



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 77158
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentihakemus jätetty
Patentti- ja rekisterihallitukselle 10.08.1989

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ A 61 M 1/00, G 01 N 33/49

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21)	Patenttihakemus – Patentansökning	800949
(22)	Hakemispäivä – Ansökningsdag	27.03.80
(23)	Alkuperä – Giltighetsdag	27.03.80
(41)	Tullut julkiseksi – Blivit offentlig	29.09.80
(44)	Nähtävöksiäminen ja kuuljulkaisun pvm. – Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.10.88
(86)	Kv. hakemus – Int. ansökan	
(32) (33) (31)	Pyydetty etuoikeus – Begärd prioritet	28.03.79

Ruotsi-Sverige(SE) 7902761-1

(71) (72) Anne Sussi Johansson, Vråkvägen 7 A, Uppsala,
Claes Folke Högman, Statarvägen 14, Uppsala, Ruotsi-Sverige(SE)

(74) Berggren Oy Ab

(54) Menetelmä ja laite verenerottelua varten –
Förfarande och anordning för separering av blod

Menetelmä ja laite verenerottelua varten

Tämän keksinnön kohteena on parannettu menetelmä veren komponenttien keräämiseksi, erottamiseksi ja säilyttämiseksi, niin kuin se on määritelty patenttivaatimuksen 1 alkuosassa. Keksintö koskee myös menetelmän yhteydessä käytettävää veripussisysteemiä, niin kuin se on määritelty patenttivaatimuksen 9 alkuosassa.

Otettaessa verta sen luovuttajasta täysveren solukomponentit erotetaan tavallisesti plasmaosasta ennen säilytystä ja käyttöä. Erotus suoritetaan sedimentoimalla tai useimmiten linakoamalla, jolloin saadaan ylempi plasmakerros, ohuempi ns. buffycoat-välikerros, joka sisältää valkoisia verisoluja ja mahdollisesti trombosyyttejä, sekä punaisten verisolujen muodostama alempi kerros. Tunnetaan useita erilaisia menetelmiä ja laitteita veren komponenttien keräämiseksi, erottamiseksi ja säilyttämiseksi. Nykyisin eniten käytetyssä menetelmässä on käytössä tunnettua "Fenwal"-tyyppiä oleva suljettu steriili veripussisysteemi. Tämä systeemi käsittää yleensä yhden suuremman keräyspussin sekä yhden tai useamman siirtopussin, jotka yhdysletkujen kautta on liitetty keräyspussin yläosassa sijaitsevaan poistoaukkoon. Kun veri on juoksutettu keräyspussiin valutusletkun kautta, joka letku myös päättyy pussin yläosaan, keräyspussi lingotaan yhdessä siirtopussin tai -pussien kanssa, minkä jälkeen keräyspussi sijoitetaan laitteeseen verikomponenttien ulospuserrusta varten. Yksinkertaisen ja usein käytetyn tällaisen laitteen muodostaa pystysuora levy, johon on kääntyvästi laakeroitu puristuslevy, jota jousivoimalla painetaan pystysuoraa levyä vasten. Keräyspussin sisällön ulospusertamiseksi pussi asetetaan siis pystysuoran levyn ja jousivoimaa vastaan käännetyn puristuslevyn väliin, jolloin veriplasma puristuu ulos keräyspussin poistoaukosta yhdysletkun kautta siirtopussiin. Yhdysletku mahdolliseen

toiseen siirtopussiin pidetään tällöin suljettuna. Kun buffycoat-kerros on saavuttanut keräyspussin yläpään, yhteys veriplasmaa sisältävään siirtopussiin suljetaan ja buffycoat-kerros puserretaan toiseen siirtopussiin (kun letkuyhteys on avattu) tai otetaan ulos valutusletkun kautta (mikä voi kuitenkin merkitä saastumisvaaraa, koska systeemi ei ole tällöin täysin suljettu). Koska buffycoat-kerroksella on taipumus tarttua pussin seinämiin, on useimmissa tapauksissa tarpeen avustaa puserrusta sormilla. Kun buffycoat-kerros on puserrettu ulos siinä määrin kuin mahdollista, puristus keskeytetään, veriplasman sijaitessa tällöin yhdessä siirtopussissa, punaverisolujen keräyspussissa ja buffycoat-kerroksen toisessa siirtopussissa tai muussa säiliössä.

Selostetulla menetelmällä on useita haittoja. Niinpä verikomponenttien ulospuserrus vaatii suhteellisen paljon aikaa laboratoriohenkilökunnalta, koska puserrusta on koko ajan valvottava ja buffycoat-kerroksen puserrusta on lisäksi avustettava käsin. Lisäksi on käytännössä mahdollista saada ulos vain 50-60 % valkoverisolusta johtuen niiden mainitusta tarttumisesta pussinseinämiin. Niinpä enemmän automatoitu puserrusmenetelmä on toivottava. Nykyisin käytettyjä veripussisysteemejä ja puserruslaitteita on kuitenkin vaikea tehdä enemmän automaattisiksi. Keksinnön mukaan ehdotetaan sen vuoksi käyttöön parannettu menetelmä, jossa käytetään muunnettua veripussisysteemiä, joka poistaa yllä mainitut haitat. Menetelmän pääasiallisimmat tunnusmerkit ilmenevät patenttivaatimuksen 1 tunnusmerkkiosasta.

Keksinnön perusajatuksena on, että täysverta valutetaan keräyspussiin, jossa on poistoaukot sekä ylä- että alapäässä, ja että linkoamisen jälkeen veriplasma puserretaan ulos yläaukosta, punaverisolut ulos ala-aukosta ja buffycoat-kerros jätetään keräyspussiin. Täten saadaan aikaan systeemi, joka soveltuu automatointiin, samalla kun saavutetaan huomattavasti parempi valkoverisolujen erotus.

Yksinkertainen automatointi tehdään mahdolliseksi siten, että samanaikaisesti voidaan pusertaa veriplasma ulos keräyspussin yläaukosta ja punaverisolut ala-aukosta. Keräyspussin puser-taminen suoritetaan tällöin parhaiten puristamalla tasaisesti pussin koko pintaa, esim. kahden pystysuoran, olennaisesti yhdensuuntaisen levyn välissä. Sopiva tällainen laite on tar-kemmin selostettu samanaikaisesti jätetyssä ruotsalaisessa patenttihakemuksessa 7902760-3.

US-julkaisussa 3 545 671 selostetaan toista systeemiä veren-erottelua varten. Tämä systeemi käsittää yhden ainoan veri-pussin, joka veren keräämisen ja linkoamisen jälkeen jaetaan erillisiksi osastoiksi eri verikomponenttikerroksia varten, lämmöllä sulkemisen avulla. Nämä osastot voidaan haluttaessa erottaa toisistaan erillisten veripussien muodostamiseksi, joista sisältö tarvittaessa valutetaan. Veripussin kokoonpu-ristamista tapahtuu vain rajoitetussa määrin kerrosten siir-tämiseksi jonkin verran pussin sisällä niin, että lämmöllä sulkeminen voidaan suorittaa kerrosten välissä. Tällä veri-pussisysteemillä on siis puristusvaihe eliminoitu erotuksen yhteydessä, mikä kuitenkin on tapahtunut monimutkaisemman ja kalliin pussin kustannuksella sekä sillä riskillä, että läm-möllä sulkeminen tapahtuu lähellä kerättyä verta, joka siten voi vahingoittaa.

Koska punaverisoluilla on suurempi viskositeetti kuin plasma-kerroksella, poistuu jälkimmäinen nopeammin keräyspussista kuin punaverisolut. Niinpä sopivat elimet, esim. valokenno on sovitettu tunnustelemaan, milloin verisolukerros on saavu-tanut sopivan ennalta määrätyn tason keräyspussissa, tuntoeli-men ollessa sovitettuna aktivoimaan keräyspussin yläaukosta lähtevän poistoletkun sulkuvälineen. Pussin sisältö pusertuu sen jälkeen ulos pelkästään ala-aukon kautta, ja puserrus päättyy automaattisesti sellaisen ennalta määrätyn tilavuuden ollessa jäljellä keräyspussissa, joka vastaa buffycoat-kerrok-sen tilavuutta ynnä pientä tilavuutta punaverisoluja. Keräys-

pussin kokoonpuristuksen keskeyttäminen voidaan helposti saada aikaan sopivan esiasetettavan välineen avulla, joka väline toimii puristuslevyjen keskinäisestä etäisyydestä riippuen.

Eräässä systeemin muunnoksessa tuntoelimet (yksi tai useampi valokenno tai sentapaiset) sijoitetaan olennaisesti buffycoat-kerroksen tasoon jo puserrusvaiheen alusta lähtien, ja tuntoelimet on sovitettu pitämään buffycoat-kerros olennaisesti samalla korkeudella koko puserrusvaiheen aikana. Tässä sovellutusmuodossa tuntoelimet vuorotellen sulkevat ja avaavat veripussin ylemmän poistoyhteyden buffycoat-kerroksen liikkeistä riippuen. Niinpä tuntoelimet sulkevat ylemmän poistoyhteyden (ja jättävät alayhteyden avoimeksi), kun buffycoat-kerros siirtyy ylöspäin. Vastaavasti tuntoelimet avaavat ylemmän poistoyhteyden, kun buffycoat-kerros laskeutuu tunustellun tason alapuolelle. Tätä sovellutusmuotoa käytettäessä saavutettavana tärkeänä etuna on, että esiintyy vain merkityksetön kosketus punaverisolujen ja pussinseinämään tarttuneiden valkoverisolujen välillä, mikä aikaansaa suuremman puhtausasteen erotettuun punaverisolukerrokseen.

Niinpä keksinnön mukainen veripussisysteemi käsittää verenkeräyspussin, jossa on poistoaukot sekä ylä- että alapäässä, jotka poistoaukot on suljettavien johtojen kautta yhdistetty ainakin yhteen muuhun veripussiin. Keksinnön mukaisen veripussisysteemin pääasiallisimmat tunnusmerkit ilmenevät patenttivaatimuksen 9 tunnusmerkkiosasta.

Sopiva suljettu veripussisysteemi verenvalutusta/verensäilytystä varten käsittää keräyspussin ja kaksi mahdollisesti toisiinsa yhdistettyä siirtopussia. Sopivimmin pussit on kytketty "kehäksi", ts. siten, että keräyspussin ylä- ja alapoistoaukot on yhdistetty kumpikin eri siirtopussiin, ja nämä kaksi siirtopussia on yhdistetty keskenään. Sopivimmin on tällöin keräyspussin yläaukko yhdistetty ensimmäisen siirtopussin yläosaan, tämän siirtopussin alaosa yhdistetty toisen

siirtopussin yläosaan ja viimeksi mainitun siirtopussin alaosaa yhdistetty keräyspussin alempaan poistoaukkoon. Kun täysverta on kerätty keräyspussiin, tämä lingotetaan tavanmukaisesti yhdessä siirtopussien kanssa. Verikomponenttien ulospusertamiseksi on sen jälkeen vain tarpeen asettaa keräyspussi sopivaan puserruslaitteeseen, joka toimii automaattisesti edellä selostetun periaatteen mukaan, ja käynnistää puristusemekanismin. Sen jälkeen voidaan laite jättää toimimaan itseksensä, laitteen automaattisesti pusertaessa veri-plasmakerroksen yhteen siirtopussiin ja punaverisolut toiseen pussiin, jättäen buffycoat-kerroksen keräyspussiin. Eri veripusseihin erotettuja veren komponentteja voidaan sen jälkeen käyttää tai säilyttää halutulla tavalla. Kolmas veripussi voidaan mahdollisesti liittää veri-plasmalle tarkoitettuun pussiin siinä tapauksessa, että ensimmäinen linkoaminen sovitetaan siten, että yläkerroksen tulee muodostamaan runsaasti trombosyyttejä sisältävä plasma. Toisen linkoamisen jälkeen plasma puserretaan kolmanteen siirtopussiin, trombosyyttiväkevöitteen jäädessä alkuperäiseen plasmapussiin.

Keksinnön mukaista menetelmää voidaan myös edullisesti käyttää leukapheresiin, jossa valkoverisoluja erotetaan verestä ja jäännös palautetaan potilaaseen. Tätä tarkoitusta varten käytettävä keksinnön mukainen veripussisysteemi käsittää sopivasti kaksi periaatteessa identtistä veripussia, joista ensimmäisen veripussin ylä- ja ala-aukot on yhdistetty toisen pussin vastaaviin aukkoihin. Kun verta on kerätty ensimmäiseen pussiin, molemmat veripussit lingotetaan, minkä jälkeen sisällön puserrus suoritetaan samoin kuin edellä. Keräyspussiin jää tällöin ainoastaan buffycoat-kerros sekä valkoverisolut, kun taas veri-plasma ja punaverisolut ovat siirtyneet toiseen veripussiin. Buffycoat-kerros otetaan sen jälkeen talteen lisäerotusta tai välitöntä käyttöä varten, kun sen sijaan toisen veripussin sisältö palautetaan potilaaseen. Koska jopa 95 % valkoverisoluista voidaan erottaa täysverestä, tarvittavien verenvalutusten lukumäärää voidaan vähentää huo-

mattavasti tavanmukaiseen menetelmään verrattuna, mikä tietystikin on sekä työtä säästävää sekä mukavampaa potilaalle tai verenluovuttajalle.

Edellä selostettua leukapherestä varten sovellettua veripussisysteemiä, joka käsittää kaksi suljetuksi piiriksi kytkettyä veripussia, voidaan edullisesti käyttää myös plasmapheresissä (jossa veri plasma erotetaan muista verenvälikomponenteista) ja trombapheresissä (jossa trombosyytit erotetaan muista verenvälikomponenteista).

Veren koaguloitumisen estämiseksi ja sen säilyvyyden lisäämiseksi vereen sekoitetaan valutuksen yhteydessä liuos, joka sisältää koaguloitumisenestoainetta ja ravintoainetta. Normaalisti tämä tapahtuu siten, että tätä liuosta on keräyspussissa jo verenvalutuksen alkaessa. Keksinnön erään edullisen sovellutusmuodon mukaan kuitenkin ainakin koaguloitumisenestoaine sijaitsee alkuaan siirtopussissa ja sekoitetaan keräyspussissa olevaan vereen valutuksen yhteydessä. Antamalla valutettavan veren kohdata valutusvirtauksen suhteen sopivan määrän koaguloitumisenestoainetta, joka on johdettu itsestäänvirtauksen tai pumppauksen avulla, aikaansaadaan veren komponenttien hellävaraisempi käsittely.

Keksinnön mukaista menetelmää ja veripussisysteemiä selostetaan seuraavassa tarkemmin niiden eräitten sovellutusmuotojen suhteen oheisten piirustusten yhteydessä.

Piirustuksissa

kuvio 1 on kaaviomainen esitys veripussisysteemistä verenvälikomponenttien ja verenerotusta varten ja

kuvio 2 on kaaviomainen esitys veripussisysteemistä, joka on sovellettu käytettäväksi leukapheres-, plasmapheres- ja trombapheres-menetelmissä.

Kuviossa 1 esitetty veripussisysteemi käsittää keräyspussin 1,

kaksi siirtopussia 2 ja 3 sekä mahdollisesti lisäsiirtopussin 4. Veripussi 1 on tavanmukaisesti varustettu tuloaukolla 5 kanyylin käsittävää verenluovutusletkua 6 varten, ylempään poistoaukon 7 sekä esitetyssä tapauksessa puhkaistavat letkunliittimet 8 ja 9. Keksinnön mukaan on keräyspussi 1 lisäksi varustettu alemmalla poistoaukolla 10. Siirtopussissa 2 on yläaukko 11, joka letkun 12 kautta on yhteydessä keräyspussin 1 ylempään aukkoon 7. Siirtopussi 2 on ala-aukon 13 ja letkun 14 kautta yhteydessä siirtopussin 3 yläaukkoon 15. Siirtopussi 3 on vuorostaan ala-aukon 16 ja letkun 17 kautta yhdistetty keräyspussin alempaan poistoaukkoon 10. Samoin kuin keräyspussi 1 on siirtopussit 2 ja 3 esitetyssä tapauksessa varustettu tavanmukaisilla puhkaistavilla letkunliittimillä 18, 19 ja vastaavasti 20 ja 21. Mahdollinen kolmas siirtopussi 4 on yläaukon 22 ja letkun 23 kautta yhteydessä siirtopussin 2 yläaukkoon 24. Myös siirtopussi 4 on esitetyssä tapauksessa varustettu puhkaistavilla letkunliittimillä 25 ja 26.

Edellä selostettua veripussisysteemiä veren komponenttien keräystä, erottelua ja säilytystä varten voidaan käyttää esim. seuraavalla tavalla. Verta valutetaan keräyspussiin 1 valutusletkun 6 kautta tavanmukaisesti. Tällöin pidetään letkulii-tännät 12, 14, ja 17, ja kolmatta siirtopussia 4 käytettäessä myös letkulii-täntä 23 suljettuna esim. letkunpuristimen avulla. Steriiliä koaguloitumisenesto- ja ravintoliuosta voi tavanmukaisesti olla alusta lähtien valmiina keräyspussissa, mutta keksinnön mukaan pidetään edullisempana, että koaguloitumisenestoaine alkuaan on siirtopussissa 2 ja johdetaan siitä itsestäänjuoksutuksen tai pumppuamisen avulla keräyspussiin 1 letkun 12 kautta samalla kun verta valutetaan johdon 6 kautta. Johtuen siitä, että prosessin alussa valutettua verta ei saateta alttiiksi suurelle koaguloitumisenestoliuoksen ti-lavuudelle, saavutetaan niiden veren komponenttien huomatta-vasti hellävaraisempi käsittely, joihin mainitun liuoksen suuret määrät voivat vaikuttaa epäedullisesti. Tässä varian-tissa on tietysti letkulii-täntä 12 keräyspussin 1 ja siirto-

pussin 2 välillä avoinna verenvalutuksen aikana. Antamalla lähinnä keräyspussia 1 sijaitseviin letkuliitännöjen 6 ja 12 osiin vaikuttaa sopivan pumppulaitteen, esim. tarkoituksenmukaisen segmentti- tai peristaltiikkapumpun, pumppuamismenettelyn ollessa erilaiset mainituissa kahdessa letkussa, voidaan saada sopiva veren ja siirtopussista 2 saapuvan, koaguloitumisenestoainetta sisältävän liuoksen sekoitusvirtaus (esim. 1:7) keräyspussiin 1. Verenvalutusletku 6 on tällöin sopivasti varustettu "tyyny"-osalla 27, johon veren tulojuoksupaine vaikuttaa ja jota paineanturi tunnustelee. Paineanturi ohjaa pumppausnopeuksia, niin että veren ja koaguloitumisenestoaineen sisäänpumppaus tulee vastaamaan veren valutusta letkun 6 kautta, samalla kun ylläpidetään vakiosekoitussuhde veden ja koaguloitumisenestoliuoksen välillä. Toimimalla edellä selostetulla tavalla verenvalutuksessa ei tarvitse hämmentää keräyspussia, esim. heiluttamalla, kuten on yleistä tavanmukaisesti suoritettussa verenvalutuksessa, veren ja sisäänjohdetun liuoksen hyvän sekoittumisen aikaansaamiseksi.

Verenvalutuksen päätyttyä johto 6 suljetaan esim. hitsaamalla ja johto 12 suljetaan tilapäisesti letkunpuristimella, minkä jälkeen koko pussisysteemi lingotaan, niin että keräyspussiin muodostuu veriplasman käsittävä yläkerros (normaalisti n. 60 % veren tilavuudesta), suhteellisesti hyvin ohut välikerros, joka sisältää valkoisia verisoluja ja mahdollisesti tromboosyyttejä - ns. buffycoat-kerros - sekä alakerros, joka pääasiallisesti sisältää punaisia verisoluja. Kerrosten erottamiseksi keräyspussi viedään sopivaan puserrus- eli puristuslaitteeseen sisällön pusertamiseksi ulos yläaukon 7 ja alaukon 10 kautta. Sopiva laite on, kuten edellä on mainittu, selostettu ruotsalaisessa patenttihakemuksessa 7902760-3. Tässä laitteessa keräyspussi viedään pystysuoran seinämän ja sitä vasten olennaisesti kohtisuoraan liikkuvan puristuslevyn väliin. Yhdistysjohdot 12 ja 17 avataan nesteen läpikulkua varten ja puristuslevyn liike, joka aikaansaadaan sopivalla käyttövälineellä, käynnistetään. Veriplasma pusertuu tällöin

ulos keräyspussista 1 letkun 12 kautta siirtopussiin 2, samalla kun punaiset verisolut pusertuvat ala-aukon 10 ja letkun 17 kautta siirtopussiin 3. Johtuen siitä, että punaverisolukerroksella on suurempi viskositeetti kuin veri-plasmalla, tulee punaverisolujen rajapinta siirtymään hitaasti ylöspäin pussia kokoonpuristettaessa. Menetelmän osittain automatisoimiseksi on laite esim. varustettu sopivimmin puristuslevyyn sijoitetulla valokennolla, joka tunnistaa punaverisolukerroksen yläpinnan keräyspussissa 1, kun se on saavuttanut sellaisen tason, että olennaisesti kaikki veri-plasma on puserrettu ulos pussista. Valokenno on sovitettu käynnistämään jonkin sopivan sulkuvälineen, kuten magneettiventtiilin, joka puristamalla umpeen letkun 12 sulkee yhteyden keräyspussin 1 ja siirtopussin 2 välillä. Ulosvirtaus keräyspussista 1 tapahtuu sen jälkeen pelkästään aukon 10 ja letkun 17 kautta. Puseruslaite on lisäksi parhaiten varustettu sopivilla välineillä, jotka estävät keräyspussin 1 edelleen puristuksen, kun buffycoat-kerros lähestyy aukkoa 10. Tämä voidaan saavuttaa yhdellä tai useammalla välisvälineellä, jotka estävät puristuslevyn enempää siirtymästä seinämää kohti, kun keräyspussin 1 tilavuus vastaa buffycoat-kerroksen tilavuutta yhdessä punaverisolukerroksen rajatilavuuden kanssa. Kun keräyspussia 1 puristavat välineet on käynnistetty, voi laitteen hoitaja jättää sen valvomatta, koska verenkomenttien erotus jatkuu ja päättyy automaattisesti. Edellytyksenä on tosin, että siirtopussi 3 pidetään sellaisessa asemassa, että nestepinnat molemmissa kahdessa pussissa ovat likimain samassa tasossa erotuksen päättyessä, koska muuten lisää valumista keräyspussista voi tapahtua. Erotuksen päätyttyä on siis veri-plasma siirtopussissa 2 ja punaverisolut siirtopussissa 3, buffycoat-kerroksen pysyessä sen sijaan keräyspussissa 1.

Edellä selostetun automatoidun menetelmän vaihtoehtoisessa sovellutusmuodossa valokenno sijoitetaan buffycoat-kerroksen alkuperäisen tason lähelle. Kuten edellisessä sovellutusmuodossa, tulee tuntoelin sulkemaan yhteyden keräyspussin 1 ja

siirtopussin 2 välillä, kun buffycoat-kerros (tai mahdollisesti punasolukerroksen yläpinta) siirtyy ylöspäin saavuttaen tuntoelimen tunnusteleman tason. Sitä vastoin avautuu yhteys pussien 1 ja 2 välillä jälleen, kun buffycoat-kerros laskeutuu tunnustellun tason alapuolelle. Niinpä buffycoat-kerros tulee siirtyilemään ylös ja alas valokennon ohi liikkeen amplitudin ollessa verraten pieni. Siten saadaan jatkuva virtaus keräypussista 1 siirtopussiin 3 ja ajoittainen virtaus pussista 1 siirtopussiin 2, buffycoat-kerroksen ja punaverisolukerroksen pintojen pysyessä koko ajan olennaisesti vakioina. Tuloksena on, että ainoastaan punaverisolukerroksen ylin osa joutuu kosketuksiin niiden valkoverisolujen kanssa, jotka tarttuvat kiinni pussinseinämään. Tästä johtuen erotettu punaverisolukerros saa suuremman puhtauden.

Kuten edellä on mainittu, lisätty ravintoliuos, jonka pääasiallisena tarkoituksena on tehdä punaverisolujen pitkäaikainen säilytys mahdolliseksi, voi alkuaan olla keräypussissa 1, mutta edullisinta on sen sijaan viedä tämä liuos alusta lähtien siirtopussiin 3. Tällöin veri-plasma ei pääse laimentamaan liuosta, ja liuoksen koostumus voidaan optimoida punaverisolujen säilytystä varten.

Erotuksen päätyttyä, edellisen, mukaan yhteys letkujen 12 ja 17 kautta suljetaan esim. umpeenhitsaamalla, ja mahdollisesti keräypussi 1 irrotetaan siirtopusseista säilytystä ja myöhempiä verikomponenttien erotusta varten.

Edellä selostettu veripussisysteemi mahdollistaa suuren käsittelyvapauden. Esimerkiksi voidaan valmistaa trombosyyttikonsentraatti siirtopussiin 2, jos alkulinkoaminen sovitetaan siten, että ylimmän kerroksen tulee muodostamaan runsaasti trombosyyttiä sisältävä plasma. Uuden linkoamisen jälkeen voidaan siirtopussista 2 erotettu plasma sen jälkeen johtaa letkulla 23 yhdistettyyn kolmanteen siirtopussiin 4, jolloin saadaan suljettu systeemi. Vaihtoehtoisesti voidaan plasma

puristaa ulos siirtopussista 2 teollista jatkotisolausta varten, esim. tuloletkun 12 kautta tai letkun 23 kautta, ellei siirtopussia 4 ole.

Jos linkoaminen sovitetaan sellaiseksi, että siirtopussi 2 erotuksen jälkeen sisältää vähän soluja käsittävää plasmaa, plasma voidaan erottaa, pakastaa ja säilyttää sopivimmin alle -50 °C olevassa lämpötilassa. Siirtopussi 2 voidaan myös pitää yhteydessä siirtopussin 3 kanssa. Kaksoispussia 2, 3 säilytetään sen jälkeen jääkaapissa letkuyhteyden 14 ollessa väliaikaisesti suljettuna, ja se muodostaa systeemin vähän mikroagregaatteja sisältävän täysveren valmistamiseksi, jos sellaista halutaan. Pussit voidaan myös milloin tahansa säilytyksen aikana erottaa toisistaan erillistä käyttöä tai varastointia varten.

Kuten edellä on mainittu, siirtopussi 3 sisältää alusta lähtien aineita punaverisolujen optimaalista säilytystä varten. Runsaasti trombosyyttejä sisältävää plasmaa valmistettaessa edellisen mukaan voidaan, jos niin halutaan, sopiva määrä tätä säilytysliuosta johtaa siirtopussista 3 siirtopussiin 2 ennen erotusprosessin aloittamista. Tällä tavalla on mahdollista säätää pH-arvo sopivaan tasoon siirtopussissa 2.

Kuten ylläolevasta ilmenee, keksinnön mukainen uusi menetelmä on työtä säästävä mahdollistaessaan erotusprosessin osittaisen automatisoinnin. Huomattava etu on lisäksi valkoverisolujen suuri erotusaste (n. 95 %), joka voidaan saavuttaa johtuen siitä, että buffycoat-kerros pidetään keräyspussissa 1 erotuksen aikana. Tätä voidaan käyttää hyödyksi ns. leukapheresin yhteydessä, ts. erotettaessa valkoverisoluja ja trombosyyttejä verestä, kuten seuraavassa selostetaan viitaten kuvioon 2.

Veripussisysteemi leukapheresiä varten kuviossa 2 käsittää perusyksikkönä kaksi yhteenkytkettyä veripussia 28 ja 29,

joiden rakenne olennaisesti vastaa kuvion 1 veripussia 1. Veripussi 28 on yläaukon 30 ja liittäntäletkun 31 kautta yhdistetty veripussin 29 yläosassa sijaitsevaan aukkoon 32. Samoin on veripussin 28 alaosa yhdistetty veripussin 29 alaosaan alaukkojen 33 ja 34 sekä liittäntäletkun 35 kautta. Veripussi 28 on lisäksi varustettu verenvalutusletkulla 36, joka päättyy pussin yläosaan. Alempana selitetyistä syistä on perussysteemi kaksinkertaistettu, vastaavien viitteiden kuviossa ollessa varustettuna pilkuilla. Viitenumero 37 merkitsee yhdistettyä valutus- ja transfuusioaggregaattia, joka sinänsä tunnetulla tavalla käsittää verenvuodatuskanyylin sekä letkuliitännän tippojenkeruukammioon elektrolyyttiliuoksen sisäänvientiä ja veren uudelleenvalutusta varten.

Käytön aikana kaksoispussisysteemi on yhdistetty valutus- ja transfuusioaggregaattiin 37 verenvalutusletkun 36 kautta. Yhdistysjohto 35 veripussien 28 ja 29 välillä sekä liittäntä 36' ovat aluksi suljetut letkunpuristimen tai sentapaisen avulla. Samoin kuin kuviossa 1 esitetyssä systeemissä on edullisesti sopiva määrä koaguloitumisenestoainetta sijoitettu alusta alkaen siirtopussiin 29. Koaguloitumisenestoainetta johdetaan sen jälkeen jatkuvasti verenvalutuksen aikana veripussista 29 veripussiin 28, sopivimmin letkupumpun avulla, kuten on mainittu kuvion 1 yhteydessä (viitenumerot 38 ja 38' tarkoittavat vastaavia "painetyynyjä" kuin 27 kuviossa 1).

Verenvalutuksen päätyttyä veripussisysteemi 28, 29 erotetaan sulkemalla ja katkaisemalla letku 36 haarautumiskohdan alapuolelta, ylempi yhteys 31 pussien 28 ja 29 väliltä suljetaan letkunpuristimen avulla ja systeemi lingotaan. Samalla tavoin kuin edellä saadaan tällöin ylempi plasmakerros, buffycoat-välikerros ja alempi, punaverisoluja sisältävä kerros. Komponenttien pusertaminen ulos veripussista 28 tapahtuu samalla tavalla kuin edellä kuvion 1 yhteydessä on selostettu, kun letkuyhteydet 31 ja 35 on avattu. Tällöin pusertuvat veri-plasma ja punaverisolut veripussiin 29 ylemmän letkuliitännän

31 ja vastaavasti alemman letkuliitännän 35 kautta, buffycoat-kerroksen jäädessä keräyspussiin 28. Veripussiin 28 jäänyt soluvälikerros otetaan talteen edelleen erotusta tai välitöntä käyttöä varten, kun taas veripussin 29 sisältö siirretään takaisin potilaaseen. Uusi verenvalutus suoritetaan sen jälkeen samalla tavalla käyttäen veripussisysteemiä 28', 29'.

Johtuen valkoverisolujen suuresta erotusasteesta voidaan valutettua verimäärää huomattavasti vähentää, mikä paitsi että on työtä säästävä aiheuttaa vähemmän rasitusta potilaalle tai verenluovuttajalle.

Edellä selostettua veripussisysteemiä voidaan edullisesti käyttää myös sellaisissa menetelmissä kuin plasmapheres ja trombapheres. Plasmapheres-menetelmässä verenvalutus tapahtuu samoin kuin edellä. Linkoamisen jälkeen veripussiin 29 saadaan yläkerros, jossa on vähän trombosyyttejä sisältävää plasmaa, valkoverisoluja ja trombosyyttejä sisältävä välikerros sekä pääasiallisesti punaverisolujen muodostama alakerros. Puserusprosessin aikana alempi letkuyhteys 35 kuitenkin suljetaan letkunkuristimen tai sentapaisen avulla, niin että veri-plasma siirtyy veripussiin 29 ylemmän letkuyhteyden 31 kautta, buffycoat-kerroksen ja punaverisolujen sen sijaan jäädessä veripussiin 28. Veripussin 28 sisältö siirretään sen jälkeen takaisin verenluovuttajaan.

Trombapheres-menetelmässä verenvalutus suoritetaan samalla tavoin kuin leukapheres- ja plasmapheres-menetelmissä, minkä jälkeen linkotaan siten, että saadaan runsaasti trombosyyttejä sisältävän plasman muodostama yläkerros. Tämä yläkerros puserretaan sen jälkeen veripussiin 29 samalla tavalla kuin edellä selostetussa plasmapheres-menetelmässä. Uuden linkoamisen jälkeen veripussiin 29 saadaan vähän trombosyyttejä sisältävän plasman muodostama yläkerros, ja tämä plasmakerros viedään sen jälkeen veripussista 29 veripussiin 28, minkä

jälkeen veripussin 28 sisältö siirretään takaisin potilaaseen tai verenluovuttajaan.

Vaihtoehtoinen trombapheres-menetelmä on lähtee edellä selostetussa leukapheres-menetelmässä saadusta trombosyytti/leukosyytti-konsentraatista ja erottaa jälkimmäinen linkoamalla.

Keksinnön mukaiset menetelmä ja veripussisysteemi eivät ole rajoitetut edellä selostettuihin sovellutusmuotoihin, vaan monet vaihtelut ja muunnokset ovat mahdollisia seuraavien patenttivaatimusten puitteissa. Tämä koskee erikoisesti eri veripussien rakennetta, letkuliitäntöjen lukumäärää, yhdysletkusysteemin rakennetta, letkujen väliaikaista sulkemista prosessin aikana jne.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä verinäytteeseen sisältyvien verikomponenttien erottamiseksi, käsittäen vaiheina sen, että verta viedään veripussiin (1, 28), jossa on ainakin yksi poistoaukko (7, 30) pussin yläosassa, veripussi lingotaan veriplasmaa sisältävän yläkerroksen, punaverisoluja sisältävän alakerroksen ja valkoverisoluja sisältävän välikerroksen saamiseksi ja veripussi puserretaan verikomponenttikerrosten tyhjentämiseksi poistoaukkojen (7, 30) kautta, tunnettu siitä, että mainitussa veripussissa (1, 28), johon verta viedään, on myös ainakin yksi poistoaukko (10, 33), joka on sovitettu veripussin alaosaan, ja että kokoonpuristamalla veripussia (1, 28), välikerroksen ollessa nesteytydessä sekä ylempään että alempaan verikomponenttikerrokseen, tyhjennetään yläkerros veripussin yläosassa olevan poistoaukon (7, 30) kautta siirtopussiin (2, 29) ja alakerros pussin alaosassa olevan aukon (10, 33) kautta siirtopussiin (3, 29), niin että olennaisesti vain välikerros jää veripussiin (1, 28).
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että sekä yläkerros että alakerros puserretaan ulos veripussin vastaavien poistoaukkojen (7, 30; 10, 33) kautta kokoonpuristamalla veripussia olennaisesti sen koko pinnalta ja lopettamalla veripussin (1, 28) puristus, kun ennaltamäärätty tilavuus on jäljellä veripussissa (1, 28).
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että yläkerroksen poistoa veripussista (1, 28) ohjataan siten, että välikerros pysyy olennaisesti samalla tasolla veripussissa (1, 28) puserrusvaiheen aikana.
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että jatkuvasti tunnustellen ennaltamäärättyä tasoa veripussissa (1, 28), tunnusteleavan tuntoelimen sulkiessa ylemmän poistoaukon (7, 30), kun välikerros tai alakerroksen yläosa saavuttaa mainitun ennaltamäärätyn tason, ja avatessa

ylemmän poistoaukon (7, 30), kun välikerros tai alakerroksen yläosa alenee mainitun ennaltamäärätyn tason alapuolelle.

5. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että yläkerroksen virtaus pysäytetään, kun välikerros tai alakerroksen yläosa on saavuttanut ennaltamäärätyn tason, ja että alakerroksen puserrusta jatketaan, kunnes ennaltamäärätty jäännöstilavuus jää veripussiin (1, 28).

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että veriplasmaa sisältävä yläkerros tyhjennetään ensimmäiseen siirtopussiin (2) ja punaverisoluja sisältävä alakerros tyhjennetään toiseen siirtopussiin (3), joka voi olla liitetty ensimmäiseen siirtopussiin (2).

7. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että veriplasmaa sisältävä yläkerros ja punaverisoluja sisältävä alakerros tyhjennetään yhteiseen siirtopussiin (29).

8. Jonkin patenttivaatimuksista 1-7 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että koaguloitumisenestoainetta lisätään vereen valutettaessa sitä veripussiin (1, 28) johtamalla koaguloitumisenestoaine mainittuun veripussiin yhdistetystä pussista (2, 29).

9. Veripussisysteemi verikomponenttien erottamiseksi täysverinäytteestä, tunnettu siitä, että se käsittää

a) veripussin (1, 28), joka on sovitettu vastaanottamaan täysverinäyte tämän erottamiseksi linkoamalla veriplasmaa sisältäväksi yläkerrokseksi, punaverisoluja sisältäväksi alakerrokseksi ja valkoverisoluja sisältäväksi välikerrokseksi, jossa veripussissa (1, 28) on ainakin yksi poistoaukko (7, 30)

sen yläosassa ja ainakin yksi poistoaukko (10, 33) sen alaosassa,

b) elimen veripussin kokoonpuristamiseksi plasmaa sisältävän yläkerroksen saamiseksi puristumaan ulos pussin yläosassa sijaitsevasta poistoaukosta (7, 30) ja punaverisoluja sisältävän alakerroksen saamiseksi puristumaan ulos pussin pohjaosassa sijaitsevasta poistoaukosta (10,33),

c) ensimmäisen siirtopussin (2) joka on liitetty veripussin (1, 28) yläosassa sijaitsevaan poistoaukkoon (7, 30) ja on sovitettu vastaanottamaan plasmaa sisältävä yläkerros veripussia (1, 28) kokoonpuristettaessa, ja

d) toisen siirtopussin (3) joka on liitetty veripussin (1, 28) alaosassa sijaitsevaan poistoaukkoon (10, 33) ja on sovitettu vastaanottamaan punaverisoluja sisältävä alakerros veripussia (1, 28) kokoonpuristettaessa.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen veripussisysteemi, tunnettu siitä, että veripussin (28) yläosassa ja alaosassa olevat poistoaukot (30, 33) on liitetty yhteiseen siirtopussiin (29).

11. Patenttivaatimuksen 9 mukainen veripussisysteemi, tunnettu siitä, että mainitun veripussin ylä- ja alaosassa olevat poistoaukot on liitetty ensimmäiseen ja vastavasti toiseen siirtopussiin (2, 3), veripussin yläpoistoaukon (7) ollessa liitetty ensimmäisen siirtopussin (2) ylätuloukkoon (11) ja veripussin alapoistoaukon (10) ollessa liitetty toisen siirtopussin (3) alatuloukkoon (16), ensimmäisen ja toisen siirtopussin ollessa mahdollisesti yhdistetyt toisiinsa.

Patentkrav

1. Sätt att separera blodkomponenter som ingår i ett blodprov, innefattande stegen att införa blod i en blodpåse (1, 28) försedd med minst en utloppsöppning (7, 30) i påsens överdel, centrifugera blodpåsen för att få ett övre skikt innehållande blodplasma, ett undre skikt innehållande röda blodkroppar och ett mellanskikt innehållande vita blodkroppar, och hoptrycka blodpåsen för uttömning av blodkomponentskikt genom utloppsöppningen (7, 30), **kännetecknat** av att nämnda blodpåse (1, 28) i vilken blodet införs även innefattar minst en utloppsöppning (10, 33) anordnad i blodpåsens underdel, och att man genom hoptryckning av blodpåsen (1, 28), medan mellanskiktet är i fluidkontakt med såväl det övre som det undre blodkomponentskiktet, uttömmar det övre skiktet genom utloppsöppningen (7, 30) i blodpåsens överdel till en transferpåse (2, 29) och det undre skiktet genom öppningen (10, 33) i påsens underdel till en transferpåse (3, 29), så att väsentligen endast mellanskiktet blir kvar i blodpåsen (1, 28).

2. Sätt enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man klämmer ut de övre och undre skikten genom respektive utloppsöppningar (7, 30; 10, 33) hos blodpåsen genom hoptryckning av den senare över väsentligen hela dess yta, och stoppar hoptryckningen av blodpåsen (1, 28), när en förutbestämd restvolym är kvar i blodpåsen (1, 28).

3. Sätt enligt patentkravet 1 eller 2, **kännetecknat** av steget att man styr uttömningen av det övre skiktet från blodpåsen (1, 28) så att det mellanliggande skiktet hålls kvar vid väsentligen samma nivå i blodpåsen (1, 28) under utklämningsoperationen.

4. Sätt enligt patentkravet 3, **kännetecknat** av steget att man kontinuerligt avkänner en förutbestämd nivå i blodpåsen (1, 28) och som svar därpå avstänger det övre utloppet (7, 30), när det mellanliggande skiktet, eller överdelen av

det undre skiktet, når nämnda förutbestämda nivå, och öppnar det övre utloppet (7, 30), när det mellanliggande skiktet, eller överdelen av det undre skiktet, sjunker under nämnda förutbestämda nivå.

5. Sätt enligt patentkravet 1 eller 2, **kännetecknat** av att man stoppar flödet av det övre skiktet, när det mellanliggande skiktet, eller överdelen av det undre skiktet, har nått en förutbestämd nivå, och fortsätter utklämningen av det undre skiktet tills en förutbestämd restvolym blir kvar i blodpåsen (1, 28).
6. Sätt enligt något av patentkraven 1-5, **kännetecknat** av att man uttömmar det övre skiktet innehållande blodplasma i en första transferpåse (2), och uttömmar det undre skiktet innehållande röda blodkroppar i en andra transferpåse (3), som kan vara ansluten till den första transferpåsen (2).
7. Sätt enligt något av patentkraven 1-5, **kännetecknat** av att man uttömmar det övre skiktet innehållande blodplasma och det undre skiktet innehållande röda blodkroppar i en gemensam transferpåse (29).
8. Sätt enligt något av patentkraven 1-7, **kännetecknat** av att man samtidigt tillsätter ett antikoagulationsmedel till blodet vid tappningen av detsamma till blodpåsen (1, 28), varvid antikoagulationsmedlet tillförs från en transferpåse (2, 29) ansluten till nämnda blodpåse (1, 28).
9. Blodpåssystem för separation av blodkomponenter från ett helblodprov, **kännetecknat** av att det innefattar:
 - a) en blodpåse (1, 28) anordnad att motta helblodprovet för separation av detsamma genom centrifugering till ett övre skikt innehållande blodplasma, ett undre skikt innehållande

röda blodkroppar, och ett mellanliggande skikt innehållande vita blodkroppar, varvid blodpåsen (1, 28) har åtminstone ett utlopp (7, 30) vid sitt övre parti, och minst ett utlopp (10, 33) vid sitt bottenparti,

b) organ för hoptryckning av blodpåsen för att få det övre skiktet innehållande plasma att klämmas ut ur utloppet (7, 30) i det övre påspartiet och det undre skiktet innehållande röda blodkroppar att klämmas ut ur utloppet (10, 33) i blodpåsens bottenparti,

c) en första transferpåse (2) ansluten till utloppet (7, 30) i det övre partiet hos blodpåsen (1, 28) och anordnad att motta det övre skiktet innehållande plasma vid hoptryckning av blodpåsen (1, 28), och

d) en andra transferpåse (3) ansluten till utloppet (10, 33) i det nedre partiet hos blodpåsen (1, 28) och anordnad att motta det undre skiktet innehållande röda blodkroppar vid hoptryckning av blodpåsen (1, 28).

10. Blodpåssystem enligt patentkravet 9, **kännetecknat** av att de övre och undre utloppen (30, 33) hos blodpåsen (28) är anslutna till en gemensam transferpåse (29).

11. Blodpåssystem enligt patentkravet 9, **kännetecknat** av att de övre och nedre utloppen hos nämnda blodpåse är anslutna till första resp. andra transferpåsar (2, 3), varvid det övre utloppet (7) hos blodpåsen är anslutet till ett övre inlopp (11) hos den första transferpåsen (2) och det nedre utloppet (10) hos blodpåsen är anslutet till ett nedre inlopp (16) hos den andra transferpåsen (3), varvid de första och andra transferpåsarerna eventuellt är förbundna inbördes.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 064 647 (128-214),
3 545 671 (B 04 b 5/00), 3 911 918 (B 65 D 35/22).

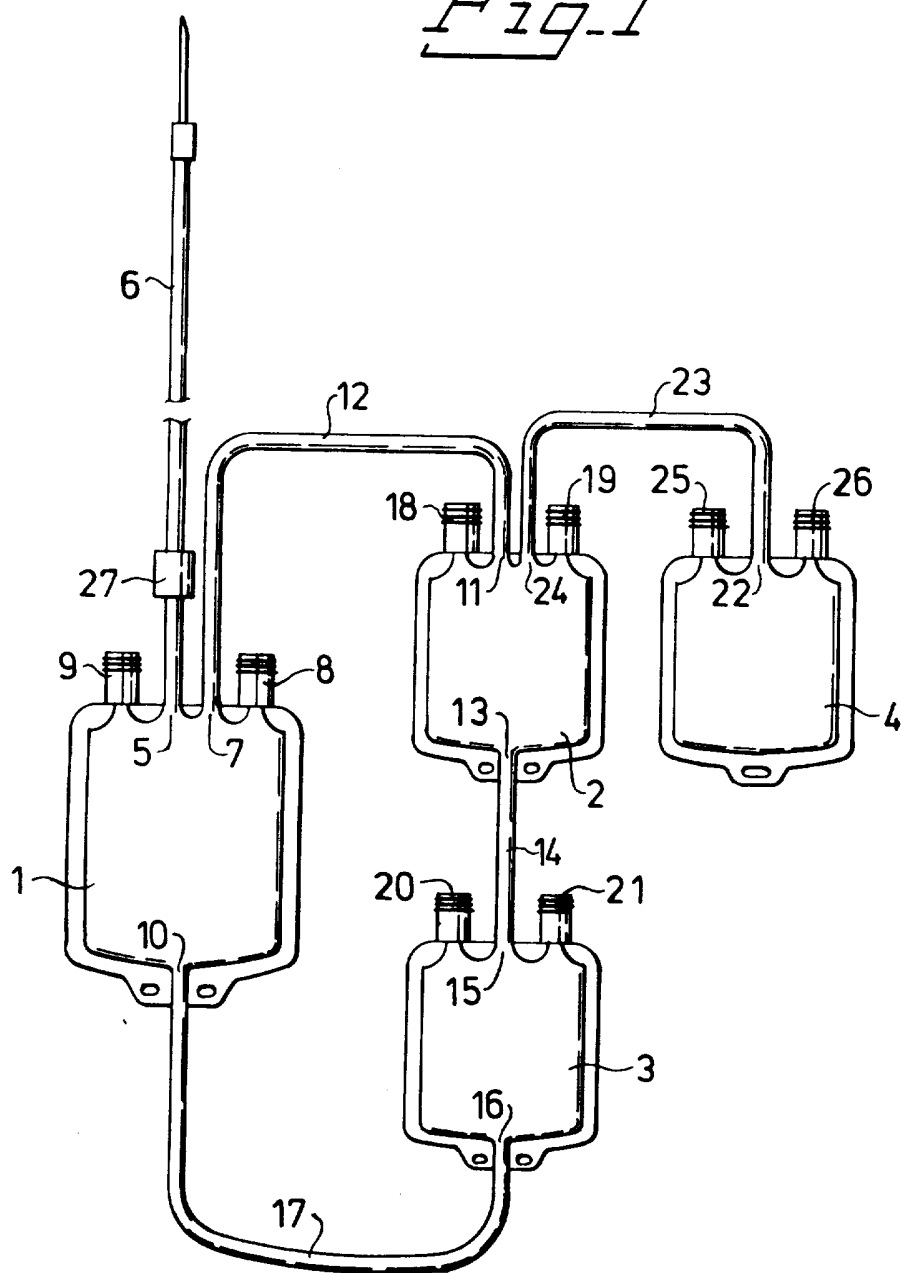
Fig. 1

Fig. 2