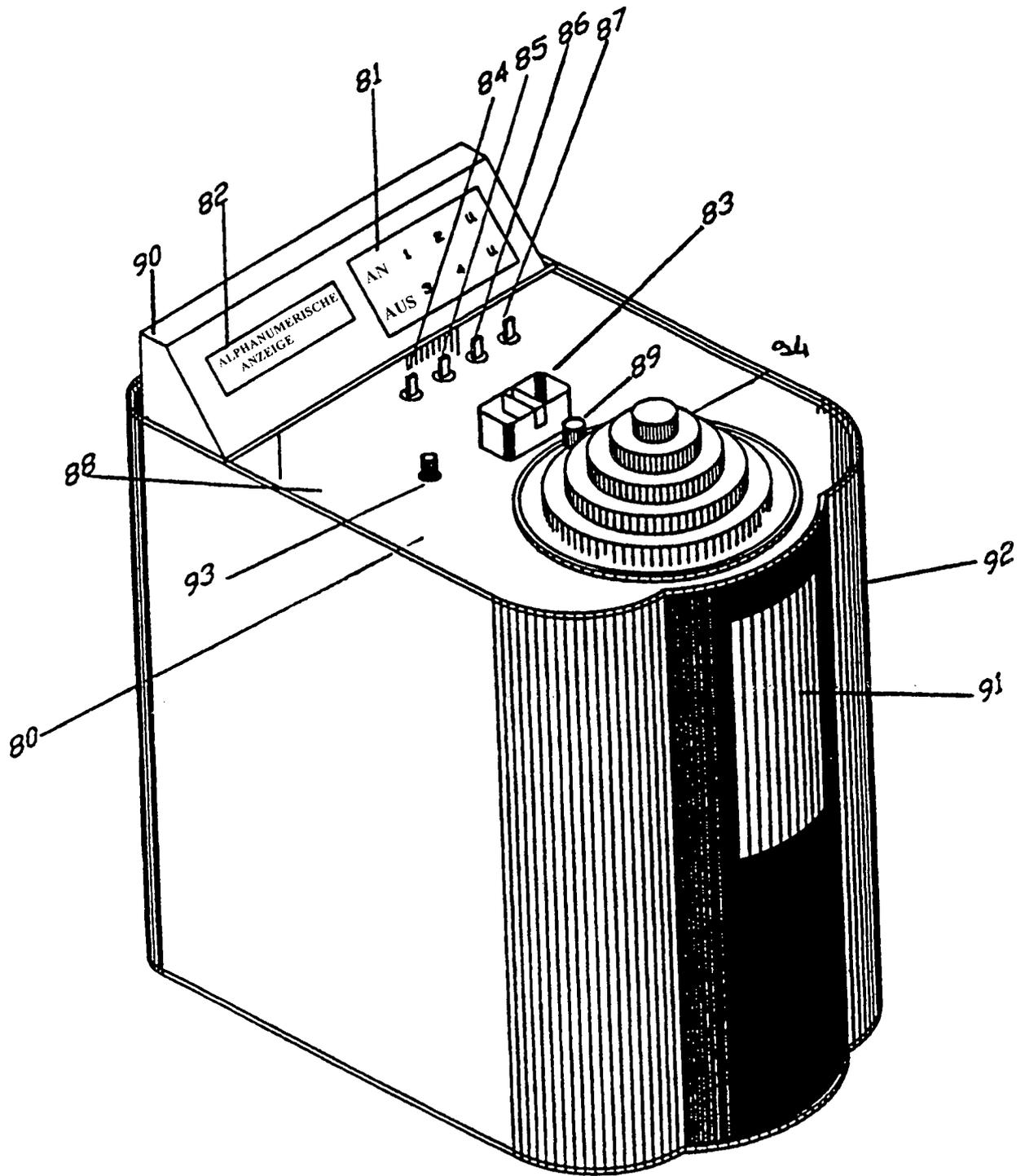


Fig. 8

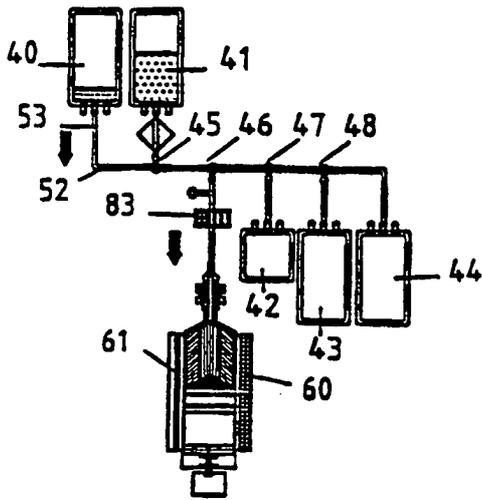


Fig. 9.1

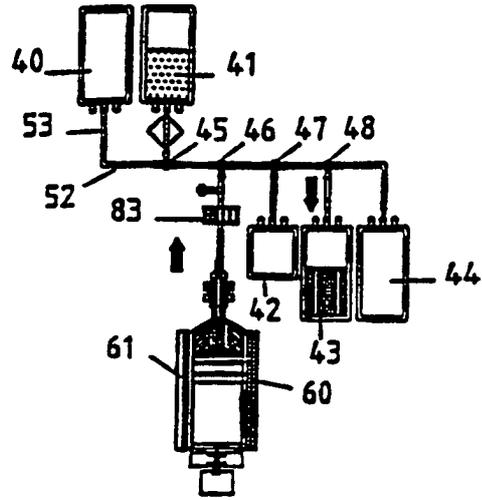


Fig. 9.2

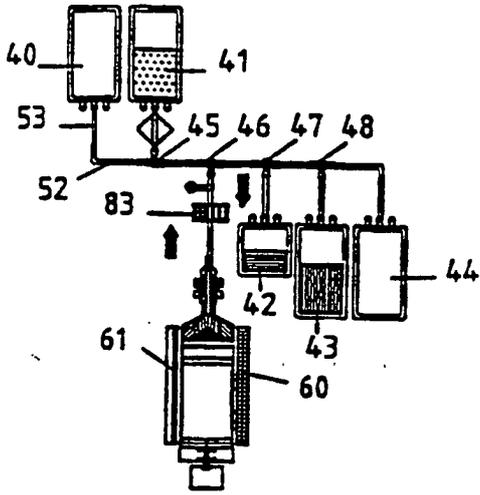


Fig. 9.3

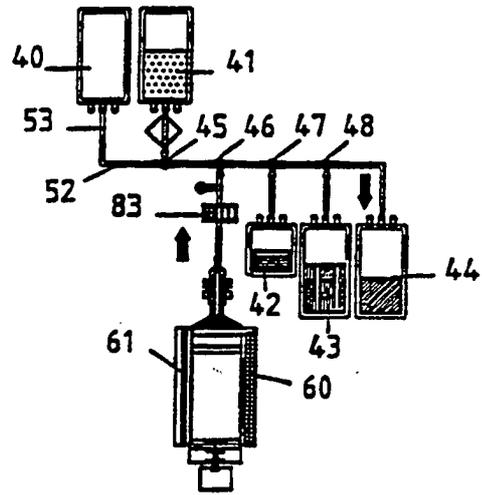


Fig. 9.4

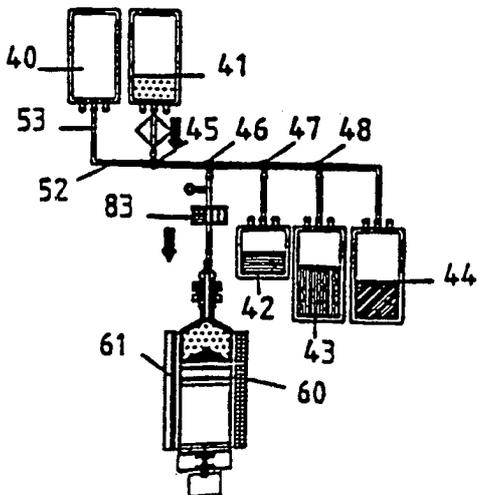


Fig. 9.5

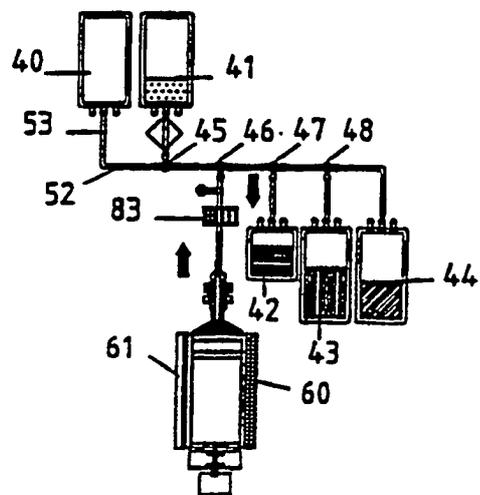


Fig. 9.6