

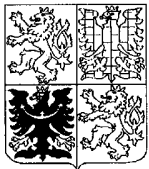
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 -2547

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.07.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.07.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/350134**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.02.2001**
(Věstník č. 2/2001)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 M 1/36

(71) Přihlašovatel:

Therakos, Inc., Exton, PA, US;

(72) Původce:

Lee Kyu Ho, Bryn Mawr, PA, US;

(74) Zástupce:

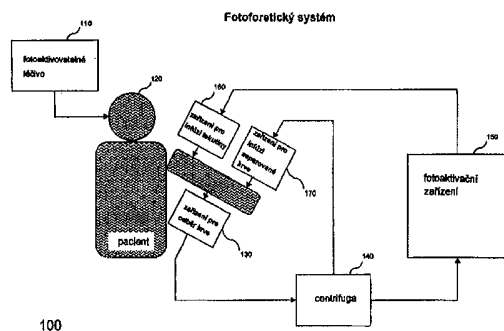
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob a systém pro zjišťování účinného množství světelné energie přenášené do tekutin schopných světelnou energii přenášet

(57) Anotace:

Vynález se týká stanovení množství světelné energie přenášené do tekutin, zejména transparentních tekutin, obsahujících cílové objekty pro světelnou energii, aby se do těchto cílových objektů přeneslo účinné množství světelné energie. Vynález se zejména týká systémů pro fototerapii a fotoférezu, kdy je potřeba přenést účinné množství světelné energie do cílových objektů v biologické tekutině.



CZ 2000 - 2547 A3

Způsob a systém pro zjišťování účinného množství světelné energie přenášené do tekutin schopných světelnou energii přenášet

Oblast techniky

Tento vynález se obecně týká určování množství světelné energie přenášené do tekutin, obzvláště do částečně transparentních tekutin, které obsahují cílové objekty pro světelnou energii, aby se do těchto cílových objektů přeneslo účinné množství světelné energie. Vynález se zejména týká fototerapie a fotoferetických systémů, kdy je žádoucí, aby bylo na cílové objekty v biologických tekutinách přeneseno účinné množství světelné energie.

Dosavadní stav techniky

V chemických a biologických oborech se po mnoho let široce využívá světelné záření nebo fototerapie. Ozáření krve ultrafialovým (UV) světlem bylo v 30., 40. a 50. létech používáno pro léčení mnoha nemocí a chorobných stavů. K těmto nemocem patřily bakteriální nemoci, jako jsou septikémie, pneumonie, peritonitida, ranná infekce, virové infekce, včetně akutní a chronické hepatitidy, poliomyelitidy, spalniček, neštovic a mononukleózy. K fototerapii nebo ozáření světlem patří také postupy, při kterých jsou cílové objekty, jako jsou buňky, krevní produkty, tělesné tekutiny, chemické molekuly, tkáně, viry, a léčivé sloučeniny, které lze světlem aktivovat nebo u nich může být vyvolána citlivost na světlo, vystaveny světelné energii, což vyvolává změny těchto cílových objektů nebo v nich. V současnosti se použití fototerapie v oboru medicíny zvyšuje. Aplikace zahrnují inaktivaci virů

kontaminujících krev nebo krevní produkty, prevenci aloimunizačních reakcí vyvolaných infúzí koncentrátu destiček, a léčení autoimunitních nemocí a nemocí zprostředkovaných T-buňkami. Použití světelného záření také zahrnuje iradiační sterilizaci tekutin, které obsahují nežádoucí mikroorganismy, jako jsou bakterie nebo viry.

Četné chorobné stavy u lidí, zejména ty, které se týkají biologických tekutin, jako je krev, odpovídají příznivě na ošetření zářením viditelným nebo ultrafialovým světlem. Světelné záření může být účinné pro odstranění imunogeničnosti buněk, inaktivaci nebo usmrcení vybraných buněk, inaktivaci virů nebo bakterií nebo aktivaci žádoucích imunitních reakcí. Fototerapie může být například použita jako antivirové ošetření určitých krevních složek nebo plné krve. (Viz PCT přihlášku WO 97/36634 nazvanou Fotoferetická léčba chronické infekce HCV).

Opravdu, určité formy světelného záření mohou být účinné samy o sobě, bez zavedení vnějších činidel nebo sloučenin, zatímco ostatní mohou zahrnovat zavedení specifických činidel nebo katalyzátorů. K těmto druhým ošetřovacím technikám patří použití léčiv, která se aktivují světlem (fotoaktivovatelná léčiva). Co se týče konkrétní aplikace, je dobře známo, že pro řadu lidských chorob může být charakteristická nadměrná produkce určitých typů leukocytů, včetně lymfocytů, ve srovnání s dalšími populacemi buněk, které normálně obsahuje plná krev. Nadměrné populace abnormálních lymfocytů mají za následek početné nežádoucí účinky pro pacienty, včetně zhoršení funkce tělesných orgánů, autoimunitních nemocí zprostředkovaných leukocyty a chorob příbuzných leukémii, z nichž mnoho často nakonec končí fatálně.

Použití fotoaktivovatelných léčiv může zahrnovat ošetření krve nemocného pacienta, když se specifické krevní buňky stanou patologickými jako důsledek chorobného stavu. Obecně může

způsob zahrnovat ošetření patologických krevních buněk, jako jsou lymfocyty, léčivem aktivovatelným světlem, jako je psoralen, který je schopný vázat se (tvořit fotoaddukty) s lymfocytovou DNA, když je vystaven UV záření.

Specifický typ fototerapie je extrakorporální fotoferéza ("extracorporeal photopheresis" - ECP). Aplikace ECP je pro léčbu kožního lymfomu T buněk (CTCL). Jako příklad této léčby lze uvést podávání 8-metoxypsoralenu (8-MOP), přirozeně se vyskytující sloučeniny citlivé na světlo, perorálně pacientovi před léčbou ECP/. Během léčby ECP je pacientovi odebrána krev, antikoagulačně ošetřena, a bílé krvinky jsou odděleny centrifugací a spojeny jako leukocyty obohacená frakce, označovaná termínem "buffy coat". Molekuly 8-MOP v krvi vstoupí do buněčných jader bílých buněk a vmezeřují se (interkalace) do šroubovice jejich dvouvláknové DNA.

V extrakorporálním oběhu je UV světlo namířeno na leukocyty obohacenou krevní frakci a podporuje fotoaktivaci cílových 8-MOP molekul. Fotoaktivované 8-MOP změni patologický leukocyt příčnými vazbami k thymidinovým bazím a zabrání rozvinutí DNA během transkripce. Tekutina obsahující změněné leukocyty je pak infúzí vrácena zpět pacientovi. Tato zpětná infúze vyvolává terapeuticky významný opožděný imunitní útok, který cílí antigeny na povrchu jak ozářených tak neozářených leukocytů téhož patologického klonu. Viz PCT přihlášku WO 07/36581 nazvanou Fotoferetické léčení leukocytů, která je zde formou odkazu plně zahrnuta. Tato přihláška PCT popisuje systém UVAR® pro ECP. Patenty Spojených Států č. 4 321 919, 4 398 906, 4 428 744 a 4 464 166, které jsou všechny formou odkazu plně zahrnuty, také popisují *inter alia* způsoby snížení funkce lymfocytové populace u lidských subjektů při použití fotoferetických technik.

Bylo také ukázáno, že ECP je účinná léčba u řady autoimunitních nemocí, jako je progresivní systémová skleróza

(Rook, A.H., et al., Arch. Dermatol., 128, 337-346, 1992), zánětlivá střevní nemoc, revmatoidní artritida, (Malawista, S, et al., Arthritis Rheum., 34, 646-654, 1991) a juvenilní typ diabetes mellitus (Ludvigsoon, J., Diabetes Metab. Rev., 9(4), 329-336, 1993), jakož i další jevy zprostředkované T-buňkami, jako je reakce štěpu proti hostiteli (Rosseti et al., Transplant, 59(j;), 149-151, 1995), a orgánová rejekce aloštěpu po transplantaci (Rook, A.H., et al., J. Clin. Apheresis, 9(1), 28-30, 1994). Výhodně má ošetření ECP za následek vysoce specifickou imunitní reakce proti aberantním T-buňkám, jakož i odstranění patogenních protilátek a cirkulujících imunokomplexů.

Avšak obtíží při užívání světelného záření pro fototerapeutické techniky, když jsou používány pro ozařování tekutin a/nebo jejich cílových složek, je to, že často tekutina není úplně transparentní pro světlo, např. tekutina samotná není zcela transparentní a/nebo tekutina obsahuje materiál (např. necílový materiál), který není plně transparentní pro světlo. Materiál, který není úplně transparentní pro světelnou energii oslabuje záření světla (atenuace světla). Tento jev je zejména nežádoucí při použití fototerapie nebo fotoferézy, neboť některé cílové objekty v tekutině obdrží světlo, které je oslabeno netransparentním materiálem. Toto oslabení komplikuje stanovení toho, jaké množství světelné energie by mělo být dodáno tekutině, aby se zajistilo požadované množství světelné energie cílovým objektům v tekutině.

Jiný zdroj oslabování světla je shlukování ("stacking") objektů. Shlukování se v tekutině vyskytne, když materiál nebo cílové objekty v tekutině nejsou rozloženy jednotně na povrchu tekutiny, ale jsou spíše lokalizovány v různých hloubkách v tekutině. Proto například cílové objekty v nejzevnější vrstvě tekutiny, nejbliže ke zdroji světelného záření, mohou být vystaveny zvýšené intenzitě dopadajícího světla, zatímco cílové

objekty pod povrchovou vrstvou mohou obdržet oslabenou světelnou energii.

Kromě toho tvary netransparentního materiálu v tekutině a jejich uspořádání může způsobit zeslabení světla. Například ve fotoferetických aplikacích mohou necílené objekty v biologické tekutině zahrnovat červené krvinky, které mají diskoidní tvar s prohloubením uprostřed. Když jsou červené krvinky srovnány paralelně ke zdroji světelné energie během záření, je minimalizováno oslabení světla. Ale když jsou červené krvinky srovnány během ozařování ke zdroji světelné energie kolmo, maximalizuje se oslabení světla, protože uspořádání takového tekutého materiálu není obvykle predikovatelné, je v současnosti obtížné přesně určit, jaké množství světelné energie by mělo být dodáváno do biologických tekutin, aby se podalo požadované množství světelné energie každému cílovému objektu v tekutině a obešlo se oslabení světla způsobené uspořádáním materiálu.

Metodologie CTCL ECP popsaná v přihlášce PCT WO 97/36581 může být použita pro ilustraci příkladu tohoto oslabení světla. Suspenze "buffy coat" obvykle obsahuje určité množství červených krvinek a destiček, díky nedokonalosti technik použitých pro separaci buněk. Protože suspenze "buffy coat", červené krvinky a destičky nejsou úplně transparentní, mohou oslabit světelnou energii v průběhu ozařování. Také, protože vrstva tekutiny během záření může zasahovat nést cílové bílé krvinky v různých hloubkách, dochází ke shlukování. Nakonec seřazení červených krvinek v tekutině obsahující "buffy coat" může zeslabit světelnou energii.

S použitím CTCL ECP může být požadované množství světelné energie pro dodávání k cílovým objektům založeno na výsledku, např. dodávání světelné energie k cílovým bílým krvinkám dostatečné pro vznik postupného odumírání alespoň 50 procent léčených ozářených bílých krvinek po 6 dnech po ozáření. Ale

v současnosti netransparentní vlastnosti tekutiny činí obtížné přesně vypočítat množství světelné energie nutné pro dodání do tekutiny, aby se dosáhlo žádoucího výsledku.

Obvyklý způsob jak snížit účinek oslabení světla při takových aplikacích je konstantní třepání tekutiny během ozařování. Třepání napomáhá vytvořit jednotnou expozici cílových objektů světelné energii, ale netýká se přímo všech světlo oslabujících faktorů v těchto aplikacích se vyskytujících. Viz přihláška PCT WO 98/22164, nazvanou zařízení pro ozařování krevních produktů používající protřepávání, která je zde zahrnuta formou odkazu.

Je tudíž žádoucí mít systém pro určování účinného množství světelné energie přenášené do tekutin obsahujících cílové objekty pro světelnou energii, aby se na cílové objekty přeneslo účinné množství světelné energie a zejména mít systém použitelný pro fototerapii a fotoferetické systémy pro určování účinného množství světelné energie přenášené do biologických tekutin obsahujících cílové objekty pro světelnou energii, když je žádoucí, aby bylo do cílových objektů přeneseno účinné množství světelné energie.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká způsobů a systémů pro stanovení účinného množství světelné energie přenášené do tekutiny obsahující cílové objekty a přenášení uvedené světelné energie na cílové objekty. Ve specifickém provedení tekutina je biologická tekutina.

Specificky, hodnota světelné energie tekutiny (**FLEV**) může být vypočítána tak, že se získá účinná hodnota světelné energie cílového objektu (**TELEV**) a faktor průměrné světelné energie

tekutiny (faktor ALE). Ve specifickém provedení může být použit pro určování FLEV počítačový program.

Ve specifickém provedení je tekutina obsahující cílové objekty biologická tekutina. Výhodně je to biologická tekutina obsahující na leukocyty bohatý "buffy coat". Na leukocyty bohatý "buffy coat" může být ošetřen léčivem, které je aktivovatelné světlem. Výhodně je "buffy coat" ošetřen 8-MOP. V jiném provedení předkládaného vynálezu je tekutina homogenní biologická tekutina. Biologická tekutina může obsahovat také materiál odlišný od cílových objektů. Tento "necílový" materiál může také zeslabovat světelnou energii a ovlivnit tak výpočet FLEV. "Necílový" materiál tvoří červené krvinky. Světelná energie, přenesená do cílových objektů, je energie UV světla. Výhodně je světelná energie ultrafialové světlo A (UVA).

Ve specifickém provedení účinná hodnota světelné energie cílových objektů je získána přístupem k tabulce hodnot účinné světelné energie. V jiném specifickém provedení je účinná hodnota světelné energie cílových objektů získána tak, že se cílové objekty vloží do tekutiny a tekutina se ozařuje zkušebními hodnotami světelné energie. Vybraná tekutina omezuje zeslabení přenášené světelné energie. Ve specifickém provedení je tekutina solný roztok. Konkrétně se cílové objekty, na leukocyty bohatý "buffy coat", se přenesou do solného roztoku a ozáří, aby se identifikovala hodnota světelné energie, čímž požadované procento leukocytů postupně odumře v průběhu specifikovaného času po expozici světelné energii. Ještě v jiném provedení je vybranou tekutinou plazma. Vzorčky biologických tekutin se získají od dárců. Cílové objekty ve vzorcích tekutin jsou pak ozářeny zkušebními hodnotami světelné energie, aby se identifikovala účinná hodnota světelné energie. Ve specifickém provedení může být použit pro určování účinných hodnot světelné energie počítač vybavený počítačovým programem.

Faktor průměrné světelné energie tekutiny lze stanovit přístupem k tabulce hodnot faktorů světelné energie. Ve specifickém provedení může být použit pro určování hodnot faktoru průměrné světelné energie počítačový program.

V jiném provedení vynálezu se faktor průměrné světelné energie tekutiny vypočte na základě měření průměrné hodnoty světelné energie na jednotce povrchové plochy cílových objektů v biologické tekutině a hodnoty světelné energie na incident povrchu filmu biologické tekutiny. Ve specifickém provedení průměrná světelná energie na jednotce povrchové plochy cílových objektů v biologické tekutině může být získána přístupem k tabulce hodnot průměrné světelné energie na jednotce povrchové plochy. Také hodnoty světelné energie na incident povrchu lze získat přístupem k tabulce hodnot světelné energie na incident povrchu. Tyto hodnoty mohou být také přímo vypočítány.

V dalším provedení průměrný faktor světelné energie tekutiny může být vypočítán na základě měření poměru tloušťky a hodnoty propustnosti světla pro známou tloušťku tekutiny. Hodnoty poměru tloušťky lze získat přístupem k tabulce hodnot poměru tloušťky. Dobu ozařování lze získat na základě hodnot propustnosti světla pro známou tloušťku tekutiny. V jiném provedení se hodnoty poměru tloušťky se vypočtou z uniformní tloušťky uvedené biologické tekutiny a tloušťky "necílových" objektů. Dále hodnoty uniformní tloušťky lze získat z tabulky hodnot uniformní tloušťky, přičemž hodnoty tloušťky "necílových" objektů lze získat z tabulky hodnot tloušťky "necílových" objektů.

V jiném provedení průměrný faktor světelné energie tekutiny může být vypočítán na základě měření poměru tloušťky a procenta červených krvinek v biologické tekutině. Procento červených krvinek lze získat z tabulky procenta červených krvinek.

Při jiném způsobu výpočtu faktoru průměrné světelné energie se užívá měření uniformní tloušťky biologické tekutiny a procenta červených krvinek v biologické tekutině. Rovnice použité při tomto způsobu jsou výhodné pro koncentrace červených krvinek v biologické tekutině do 20 %, výhodnější pro koncentrace červených krvinek v biologické tekutině do 7 % až 8 %.

V jednom provedení vynálezu nedochází k teoretickému shlukování červených krvinek. V jiném provedení ke shlukování dochází a lze tak získat faktor. Tento faktor má hodnotu v konkrétních provedeních 1 až 2, zvláště přibližně 1,5.

V dalším provedení doba ozařování nutná pro daný zdroj světelné energie k přenosu FLEV může být vypočtena, jakmile byl jednou stanoveny hodnoty účinné světelné energie cílových objektů a faktor průměrné světelné energie tekutiny pomocí jedné z metod podle předkládaného vynálezu, a užity k výpočtu FLEV. Doba ozařování se vypočte z měření hodnoty objemu biologické tekutiny, procenta červených krvinek a hodnoty vyhasínání zdroje světla.

V jiném provedení předkládaného vynálezu se ke stanovení FLEV užije počítačový systém. Tento počítačový systém obsahuje procesor, paměť a způsob výpočtu (program).

Konkrétněji, počítačový proces obsahuje jednotku získání údajů (tj. sběrač) konfigurovanou k získávání hodnot účinné světelné energie cílového objektu, jednotku získání údajů konfigurovanou k získávání hodnot faktoru průměrné světelné energie tekutiny a/nebo výpočetní jednotku (tj. kalkulátor) konfigurovaný pro výpočet FLEV. Ve specifickém provedení je kalkulátor použitý k výpočtu FLEV konfigurovaný také k výpočtu doby ozařování po kterou se FLEV dodávána cílovému objektu. Kalkulátor použitý k výpočtu FLEV může také obsahovat sběrač dat k získání hodnot poločasu rozpadu pro zdroj světelné energie. Kalkulátor může také obsahovat sběrač dat k získání

hodnot objemu biologické tekutiny a sběrač dat k získání hodnot procenta červených krvinek.

Ve specifickém provedení sběrač konfigurovaný k získání hodnot účinné světelné energie cílových objektů obsahuje přístupovou jednotku (tj. přístup), která dovoluje přístup k tabulce hodnot faktoru světelné energie. V jiném provedení vynálezu sběrač konfigurovaný k získání hodnoty účinné světelné energie cílových objektů obsahuje sběrač konfigurovaný k získání hodnot průměrné světelné energie na jednotku povrchové plochy cílových objektů, sběrač konfigurovaný k získání hodnot světelné energie na dopadovém povrchu biologické tekutiny a/nebo kalkulátor konfigurovaný k výpočtu hodnoty faktoru průměrné světelné energie. Výhodněji sběrač konfigurovaný k získání hodnot světelné energie na dopadovém povrchu biologické tekutiny obsahuje přístup konfigurovaný k přístupu k tabulce hodnot průměrné světelné energie na jednotku povrchové plochy.

Sběrač konfigurovaný k získání hodnot faktoru průměrné světelné energie obsahuje sběrač konfigurovaný k získání hodnot poměru tloušťky, sběrač konfigurovaný k získání hodnot světelné propustnosti pro známou tloušťku tekutiny a/nebo kalkulátor konfigurovaný k výpočtu faktoru průměrné světelné energie pro biologickou tekutinu. Výhodněji sběrač konfigurovaný k získání hodnot poměru tloušťky obsahuje přístup konfigurovaný k přístupu k tabulce hodnot poměru tloušťky a sběrač konfigurovaný k získání hodnot světelné propustnosti známé tloušťky tekutiny obsahuje přístup konfigurovaný k přístupu k tabulce hodnot světelné propustnosti známé tloušťky tekutiny.

V dalším provedení vynálezu sběrač konfigurovaný k získání hodnot poměru tloušťky obsahuje sběrač konfigurovaný k získání hodnoty uniformní tloušťky biologické tekutiny, sběrač konfigurovaný k získání hodnot tloušťky necílových objektů a/nebo kalkulátor konfigurovaný k výpočtu poměru tloušťky.

Výhodněji sběrač konfigurovaný k získání uniformní tloušťky biologické tekutiny obsahuje přístup konfigurovaný k přístupu k tabulce hodnot uniformní tloušťky a sběrač konfigurovaný k získání hodnot tloušťky necílových objektů obsahuje přístup k tabulce hodnot tloušťky necílových objektů.

V dalším provedení vynálezu sběrač konfigurovaný k získání hodnot faktoru průměrné světelné energie obsahuje sběrač konfigurovaný k získání hodnoty procenta červených krvinek v biologické tekutině. Výhodněji sběrač konfigurovaný k získání hodnot faktoru průměrné světelné energie obsahuje přístup k tabulce hodnot procenta červených krvinek v biologické tekutině.

V dalším provedení předkládaného vynálezu sběrač konfigurovaný k získání hodnot poměru tloušťky obsahuje sběrač konfigurovaný k získání hodnot uniformní tloušťky pro biologickou tekutinu, sběrač konfigurovaný k získání hodnot tloušťky necílových objektů a kalkulátor konfigurovaný k výpočtu poměru tloušťky. Výhodněji sběrač konfigurovaný k získání hodnoty uniformní tloušťky obsahuje přístup konfigurovaný k přístupu k tabulce hodnot uniformní tloušťky a sběrač konfigurovaný k získání hodnot tloušťky necílových objektů obsahuje přístup konfigurovaný k přístupu k tabulce hodnot tloušťky necílových objektů.

V jiném provedení vynálezu sběrač konfigurovaný k získání hodnot faktoru průměrné světelné energie obsahuje sběrač konfigurovaný k získání hodnot procenta červených krvinek v biologické tekutině. Počítačový systém dále obsahuje sběrač konfigurovaný k získání hodnot shlukovacího faktoru červených krvinek. Ve zvláštním provedení vynálezu je hodnota shlukovacího faktoru 1 až 2. Konkrétně je hodnota shlukovacího faktoru zvláště 1,5.

Předkládaný vynález se dále týká počítačem čitelného média obsahujícího instrukce pro řízení počítačového systému, které

se užívá k provádění způsobů podle předkládaného vynálezu ke stanovení hodnot přenosu světelné energie do biologických tekutin obsahujících cílové objekty, kdy se do cílových objektů přenáší účinné množství světelné energie.

Způsoby a jednotlivé články způsobu podle vynálezu obsahují funkce a operace prováděné systémy popisovanými v předkládané přihlášce a jejich složkami.

Další předměty, vlastnosti a výhody předkládaného vynálezu budou vysvětleny v dalším podrobném popisu. Podrobný popis a specifické příklady provedení vynálezu jsou uvedena pro ilustraci a lepší vysvětlení vynálezu. Tudiž předkládaný vynález zahrnuje také různé změny a modifikace, které jsou odborníkovi zřejmé na základě uvedeného podrobného popisu a které jsou obsaženy ve vynálezecké myšlence předkládaného vynálezu.

Popis výkresů

Přiložené výkresy tvořící součást přihlášky vynálezu ilustrují provedení vynálezu a společně s podrobným popisem slouží k objasnění předmětu, principu a výhod předkládaného vynálezu.

Obr. 1 znázorňuje diagram 100 fotoforetického systému v souladu s implementací předkládaného vynálezu.

Obr. 2A a 2B znázorňuje vývojový diagram 200 jednotlivých kroků prováděných fotoforetickým systémem v souladu s implementací předkládaného vynálezu.

Obr. 3 znázorňuje diagram 300 počítačového systému pro řízení fotoaktivačního zařízení v souladu s implementací předkládaného vynálezu.

Obr. 4 znázorňuje vývojový diagram 400 jednotlivých kroků prováděných fotoaktivačním programem 314, když je požadováno

dodání světelné energie do tekutiny v souladu s implementací předkládaného vynálezu.

Obr. 5 znázorňuje vývojový diagram 500 jednotlivých kroků prováděných fotoaktivačním programem 314, když je počítána hodnota účinné světelné energie pro cílový objekt v souladu s implementací předkládaného vynálezu.

Obr. 6 znázorňuje vývojový diagram 600 jednotlivých kroků prováděných fotoaktivačním programem 314, když je počítána hodnota faktoru průměrné světelné energie pro tekutinu v souladu s implementací předkládaného vynálezu.

Obr. 7 znázorňuje vývojový diagram 700 jednotlivých kroků prováděných fotoaktivačním programem 314, když je užívána analytická rovnice k výpočtu faktoru průměrné světelné energie pro tekutinu v souladu s implementací předkládaného vynálezu.

Obr. 8 znázorňuje vývojový diagram 800 jednotlivých kroků prováděných fotoaktivačním programem 314, když je počítána hodnota faktoru průměrné světelné energie pro tekutiny obsahující červené krvinky jakožto necílové objekty v souladu s implementací předkládaného vynálezu.

Obr. 9 znázorňuje vývojový diagram 500 jednotlivých kroků prováděných fotoaktivačním programem 314, když je užívána shlukovací rovnice k výpočtu hodnoty faktoru průměrné světelné energie pro tekutinu v souladu s implementací předkládaného vynálezu.

Obr. 10 je graf hodnot faktoru průměrné světelné energie jako funkce procenta hematokritu pro různé tloušťky tekutiny v souladu s implementací předkládaného vynálezu.

Obr. 11 je tabulka ukazující příklad časového průběhu hodnot vyhasínání jednotlivé lampy.

Obr. 12 je graf časového průběhu průměrné ozáření poskytované jednou lampou měřené ve vzdálenosti 25 cm od centrální čáry lampy.

Definice

Následující definice nejsou svou povahou omezující a slouží k lepšímu a jasnějšímu porozumění některých aspektů předkládaného vynálezu.

"Cílový objekt" - zahrnuje fotosenzitivní a fotoaktivovatelné materiály, které prodělávají změnu, když jsou vystaveny světelné energii. Cílové objekty jsou manipulovány, měněny, stimulovány a/nebo aktivovány, když jsou vystaveny světelné energii. K cílovým objektům opatří, přičemž tento výčet není omezující, biologické cílové objekty jako jsou červené krvinky, bílé krvinky, destičky, proteinové faktory, viry, bakterie, parazité, DNA, RNA, toxiny a léčiva. Cílové objekty vystavené světelné energii mohou také reagovat s jinými materiály nebo jinými cílovými objekty.

"Fototerapie" - označuje postupy, kdy fotosenzitivní, světlem ovlivnitelný nebo fotoaktivovatelný materiál je vystaven světelné energii.

"Tekutina" - označuje látky, které se mohou užít jako nosiče cílových objektů. K příkladům tekutin patří např. míšní mok a další tekutiny kompatibilní s cílovými objekty jako je např. solný roztok pufovaný fosfáty, plazma a další nebo jejich kombinace. Tekutina může obsahovat necílové objekty a může se jednat o tekutinu biologické povahy.

"Necílové objekty" - jsou materiály, které zeslabují světelnou energii, však nejsou zamýšlenými cíly pro světelnou energii. Patří sem např. červené krvinky a destičky.

"Biologické tekutiny" - jsou tekutiny, které nesou cílové objekty a/nebo necílové objekty a které mají schopnost podporovat biologické cílové objekty. K biologickým tekutinám patří úplná krev, plazma, synoviální tekutina, plodová voda a míšní mok, a navíc nosič jako je fyziologický roztok nebo jiná známá média, výhodně kompatibilní s biologickými objekty jako jsou buňky a tkáně, a jejich kombinace.

"Fotoferéza" - je typ fototerapie, kdy tekutina odebraná dárci je exponována světelné energii a zase navrácena dárci. Ve zvláštním provedení vynálezu je odebraná tekutina jako např. úplná krev nebo složka krve (např. již výše zmíněná "buffy coat") obsahuje cílové objekty. Příkladem fotoferézy je CTCL ECP.

"Fotoaktivace" - je proces, kdy je cílový objekt ovlivněn (manipulován, změněn, stimulován, aktivován) expozicí světelné energii. Příkladem cílového objektu, který je fotoaktivován, je léčivo 8-MOP používané při CTCL ECP, které je před fotoaktivací samo inertní. Expozice této sloučeniny světelné energii ji aktivuje do formy, která způsobuje zesítnění lymfocytové DNA.

"Světelná energie" - je forma energie, která reaguje s cílovými objekty jako jsou např. biologické nebo chemické cílové objekty. Příkladem světelné energie užívané při fototerapii je ultrafialové světlo (UV světlo), a specificky UVA světlo v metodě CTCL ECP.

"Požadovaný výsledek" - je výstup cílových objektů ovlivněných světelnou energií. Tak např. u metody CTCL ECP je požadovaným výsledkem získat specifické procento ozářených leukocytů, které postupně v průběhu specifikované doby odumírají po expozici světelné energii.

"TELEV" - je označení pro hodnotu účinné světelné energie cílového objektu, což je světelná energie dodaná cílovým objektům, výhodně vypočtená pro médium nebo tekutinu neobsahující v podstatě žádný jiný světlo zeslabující materiál, která poskytuje požadovaný výsledek.

"Faktor ALE" - je faktor průměrné světelné energie, který porovnává množství světelné energie přítomné na dopadovém povrchu tekutiny s množstvím světelné energie na povrchu cílových objektů v tekutině.

"FLEV" - je světelná energie tekutiny, jejíž hodnota vyjadřuje množství světelné energie dodané do tekutiny, aby

pravděpodobnost, že cílové objekty získají TELEV, byla co největší.

"Uniformní tloušťka tekutiny" - je tloušťka tekutiny, při které dochází k ozařování cílových objektů.

"Necílová tloušťka" - je tloušťka necílového materiálu, který je necílovým, avšak dominantním světlo zeslabujícím materiálem v tekutině.

"Poměr tloušťky" - je poměr uniformní tloušťky tekutiny k průměrné tloušťce necílových objektů v tekutině.

"Doba ozařování" - je doba po kterou zdroj světelné energie ozařuje tekutinu obsahující cílové objekty.

Příklady provedení vynálezu

V následujícím textu bude podrobně popsána implementace předkládaného vynálezu, jak je znázorněna na připojených výkresech. Kde je to možné, užívá se shodné číslo odkazu na výkresu a v popisu a popis se vztahuje ke stejné nebo podobné části.

Terapeutické užití ozařování světlem, jak již bylo diskutováno, zahrnuje přenos světelné energie do cílových objektů, aby bylo dosaženo požadovaného výsledku. V průběhu ozařování jsou cílové objekty nesené médii (např. tekutinou). V konkrétním provedení předkládaného vynálezu je množství světelné energie dodané cílovým objektům v tekutině, která v podstatě neobsahuje žádné necílové objekty zeslabující světlo, potřebné pro dosažení požadovaných výsledků právě TELEV. Necílový materiál může být v tekutině také přítomen, což vede ke zeslabení světelné energie, kterou je třeba dodat cílovým objektům. Tudíž předkládaný vynález kromě jiného počítá se zeslabením světla díky necílovému materiálu přítomnému

v tekutině a stanovuje FLEV, takže cílovým objektům je dodáno skutečně TELEV.

Ve specifickém provedení předkládaného vynálezu fototerapeutický systém zahrnuje ozařování cílových objektů, jako jsou např. buňky nebo léčiva uvnitř buněk, světelnou energií. Pokud jsou cílové objekty mikroskopické nebo nemohou existovat samostatně, užije se nosičová tekutina, která dopraví cílové objekty k ozařování.

Množství světelné energie potřebné pro cílové objekty je závislé na požadovaném výsledku. Např. při CTCL ECP je požadováno, aby určité procento bílých krvinek postupně v určeném čase po ozáření odumřelo (např. alespoň 50 % bílých krvinek postupně odumře v průběhu 6 dnů po ozáření, viz např. PCT patentová přihláška WO 97/36581). Tato světelná energie potřebná k dosažení požadovaného výsledku (tj. že požadované procento buněk odumře postupně v průběhu stanové doby po ozáření) je TELEV. Existuje řada konvenčních postupů jak získat hodnotu TELEV. Některé z těchto postupů jsou dále podrobněji diskutovány. Skutečně je možné hodnoty TELEV stanovit předem a uložit je v paměti počítačového systému podle předkládaného vynálezu, např. ve vyhledávací tabulce.

Jelikož materiál v tekutině zeslabuje světelnou energii, kterou je třeba dodat cílovým objektům v tekutině, tekutina vyžaduje další expozici světelné energii, aby byla pravděpodobnost, že cílové objekty obdrží TELEV, co největší. Množství světelné energie, které je třeba dodat tekutině, aby byla pravděpodobnost, že cílové objekty obdrží TELEV, co největší, je označováno jako hodnota světelné energie tekutiny, FLEV. FLEV je založena zčásti na vlastnostech materiálu zeslabujícího světelnou energii v tekutině a lze ji stanovit způsoby a pomocí systému podle předkládaného vynálezu.

Jak již bylo diskutováno dříve, k zeslabení světla v tekutině dochází z mnoha důvodů. Např. k atenuaci dochází

tehdy, když ozařovaná tekutina obsahuje cílové a/nebo necílové objekty, které nejsou zcela transparentní. K atenuaci (zeslabení) dochází také tehdy, když vzorky ozařované tekutiny vytvářejí vrstvy cílových objektů a/nebo necílových objektů. kromě toho tvar a shlukování jednotlivých cílových objektů a/nebo necílových objektů ovlivňuje kvantitu atenuace světla.

V jednom provedení předkládaného vynálezu je hodnota FLEV vypočtena na základě stanovené TELEV a procento dopadající světelné energie, které je dodáno průměrné jednotce plochy tekutiny. Toto procento se označuje faktor průměrné světelné energie tekutiny (faktor ALE). Jakmile je znám hodnota faktoru ALE, FLEV se stanoví následujícím způsobem:

$$FLEV = \frac{TELEV}{ALE \text{ Factor}} \quad (1.0)$$

Např. lze stanovit, že 1 J energie UV světla dodaný cílovým objektům způsobí požadovaný výsledek (TELEV). Avšak vzhledem k atenuaci světelné energie v tekutině (v důsledku přítomnosti netransparentního materiálu v médiu obsahujícím cílové objekty nebo v důsledku shlukování), světelná energie, která dosáhne cílové objekty je redukována, takže např. přibližně pouze 0,1 J UV záření skutečně dosáhne cílových objektů. Takže faktor ALE je 0,1, tzn. že jen 10 % světelné energie dodané na povrch tekutiny skutečně dosáhne (v průměru) všech cílových objektů. takže podle rovnice (1.0) je třeba dodat 10 J (FLEV) na povrch tekutiny, aby se zajistilo, že v průměru cílové objekty obdrží 1 J světelné energie (požadovaný výsledek).

Ve zvláštním provedení předkládaného vynálezu faktor ALE je stanoven tak, že se světelná energie dodaná na jednotku povrchové plochy cílových objektů E_a (J/cm^2) dělí dopadající světelnou energií na dopadové ploše tekutiny E_o (J/cm^2):

$$ALE \text{ Factor} = E_a / E_o \quad (1.1)$$

Následující poskytuje příklad stanovení faktoru ALE, berou-li se v úvahu charakteristiky atenuace světla tekutiny a jejích složek. Např. při aplikaci CTCL ECP, když se film suspenze "buffy coat" uniformní tloušťky (D) ozařuje UVA světlem s dopadající ozářeností (I_o) na povrchu tekutého filmu (mW/m^2), E_o dodané na povrch tekutiny za dobu záření (t) je vyjádřeno rovnicí 1.2:

$$E_o = I_o * t \quad (1.2)$$

Suspenze "buffy coat" je částečně transparentní pro UV záření. takže tato tekutina zeslabuje záření uvnitř tekutiny. Míra zeslabení je funkcí pohltivosti tekutiny a hloubky penetrace z povrchu tekutiny.

Vycházejí z Beerova zákona, propustnost světla T_1 tekutiny mezi dopadovou povrchovou plochou a jakýmkoliv bodem uvnitř tekutiny ve vzdálenosti D_1 lze vyjádřit:

$$T_1 = 10^{(-a * c * D_1)} \quad (1.3)$$

kde a je pohltivost světla tekutiny (cm^2/g) a c je koncentrace UVA absorbující složky v tekutině (g/cm^3).

Rovnici 1.3 lze vyjádřit jako:

$$T_n = 10^{(-a * c * D_n)} \quad (1.4)$$

Když D_n je vzdálenost od dopadového povrchu tekutiny a n je D_n/D_1 , pak:

$$T_n = (T)^n \quad (1.5)$$

Kromě toho ozáření (I_n) ve vzdálenosti D_n od dopadového povrchu je:

$$I_n = I_0 \cdot (T_1)^n \quad (1.6)$$

Průměrná hodnota ozáření (I_a) v celém rozsahu tloušťky filmu tekutiny (D_r) se vypočte integrací přes celý rozsah hloubky tekutiny a dělením tloušťkou filmu:

$$I_a = I_0 \left[\left(\frac{1}{N} \right) \int_b^N T_1^n d_n \right] \quad (1.7)$$

kde $N = D_r/D_l$ a poměr I_a k I_0 je:

$$I_a/I_0 = \left[\left(\frac{1}{N} \right) \int_b^N T_1^n d_n \right] \quad (1.8)$$

Integrováním přes celou tloušťku filmu se dostane:

$$I_a/I_0 = \frac{1}{N} \left(\frac{T_1^N - 1}{\ln(T_1)} \right) \quad (1.9)$$

Takže se nakonec získá následující analytická rovnice:

$$E_a/E_0 = \frac{1}{N} \left(\frac{T_1^N - 1}{\ln(T_1)} \right) \quad (2.0)$$

kde N je poměr uniformní tloušťky D (cm) k tloušťce necílového netransparentního materiálu D_1 (cm) a T_1 je propustnost světla tekutinou, když tekutina má tloušťku shodnou s tloušťkou dominantního necílového materiálu. Necílový objekt je dominantní při porovnání s ostatními necílovými objekty, ke to hlavní zdroj atenuace světla. Přesnost těchto výpočtů lze zvýšit v podmínkách, kdy cílový objekt a dominantní necílový objekt v tekutině jsou rovnoměrně rozptýleny, např. pomocí míchání.

Rovnice (2.0) je zvláště užitečná pro částečně transparentní tekutiny a lze ji užít zejména při fotoferetických aplikacích ke stanovení průměrné energie UVA světla dodané bílým krvinkám v dobře promíchávané suspenzi "buffy coat" buněk. Ve specifickém provedení, když se užívá aplikace s tekutinou obsahující červené krvinky (s tloušťkou přibližně 2×10^{-4} cm) jako dominantní necílový objekt, pak se rovnice (2.0) změní na:

$$E_a/E_o = \frac{1}{N} \left(\frac{\left(1 - \frac{H}{100}\right)^N - 1}{\ln\left(1 - \frac{H}{100}\right)} \right) \quad (2.1)$$

kde H hodnota hematokritu tekutiny.

V dalším příkladu stanovení faktoru ALE, výhodně když tekutina obsahuje dominantní atenuující necílový objekt, jako např. červené krvinky, se užívá následující shlukovací rovnice:

$$E_a/E_o = \frac{1}{Y * C * D} \quad (2.2)$$

kde C je procento necílových objektů v tekutině a D (cm) je tloušťka tekutiny. Y je bezrozměrné číslo reprezentující geometrický tvar necílových objektů a shlukovací faktor. Shlukovací faktor je také bezrozměrné číslo, které reprezentuje teoretickou míru fyzikálního shlukování necílových objektů, ke kterému dochází v tekutině. Při ECP aplikaci je např. hodnota shlukovacího faktoru 1 až 2. prostředky k získání hodnot shlukovacího faktoru byly již popsány podrobněji výše. Když je geometrický tvar necílových objektů sférický, pak hodnota Y je vyjádřena rovnicí:

$$Y = \frac{(\pi * R^2 + 2 * d * R) * S}{2} \quad (2.3)$$

kde R (cm) je průměrná velikost průměru necílových objektů, d (cm) je průměrná tloušťka necílových objektů a S je shlukovací faktor.

Jestliže jsou červené krvinky dominantní atenuující necílové objekty v suspenzi "buffy coat", pak se rovnice (2.2) mění na následující:

$$Ea/Eo = \frac{1}{Y * H * D} \quad (2.4)$$

kde H je hodnota hematokritu pro 1 ml suspenze "buffy coat" .

Následující příklad ukazuje, jak lze získat hodnoty pro shlukovací rovnici a hodnoty shlukovacího faktoru. vezme-li se pro příklad v úvahu metoda CTCL ECP, pak červené krvinky mají průměr přibližně 8×10^{-4} a tloušťku přibližně 2×10^{-4} . Existují dva extrémní případy distribuce červených krvinek

(RBC) v suspenzi "buffy coat". Prvním případem je, že RBC jsou rovnoměrně rozptýleny v krychli a jejich poloha je taková, že interference s UVA zářením je maximální. Jinými slovy, diskoidní strana všech RBC je kolmá na směr dopadajících paprsků UVA světla. Druhým případem je, že RBC jsou rovnoměrně rozptýleny v krychli a jejich poloha je taková, že interference s UVA zářením je minimální. Jinými slovy, diskoidní strana všech RBC je rovnoběžná se směrem dopadajících paprsků UVA světla.

Při CTCL ECP jsou výhodně RBC náhodně rozptýleny v suspenzi a efekt interference je někde mezi těmito dvěma teoretickými hraničními případy. Zde se uvažuje o jednom krychlovém centimetru (nebo o jednotkovém objemu) dobře promíchané suspenze "buffy coat", která je ozařována UVA světlem pouze z jedné strany. Kromě toho tyto teoretické případy neuvažovaly žádné vzájemné shlukování RBC, tedy vytváření "rouleaux" vzhledem k nízkému hematokritu suspenze "buffy coat".

Uvažuje-li se o situaci, kdy interference světla s RBC je maximální, každý krychlový centimetr suspenze "buffy coat" lze rozdělit do $1/d$ "řezů", kde d je tloušťka červené krvinky. Takže počet červených krvinek v každém řezu je následující:

$$N_s = C/(1/d) = C*d \quad (2.5)$$

kde C je koncentrace RBC (počet buněk/ml) v suspenzi "buffy coat". Tudiž maximální možná frakční plocha (F_a), která může blokovat UVA záření v daném řezu je:

$$F_a = N_s * \pi * R^2 = C * d * \pi * R^2 \quad (2.6)$$

kde R je průměr RBC.

Teoretický nejmenší počet řezů, který je potřebný k úplnému zablokování UVA záření z 1 čtverečního centimetru ozařované plochy je tedy $1/Fa$. Aby toho bylo dosaženo, žádná červená krvinky nesmí být stíněna jinou červenou krvinkou. Celkový počet řezů v krychli je $1/d$. Tudíž v jednom krychlovém centimetru objemu suspenze "buffy coat" je $(1/d)/(1/Fa) \times (1/Fa)$ řezů. Tudíž jeden krychlový centimetr (nebo jednotkový objem) suspenze "buffy coat" obsahuje celkový počet řezů, který může teoreticky stínit $(1/d)/(1/Fa)$ krát plochu jednoho čtverečního centimetru (nebo jednotkovou plochu) proti UVA záření. Dosazením do rovnice 2.6 dostáváme:

$$(1/d)/(1/Fa) = Fa/d = C * \pi * R^2 \quad (2.7)$$

V tomto případě žádná červená krvinka není stíněna jinou červenou krvinkou. Např. je-li hematokrit 5 %, první řez blokuje 5 % záření a druhý řez dalších 5 % záření a tak postupně dále. Poslední řez z $1/Fa$ řezů blokuje posledních 5 % záření, takže pak je záření blokováno úplně. Za těchto podmínek poněkud méně než polovina tekutiny, včetně cílových objektů uvnitř, je ozařována UVA světlem, zbývající část tekutiny je stíněna před UVA světlem díky přítomnosti červených krvinek.

Jiná situace nastane, když červené krvinky v řez jsou umístěny za jinými červenými krvinkami v předchozím řezu. Tak např. při hematokritu 5 % jen 95 % prvního řezu propustí světlo. Jelikož jsou červené krvinky ve druhém řezu dalších umístěny za červenými krvinkami v prvním řezu, nedochází k žádnému dalšímu blokování světla a celých 95 % celé tekutiny v $(1/Fa)$ řezech je vystavenou UVA světlu, tj. téměř dvakrát více než v předchozím případě. Takže po vložení jednoduchého shlukovacího faktoru (S) lze rovnici 2.7 přepsat na:

$$(1/d)/(1/Fa) = Fa/d = C * \pi * R^2 * S \quad (2.8)$$

Hodnota shlukovacího faktoru S při aplikaci ECP je mezi 1 a 2.
A dále po podobné analýze se z 2.8 stává:

$$(1/d')/(1/Fa') = Fa'/d' = C * 2 * d * R * S \quad (2.9)$$

kde $d' = 2 * R$.

Rovnice 2.8 a 2.9 představují dva opačné extrémy atenuace světla červenými krvinkami (RBC). Pokud se pro praktickou situaci vezme průměr z těchto krajních případů, pak:

$$(Fa/d)_{ave} = ((Fa/d) + (Fa'/d'))/2 = C * ((\pi * R^2) + (2 * d * R)) * S / 2 \quad (3.0)$$

Pro suspenzi lidských buněk "buffy coat" lze přibližně užít $R = 4 \times 10^{-4}$ a $d = 2 \times 10^{-4}$ pro červené krvinky. Tudíž z rovnice 3.0 se stane:

$$(Fa/d)_{ave} = 33.12 * C * S * 10^{-8} \quad (3.1)$$

Rovnice 3.1 představuje počet řezů, které vedou k úplnému blokování záření dopadajícího na jeden čtvereční centimetr plochy v objemu krychlového centimetru.

Za předpokladu, že suspenze "buffy coat" v tomto krychlovém centimetru (nebo jednotkovém objemu) je dobře promíchávána, energie, kterou obdrží cílové buňky okénkem jednoho čtverečního centimetru (nebo jednotkové plochy) je vyjádřena následovně:

$$E_a = E_v / (Fa/d)_{ave} = E_v / (33.12 * C * S * 10^{-8}) \quad (3.2)$$

kde E_a = energie UVA dodaná na jednotku plochy, J/cm^2 ,
 $E_v = E_0 * A / V$, energie UVA dodaná na jednotku objemu, J/ml ,
 $E_0 = I_0 * t$, dopadající záření na jednotku plochy, J/cm^2 ,

I_0 = Dopadající ozáření, J/cm^2*s ,

t = doba ozáření, s ,

V = $A*D$, ozařovaný objem, ml ,

A = ozařovaná plocha, cm^2 ,

D = tloušťka filmu "buffy coat", cm ,

C = koncentrace červených krvinek, přibližně $1,1*H*10^8$ buněk/ ml ,

H = hematokrit v suspenzi "buffy coat", $\%$,

S = shlukovací faktor, bezrozměrná veličina s hodnotou 1 až 2.

Substitucí $S = 1,5$, tj. průměr z 1 a 2 jakožto odhadem a $C = 1,1*H*10^8$ se 3.2 změní na :

$$E_a = E_v / (54.65 * H) \quad (3.3)$$

Substituce $E_v = E_0 * A / V$ a $V = A * D$ poskytně:

$$\frac{E_a}{E_0} = \frac{1}{(54.65 * H * D)} \quad (3.4)$$

Rovnice 2.0 a 2.4, pokud jsou aplikovány na tekutinu obsahující červené krvinky jakožto dominantní atenuující materiál, predikují téměř shodné faktory ALE až do koncentrace červených krvinek 20 %, jak je znázorněno na obr. 10. Při vyšších koncentracích červených krvinek, kde se teoretické podmínky ztělesněné hodnotou shlukovacího faktoru ještě více odlišují od reálné situace, rozdíl mezi oběma rovnicemi se, jak lze předvídat, stává větším. A skutečně při koncentraci červených krvinek přes 20 % se jeví jako vhodnější užití rovnice 2.0. Při mimořádně nízké koncentraci červených krvinek (tj. menší než 0,2 %), kdy atenuace suspenze způsobená složkami plazmy není již zanedbatelná ve srovnání s atenuací způsobenou červenými krvinkami. rovnice 3.4 ztrácí něco na přesnosti.

Jiná metoda výpočtu faktoru ALE užívá měření uniformní tloušťky biologické tekutiny a procenta obsahu červených krvinek v biologické tekutině. Rovnice pro tutu metodu se mohou výhodně užít zejména když je koncentrace červených krvinek v suspenzi "buffy coat" do 20 %, a nejvýhodněji když je koncentrace červených krvinek v suspenzi "buffy coat" 7 až 8 %.

Jakmile je vypočtena hodnota FLEV, provádějí se další výpočty pro specifický systém přenosu světla. Výpočty pro specifický systém přenosu světla stanoví, jaká doba ozařování je potřebná k dodání FLEV do tekutiny, přičemž se bere do úvahy řada faktorů týkajících se světelného zdroje a jeho současného stavu poskytovat světlo. Tyto výpočty berou přednostně v úvahu faktory jako je tvar světelného zdroje, vyhasínání lampy v průběhu času, velikost světelného paprsku a objem ozařované tekutiny.

Proměnná L (mW/cm^2) vysvětluje vyhasínání výstupu zdroje světla v průběhu času a závisí na vlastnostech světelného zdroje, tj. použité lampy, a výhodně je měřena v pevné poloze od střední čáry lampy. Tak např. L lze měřit v hodinových měřeních vzorové lampy po dobu životnosti lampy. S rostoucím časem klesá intenzita lampy. Ve specifickém provedení vynálezu byla vynesena hodinová měření a byla vytvořena rovnice, která proložila funkci těmito měřenými body. tato rovnice může být užita ke stanovení hodnoty L pouze na základě toho, kolik hodin již byla lampa užívána. V alternativním provedení vynálezu je zpřístupněna databáze obsahující naměřené údaje o životnosti lampy.

Např. v příkladu provedení vynálezu obr. 11 představuje prototyp vyhledávací tabulky pro hodnotu L (mW/cm^2) ze 150hodinového měření lampy systému UVAR® v 25 cm od středu lampy. Tato měření poskytla následující rovnici vyhasínání lampy:

$$L = a + b * (x)^{0.5} * \ln(x) + c * \ln(x) \quad (3.5)$$

Hodnota L umožňuje nastavit takovou délku času, aby cílové objekty dostaly požadovanou dávku záření. Na základě L hodnot podle obr. 11 byl určen příklad rovnice vyhasínání lampy, kde a je 0,78552878, b je -0,00059106023 a c je -0,032384473. Tato rovnice spolu s tabulkou L hodnot pro užitý světelný zdroj může být uschována zpřístupněna např. v systémové paměti nebo ve vyhledávací tabulce.

V systému UVAR® použitém jako příklad je fotoaktivační komora lokalizována mezi dvěma řadami UVA lamp a suspenze "buffy coat" recirkuluje hadovitou dráhou uvnitř fotoaktivační komory. Tloušťka krevního filmu v komoře je stejná, přibližně 1,4 mm. Při této tloušťce a hematokritu přibližně kolem 5 %, UVA záření je plně absorbováno krevním filmem a celkové množství UVA energie dodané každému ml cirkulující suspenze "buffy coat" lze vypočítat. Tato hodnota je 255 J/ml v systému UVAR®.

Záření UVA světla dosahující povrchu cílových buněk je atenuováno červenými krvinkami, které se dostanou světlu do cesty. Červené krvinky jsou téměř neprůsvitné pro UVA světlo. Za těchto podmínek je rozumné předpokládat, že atenuace záření je nepřímo úměrná koncentraci červených krvinek v dráze světla. Koncentrace bílých krvinek je vždy přinejmenším o jeden řád nižší než koncentrace červených krvinek a navíc jsou bílé krvinky mnohem prostupnější pro UVA světlo než červené krvinky. Tudíž je atenuace způsobená bílými krvinkami zanedbatelná vzhledem a lze ji zanedbat v rovnici pro výpočet doby ozáření.

Celkové množství energie UVA dodané každému ml cirkulující suspenze "buffy coat" lze vyjádřit:

$$E_v = k * H \quad (3.6)$$

kde E_v = celkové množství UVA energie dodané na jednotku objemu, J/ml,

k = konstanta úměrnosti,

H = hematokrit.

V systému UVAR® je hodnota E_v 255 J/ml a průměrná hodnota hematokritu je 3,5 %, tudíž $k = 255/3.5$.

UVA energie je dodávána ozařovací komorou na povrch filmu suspenze "buffy coat" uvnitř ozařovací komory, když film "buffy coat" protéká ozařovací komorou. Celkové množství UVA energie dodané objemu suspenze "buffy coat" lze vypočítat násobením ozáření na povrchu krevního filmu (skrz stěnu komory), doby ozařování a ozařované plochy krevního filmu. Také energie dodaná jednotkovému objemu, E_v , může být vyjádřena dělením celkového množství dodané energie celkovým objemem suspenze "buffy coat":

$$E_v = \frac{(I_o * 1000 * A * t * 60)}{V} \quad (3.7)$$

Kde E_v = energie UVA dodaná na jednotku objemu, J/ml,

I_o = UVA ozáření na povrchu filmu krve, mW/cm²,

A = plocha krevního filmu ozařovaná uvnitř ozařovací komůrky, 1330 cm²,

t = doba ozařování, minuty,

V = celkový objem suspenze "buffy coat" v cirkulační smyčce, ml.

Faktory násobení 1000 a 60 slouží ke korekci jednotek z miliwatů na waty a z minut na vteřiny.

Kombinací rovnic 3.6 a 3.7 a po dosazení hodnot $k = 255/3,5$ a $A = 1330$ lze dobu ozařování vyjádřit následovně:

$$t_{\text{sec}} = 0.9128 * 60 * H * (V/A) / I_o \quad (3.8)$$

Rovnici pro průměrnou hodnotu ozáření, I_0 , UVA světlem na povrch krevního filmu uvnitř ozařovací komůrky, lze odvodit následujícím způsobem:

UVA světlo, které dopadá na povrch krevního filmu uvnitř ozařovací komůrky UVAR® pochází ze světelného zdroje složeného z 9 lamp. Ve světelné skříni tohoto zařízení UVA světlo, než dosáhne povrchu krevního filmu, prochází skleněným filtrem propustným pro a akrylovou stěnou ozařovací komůrky. Vystupující UVA také není uniformní po celé délce válcovité UVA lampy. Výstup je vyšší ve střední části lampy a nižší na koncích lampy. Tudíž hodnotu průměrné ozáření UVA světlem dosahující krevního filmu lze získat měřením ozáření v bodech podél soustavy světel a výpočtem průměrné hodnoty. Avšak vzhledem k tomu, že lampy s časem vyhasínají, je mimořádně obtížné změřit všechny body současně pro daný čas užívání lampy. Jak je popsáno dále, tento problém byl vyřešen nalezením vztahu této průměrné hodnoty k hodnotě průměrné ozáření jedné lampy v jednom pevném bodě, která může být snadno rychle změřena.

Obr. 12 ukazuje hodnotu průměrné ozáření šesti jednotlivých lamp měřenou ve střední linii ve vzdálenosti 25 cm od lampy jakožto funkci doby užívání lampy. Hodnota ozáření zpočátku klesá velmi prudce a s rostoucí dobou se pokles zmírňuje. Asi po 60 hodinách užívání klesá již velmi pomalu, což ponechává dostatek času ke změření v různých bodech a výpočtu hodnot průměrné ozáření. Měření ozáření byla provedena v bodě 61,5 hodiny a 150 hodin v několika sestavách světel. Odpovídající hodnoty byly 15,11 a 11,19 mW/cm^2 pro 61,5 hodiny a 150 hodin. Poměry těchto ozáření ve světelném boxu a průměrných ozáření jednotlivých lamp v odpovídajícím bodě životnosti lampy byly vypočteny. tyto poměry byly 23,9 v bodě 61,5 hodiny a 21,9 v bodě 150 hodin, což dalo průměrnou hodnotu 22,9.

I_0 v rovnici 3.8 lze vyjádřit jako:

$$I_0 = k * L * [T/100] \quad (3.9)$$

kde k = poměr ozáření ve světelném boxu a jednotlivé lampy,
22,9

L = ozáření jednou lampou, mW/cm^2 ,

T = propustnost akrylové stěny komůrky pro UVA v procentech,
92 %.

Nahrazením rovnice 3.9 za I_0 v rovnici 3.8 a skutečných hodnot za odpovídající proměnné, doba ozáření z rovnice 3.8 se změni na:

$$t = (2.59958 * V * H) / L \quad (4.0)$$

kde L je ozáření poskytovaná jednou lampou vyjádřená pomocí rovnice pro regresní křivku na základě bodů měřených hodnot uvedených na obr. 11 a 12.

V ukázkovém systému UVAR® používaném při aplikaci CTCL ECP, se užívá následující rovnice 4.1 způsobem a pomocí systému podle předkládaného vynálezu pro stanovení doby ozáření:

$$t_{\min} = \frac{(91.28 * V * H)}{(T * k * L_1)} \quad (4.1)$$

kde t_{\min} = doba ozařování, minuty,

V = objem tekutiny v recirkulační smyčce, ml

H = hentaokrit,

T = 92 (% propustnosti ozařovací komůrky),

k = 23,9 (konstanta založená na poměru intenzity jedné lampy měřené v jenom bodě v tekutině k intenzitě celé sestavy lamp v systému UVAR®).

Korekce na čas ve vteřinách vede k rovnici:

$$t_{\text{sec}} = \frac{(60 * 91.28 * V * H)}{(T * k * L_1)} \quad (4.2)$$

Po dosazení konstant se dostane:

$$t_{\text{sec}} = \frac{(60 * 91.28 * V * H)}{(92 * 23.9 * L_1)} \quad (4.3)$$

A vypočtením se dostane:

$$t_{\text{sec}} = \frac{(2.49081 * V * H)}{L_1} \quad (4.4)$$

S ohledem na hodnoty na obr. 11 a použitím následujících parametrů:

stáří lampy = 2,7 hodiny,

V = 210 ml,

H = 2,9

Hodnota L v bodě 2 hodiny života lampy je 7625 na obr. 11. Ve 3 hodinách je to 7488. Lineární interpolací těchto hodnot se dostane:

$$7625 + \left(\frac{(7488 - 7625) * 7}{10} \right) = 7625 + -95 = 7530 \quad (4.5)$$

a tudíž:

$$t_{\text{sec}} = \frac{(2491 * 210 * 29)}{7530} = 2014 \text{ sec.} = 33.57 \text{ min} \quad (4.6)$$

Zařízení UVAR® ve specifickém provedení vynálezu užívá dvě lampové lavice. Lamy v těchto lavicích se liší stářím a teoreticky také tabulkami ozáření v závislosti na čase. Aby se toto vzalo v úvahu, úplné výpočty se provádějí dvakrát, tj. jednou pro každou lampovou lavici, a pak se užijí průměrné hodnoty. Tato hodnota je pak fotoaktivační čas. Když probíhají výpočty, zbývající čas je výhodně bezprostředně zkracován o čas, po který lampy již byly v zařízení UVAR®.

Jakmile je doba ozařování jednou vypočtena, vynález předpokládá provedení dalšího kroku, a sice dodávání světelné energie po tuto dobu do tekutiny obsahující cílové objekty. ve zvláštním provedení předkládaného vynálezu může systém instruovat fotoaktivační zařízení, aby dodalo FLEV do tekutiny pro určení doby ozařování. To lze provést prostřednictvím počítače nebo jiným známým způsobem. A skutečně systémy a způsoby podle předkládaného vynálezu předpokládají předběžné stanovení proměnných jako je TELEV, FLEV, poměr tloušťky, doba ozařování, uniformní tloušťka tekutiny, tloušťka necílových objektů a/nebo hodnota hematokritu v "buffy coat". Kterákoliv z těchto předem určených hodnot nebo všechny mohou být přístupné uživateli např. ve formě tabulky, a nebo ve zvláštním provedení vynálezu, jsou hodnoty uloženy a jsou přístupné v paměti počítače.

Aby bylo možné hodnotit přesnost výpočtů množství UVA energie predikované podle rovnic 2.0 a 2.4, bylo shodné množství lymfocytů suspendováno v čirém fyziologickém roztoku pufrovaném fosfátem (PBS) a v suspenzi "buffy coat" s hematokritem 3,5 %. Tyto dvě suspenze pak byly vystaveny UVA záření v přítomnosti 100 ng/ml 8-OMP. Byly také provedeny kontroly bez 8-OMP. Stupeň poškození buněk tímto ošetřením pro shodnou koncentraci 8-OMP je závislý na dávce UVA energie a lze ho měřit životaschopností buněk.

Doba ozařování byla vypočtena podle rovnice 2.0 a 2.4 tak, aby bylo lymfocytům v tekutině dodáno přibližně $1,4 \text{ J/cm}^2$ UVA energie. Jelikož je PBS zcela propustný pro UVA, byla doba ozařování vypočtena na základě dopadající ozářenosti (rovnice 2.0). Doba ozařování pro lymfocyty v suspenzi "buffy coat" byla vypočtena podle rovnice 2.0 a 2.4. Životaschopnost buněk po ozáření byla měřena u obou vzorků pro srovnání míry poškození buněk. Životaschopných buněk v obou vzorcích bylo 7 dní po ozáření přibližně 19 % a méně, zatímco v neozářené kontrole to bylo 85 % a více. Výsledky ukázaly, že buňky v PBS nebo v suspenzi "buffy coat" byly ve stejné míře poškozeny a odumíraly. A skutečně také buňky v obou vzorcích obdržela stejné množství UVA energie, jak bylo vypočteny podle uvedených rovnic.

Rovnice 2.0 se výhodně užívá pro jakýkoliv částečně transparentní roztok nebo suspenzi. Vyžaduje přesné měření propustnosti (T , transmittance) tekutiny o známé tloušťce (D), výhodně v podmínkách, kdy je materiál v tekutině homogenní. Rovnice 2.4 je zvláště vhodná pro tekutiny obsahující červené krvinky.

Výkresy ilustrující specifická provedení předkládaného vynálezu:

Obr. 1 ukazuje schematicky extrakorporální fototerapeutický systém 100 pro aplikaci fototerapie podle předkládaného vynálezu prováděnou ošetřováním leukocytů (viz PCT přihláška WO 97/36581). Systém pro fototerapii 100 obsahuje fotoaktivovatelné léčivo 8-OMP 110, pacienta 120, zařízení pro extrakci biologické tekutiny 130 sloužící k odběru krve, centrifugu 140 k separaci "buffy coat" z krve, fotoaktivační zařízení 150, zařízení pro vložení tekutiny (tj. "buffy coat") 160 a zařízení pro infúzi krve 170. Odborníkovi je zřejmé, že

system 100 může obsahovat řadu dalších zařízení a lze ho využít pro řadu různých fototerapeutických aplikací, jak bylo již zmíněno výše (viz také patenty USA č. 4 921 473, 4 838 852, 5 147 289, 5 150 705, 5 383 847, 5 433 738 a 5 459 322, které jsou formou odkazu součástí předkládané přihlášky a týkají se různých aplikací, kde lze využít systémy a zařízení podle předkládaného vynálezu.

Obr. 2A a 2B znázorňují vývojový diagram 200 osudu krve ve fotoforetickém systému podle obr. 1. Prvním krokem je smíchání krve pacienta 120 s 8-OMP 110 (tj. krok 202). V předkládaném provedení vynálezu se pacientovi 120 perorálně podá 8-OMP 110 a v průběhu několika dalších hodin dojde k promíchání v krvi 120 pacienta. Po té, co došlo k dostatečné interakci krve s léčivem 110 (krok 204) odebere se množství krve s léčivem 130 (krok 206) a přenesse se do separačního zařízení jako je např. centrifuga 140 (krok 208).

Po té, co směs krev-léčivo byla přenesena do centrifugy 140, centrifuga 140 směs rozdělí (krok 210). Zvláštní centrifugační zařízení užívá optický sensor ke stanovení toho, kdy separovat (odstředit) tekutinu. nejdříve centrifuga odstředí plazmu, pak "buffy coat", který obsahuje cílové objekty (8-OMP v leukocytech) a pak červené krvinky.

Centrifuga užívá optický sensor lokalizovaný uvnitř komory centrifugy, který měří odklon paprsku světla. Tento sensor tak určuje, kdy odstředit separované tekutiny nebo materiály. Po separaci jsou "buffy coat" a určité procento plazmy opět smíchány. Plazma je médiem, ve kterém jsou leukocyty a 8-OMP. Avšak i po separaci směs plazmy a "buffy coat" obsahuje nějaké červené krvinky a destičky, neboť tímto separačním procesem se nedosáhne úplné separace. Zbývající červené krvinky a destičky obsažené v "buffy coat" jsou necílovými objekty, které připívají k atenuaci světla. Podle předkládaného vynálezu jsou

červené krvinky dominantními necílovými objekty, neboť jsou hlavními atenuátory světla ve srovnání s dalšími atenuujícími složkami v cílové tekutině.

Jakmile je cílová tekutina (tj. směs "buffy coat") separována, druhý optický sensor určí, zda cílová tekutina obsahuje požadovaný hematokrit, tj. procenta červených krvinek (krok 212). Ve zvláštním provedení, požadovaný hematokrit je 1 až 2 %. Tento druhý optický senzor, který měří transmitanci, určuje, zda je dosaženo požadovaného hematokritu (tj. v daném provedení vynálezu 1 %). Pokud nemá hematokrit požadovanou hodnotu, pak se centrifugací zpracovává ještě další směs krev-léčivo (krok 210).

Jestliže necílová tekutina obsahuje požadovaný hematokrit, pak centrifuga stanoví, jakou separovanou tekutinu zpracovává (krok 214). Jestliže centrifuga zpracovává necílovou tekutinu, pak smíchá zbývající separovanou plazmu se separovanými červenými krvinkami a přenesení směs do odděleného zařízení pro vložení krve 170 (krok 216). Pak zařízení pro infúzi krve vrátí směs červených krvinek a plazmy pacientovi (krok 218) a zpracování se zastaví.

Jestliže centrifuga zpracovává cílovou tekutinu, přenesení cílovou tekutinu do fotoaktivačního zařízení (krok 220). Kroky 220 a 216 mohou probíhat současně. Fotoaktivační komůrka 150 pak ozařuje tekutinu po stanovenou dobu (krok 222). Počítač 300 přitom řídí fotoaktivační komůrku 150 jak je schematicky znázorněno na obr. 3. a popsáno v odpovídající části popisu. Cílová tekutina, nyní již ošetřená, je pak přenesena do zařízení pro vkládání tekutiny 160 (krok 224). Toto zařízení pro infúzi tekutiny pak vrací směs červené krvinky/plazma pacientovi (krok 226) a proces se zastaví.

Obr. 3 je diagram počítače 300 pro řízení fotoaktivačního zařízení 150 podle implementace předkládaného vynálezu. Počítač

300 obsahuje paměť 310, centrální procesorovou jednotku (CPU) 320, fotoaktivační převodník 330, operátorový převodník 340, vstupní zařízení 350 a video display 360. Odborníkovi je zřejmé, že počítač 300 může obsahovat ještě řadu dalších komponent. Paměť 310 dále obsahuje operační systém 312, fotoaktivační program 314 a vyhledávací tabulku 315. Vyhledávací tabulka 315 může obsahovat ukládací místo v paměti 310 a může obsahovat tabulky, které odpovídají datům popsaným podrobněji v popisu k obr. 4 až 9. Fotoaktivační program 312 FLEV. FLEV lze získat přístupem do vyhledávací tabulky 315 prostřednictvím vstupního zařízení 350 nebo výpočtem, jak je podrobněji popsáno v popisu k obr. 4 až 9.

Ačkoliv jsou aspekty předkládaného vynálezu popsány tak, že jsou uloženy v paměti 310, odborníkovi je zřejmé, že část nebo všechny mohou být uloženy v jiné formě počítačem čitelného nosiče (médiu), jako jsou sekundární zařízení pro ukládání dat jako např. pevné disky, pružné disky, CD-ROM, případně datový soubor na Internetu, nebo i jiné formy ROM nebo RAM. Každá z metod nebo každý konkrétní krok z ní může být proveden nebo uložen pomocí počítače nebo počítačem čitelného nosiče.

Obr. 4 znázorňuje vývojový diagram 400 kroků prováděných fotoaktivačním programem 314, když je požadováno stanovení a pak dodání množství světelné energie do tekutiny obsahující cílové objekty tak, aby cílové objekty obdržely účinné množství světelné energie. První krok prováděný fotoaktivačním programem 314 je získání TELEV (krok 402). Požadovaný výsledek byl před tím definován na základě fototerapeutické aplikace. Tak např. když se fotoferéza užívá k léčení CTCL, pak TELEV aplikovaný na leukocyty výhodně vede k postupnému odumírání alespoň 50 % leukocytů v průběhu 6 dnů po expozici světelné energii.

TELEV lze získat např. přístupem k vyhledávací tabulce 315, které obsahuje data TELEV. V alternativním provedení

vynálezu fotoaktivační program 314 získává TELEV prostřednictvím vstupního zařízení 350. Obr. 5 ilustruje jak lze klinicky identifikovat TELEV jakmile jsou požadované výsledky známy.

Když je získána TELEV, dalším krokem je získání hodnoty faktoru průměrné světelné energie pro tekutinu (krok 404). Faktor ALE je procento z dopadajícího záření které je dodáno na jednotku plochy tekutiny. Hodnotu faktoru ALE lze získat přístupem k části vyhledávací tabulky 315, která obsahuje data faktoru ALE. V alternativním provedení vynálezu se faktor ALE získá prostřednictvím vstupního zařízení 350.

V alternativním provedení předkládaného vynálezu se faktor ALE pro jakékoliv cílové objekty v biologické tekutině získá ze znalosti průměrné hodnoty světelné energie (J/cm^2) na jednotkové ploše povrchu objektů v tekutině a hodnot světelné energie (J/cm^2) dopadající na povrch biologické tekutiny. Popis k obr. 6 ilustruje takový postup získání hodnoty faktoru ALE.

V alternativním provedení předkládaného vynálezu se faktor ALE získá ze znalosti poměru tloušťky tekutin a hodnot transmitance světla pro známou tloušťku tekutiny. Poměr tloušťky tekutin je poměr uniformní tloušťky tekutiny a průměrné tloušťky necílových objektů v tekutině. Popis k obr. 7 ilustruje takový postup získání hodnoty faktoru ALE.

V alternativním provedení předkládaného vynálezu, kdy tekutina obsahuje červené krvinky jako necílové objekty atenuující světelnou energii, se faktor ALE získá ze znalosti poměru tloušťky tekutiny a hodnot hematokritu nebo procenta červených krvinek v tekutině. Popis k obr. 8 ilustruje takový postup získání hodnoty faktoru ALE.

V alternativním provedení předkládaného vynálezu, kdy tekutina obsahuje červené krvinky jako necílové objekty atenuující světelnou energii, se faktor ALE získá ze znalosti uniformní tloušťky tekutiny a hodnot hematokritu nebo procenta

červených krvinek v tekutině. Popis k obr. 9 ilustruje takový postup získání hodnoty faktoru ALE.

Po získání faktor ALE je dalším krokem získání FLEV neboli množství světelné energie potřebné k dodání do tekutiny, aby cílové objekty v tekutině obdržely TELEV (krok 406). Ve výhodném provedení FLEV může být vypočten na základě znalosti TELEV a faktor ALE a pomocí rovnice 1.0, jak bylo již výše popsáno.

Po získání FLEV lze získat dobu ozařování (krok 408). Doba ozařování je taková doba, která je potřebná k tomu, aby lampa nebo daný zdroj energie dodal FLEV do tekutiny. Doba ozařování se získá přístupem k vyhledávací tabulce 315, která obsahuje data o době ozařování.

V alternativním provedení vynálezu se doba ozařování vypočte. Faktory, které je nutno brát v úvahu pro výpočet doby ozařování, jsou síla lampy a její vyhasínání, tvar lampy a objem ozařované tekutiny. V alternativním provedení vynálezu, když tekutina obsahuje necílové červené krvinky, doba ozařování se vypočte na základě znalosti objemu tekutiny, procenta červených krvinek v tekutině a poločasu vyhasínání světelného zdroje, např. pomocí rovnice 1.5 popsané výše.

Po získání doby ozáření je možné instruovat fotoaktivační zařízení 150, aby spustilo lampu dodávající světelnou energii na stanovenou dobu ozařování.

Obr. 5 znázorňuje vývojový diagram 500 kroků, které jsou prováděny ke klinickému získání TELEV. Prvním krokem při klinickém získávání TELEV je získání požadovaného výsledku fototerapie (krok 502). Dalším krokem je umístit vzorek s cílovými objekty v neatenuující tekutině, což je většinou biologická nebo chemická tekutina (krok 504). odborníkovi je zřejmé, že existuje řada netekutých médií nebo tekutin jiných typů, která mohou sloužit jako nosič pro cílové objekty, jako

je např. fyziologický roztok nebo filtrovaná plazma. V alternativním provedení, když jsou cílové objekty od počátku v tekutině, vzorky tekutiny se mohou užít pro klinické testy, jestliže se všechno nebo většina neatenujícího materiálu odfiltruje.

Dále jsou vzorky obsahující cílové objekty ozařovány různým množstvím světelné energie (krok 506). Po ozáření vzorku tekutiny je identifikována TELEV odpovídající vzorku, který poskytl požadovaný výsledek (krok 508). Odborníkovi je zřejmé, že jakákoliv hodnota TELEV je specifická pro konkrétní aplikaci způsobů a systémů podle předkládaného vynálezu.

Obr. 6 znázorňuje vývojový diagram 600 kroků, které jsou prováděny fotoaktivačním programem 314 pro získání hodnoty faktor ALE. Tento postup získání faktor ALE lze užít pro všechny tekutiny obsahující cílové objekty. Prvním krokem při získání faktor ALE je získání hodnoty průměrné světelné energie na jednotkové ploše povrchu cílových objektů v tekutině (krok 602). Hodnoty průměrné světelné energie na jednotkové ploše povrchu cílových objektů lze získat přístupem k části vyhledávací tabulky 315, která obsahuje hodnoty průměrné energie na povrchu cílových objektů. V alternativním provedení vynálezu fotoaktivační program 314 může získat hodnoty průměrné světelné energie na jednotkové ploše povrchu cílových objektů prostřednictvím vstupního zařízení 350.

Dalším krokem je získání hodnot světelné energie na dopadové ploše biologické tekutiny (krok 604). Hodnotu světelné energie na dopadové ploše tekutiny lze získat přístupem k části vyhledávací tabulky 315, která obsahuje hodnoty světelné energie na dopadové ploše biologické tekutiny. V alternativním provedení vynálezu fotoaktivační program 314 může získat hodnoty světelné energie na dopadové ploše biologické tekutiny

prostřednictvím vstupního zařízení 350. faktor ALE se pak vypočte užitím rovnice 1.0 (krok 606).

Obr. 7 znázorňuje vývojový diagram 700 kroků, které jsou prováděny fotoaktivačním programem 314 pro získání hodnoty faktor ALE. Tento postup získání faktor ALE lze užít pro všechny tekutiny obsahující cílové objekty. Avšak přesnost tohoto postupu je největší, když tekutina obsahuje homogenní směs cílových objektů a necílových objektů. Ve zvláštním provedení vynálezu lze homogenity biologické tekutiny dosáhnout mícháním biologické tekutiny obsahující cílové objekty a necílové objekty.

Pro získání hodnoty ALE je třeba nejdříve získat poměr tloušťky (krok 702). Poměr tloušťky je poměr uniformní tloušťky tekutiny a průměrné tloušťky necílových objektů v tekutině. Poměr tloušťky, uniformní tloušťka tekutiny a tloušťka necílových objektů mohou být získány přístupem k vyhledávací tabulce 315 obsahující příslušné údaje. V alternativním provedení vynálezu fotoaktivační program 314 může získat hodnoty poměru tloušťky, uniformní tloušťka tekutiny a tloušťka necílových objektů prostřednictvím vstupního zařízení 350. Jakmile jsou získány hodnoty uniformní tloušťky tekutiny a tloušťky necílových objektů, poměr tloušťky lze vypočítat dělením hodnoty uniformní tloušťky tekutiny hodnotou tloušťky necílových objektů.

Po získání hodnoty poměru tloušťky je třeba získat hodnoty transmitance pro známou tloušťku tekutiny (krok 704). Tyto hodnoty mohou být získány přístupem k vyhledávací tabulce 315 obsahující příslušné údaje transmitance pro danou tloušťku tekutiny. V alternativním provedení vynálezu fotoaktivační program 314 může získat hodnoty transmitance pro danou známou tloušťku tekutiny prostřednictvím vstupního zařízení 350. Jakmile jsou získány hodnoty uniformní tloušťky tekutiny

a tloušťky necílových objektů, poměr tloušťky lze vypočítat dělením hodnoty uniformní tloušťky tekutiny hodnotou tloušťky necílových objektů. Pak lze faktor ALE vypočítat na základě rovnice 1.1 (krok 706).

Obr. 8 znázorňuje vývojový diagram 800 kroků, které jsou prováděny fotoaktivačním programem 314 pro získání hodnoty faktoru ALE. Tento postup získání faktor ALE lze užít pro všechny tekutiny obsahující červené krvinky jako necílové objekty, které zeslabují světlo. Avšak přesnost tohoto postupu závisí na tom, jak dobře je tekutina míchána. Prvním krokem pro získání faktoru ALE je získání poměru tloušťky (krok 802). Poměr tloušťky je poměr uniformní tloušťky tekutiny a průměrné tloušťky necílových objektů v tekutině. Necílové objekty jsou materiálem v tekutině, který atenuuje světelnou energii. Poměr tloušťky, uniformní tloušťka tekutiny a tloušťka necílových objektů mohou být získány přístupem k vyhledávací tabulce 315 obsahující příslušné údaje. V alternativním provedení vynálezu fotoaktivační program 314 může získat hodnoty poměru tloušťky, uniformní tloušťka tekutiny a tloušťka necílových objektů prostřednictvím vstupního zařízení 350. Jakmile jsou získány hodnoty uniformní tloušťky tekutiny a tloušťky necílových objektů, poměr tloušťky lze vypočítat dělením hodnoty uniformní tloušťky tekutiny hodnotou tloušťky necílových objektů.

Po získání hodnoty poměru tloušťky je třeba získat hodnoty procenta červených krvinek nebo hematokritu pro jednotku biologické tekutiny (krok 804). Tyto hodnoty hematokritu lze získat např. přečtením optického nebo elektromagnetického profilu tekutiny pomocí odborníkovi známých prostředků nebo mohou být získány přístupem k vyhledávací tabulce 315 obsahující příslušné údaje procenta červených krvinek. V alternativním provedení vynálezu fotoaktivační program 314 může získat hodnoty procenta červených krvinek prostřednictvím

vstupního zařízení 350. Pak lze faktor ALE vypočítat na základě rovnice 1.2 (krok 806).

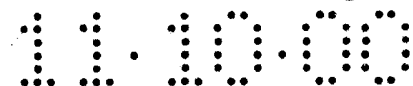
Obr. 9 znázorňuje vývojový diagram 900 kroků, které jsou prováděny fotoaktivačním programem 314 pro získání hodnoty faktoru ALE. Tento postup získání faktoru ALE lze užít pro všechny tekutiny obsahující červené krvinky jako necílové objekty, které atenuují světlo, a mají shlukovací faktor 1 až 2. Avšak přesnost tohoto postupu závisí na tom, jak dobře je tekutina míchána. Prvním krokem pro získání faktoru ALE je získání hodnoty uniformní tloušťky tekutiny (krok 802). Uniformní tloušťka tekutiny může být získána přístupem k vyhledávací tabulce 315 obsahující údaje uniformní tloušťky tekutiny. V alternativním provedení vynálezu fotoaktivační program 314 může získat hodnoty uniformní tloušťky tekutiny prostřednictvím vstupního zařízení 350.

Po získání hodnoty uniformní tloušťky tekutiny dalším krokem je získání hodnoty procenta červených krvinek nebo hematokritu pro jednotku biologické tekutiny (krok 904). Tyto hodnoty hematokritu lze získat např. přečtením optického nebo elektromagnetického profilu tekutiny pomocí odborníkovi známých prostředků nebo mohou být získány přístupem k vyhledávací tabulce 315 obsahující příslušné údaje procenta červených krvinek. V alternativním provedení vynálezu fotoaktivační program 314 může získat hodnoty procenta červených krvinek prostřednictvím vstupního zařízení 350. Pak lze faktor ALE vypočítat na základě rovnice 1.3 (krok 906).

Obr. 10 znázorňuje graf hodnot faktoru ALE vypočtených pro tekutinu obsahující červené krvinky jako necílové objekty pro tři různé tloušťky tekutiny (1, 2 a 3 mm). Tyto ALE faktory byly vypočteny užitím rovnice 1.1 (Analytický model) a 1.3 (Shlukovací model). Poměr průměrné světelné energie dodané

cílovým objektům v tekutině a světelné energie dopadající na povrch je vyneseno jako funkce procenta hematokritu při různých tloušťkách tekutiny.

Předkládaný vynález není nijak omezen uvedenými příklady specifických provedení, která jsou určena pro ilustraci jednotlivých aspektů předkládaného vynálezu. Kromě způsobů a složek systému popsanych v předkládané přihlášce také funkčně ekvivalentní způsoby a složky systému jsou předmětem předkládaného vynálezu, jak je odborníkovi na základě popisu a připojených výkresů zřejmé. Takové modifikace zcela spadají do rozsahu předkládaného vynálezu, definovaného následujícími patentovými nároky.



P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob stanovení hodnoty světelné energie tekutiny přenášené do biologické tekutiny obsahující cílové objekty, kde má být účinné množství světelné energie přeneseno na cílové objekty, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje kroky, kdy se
 - získá hodnota účinné světelné energie cílového objektu
 - získá faktor průměrné světelné energie tekutiny
 - vypočte hodnota světelné energie tekutiny pro přenesení do biologické tekutiny.
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje krok, kdy se vypočtená hodnota světelné energie tekutiny přenesou do biologické tekutiny.
3. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že stanovení hodnoty světelné energie tekutiny se provádí jedním nebo více počítačovými procesory.
4. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje krok, kdy se připraví homogenní směs biologické tekutiny.
5. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje necílové objekty.
6. Způsob podle nároku 5 v y z n a č u j í c í s e t í m, že necílový materiál zeslabuje světelnou energii určenou pro cílové objekty.
7. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m, že necílový materiál obsahuje červené krvinky.

8. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje složku "buffy coat" bohatou na leukocyty.
9. Způsob podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina je ošetřena léčivem, které je aktivovatelné světlem.
10. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že léčivo obsahuje 8-metoxypsoralen.
11. Způsob podle nároku 10 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie obsahuje energii ultrafialového světla.
12. Způsob podle nároku 11 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie ultrafialového světla obsahuje energii ultrafialového světla A.
13. Způsob podle nároku 12 v y z n a č u j í c í s e t í m, že stanovení hodnoty světelné energie tekutiny se provádí jedním nebo více počítačovými procesory.
14. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, krok výpočtů obsahuje výpočet doby ozařování nutné k tomu, aby zdroj světelné energie dodal hodnotu světelné energie tekutiny.
15. Způsob podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje krok, kdy se vypočtená hodnota světelné energie tekutiny přenesse do biologické tekutiny.

16. Způsob podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e t í m, že výpočet doby ozařování se provede jedním nebo několika počítačovými procesory.
17. Způsob podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e t í m, že výpočet doby ozařování obsahuje získání hodnot doby vyhasínání zdroje světelné energie.
18. Způsob podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e t í m, že necílový materiál obsahuje červené krvinky a výpočet doby ozařování obsahuje kroky, kdy se
- získá hodnota objemu biologické tekutiny,
 - získá hodnota procenta červených krvinek
 - získá hodnota doby vyhasínání zdroje světelné energie.
19. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání hodnoty účinné světelné energie cílového objektu obsahuje krok přistoupení k tabulce hodnot účinné světelné energie cílového objektu.
20. Způsob podle nároku 19 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání hodnoty účinné světelné energie cílového objektu se provede jedním nebo několika počítačovými procesory.
21. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání hodnoty účinné světelné energie cílového objektu obsahuje kroky, kdy se
- umístí cílové objekty do tekutiny, kde cílové objekty v tekutině nedostávají zeslabenou světelnou energii,
 - tekutina se ozáří zkušební hodnotou světelné energie.
22. Způsob podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e t í m, že tekutina obsahuje solný roztok.

23. Způsob podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e t í m, že tekutina obsahuje plazmu.
24. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání hodnoty účinné světelné energie cílového objektu obsahuje kroky, kdy se
- umístí leukocyty do tekutiny obsahující solný roztok,
 - identifikují se hodnoty světelné energie, kdy požadované procento leukocytů odumře v průběhu specifikované doby po expozici světelné energii.
25. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání hodnoty účinné světelné energie cílového objektu obsahuje kroky, kdy se
- získají vzorky biologických tekutin od dárců,
 - cílové objekty v biologických tekutinách se ozáří zkušebními hodnotami světelné energie a stanoví se hodnota účinné světelné energie cílového objektu.
26. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání faktoru průměrné světelné energie tekutiny obsahuje krok přistoupení k tabulce faktoru světelné energie.
27. Způsob podle nároku 26 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání faktoru průměrné světelné energie tekutiny se provede jedním nebo několika počítačovými procesory.
28. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání faktoru průměrné světelné energie tekutiny obsahuje kroky, kdy se
- získá hodnota průměrné světelné energie na jednotkové ploše povrchu cílových objektů v biologické tekutině,

- získá hodnota světlené energie na dopadové ploše filmu biologické tekutiny, a
 - vypočte faktor průměrné světelné energie tekutiny pro cílové objekty v biologické tekutině.
29. Způsob podle nároku 28 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání faktoru průměrné světelné energie tekutiny se provede jedním nebo několika počítačovými procesory.
30. Způsob podle nároku 28 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání hodnoty průměrné světelné energie na jednotkové ploše povrchu obsahuje krok, kdy se přistoupí k tabulce hodnot průměrné světelné energie na jednotkové ploše povrchu.
31. Způsob podle nároku 28 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání hodnoty světelné energie na dopadové ploše obsahuje krok, kdy se přistoupí k tabulce hodnot světelné energie na dopadové ploše.
32. Způsob podle nároku 28 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuj krok, kdy se připraví homogenní směs biologické tekutiny.
33. Způsob podle nároku 28 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje necílový materiál.
34. Způsob podle nároku 33 v y z n a č u j í c í s e t í m, že necílový materiál zeslabuje světelnou energii určenou pro cílové objekty.
35. Způsob podle nároku 34 v y z n a č u j í c í s e t í m, že necílový materiál obsahuje červené krvinky.

36. Způsob podle nároku 28 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje složku "buffy coat" bohatou na leukocyty.
37. Způsob podle nároku 36 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina je ošetřena léčivem, které je aktivovatelné světlem.
38. Způsob podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že léčivo obsahuje 8-metoxypsoralen.
39. Způsob podle nároku 38 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie obsahuje energii ultrafialového světla.
40. Způsob podle nároku 39 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie ultrafialového světla obsahuje energii ultrafialového světla A.
41. Způsob podle nároku 40 v y z n a č u j í c í s e t í m, že stanovení hodnoty světelné energie tekutiny se provádí jedním nebo více počítačovými procesory.
42. Způsob podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání faktoru průměrné světelné energie obsahuje kroky, kdy se
- získá hodnota poměru tloušťky,
 - získá hodnota propustnosti světla pro danou tloušťku filmu tekutiny, a
 - vypočte faktor průměrné světelné energie tekutiny pro cílové objekty v biologické tekutině.

43. Způsob podle nároku 42 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání faktoru průměrné světelné energie se provede jedním nebo několika počítačovými procesory.
44. Způsob podle nároku 42 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání hodnoty poměru tloušťky obsahuje krok, kdy se přistoupí k tabulce hodnot poměru tloušťky.
45. Způsob podle nároku 42 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání doby ozařování obsahuje krok, kdy se přistoupí k tabulce hodnot doby ozařování.
46. Způsob podle nároku 42 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje krok, kdy se připraví homogenní směs biologické tekutiny.
47. Způsob podle nároku 42 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje necílový materiál.
48. Způsob podle nároku 47 v y z n a č u j í c í s e t í m, že necílový materiál zeslabuje světelnou energii procházející biologickou tekutinou.
49. Způsob podle nároku 48 v y z n a č u j í c í s e t í m, že necílový materiál obsahuje červené krvinky.
50. Způsob podle nároku 42 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje složku "buffy coat" bohatou na leukocyty.
51. Způsob podle nároku 50 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina je ošetřena léčivem, které je aktivovatelné světlem.

52. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m, že léčivo obsahuje 8-metoxypsoralen.

53. Způsob podle nároku 52 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie obsahuje energii ultrafialového světla.

54. Způsob podle nároku 53 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie ultrafialového světla obsahuje energii ultrafialového světla A.

55. Způsob podle nároku 54 v y z n a č u j í c í s e t í m, že stanovení požadovaného množství energie ultrafialového světla se provádí jedním nebo více počítačovými procesory.

56. Způsob podle nároku 48 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání hodnoty poměru tloušťky obsahuje kroky, kdy se

- získá hodnota uniformní tloušťky biologické tekutiny,
- získá hodnota tloušťky necílových objektů, a
- vypočte se poměru tloušťky.

57. Způsob podle nároku 56 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání hodnoty uniformní tloušťky obsahuje krok, kdy se přistoupí k tabulce hodnot uniformní tloušťky.

58. Způsob podle nároku 56 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání tloušťky necílových objektů obsahuje krok, kdy se přistoupí k tabulce hodnot tloušťky necílových objektů.

59. Způsob podle nároku 56 v y z n a č u j í c í s e t í m, že necílový materiál obsahuje červené krvinky.

60. Způsob podle nároku 59 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání hodnoty poměru tloušťky se provádí jedním nebo více počítačovými procesory.
61. Způsob podle nároku 7 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání faktoru průměrné světelné energie obsahuje kroky, kdy se
- získá hodnota poměru tloušťky,
 - získá hodnota procenta červených krvinek v biologické tekutině, a
 - vypočte faktor průměrné světelné energie tekutiny pro cílové objekty v biologické tekutině.
62. Způsob podle nároku 61 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání faktoru průměrné světelné energie se provede jedním nebo několika počítačovými procesory.
63. Způsob podle nároku 61 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání hodnoty poměru tloušťky obsahuje krok, kdy se přistoupí k tabulce hodnot poměru tloušťky.
64. Způsob podle nároku 61 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání procenta červených krvinek obsahuje krok, kdy se přistoupí k tabulce hodnot procenta červených krvinek.
65. Způsob podle nároku 61 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje krok, kdy se připraví homogenní směs biologické tekutiny.
66. Způsob podle nároku 61 v y z n a č u j í c í s e t í m, že červené krvinky zeslabují světelnou energii procházející biologickou tekutinou.

67. Způsob podle nároku 61 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje složku "buffy coat" bohatou na leukocyty.

68. Způsob podle nároku 67 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina je ošetřena léčivem, které je aktivovatelné světlem.

69. Způsob podle nároku 68, v y z n a č u j í c í s e t í m, že léčivo obsahuje 8-metoxypsoralen.

70. Způsob podle nároku 69 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie obsahuje energii ultrafialového světla.

71. Způsob podle nároku 70 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie ultrafialového světla obsahuje energii ultrafialového světla A.

72. Způsob podle nároku 71 v y z n a č u j í c í s e t í m, že stanovení hodnoty světelné energie tekutiny se provádí jedním nebo více počítačovými procesory.

73. Způsob podle nároku 61 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání poměru tloušťky obsahuje kroky, kdy se

- získá hodnota uniformní tloušťky biologické tekutiny,
- získá hodnota tloušťky necílových objektů, a
- vypočte se poměr tloušťky.

74. Způsob podle nároku 73 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání poměru tloušťky se provede jedním nebo několika počítačovými procesory.

75. Způsob podle nároku 73 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání uniformní tloušťky obsahuje krok, kdy se přistoupí k tabulce hodnot uniformní tloušťky.
76. Způsob podle nároku 73 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání tloušťky necílových objektů obsahuje krok, kdy se přistoupí k tabulce hodnot tloušťky necílových objektů.
77. Způsob podle nároku 7 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání faktoru průměrné světelné energie obsahuje kroky, kdy
- získá hodnota uniformní tloušťky biologické tekutiny,
 - získá hodnota procenta červených krvinek v biologické tekutině, a
 - vypočte faktor průměrné světelné energie tekutiny pro cílové objekty v biologické tekutině.
78. Způsob podle nároku 77 v y z n a č u j í c í s e t í m, že nedochází k teoretickému shlukování červených krvinek.
79. Způsob podle nároku 77 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje až 20 % červených krvinek.
80. Způsob podle nároku 77 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje krok získání shlukovacího faktoru.
81. Způsob podle nároku 77 v y z n a č u j í c í s e t í m, že shlukovací faktor je 1 až 2.
82. Způsob podle nároku 77 v y z n a č u j í c í s e t í m, že shlukovací faktor je 1,5.

83. Způsob podle nároku 77 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání faktoru průměrné světelné energie se provede jedním nebo několika počítačovými procesory.
84. Způsob podle nároku 77 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání hodnoty uniformní tloušťky obsahuje krok, kdy se přistoupí k tabulce tloušťky biologické tekutiny.
85. Způsob podle nároku 69 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání procenta červených krvinek obsahuje krok, kdy se přistoupí k tabulce hodnot procenta červených krvinek.
86. Způsob podle nároku 77 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje krok, kdy se připraví homogenní směs biologické tekutiny.
87. Způsob podle nároku 77 v y z n a č u j í c í s e t í m, že necílový materiál zeslabuje světelnou energii procházející biologickou tekutinou.
88. Způsob podle nároku 77 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje složku "buffy coat" bohatou na leukocyty.
89. Způsob podle nároku 88 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina je ošetřena léčivem, které je aktivovatelné světlem.
90. Způsob podle nároku 89, v y z n a č u j í c í s e t í m, že léčivo obsahuje 8-metoxypsoralen.
91. Způsob podle nároku 90 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie obsahuje energii ultrafialového světla.

92. Způsob podle nároku 91 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie ultrafialového světla obsahuje energii ultrafialového světla A.
93. Způsob podle nároku 92 v y z n a č u j í c í s e t í m, že stanovení hodnoty světelné energie tekutiny se provádí jedním nebo více počítačovými procesory.
94. Počítačový systém pro stanovení hodnoty světelné energie tekutiny přenášené do biologické tekutiny obsahující cílové objekty, kde má být účinné množství světelné energie přeneseno na cílové objekty, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:
- počítačový procesor,
 - paměť, která je operativně spojena s procesorem, a
 - počítačový program uložený v paměti, který je prováděn procesorem a obsahuje:
 - jednotku konfigurovanou k získávání hodnot účinné světelné energie cílového objektu,
 - jednotku konfigurovanou k získání faktoru průměrné světelné energie tekutiny, a
 - výpočetní jednotku konfigurovanou pro výpočet hodnoty světelné energie tekutiny pro přenos do biologické tekutiny.
95. Počítačový systém podle nároku 94 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje necílový materiál.
96. Počítačový systém podle nároku 95 v y z n a č u j í c í s e t í m, že necílový materiál zeslabuje světelnou energii procházející biologickou tekutinou.

97. Počítačový systém podle nároku 96 v y z n a č u j í c í s e t í m, že necílový materiál obsahuje červené krvinky.
98. Počítačový systém podle nároku 94 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje složku "buffy coat" bohatou na leukocyty.
99. Počítačový systém podle nároku 98 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina je ošetřena léčivem, které je aktivovatelné světlem.
100. Počítačový systém nároku 99, v y z n a č u j í c í s e t í m, že léčivo obsahuje 8-metoxypsoralen.
101. Počítačový systém podle nároku 100 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie obsahuje energii ultrafialového světla.
102. Počítačový systém podle nároku 101 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie ultrafialového světla obsahuje energii ultrafialového světla A.
103. Počítačový systém podle nároku 94 v y z n a č u j í c í s e t í m, že výpočetní jednotka konfigurovaná pro výpočet hodnoty světelné energie tekutiny pro přenos do biologické tekutiny zahrnuje: výpočetní jednotku konfigurovanou k výpočtu doby ozařování nutné k tomu, aby zdroj světelné energie dodal hodnotu světelné energie tekutiny.

104. Počítačový systém podle nároku 103 v y z n a č u j í c í s e t í m, že výpočetní jednotka konfigurovaná pro výpočet hodnoty světelné energie tekutiny pro přenos do biologické tekutiny zahrnuje: jednotku konfigurovanou k získání hodnoty vyhasínání daného zdroje světelné energie.
105. Počítačový systém podle nároku 103 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje necílový materiál, necílový materiál obsahuje červené krvinky a výpočetní jednotka konfigurovaná pro výpočet hodnoty světelné energie tekutiny pro přenos do biologické tekutiny zahrnuje:
- jednotku konfigurovanou k získání hodnoty objemu biologické tekutiny,
 - jednotku konfigurovanou k získání hodnoty procenta červených krvinek, a
 - jednotku konfigurovanou k získání hodnoty vyhasínání daného zdroje světelné energie.
106. Počítačový systém podle nároku 94 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získávání hodnot účinné světelné energie cílového objektu obsahuje: přístupovou jednotku konfigurovanou pro přístup k tabulce hodnot účinné světelné energie cílového objektu.
107. Počítačový systém podle nároku 94 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získání faktoru průměrné světelné energie obsahuje: přístupovou jednotku konfigurovanou pro přístup k tabulce hodnot faktoru světelné energie.

108. Počítačový systém podle nároku 94 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získání faktoru průměrné světelné energie obsahuje:
- jednotku konfigurovanou k získání hodnoty průměrné světelné energie na jednotkové ploše povrchu cílových objektů v biologické tekutině, a
 - jednotku konfigurovanou k získání hodnoty světelné energie na dopadovém povrchu filmu biologické tekutiny, a
 - výpočetní jednotku konfigurovanou pro výpočet hodnoty faktoru průměrné světelné energie pro danou biologickou tekutinu.
109. Počítačový systém podle nároku 107 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získání hodnoty průměrné světelné energie na jednotkové ploše povrchu cílových objektů obsahuje: přístupovou jednotku konfigurovanou pro přístup k tabulce hodnot průměrné světelné energie na jednotkové ploše povrchu.
110. Počítačový systém podle nároku 107 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získání hodnoty světelné energie na dopadovém povrchu cílových objektů obsahuje: přístupovou jednotku konfigurovanou pro přístup k tabulce hodnot světelné energie na dopadovém povrchu.
111. Počítačový systém podle nároku 109 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje necílový materiál.
112. Počítačový systém podle nároku 111 v y z n a č u j í c í s e t í m, že necílový materiál zeslabuje světelnou energii procházející biologickou tekutinou.

113. Počítačový systém podle nároku 112 v y z n a č u j í c í s e t í m, že necílový materiál materiál obsahuje červené krvinky.
114. Počítačový systém podle nároku 107 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje složku "buffy coat" bohatou na leukocyty.
115. Počítačový systém podle nároku 114 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina je ošetřena léčivem, které je aktivovatelné světlem.
116. Počítačový systém nároku 115 v y z n a č u j í c í s e t í m, že léčivo obsahuje 8-metoxypsoralen.
117. Počítačový systém podle nároku 116 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie obsahuje energii ultrafialového světla.
118. Počítačový systém podle nároku 117 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie ultrafialového světla obsahuje energii ultrafialového světla A.
119. Počítačový systém podle nároku 94 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získání faktoru průměrné světelné energie zahrnuje:
- jednotku konfigurovanou k získání poměru tloušťky,
 - jednotku konfigurovanou k získání hodnoty propustnosti světla pro známou tloušťku filmu tekutiny, a

- výpočetní jednotku konfigurovanou pro výpočet hodnoty faktoru průměrné světelné energie dané biologické tekutiny.
120. Počítačový systém podle nároku 119 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získání faktoru průměrné světelné energie dále zahrnuje: přístupovou jednotku konfigurovanou pro přístup k tabulce hodnot poměru tloušťky.
121. Počítačový systém podle nároku 119 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získání hodnoty délky ozařování zahrnuje: přístupovou jednotku konfigurovanou pro přístup k tabulce hodnot délky ozařování.
122. Počítačový systém podle nároku 119 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje necílový materiál.
123. Počítačový systém podle nároku 122 v y z n a č u j í c í s e t í m, že necílový materiál zeslabuje světelnou energii procházející biologickou tekutinou.
124. Počítačový systém podle nároku 123 v y z n a č u j í c í s e t í m, že necílový materiál obsahuje červené krvinky.
125. Počítačový systém podle nároku 119 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje složku "buffy coat" bohatou na leukocyty.

126. Počítačový systém podle nároku 125 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina je ošetřena léčivem, které je aktivovatelné světlem.
127. Počítačový systém nároku 126 v y z n a č u j í c í s e t í m, že léčivo obsahuje 8-metoxypsoralen.
128. Počítačový systém podle nároku 127 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie obsahuje energii ultrafialového světla.
129. Počítačový systém podle nároku 128 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie ultrafialového světla obsahuje energii ultrafialového světla A.
130. Počítačový systém podle nároku 119 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získání poměru tloušťky zahrnuje:
- jednotku konfigurovanou k získání uniformní tloušťky biologické tekutiny,
 - jednotku konfigurovanou k získání tloušťky necílových objektů, a
 - výpočetní jednotku konfigurovanou k výpočtu poměru tloušťky.
131. Počítačový systém podle nároku 130 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získání hodnoty uniformní tloušťky zahrnuje: přístupovou jednotku konfigurovanou pro přístup k tabulce hodnot uniformní tloušťky.
132. Počítačový systém podle nároku 130 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získání hodnoty

tloušťky necílových objektů zahrnuje: přístupovou jednotku konfigurovanou pro přístup k tabulce hodnot tloušťky necílových objektů.

133. Počítačový systém podle nároku 130 v y z n a č u j í c í s e t í m, že necílový materiál obsahuje červené krvinky.

134. Počítačový systém podle nároku 97 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získání faktoru průměrné světelné energie zahrnuje:

- jednotku konfigurovanou k získání poměru tloušťky,
- jednotku konfigurovanou k získání procenta červených krvinek v biologické tekutině, a
- výpočetní jednotku konfigurovanou pro výpočet hodnoty faktoru průměrné světelné energie dané biologické tekutiny.

135. Počítačový systém podle nároku 134 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získání poměru tloušťky zahrnuje: přístupovou jednotku konfigurovanou pro přístup k tabulce hodnot poměru tloušťky.

136. Počítačový systém podle nároku 134 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získání procenta červených krvinek zahrnuje: přístupovou jednotku konfigurovanou pro přístup k tabulce hodnot procenta červených krvinek.

137. Počítačový systém podle nároku 134 v y z n a č u j í c í s e t í m, že červené krvinky zeslabují světelnou energii procházející biologickou tekutinou.

138. Počítačový systém podle nároku 134 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje složku "buffy coat" bohatou na leukocyty.
139. Počítačový systém podle nároku 128 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina je ošetřena léčivem, které je aktivovatelné světlem.
140. Počítačový systém nároku 139 v y z n a č u j í c í s e t í m, že léčivo obsahuje 8-metoxypsoralen.
141. Počítačový systém podle nároku 140 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie obsahuje energii ultrafialového světla.
142. Počítačový systém podle nároku 141 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie ultrafialového světla obsahuje energii ultrafialového světla A.
143. Počítačový systém podle nároku 134 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získání poměru tloušťky zahrnuje:
- jednotku konfigurovanou k získání uniformní tloušťky biologické tekutiny,
 - jednotku konfigurovanou k získání tloušťky necílových objektů, a
 - výpočetní jednotku konfigurovanou k výpočtu poměru tloušťky.
144. Počítačový systém podle nároku 143 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získání hodnoty uniformní tloušťky zahrnuje: přístupovou jednotku

konfigurovanou pro přístup k tabulce hodnot uniformní tloušťky.

145. Počítačový systém podle nároku 143 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získání hodnoty tloušťky necílových objektů zahrnuje: přístupovou jednotku konfigurovanou pro přístup k tabulce hodnot tloušťky necílových objektů.
146. Počítačový systém podle nároku 97 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získání faktoru průměrné světelné energie zahrnuje:
- jednotku konfigurovanou k získání uniformní tloušťky biologické tekutiny,
 - jednotku konfigurovanou k získání procenta červených krvinek v biologické tekutině, a
 - výpočetní jednotku konfigurovanou pro výpočet hodnoty faktoru průměrné světelné energie pro dané cílové objekty v biologické tekutině.
147. Počítačový systém podle nároku 146 v y z n a č u j í c í s e t í m, že nedochází k teoretickému shlukování červených krvinek.
148. Počítačový systém podle nároku 146 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje až 20 % červených krvinek.
149. Počítačový systém podle nároku 146 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále zahrnuje: jednotku konfigurovanou k získání hodnoty shlukovacího faktoru.

150. Počítačový systém podle nároku 146 v y z n a č u j í c í s e t í m, že shlukovací faktor je 1 až 2.
151. Počítačový systém podle nároku 146 v y z n a č u j í c í s e t í m, že shlukovací faktor je 1,5.
152. Počítačový systém podle nároku 146 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získání uniformní tloušťky tekutiny zahrnuje: jednotku konfigurovanou pro přístup k tabulce hodnot tloušťky biologické tekutiny.
153. Počítačový systém podle nároku 146 v y z n a č u j í c í s e t í m, že jednotka konfigurovaná k získání procenta červených krvinek zahrnuje: přístupovou jednotku konfigurovanou pro přístup k tabulce hodnot procenta červených krvinek.
154. Počítačový systém podle nároku 146 v y z n a č u j í c í s e t í m, že necílový materiál zeslabuje světelnou energii procházející biologickou tekutinou.
155. Počítačový systém podle nároku 146 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje složku "buffy coat" bohatou na leukocyty.
156. Počítačový systém podle nároku 155 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina je ošetřena léčivem, které je aktivovatelné světlem.
157. Počítačový systém nároku podle nároku 156 v y z n a č u j í c í s e t í m, že léčivo obsahuje 8-metoxypsoralen.

158. Počítačový systém podle nároku 157 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie obsahuje energii ultrafialového světla.
159. Počítačový systém podle nároku 158 v y z n a č u j í c í s e t í m, že světelná energie ultrafialového světla obsahuje energii ultrafialového světla A.
160. Systém pro stanovení hodnoty světelné energie tekutiny přenášené do biologické tekutiny obsahující cílové objekty, kde má být účinné množství světelné energie přeneseno na cílové objekty, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:
- prostředky k získání hodnot účinné světelné energie cílového objektu,
 - prostředky k získání faktoru průměrné světelné energie tekutiny, a
 - prostředky pro výpočet hodnoty světelné energie tekutiny pro přenos do biologické tekutiny.
161. Systém podle nároku 160 v y z n a č u j í c í s e t í m, že prostředky k získání hodnot účinné světelné energie cílového objektu obsahují:
- prostředky pro umístění cílových objektů do tekutiny, kde cílové objekty v tekutině nedostávají zeslabenou světelnou energii,
 - prostředky pro ozařování tektiny zkušebními hodnotami světelné energie.
162. Systém podle nároku 160 v y z n a č u j í c í s e t í m, že prostředky k získání hodnot faktoru průměrné světelné energie obsahují:

- prostředky pro získání hodnoty průměrné světelné energie na jednotkové ploše povrchu cílových objektů v biologické tekutině,
- prostředky pro získání hodnoty průměrné světelné energie na dopadové ploše filmu biologické tekutiny,
a
- prostředky pro výpočet hodnoty faktoru průměrné světelné energie cílových objektů v biologické tekutině.

163. Systém podle nároku 160 v y z n a č u j í c í s e t í m, že prostředky k získání hodnot faktoru průměrné světelné energie obsahují:

- prostředky k získání poměru tloušťky,
- prostředky k získání hodnoty propustnosti světla pro známou tloušťku filmu tekutiny, a
- prostředky pro výpočet hodnoty faktoru průměrné světelné energie cílových objektů v biologické tekutině.

164. Systém podle nároku 163, v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje necílový materiál, přičemž necílový materiál zeslabuje světelnou energii procházející biologickou tekutinou, a přitom prostředky pro získání hodnoty poměru tloušťky obsahují:

- prostředky pro získání uniformní tloušťky biologické tekutiny,
- prostředky pro získání tloušťky necílových objektů,
a
- prostředky pro výpočet poměru tloušťky.

165. Systém podle nároku 160, v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje necílový materiál,

přičemž necílový materiál obsahuje červené krvinky, a přitom prostředky pro získání hodnoty faktoru průměrné světelné energie obsahují:

- prostředky pro získání poměru tloušťky,
- prostředky pro získání procenta červených krvinek v biologické tekutině, a
- prostředky pro výpočet faktoru průměrné světelné energie pro cílové objekty v biologické tekutině.

166. Systém podle nároku 165 v y z n a č u j í c í s e t í m, že prostředky pro získání poměru tloušťky obsahují:

- prostředky pro získání uniformní tloušťky biologické tekutiny,
- prostředky pro získání tloušťky necílových objektů, a
- prostředky pro výpočet poměru tloušťky.

167. Systém podle nároku 160 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje necílový materiál, přičemž necílový materiál zeslabuje světelnou energii procházející biologickou tekutinou, a necílový materiál obsahuje červené krvinky, a přitom prostředky pro získání hodnoty faktoru průměrné světelné energie obsahují:

- prostředky pro získání uniformní tloušťky biologické tekutiny,
- prostředky pro získání procenta červených krvinek v biologické tekutině, a
- prostředky pro výpočet faktoru průměrné světelné energie pro cílové objekty v biologické tekutině.

168. Počítačem čitelné médium v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje instrukce pro řízení počítačového systému k provádění způsobu, kdy počítačový systém stanoví hodnotu světelné energie tekutiny přenášené do biologické

tekutiny obsahující cílové objekty, přičemž má být účinné množství světelné energie přeneseno na cílové objekty, a přitom způsob obsahuje:

- získání hodnot účinné světelné energie cílového objektu,
- získání faktoru průměrné světelné energie cílových objektů v biologické tekutině, a
- výpočet hodnoty světelné energie tekutiny pro přenos do biologické tekutiny.

169. Počítačem čitelné médium podle nároku 168 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání hodnot účinné světelné energie cílového objektu obsahuje:

- umístění cílových objektů do tekutiny, kde cílové objekty v tekutině nedostávají zeslabenou světelnou energii,
- ozařování tekutiny zkušebními hodnotami světelné energie.

170. Počítačem čitelné médium podle nároku 168 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání hodnoty faktoru průměrné světelné energie obsahuje:

- získání hodnoty průměrné světelné energie na jednotkové ploše povrchu cílových objektů v biologické tekutině,
- získání hodnoty průměrné světelné energie na dopadové ploše filmu biologické tekutiny, a
- výpočet hodnoty faktoru průměrné světelné energie cílových objektů v biologické tekutině.

171. Počítačem čitelné médium podle nároku 168 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání hodnot faktoru průměrné světelné energie obsahuje:

- získání poměru tloušťky,
- získání hodnoty propustnosti světla pro známou tloušťku filmu tekutiny, a
- výpočet hodnoty faktoru průměrné světelné energie cílových objektů v biologické tekutině.

172. Počítačem čitelné médium podle nároku 171, v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje necílový materiál, přičemž necílový materiál zeslabuje světelnou energii procházející biologickou tekutinou, a přitom získání hodnoty poměru tloušťky obsahuje:

- získání uniformní tloušťky biologické tekutiny,
- získání tloušťky necílových objektů, a
- výpočet poměru tloušťky.

173. Počítačem čitelné médium podle nároku 168, v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje necílový materiál, přičemž necílový materiál obsahuje červené krvinky, a přitom získání hodnoty faktoru průměrné světelné energie obsahuje:

- získání poměru tloušťky,
- získání procenta červených krvinek v biologické tekutině, a
- výpočet faktoru průměrné světelné energie pro cílové objekty v biologické tekutině.

174. Počítačem čitelné médium podle nároku 173 v y z n a č u j í c í s e t í m, že získání poměru tloušťky obsahuje:

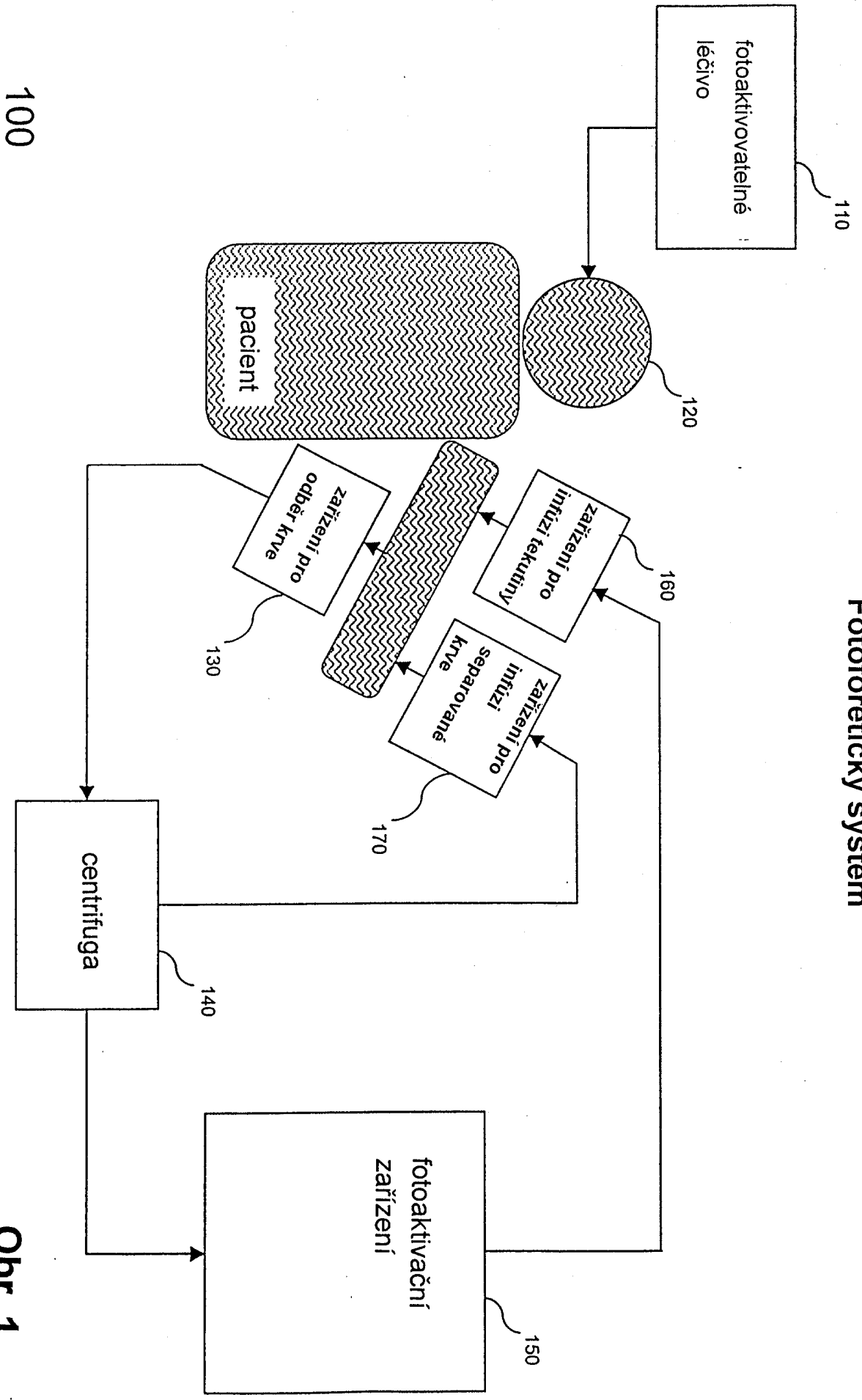
- získání uniformní tloušťky biologické tekutiny,
- získání tloušťky necílových objektů, a
- výpočet poměru tloušťky.

175. Počítačem čitelné médium podle nároku 168 v y z n a č u j í c í s e t í m, že biologická tekutina obsahuje necílový materiál, přičemž necílový materiál zeslabuje světelnou energii procházející biologickou tekutinou, a necílový materiál obsahuje červené krvinky, a přitom získání hodnoty faktoru průměrné světelné energie obsahuje:

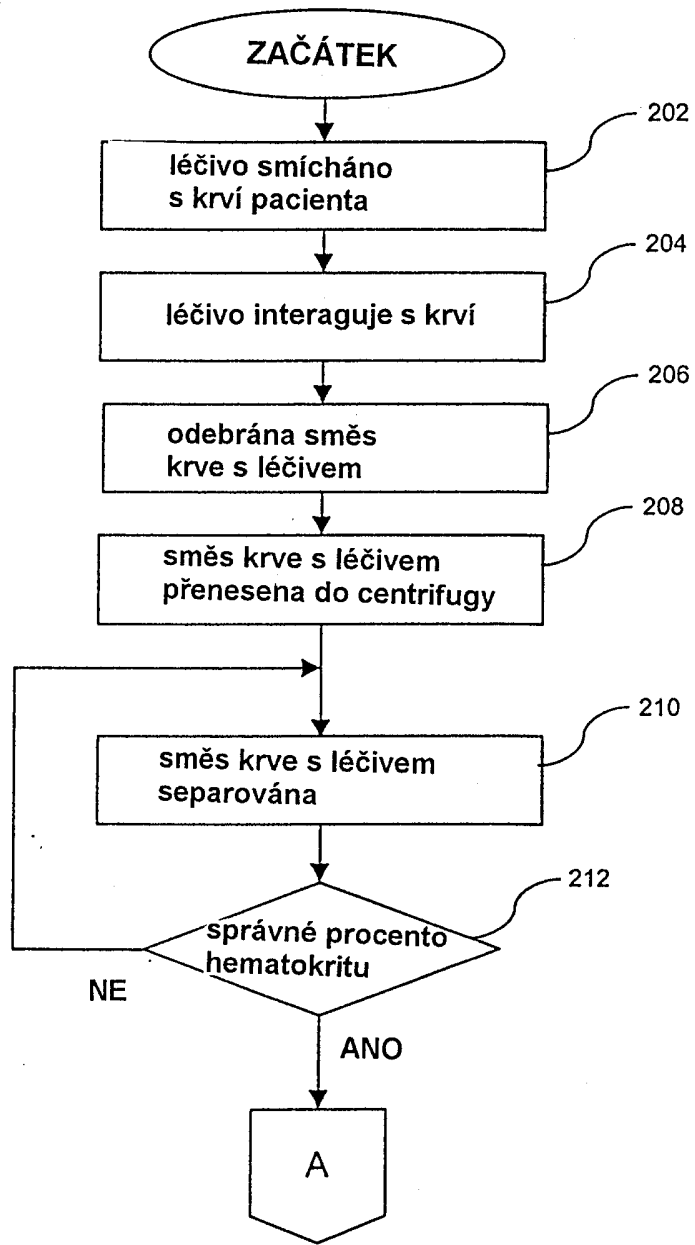
- získání uniformní tloušťky biologické tekutiny,
- získání procenta červených krvinek v biologické tekutině, a
- výpočet faktoru průměrné světelné energie pro cílové objekty v biologické tekutině.

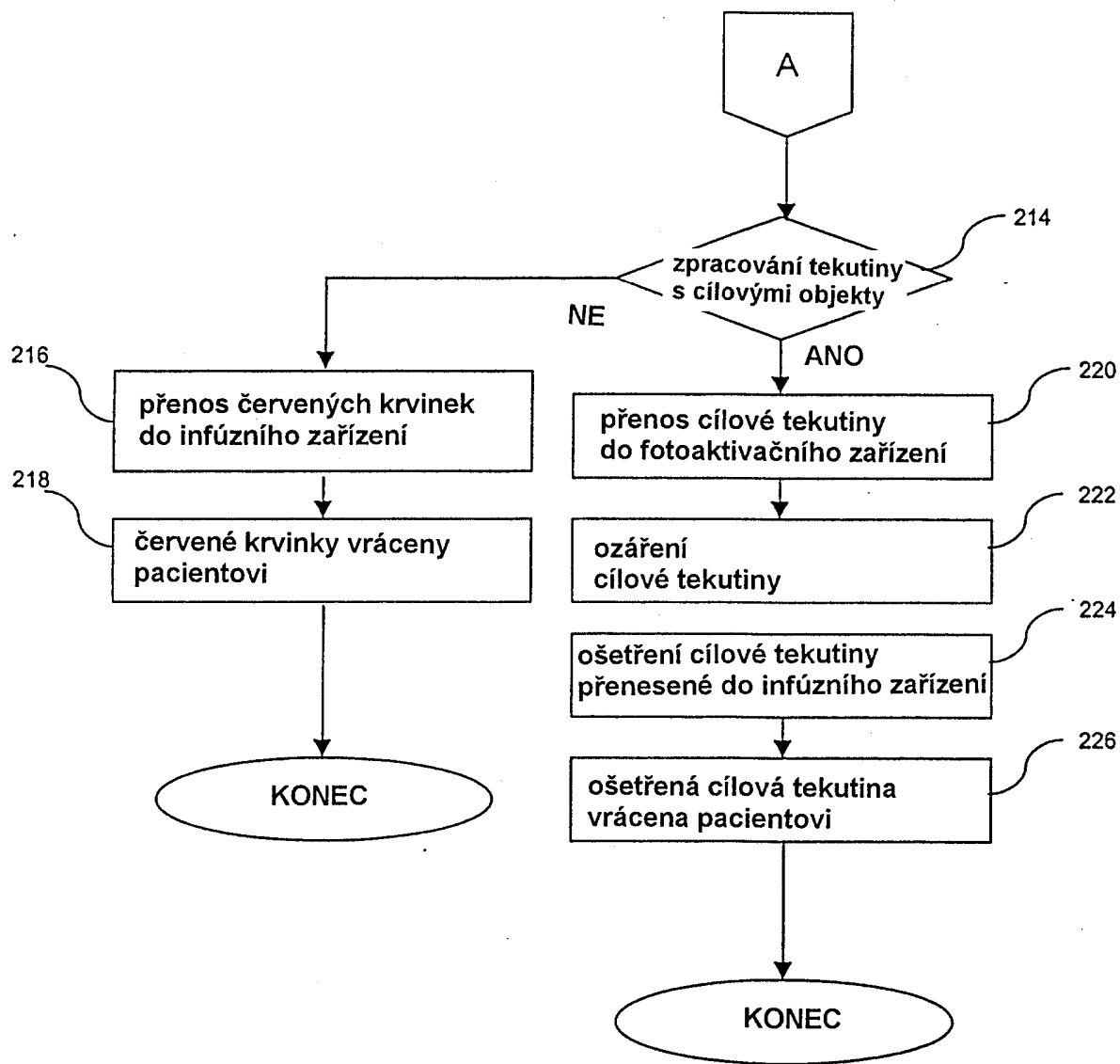
DOTYK

Fotoforetický systém

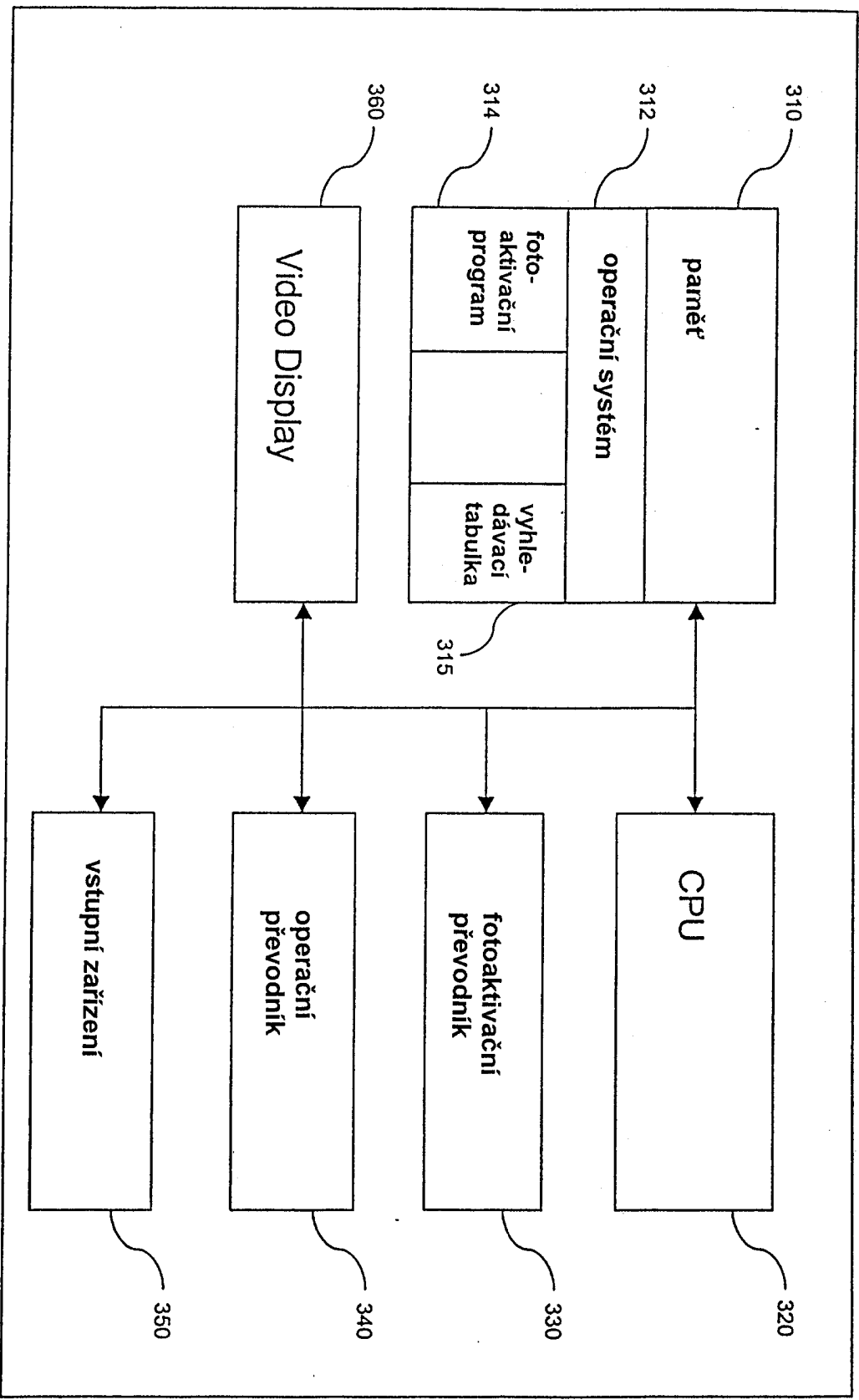


Obr. 1

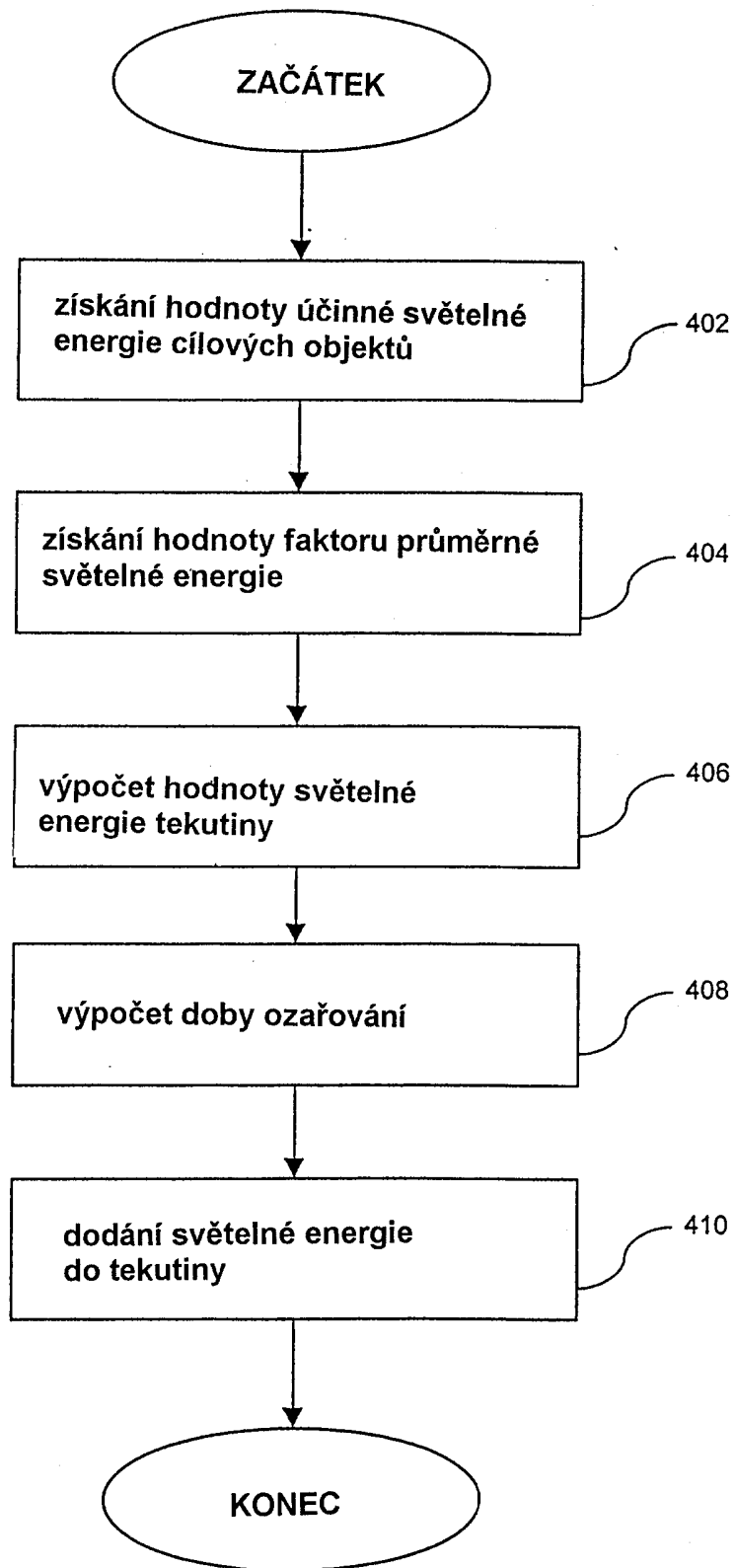


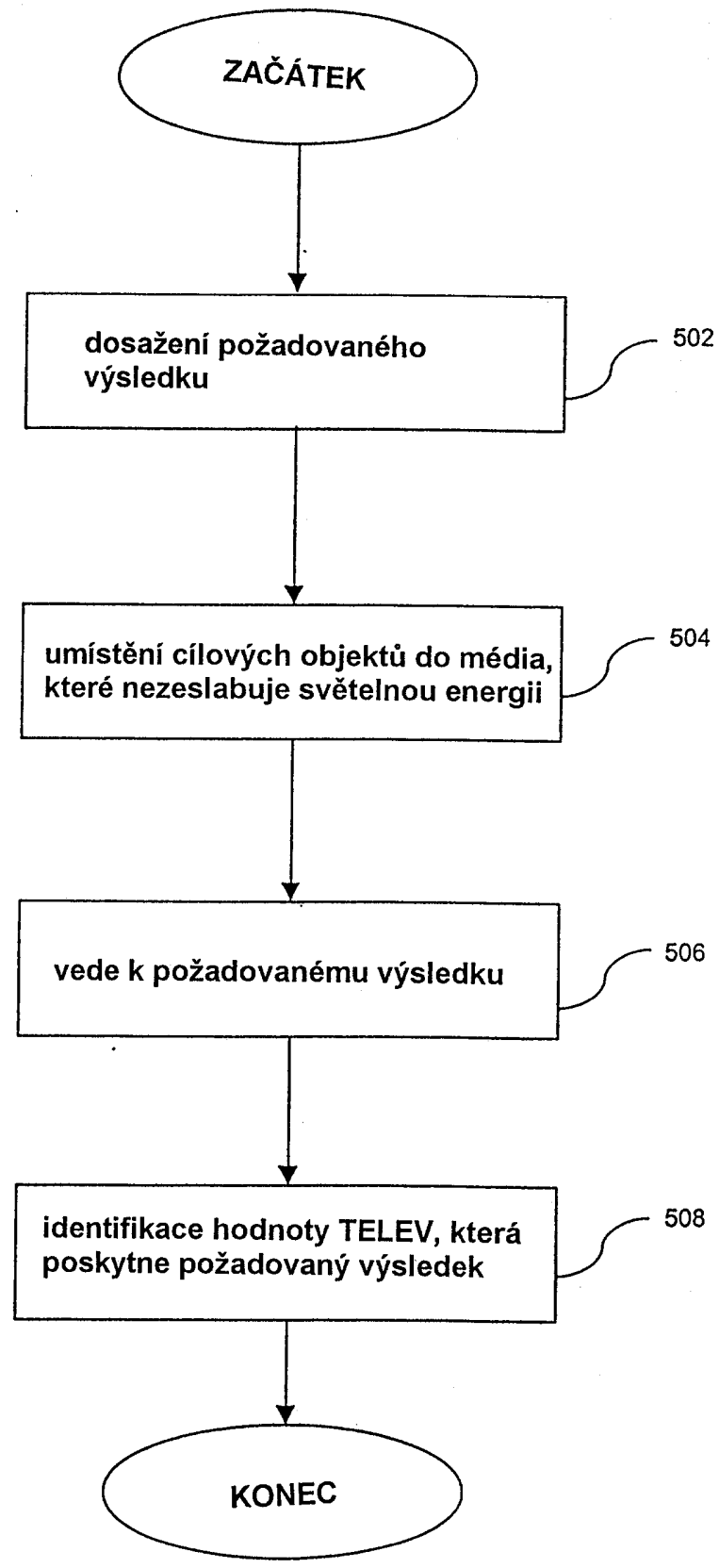


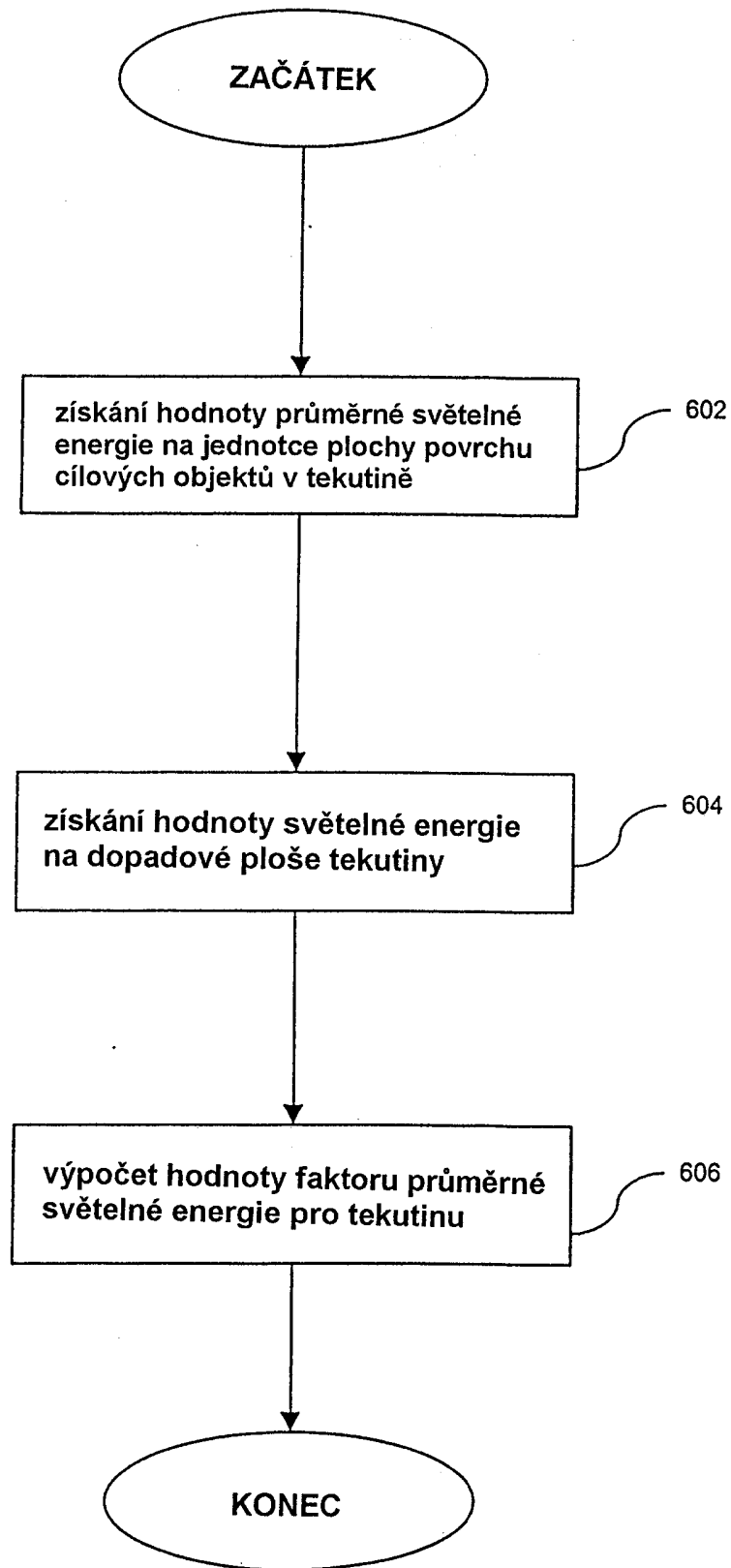
Obr. 2B

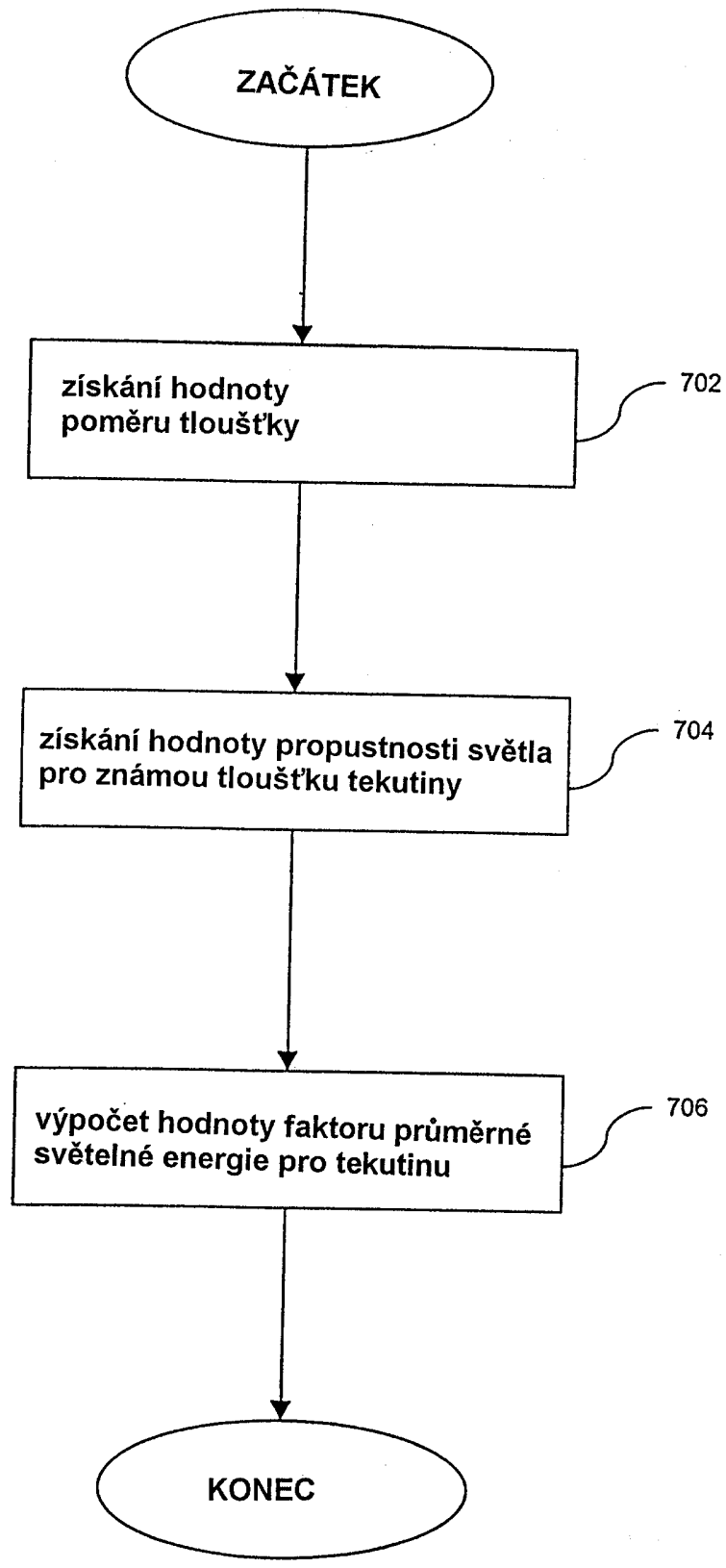


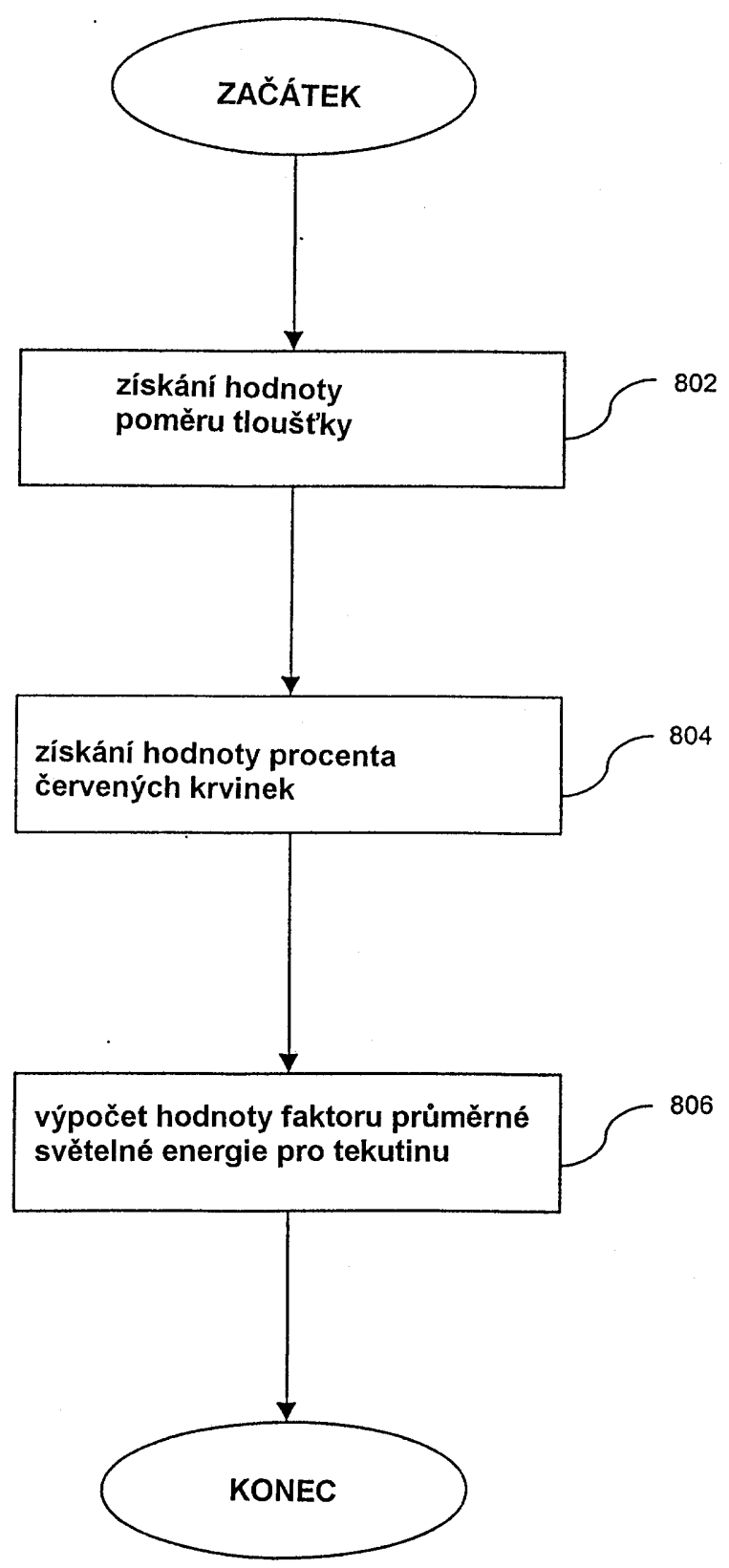
000000000000
F452-00

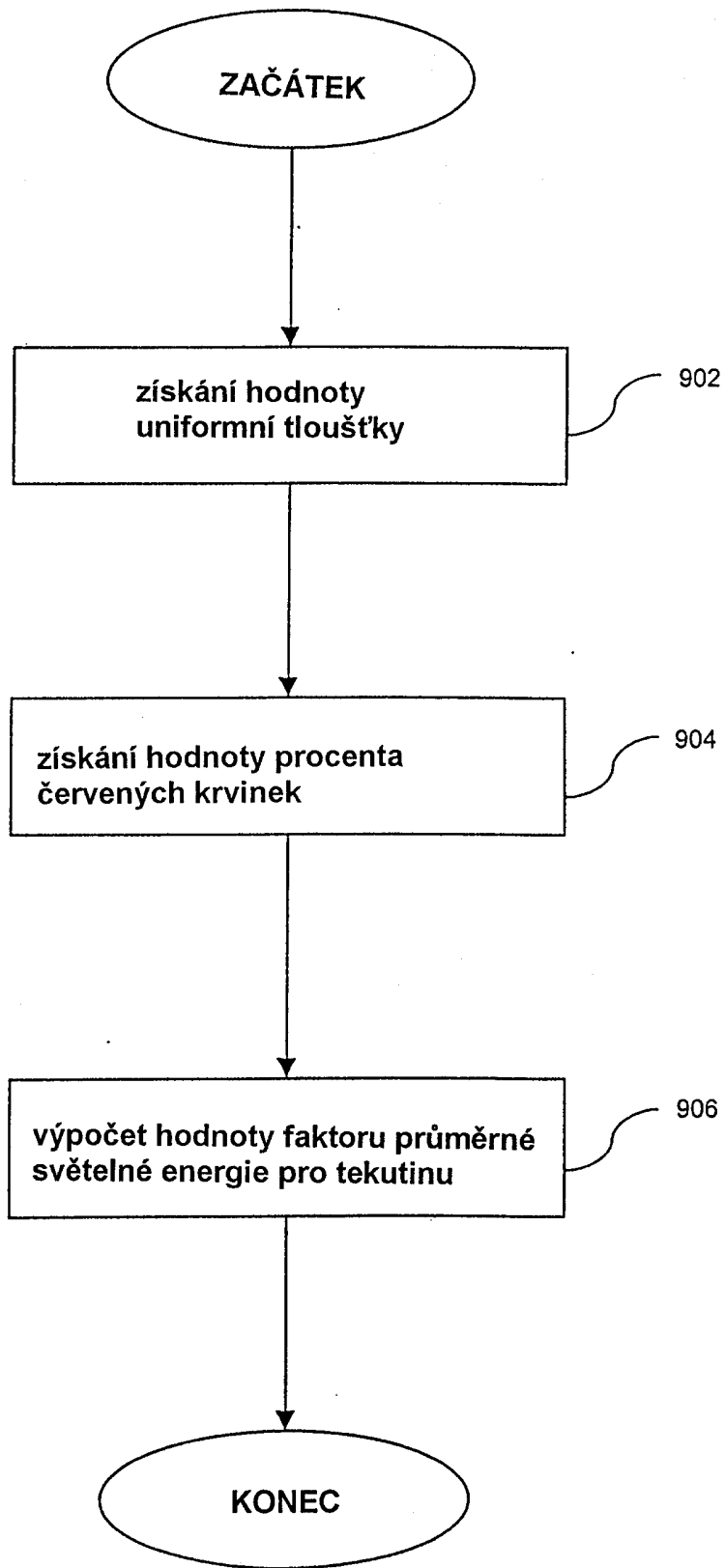




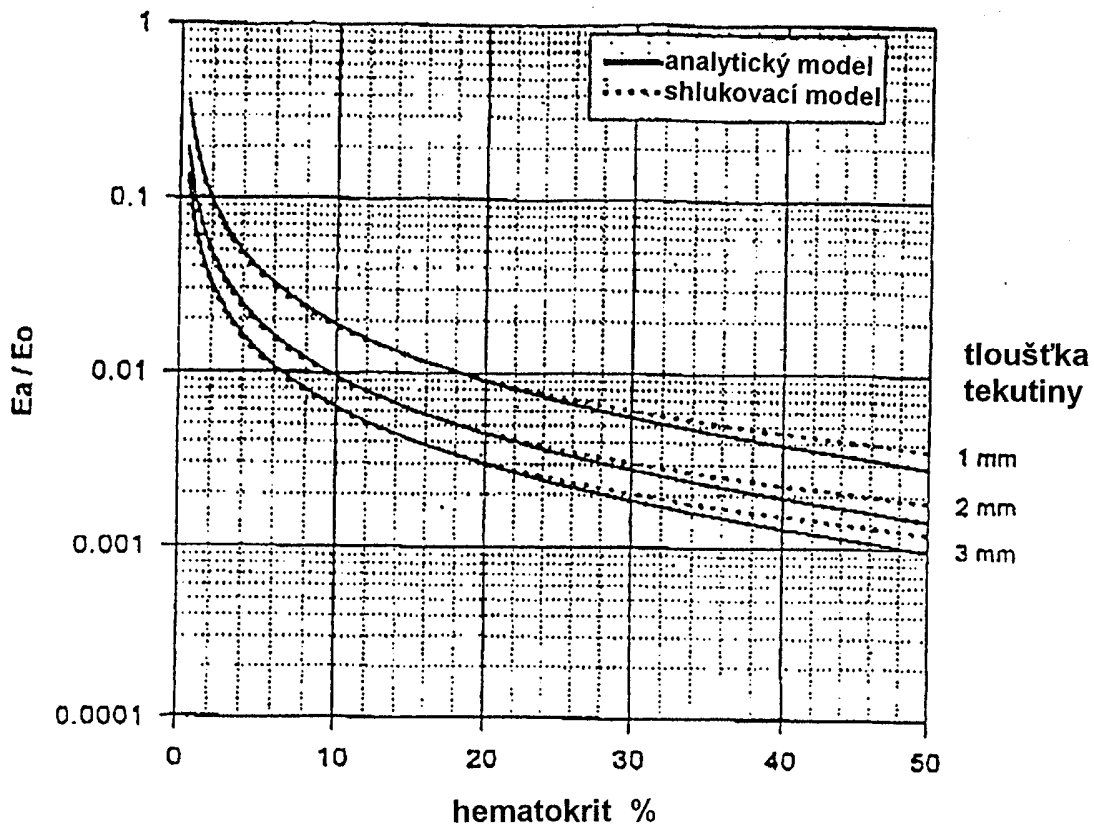








Faktor ALE

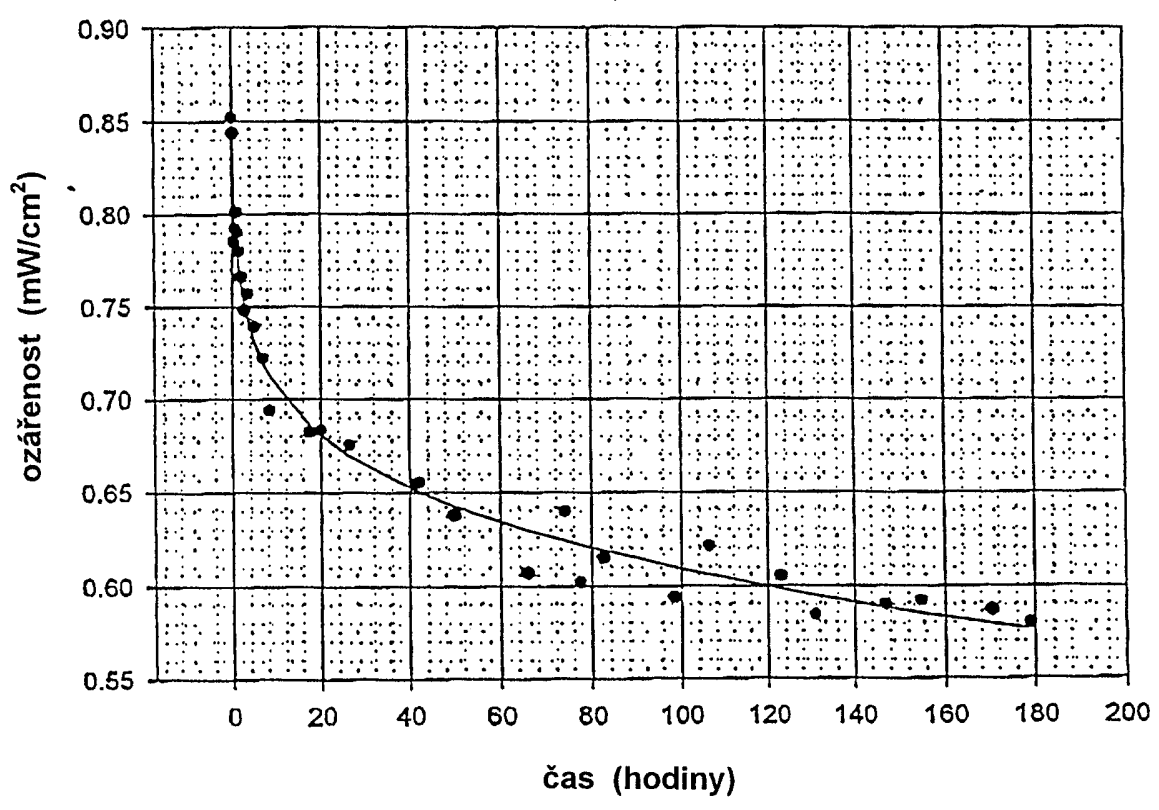


11.10.00

doba užívání lampy (hod)	hodnoty L
0-9	8605, 7855, 7625, 7488, 7390, 7313, 7249, 7195, 7147, 7105
10-19	7067, 7032, 7000, 6970, 6942, 6916, 6892, 6869, 6847, 6826
20-29	6806, 6787, 6769, 6751, 6734, 6718, 6702, 6687, 6672, 6658
30-39	6644, 6630, 6617, 6604, 6592, 6580, 6568, 6556, 6545, 6534
40-49	6523, 6512, 6502, 6491, 6481, 6472, 6462, 6452, 6443, 6434
50-59	6425, 6416, 6407, 6399, 6390, 6382, 6374, 6366, 6358, 6350
60-69	6342, 6334, 6327, 6319, 6312, 6305, 6297, 6290, 6283, 6276
70-79	6269, 6263, 6256, 6249, 6243, 6236, 6230, 6223, 6217, 6211
80-89	6205, 6198, 6192, 6186, 6180, 6174, 6169, 6163, 6157, 6151
90-99	6146, 6140, 6135, 6129, 6124, 6118, 6113, 6107, 6102, 6097
100-109	6092, 6087, 6081, 6076, 6071, 6066, 6061, 6056, 6051, 6047
110-119	6042, 6037, 6032, 6027, 6023, 6018, 6013, 6009, 6004, 5999
120-129	5995, 5990, 5986, 5981, 5977, 5973, 5968, 5964, 5960, 5955
130-139	5951, 5947, 5942, 5938, 5934, 5930, 5926, 5922, 5918, 5913
140-149	5909, 5905, 5901, 5897, 5893, 5889, 5885, 5882, 5878, 5874
150	5870

Obr. 11

Průměrná ozáření produkovaná jedinou lampou
ve vzdálenosti 25 cm



Obr. 12