

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0515717-0 A2**

(22) Data de Depósito: 16/08/2005
(43) Data da Publicação: 11/10/2011
(RPI 2127)



(51) *Int.Cl.*:
A01N 1/02
A01N 1/00
A61M 31/00

(54) **Título:** INSTRUMENTAÇÃO PARA SEQUESTRAR LÍQUIDOS COM BASE EM DENSIDADE: MÉTODO E APARELHO

(30) **Prioridade Unionista:** 30/09/2004 US 10/957,095

(73) **Titular(es):** Thermogenesis Corp

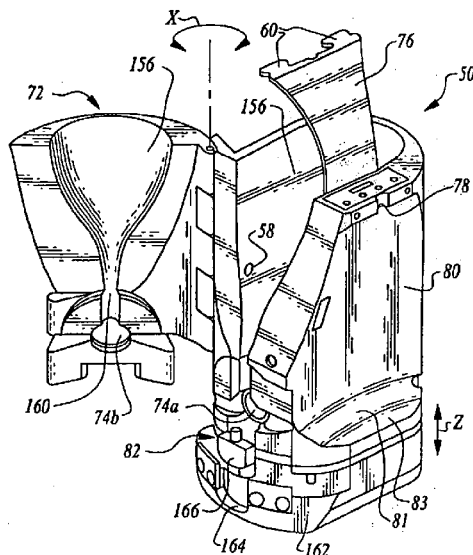
(72) **Inventor(es):** Brian Malone, Bruce Baker, Eric Sommer, Jin Hobbs, Philip Coelho, Richard Klosinski

(74) **Procurador(es):** Miranda, Lynch & Kneblewski Ltda

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2005029288 de 16/08/2005

(87) **Publicação Internacional:** WO 2006/038993 de 13/04/2006

(57) **Resumo:** INSTRUMENTAÇÃO PARA SEQUESTRAR LÍQUIDOS COM BASE EM DENSIDADE: MÉTODO E APARELHO. Compreendendo um aparelho e um método para coletar sangue integral e depois separá-lo em componentes, para uso ou armazenagem subsequente. Um conjunto de bolsas independente é utilizado para coletar a amostra, a qual pode ser depois colocada em um dispositivo, adaptado para encaixar em uma centrífuga para a separação dos componentes. Cada componente é então extraído sequencialmente de acordo com a densidade, com um sensor presente no dispositivo para controlar a operação de válvulas, que dirigem a coleta de cada componente. O sensor pode ser para a leitura de uma ou mais das seguintes características: radiação infravermelha, óptica, densidade, peso, radioatividade, fluorescência, cor, magnetismo, ultra-som e capacitância, em que a característica é inerente no sangue e no componente de sangue, ou é um aditivo. Cada componente pode ser então separado para o seu próprio recipiente de armazenagem. Os sensores preferidos incluem os sensores ópticos e de peso. Além da separação por densidade do sangue, o dispositivo pode conter uma solução, incluindo células, proteínas, partículas subcelulares ou vírus, que podem ser misturados com meios de afinidade ou anticorpos, antes da separação.



INSTRUMENTAÇÃO PARA SEQÜESTRAR LÍQUIDOS COM BASE EM DENSIDADE: MÉTODO E APARELHO.

CAMPO DA INVENÇÃO

A invenção apresentada a seguir refere-se, de uma maneira geral,
5 a instrumentações e metodologias em separação de componentes de sangue. Mais especificamente, a presente invenção refere-se a um método e a um aparelho para coletar uma amostra de sangue e, subseqüentemente, para separar a amostra coletada em componentes do sangue constituintes para armazenagem ou uso individual.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A coleta de sangue é sempre importante, particularmente em
ocasiões de emergência (uso imediato), mas o sangue integral pode ser apenas armazenado por cerca de trinta dias, antes que fique "obsoleto". Para a armazenagem de longo prazo, a capacidade em separar o sangue integral nos
15 seus componentes principais (células sangüíneas brancas, plaquetas, células sangüíneas vermelhas e plasma) é de uma importância suprema, porque a condição de armazenagem de longo prazo para cada componente é diferente, em termos de temperatura e meios de armazenagem. As separações dos componentes mais importantes, que ocorre após a coleta, é a separação das
20 células sangüíneas vermelhas (RBC), células sangüíneas brancas (WBC), plaquetas e plasma entre eles. Dentro das WBC, é algumas vezes importante separar os granulócitos dos linfócitos e monócitos. Após a separação e a extração dos componentes particulares, uma fração do sangue pode ser retornada para o paciente.

25 É possível separar os vários componentes de sangue integral, durante ou após a centrifugação, devido às suas diferentes densidades. Alguns métodos da técnica anterior, tal como aquele descrito na patente U.S. nº. 4.120.448, utilizam uma câmara ligada a uma centrífuga. O sangue centrifugado é separado na câmara, e uma pluralidade de meios de coleta é
30 posicionada em vários locais na câmara, correspondentes às áreas nas quais

cada componente se reúne, o que é dependente da densidade.

A presente técnica (técnica anterior) para seqüestrar células sangüíneas brancas de sangue integral requer técnicos habilitados, é demorada, pelo fato de que requer dezesseis etapas executadas por um período de uma hora, e produz resultados inconsistentes, por causa dos requisitos impostos ao técnico no exercício da técnica. Mais significativamente, no entanto, a presente técnica de dezesseis etapas é "aberta", isto é, o produto de sangue é processado de uma maneira que não mantém a esterilidade do produto, por causa da necessidade de obtenção de amostras, ou de adicionar agentes de sedimentação ou crioprotetores, nos vários estágios de produção, que não pode ser feito sem permitir o acesso do meio ambiente externo à parte interna, o que significa a contaminação potencial do produto:

As dezesseis etapas são:

1. coleta do sangue placentário na bolsa de coleta (faixa de 60 - 200 ml);
2. adição de HES aa bolsa de coleta (20% em v/v);
3. Colocação da bolsa de coleta em suportes especiais de copos de centrífugas;
4. centrifugação a 50 g por 13 minutos, para promover a separação das WBC das RBC (até seis unidades de cada vez);
5. perfuração ou corte estéril da bolsa de coleta, para o dispositivo de extração e o conjunto de bolsas de processamento para a balança;
6. transferência cuidadosa da bolsa para o dispositivo de extração e o conjunto de bolsas de processamento para a balança;
7. extração do plasma rico em WBC e 10 - 15 ml da camada de topo das RBC na bolsa de processamento, deixando o excesso das RBC;
8. remoção da bolsa de coleta com excesso de RBC;
9. colocação do conjunto de bolsas em suportes especiais de copos de centrífuga;
10. centrifugação do conjunto de bolsas de processamento a 400 g por 10

minutos (até seis unidades de cada vez);

11. transferência cuidadosa da bolsa de processamento para o dispositivo de extração;
12. extração do excesso de plasma, deixando 20 ml de concentrado de WBC;
13. remoção do excesso da bolsa de plasma do conjunto de processamento;
14. adição de 5 ml de crioprotetor às WBC na bolsa de processamento a 4°C;
15. transferência de WBC crioprotetidos para a bolsa de congelamento; e
16. vedação do tubo e separação da bolsa de congelamento da bolsa de processamento.

A técnica anterior apresentada a seguir reflete o estado da técnica, do qual o requerente está ciente e que está incluído conjuntamente com a mesma, para apresentar o trabalho feito pelo requerente para descrever a técnica anterior correspondente. Considera-se, no entanto, que nenhuma dessas técnicas descreve por ela mesma de uma maneira singular, nem fica óbvio, quando considerada em qualquer combinação concebível, o sentido da presente invenção, tal como descrita em detalhes a seguir e tal como particularmente reivindicada.

PATENTE Nº	DATA DE DEPÓSITO	INVENTOR
4.120.448	17/10/1978	Cullis
4.720.284	19/01/1988	McCarty
Des. 314.824	19/02/1991	Moon
5.674.173	7/10/1997	Hlavinka et al.
5.723.050	03/03/1998	Unger et al.
5.792.038	11/08/1998	Hlavinka
5.921.950	13/07/1999	Toavs et al.
6.315.706	13/11/2001	Unger et al.
6.348.031	19/02/2002	Unger et al.
6.652.475	25/11/2003	Sahines et al.
WO 95/01842	Publicada em 15/01/1995	Urger

As referências da técnica anterior listadas acima, mas não descritas especificamente, descrevem outros dispositivos para o processamento de sangue e, além disso, catalogam a técnica anterior, da qual

o requerente está ciente. Essas referências divergem ainda mais acentuadamente da referência distinguida especificamente acima.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

A presente invenção compreende um conjunto de bolsas, que
5 pode ser utilizado para coletar uma amostra de sangue integral de uma fonte. De forma especialmente significativa, o conjunto de bolsas define um sistema fechado, pelo fato de que uma vez que o sangue é introduzido, o processamento pode ocorrer fora de um ambiente limpo ou longe de uma capota estéril, uma vez que o acesso a quaisquer patógenos no meio físico
10 externo é impedido. O conjunto de bolsas é em seguida colocado em uma centrífuga para a separação dos componentes. A bolsa de processamento de sangue integral, a qual pode conter um anticoagulante, tal como CPD, ACD ou CPD-A, contém pelo menos um orifício de entrada e um orifício de saída, conectados a uma pluralidade de bolsas de componentes. A bolsa de
15 processamento pode conter, opcionalmente, um auxiliar de sedimentação, tal como HES, mas, diferentemente da técnica anterior, esse auxiliar de sedimentação não é necessário. Cada bolsa de componente tem uma linha separada, oriunda da bolsa de processamento de sangue integral, e cada linha pode ser grampeada, vedada com tubo e separada da bolsa de processamento
20 de sangue integral, uma vez que uma bolsa de componente particular tenha sido preenchida.

Na prática, o sangue é coletado e dirigido a um orifício de entrada, na bolsa de processamento de sangue integral, e a linha de entrada é grampeada, vedada e separada da bolsa de processamento de sangue integral.
25 A bolsa de processamento de sangue integral, que tem um formato assimétrico, é pendurada em um retentor de conjunto de bolsas, que tem uma abertura de formato complementar, que entra em contato íntimo na extremidade do fundo, e uma parte externa do retentor de conjunto de bolsas é adaptada para se ajustar a um copo ou soquete de centrífuga convencional. A
30 centrífuga é operada a forças G variáveis, para separar, de maneira ideal, os

componentes. Uma vez que os componentes são separados por densidade na bolsa de processamento de sangue integral, um servomotor é acoplado para abrir uma válvula de aferição, em linha levando da bolsa de processamento para uma bolsa, que vai conter o componente mais denso. Isso permite que o
5 componente mais denso preencha a sua bolsa de armazenagem particular, normalmente em centrifugação.

O processo do requerente pode ser resumido nas sete ou oito etapas apresentadas a seguir, as quais são executadas em um período de 25 minutos, resultando em rendimentos repetíveis superiores a 90% dos
10 linfócitos e monócitos.

1. Coleta do sangue placentário em uma bolsa de coleta (faixa de 60 - 200 ml).
2. Perfuração ou corte forma estéril da bolsa de coleta para o conjunto de bolsas de processamento, e transferência do sangue para a bolsa de
15 processamento.
3. Adição de HES à bolsa de processamento (20% em v/v) (opcional).
4. Colocação do conjunto de bolsas de processamento em um dispositivo de extração automático.
5. Centrifugação, a um fluxo ininterrupto, a duas diferentes velocidades:
20 1.400 g por 20 minutos, para segregar WBC na interface RBC / plasma e 85 g por 5 minutos, para extrair as RBC na bolsa de RBC e WBC na bolsa de congelamento.
6. Vedação do tubo e separação do excesso de bolsas de RBC e plasma do conjunto de processamento.
- 25 7. Adição de 5 ml de crioprotetor às WBC na bolsa de congelamento a 4°C.
8. Vedação do tubo e separação da bolsa de congelamento da linha de crioprotetor.

A coleta completa do primeiro componente é indicada preferivelmente por um sensor óptico, que está presente no dispositivo
30 retentor do conjunto de bolsas. O servomotor, dirigido pelo sensor, fecha

automaticamente a válvula de aferição na linha, terminando a coleta desse componente particular. O servomotor em seguida acopla a válvula de aferição, para propiciar a coleta do componente seguinte, por uma segunda linha de saída, conectando a válvula de aferição e a segunda bolsa de
5 armazenagem. O processo pode continuar, seqüencialmente, até que todos os componentes desejados sejam coletados em bolsas de armazenagem separados: células sangüíneas vermelhas, células sangüíneas brancas (linfócitos e granulócitos), plaquetas e plasma. Se for assim desejado, os componentes múltiplos, tais como as células sangüíneas brancas e as
10 plaquetas, podem ser dirigidos para a mesma bolsa de armazenagem. O sensor pode ser diferente de um sensor óptico. Por exemplo, o sensor pode monitorar as variações nas características elétricas inerentes nas diferentes densidades, tal como a capacitância, considerando o fluido como um dielétrico. Marcadores disponíveis comercialmente (por exemplo, anticorpos
15 monoclonais, partículas polarizadas, densidade magnética, ou marcadores de fluorescência, etc.) podem ser introduzidos no sangue e monitorados.

As bolsas, que recebem os componentes fluidos, também podem ser suportadas para pesagem durante a centrifugação e quando em repouso. Ocorre uma separação precisa.

20 Uma vez feita a coleta, cada bolsa de armazenagem pode ser vedada e separada da bolsa de processamento de sangue integral. Quando necessário, conservantes ou aditivos podem ser introduzidos pelas linhas de coleta, antes de processamento ou armazenagem.

OBJETIVOS DA INVENÇÃO

25 Conseqüentemente, um objetivo preponderante da presente invenção consiste na apresentação de um dispositivo e um método para a separação dos componentes de sangue integral, para uso ou armazenagem subsequente.

30 Um outro objetivo da presente invenção consiste na apresentação de um dispositivo e um método, conforme caracterizados acima, nos quais a

separação pode ser feita inteiramente por máquina, durante uma única corrida de centrifugação ininterrupta, sem um manuseio considerável entre as múltiplas corridas de centrifugação, praticadas tipicamente em um banco de sangue com meios convencionais para a separação de componentes sangüíneos.

Um outro objetivo consiste em seqüestrar precisamente as células sangüíneas vermelhas, plaquetas e células sangüíneas brancas, as quais são separadas ainda dentro das populações de células sangüíneas brancas.

Um outro objetivo da presente invenção consiste na apresentação de um dispositivo e um método, conforme caracterizados acima, nos quais o aparelho de separação é independente, para simplificar a operação.

Visto de um primeiro ponto vantajoso, um objetivo da presente invenção consiste na apresentação de um dispositivo para seqüestrar componentes de sangue integral, o qual compreende, em combinação: um conjunto de bolsas, em que o dito conjunto de bolsas incluindo uma primeira bolsa e várias outras bolsas; um retentor de conjunto de bolsas, no qual a primeira bolsa fica contida dentro de uma parte interna do retentor de conjunto de bolsas, e as várias outras bolsas são posicionadas a uma altura inferior àquela da dita primeira bolsa; e uma centrífuga que tem pelo menos dois soquetes receptores diametralmente opostos, com pelo menos um soquete dimensionado para receber o retentor de conjunto de bolsas.

Visto de um segundo ponto vantajoso, um objetivo da presente invenção consiste na apresentação de um aparelho para ser utilizado com uma centrífuga convencional e um conjunto de bolsas de processamento de sangue, que compreende, em combinação: uma primeira bolsa que tem uma parte de topo não fechada, em que a primeira bolsa é dimensionada para receber uma bolsa de processamento de sangue, um meio para suportar a bolsa de processamento de sangue na primeira bolsa, com o meio de suporte localizado adjacente à parte de topo não fechada da primeira bolsa; uma parte de fundo móvel abaixo da primeira bolsa, em que a parte de fundo móvel tem

uma posição aberta e uma posição fechada; uma parte articulada localizada ao longo de um eixo da primeira bolsa, em que a parte articulada se abrr para permitir acesso à primeira bolsa quando a parte de fundo móvel está na posição aberta; e uma segunda bolsa, na qual o acesso à segunda bolsa é apenas possível quando a parte de fundo móvel está na posição aberta.

Visto de um terceiro ponto vantajoso, um objetivo da presente invenção consiste na apresentação de um método para separar os componentes de sangue integral, no qual as etapas incluem: a preparação de um conjunto de bolsas de processamento de sangue, que tem uma bolsa de processamento, pelo menos uma bolsa auxiliar, um local de amostragem adjacente à bolsa de processamento, e um local de amostragem adjacente a cada bolsa auxiliar; a introdução de sangue integral na bolsa de processamento; a amostragem do sangue integral para análise posterior; a centrifugação do sangue integral, em que os componentes são separados na bolsa de processamento; o direcionamento de cada componente para pelo menos uma bolsa auxiliar do conjunto de bolsas de processamento de sangue; a remoção de uma amostra de cada componente para análise posterior; e a armazenagem de cada componente para uso posterior.

Visto de um quarto ponto vantajoso, um objetivo da presente invenção consiste na apresentação de um conjunto de bolsas, que compreende, em combinação: uma primeira bolsa que tem uma entrada e uma saída; várias bolsas auxiliares, sendo que cada bolsa auxiliar tem pelo menos um orifício para admitir ou expelir o conteúdo das bolsas auxiliares; meios de condutos para cada bolsa auxiliar; meios de válvulas nos meios de condutos, em que os meios de válvulas são ajustáveis para permitir o acesso seletivo entre a primeira bolsa e as várias bolsas auxiliares.

Esses e outros objetivos vão ficar visíveis, quando for levado em consideração do relatório descritivo detalhado apresentado a seguir, considerado em conjunto com as figuras dos desenhos em anexo.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 mostra o retentor de conjunto de bolsas da presente invenção na posição aberta.

A Figura 2 mostra o retentor de conjunto de bolsas da presente invenção na posição fechada.

5 A Figura 3 mostra o conjunto de bolsas da presente invenção.

A Figura 4 mostra o conjunto de bolsas na posição do retentor de conjunto de bolsas na posição aberta.

A Figura 5 mostra o conjunto de bolsas na posição do retentor de conjunto de bolsas na posição fechada.

10 A Figura 6 mostra o posicionamento de dois retentores de bolsas em uma centrífuga convencional.

A Figura 7 mostra o conjunto de bolsas no retentor de conjunto de bolsas, antes da separação dos componentes.

15 As Figuras 8A, 8B, 8C mostram os estágios de coleta de componentes da bolsa de processamento.

A Figura 9 mostra o conjunto de bolsas no retentor de conjunto de bolsas, após a separação dos componentes.

A Figura 10 mostra o conjunto de bolsas, após a coleta de uma amostra de sangue, antes de os componentes serem separados.

20 A Figura 10a representa o mesmo estágio da Figura 10, mas sem a bolsa com depósito de coágulo intermediário.

A Figura 11 mostra o conjunto de bolsas, após o componente de células sangüíneas vermelhas ter sido separado.

25 A Figura 11a representa o mesmo estado da Figura 10, mas sem a bolsa com depósito de coágulo intermediário.

A Figura 12 é um fluxograma do processo preferido.

A Figura 13 ilustra a separação de componentes de sangue integral em forma gráfica.

30 As Figuras 14A, 14B, 14C mostram as posições operacionais da válvula de aferição.

A Figura 15 mostra uma realização alternativa do conjunto de bolsas.

A Figura 16 mostra a fixação de uma bolsa de coleta no conjunto de bolsas.

5 A Figura 17 mostra a operação de drenagem do conteúdo da bolsa de coleta para a bolsa de processamento do conjunto de bolsas.

A Figura 18 mostra a desconexão da bolsa de conexão e do filtro de coágulos do conjunto de bolsas.

10 A Figura 19 representa o processo de enchimento da almofada de amostragem com sangue da bolsa de processamento.

A Figura 20 mostra a desconexão da almofada de amostragem e do seu orifício de amostragem associado do conjunto de bolsas.

A Figura 21 representa a adição de um agente de sedimentação opcional à bolsa de processamento.

15 A Figura 22 ilustra a inserção do conjunto de bolsas no retentor de conjunto de bolsas.

A Figura 23 é uma representação da transferência de componentes de sangue, que ocorre na centrífuga, enquanto o conjunto de bolsas está no retentor de conjunto de bolsas.

20 A Figura 24 mostra a desconexão da bolsa de células sangüíneas vermelhas do conjunto de bolsas.

A Figura 25 ilustra a maneira na qual o conteúdo da bolsa de congelamento é misturado.

25 A Figura 26 representa o processo de enchimento do rabicho de amostragem, com o conteúdo da bolsa de congelamento.

A Figura 27 mostra a desconexão do rabicho de amostragem, e do seu orifício de amostragem associado, do conjunto de bolsas.

A Figura 28 ilustra a adição de DMSO na bolsa de congelamento e a sua mistura subsequente.

30 A Figura 29 ilustra a maneira na qual o DMSO residual e o ar são

retirados do sistema.

A Figura 30 mostra a desconexão da bolsa de congelamento do conjunto de bolsas.

5 A Figura 31 ilustra a maneira na qual as amostras da parte bolsa de congelamento são criadas para preservação.

A Figura 32 mostra a extração do material da bolsa de processamento e da pequena quantidade de material da bolsa de congelamento, deixado na tubulação da Figura 31, para análise subsequente.

10 A Figura 33 mostra a desconexão da linha de entrada de DMSO e das suas junções associadas da bolsa de processamento.

A Figura 34 ilustra a maneira na qual as amostras são tiradas da bolsa de processamento, para análise subsequente.

A Figura 35 é uma representação esquemática das conexões do servomotor e do sistema de válvulas.

15 A Figura 36 mostra o gráfico, como uma função do tempo durante a centrifugação, dos níveis de massa e de líquido monitorados pelos sensores. Também é mostrada a série de rotações da válvula para abrir / fechar, provocando aumentos de peso incrementais da solução de WBC colhida, resultando em uma bolsa de congelamento de WBC cheia.

20 A Figura 37 é uma outra iteração de um conjunto de bolsas, mostrando esquematicamente a pesagem de células sangüíneas brancas (células sangüíneas brancas) durante a centrifugação.

A Figura 38 reflete um dispositivo de processamento alternativo
50.

25 A Figura 39 é outra vista da Figura 38.

DESCRIÇÃO DAS REALIZAÇÕES PREFERIDAS

Considerando os desenhos, nos quais as mesmas referências numéricas denotam as mesmas partes, ao longo das várias figuras dos desenhos, a referência numérica 10, conforme mostrado na Figura 3, refere-se
30 ao conjunto de bolsas de acordo com a presente invenção.

Na sua essência, o conjunto de bolsas 10 inclui uma bolsa de processamento de sangue integral 2, uma bolsa de células sangüíneas vermelhas (RBC) 4 que tem um prendedor 16, e uma bolsa de congelamento 6 para a coleta e armazenagem de células sangüíneas brancas. A bolsa de congelamento 2 é suprida por uma linha de entrada 12, ou por uma agulha de flebotomia 8 (Figura 10) ou por ser furada, ou cortada estéril, a outra bolsa contendo o sangue com anticoagulante. A bolsa de processamento 2 tem uma forma assimétrica, incluindo uma borda de topo 11a, uma borda lateral curta 11b, uma borda lateral longa 11c e uma borda de fundo inclinada 11d, entre as bordas laterais, de modo que a parte de fundo é afunilada para um ponto assimétrico 14, que leva a uma saída 26.

A bolsa de processamento assimétrico propicia a concentração de uma fração celular mononuclear de uma população de células brancas, em um período de tempo que exclui 30 - 50% das células brancas de granulócitos. Os granulócitos não desempenham nenhum papel na reconstituição hematopoiética e, desse modo, a sua eliminação resulta em uma seleção mais purificada de células brancas para transplante.

Além disso, o conjunto de bolsas assimétricas permite que essa purificação ocorra sem a necessidade de um agente de sedimentação - que é demasiado viscoso para esterilizar por meio de um filtro - permitindo, desse modo, que o MNC seja concentrado em um conjunto de bolsas estéreis "fechados, pois o DMSO pode ser esterilizado mediante a passagem por um filtro de 0,2 μ , na entrada crioprotetora para o conjunto de bolsas.

A saída 26 dirige a descarga da bolsa de processamento 2 para uma válvula de aferição de três vias 20. As posições operacionais da válvula de aferição 20 são mostradas nas Figuras 14A - 14C. Duas linhas de suprimento 24a, 24b seguem da válvula de aferição 20 para a bolsa de RBC 4 e a bolsa de congelamento 6, respectivamente. As linhas de suprimento 24a, 24b e a linha de entrada 12 podem ser todas vedadas termicamente e separadas do conjunto de bolsas 10. Todas as linhas são equipadas com

grampos de linha 22, que podem ser fechados para impedir a passagem de fluido, quando desejado. Se outros componentes vão ser separados, o conjunto de bolsas 10 pode incluir bolsas adicionais, com um ajuste correspondente com a válvula de aferição 20, para acomodar as bolsas
5 adicionais.

Várias linhas de suprimento também podem estar presentes no conjunto de bolsas 10. Por exemplo, a linha de suprimento da bolsa de congelamento 24b pode ter uma entrada 16 para a introdução de crioprotetor no sistema. Essas entradas podem ser equipadas com filtros 30 (consultar, por
10 exemplo, a Figura 10), de preferência, filtros de 0,2 μ , para, entre outras coisas, impedir a contaminação de patógenos no ar externo e permitir ventilação de ar da bolsa de congelamento e tubagem. Uma bolsa para depósito de coágulo intermediário 40 (Figura 10) pode estar presente na linha de suprimento da bolsa de congelamento 24b. A bolsa para depósito de
15 coágulo 40 coleta uma fração de células brancas separada, que inclui plaquetas e células brancas e inclui um pequeno volume de plasma ou células sangüíneas vermelhas. As Figuras 10a e 11a mostram o conjunto de bolsas sem a bolsa para depósito de coágulo intermediário 40.

Inicialmente, a bolsa de processamento 2 é preenchida com um
20 anticoagulante, tal como CPD (citrato, fosfato e dextrose), e o sangue é retirado por uma agulha de flebotomia para a bolsa, ou a linha de entrada é furada ou cortada estéril para outra bolsa contendo sangue com anticoagulante. A válvula de aferição 20 começa na posição fechada (Figura 8A). Todos os grampos 22 são fechados, com exceção do grampo 22 na linha
25 de entrada 12. O sangue, de preferência o sangue do cordão umbilical placentário, periférico, ou da medula do osso, é obtido de uma fonte pela agulha de flebotomia 8 ou outra entrada adequada, que alimenta a bolsa de processamento 2 pela linha de entrada 12. A linha de entrada 12 é então grampeada, vedada termicamente e separada da carga 10. Opcionalmente,
30 HES pode ser introduzido na bolsa de RBC 4 por uma entrada opcional, antes

ou depois da coleta de sangue.

Nesse ponto, o conjunto de bolsas é colocado em um retentor de bolsa 50, mostrado nas Figuras 1, 2. O retentor de bolsa 50 é mais ou menos cilíndrico, com um formato substancialmente elíptico, que tem duas extremidades redondas conectadas por lados substancialmente retos. O compartimento principal 70 tem um formato oval alongado, dimensionado para receber a bolsa de processamento 2. O compartimento principal 70 é acessível através de deslizamento por uma parte de fundo 162 do retentor de bolsa 50 (ao longo da seta Z), e a seguir pela abertura de uma cobertura 72 em torno de uma articulação 71 (ao longo da seta X), presente em uma das extremidades redondas do retentor de bolsa 50. A bolsa de processamento 2 é orientada no retentor de bolsa 50, de modo que a cobertura articulada 72 é fechada na borda 11c, coincidindo com o ponto 14 que segue para a válvula de aferição 20. A válvula de aferição 20 é recebida em um orifício 74a, localizado na parte grande do retentor de bolsa 50. Um orifício complementar 74b, localizado na cobertura articulada 72, recebe a extremidade saliente da válvula de aferição 20. A cobertura articulada 72 vai fechar apenas quando a parte de fundo 162 estiver na posição fechada. Quando a parte de fundo está fechada, um entalhe 164 na parte de fundo 162 encaixa com uma lingüeta de retenção 166, presente no corpo principal do retentor de bolsa 50.

Com referência à Figura 1, o retentor de bolsa 50 inclui um prendedor de bolsa 76, que tem ganchos 60 que acoplam os laços 28 na bolsa de processamento 2, mantendo a bolsa em posição durante o processo de centrifugação. O compartimento principal 70 do retentor de bolsa 50 é moldado para receber a bolsa de processamento 2, com uma parede lateral 156, que é complementar à forma assimétrica da bolsa de processamento 2, que termina em um posto avançado 160, dimensionado para receber a ponta assimétrica 14 e a saída 26 da bolsa de processamento 2. As paredes laterais 156 envolvem a bolsa de processamento 2 com folga em torno da parte intermediária e com mais firmeza no fundo (próximo da saída 26). Uma

tolerância mais estreita próxima ao fundo da bolsa 2 é desejada, para minimizar a perturbação do conteúdo da bolsa, após a sedimentação. Desse modo, o topo do compartimento 70 reflete a forma elíptica externa, mas é afunilado para o posto avançado 160, enquanto mantém as bordas da bolsa 11b, 11c, 11d em relação de suporte.

Um entalhe 78 está presente ao longo dos lados substancialmente retos do retentor de bolsa 50. O entalhe 78 recebe o fixador 16 na bolsa de RBC 4. A bolsa de RBC 4 é pendurada ao longo da parte externa do retentor de bolsa 50, em um recesso curvo 80 seguindo para uma prateleira de suporte inferior 83, por meio da transição 81. A bolsa de congelamento 6 é envolvida em um receptáculo 82, localizado abaixo do compartimento principal 70 do retentor de bolsa 50, acessível por deslizamento da parte de fundo 162 para baixo, para abertura ao longo da seta Z. As Figuras 4 e 5 mostram todo o conjunto de bolsas 10, colocado no retentor de conjunto de bolsas 50, antes da ocorrência de separação dos componentes. A Figura 37 mostra uma outra iteração de um conjunto de bolsas, mostrando esquematicamente que a bolsa de congelamento é pesada durante o processo de separação. A Figura 38 mostra a bolsa de congelamento encapsulada em um invólucro 501, que pende da plataforma 503, que suporta, no seu lado de topo, um módulo de circuito integrado de controle 57, e, no seu lado de fundo, o invólucro e a bolsa de congelamento por meio de uma célula de carga de pesagem 505. O invólucro 501 flutua em um espaço aéreo 508, protegido por um braço em forma de "U" 509.

A válvula de aferição 20 é conectada a um acionador motorizado 56 no retentor de bolsa 50. O servomotor 56 é conectado a um módulo de circuito integrado controlado por software 57, energizado por uma bateria recarregável B. O módulo 57 pode requerer a compensação de temperatura, devido à geração de calor durante a centrifugação. Um orifício P é empregado para utilizar um carregador de bateria C (Figura 35). O servomotor 56 controla a operação da válvula de aferição 20, enquanto que o conjunto de

bolsas 10 é montado no retentor de bolsa 50. Um ou mais sensores ópticos 58 acionam no tempo adequado o servomotor 56, para fechar a válvula de aferição 20, após a coleta de cada uma das frações. O sensor pode estar presente na posição mostrada na Figura 1 ou mais baixa, mais próxima do posto avançado 160 (Figura 8C) adjacente ao ponto assimétrico 14 da bolsa de processamento 2. Os sensores 58 podem, por exemplo, monitorar todas as ramificações em torno da válvula 20 e as entradas das bolsas 4 e 6. O sensor 58 mostrado é óptico, mas ele pode ser baseado em densidade, peso, radiação infravermelha, radioatividade, fluorescência, cor, magnetismo, ultra-som, capacitância, em que a medida característica pode ser um aditivo.

O retentor de bolsa 50, quando fechado, é adaptado para encaixar em um copo de centrífuga 66, dimensionado para ser acomodado dentro de uma centrífuga convencional 100. De preferência, pelo menos dois retentores de conjuntos de bolsas 50 são colocados em copos de centrífuga diametralmente opostos 66, tal como mostrado na Figura 6, para equilíbrio. Um conjunto de bolsas 10 no copo de centrífuga 66 pode ser submetido a mais do que a força de 1 G, para obter a estratificação ótima dos componentes (Figuras 8A - 8C). O servomotor 56 opera então a válvula de aferição 20, para abrir e permitir acesso à linha de suprimento 24a para a coleta de células sangüíneas vermelhas, a uma força G ideal, para a bolsa 4. O servomotor 56 fecha a válvula de aferição 20 quando o sensor óptico 58 indica que as células sangüíneas vermelhas foram coletadas (Figuras 8A, 8B). O sensor óptico 58 monitora o limite entre a fração de células brancas e a fração de plasma.

A fração seguinte, que inclui células brancas e/ou plaquetas, é então colhida da bolsa de processamento 2; o servomotor 56 abre a válvula de aferição 20, para permitir o acesso à linha de suprimento 24b (Figura 8C), levando à bolsa 6 para a coleta seguinte. Conforme mostrado na Figura 9, durante a coleta (WBC) para a bolsa de congelamento 6, o ar na linha de suprimento se incorpora ao ar já na bolsa de congelamento 6, produzindo uma bolha de ar 70, a qual é útil para auxiliar a mistura adequada das WBC

e/ou plaquetas com o crioprotetor. O servomotor 56 fecha então a válvula de aferição 20, conforme mostrado na Figura 8A, e a centrífuga 100 é desativada. A Figura 9 mostra o conjunto de bolsas 10 no retentor de conjunto de bolsas 50, após a ocorrência da separação de fases.

5 A bolsa com depósito de coágulo 40, se estiver presente, tem de preferência uma capacidade de 25 ml. 20 ml de depósito de coágulo são introduzidos na bolsa de depósito de coágulo 40, e 5 ml de solução de DMSO são introduzidos subsequenteiramente. A bolsa de depósito de coágulo é colocada entre dois estratos frios e a bolsa de depósito de coágulo 40 é girada
10 ou amassada, para que ocorra a mistura do crioprotetor e da solução de WBC.

 O retentor de bolsa 50 é removido do copo da centrífuga 66 e aberto, e o conjunto de bolsas 10 é removido, com o servomotor 56 desconectado da válvula de aferição 20. Cada linha de suprimento 24a, 24b é
15 grampeada, vedada termicamente e removida da bolsa de processamento 2. Quaisquer bolsas adicionais podem ser removidas do mesmo modo.

 Depois que a linha de suprimento 24b conectada à bolsa de congelamento 6 é desconectada, um crioprotetor pode ser introduzido no componente coletado na bolsa de congelamento 6, por uma entrada. A bolha
20 de ar 70 na bolsa de congelamento 6 permite que o crioprotetor seja intensamente misturado com o componente coletado. Após a mistura, a bolha de ar 70 é expelida, talvez por uma entrada de crioprotetor protegida por filtro 16 (Figura 10). O componente é então preparado para a armazenagem por vedação térmica da tubagem e remoção da bolsa 6, a
25 jusante da entrada de crioprotetor 16.

 De preferência, cada linha (a linha de entrada 12 e as linhas de suprimento 24a, 24b) é orientada para permitir o acesso a um local de amostragem (por exemplo, local 18), próximo às bolsas de coleta ou armazenagem. Desse modo, uma amostra do sangue ou fluido na linha pode
30 ser tirada, sem perturbar a massa do componente coletado.

A Figura 13 ilustra a separação dos componentes de sangue integral como uma função do tempo. Durante a centrifugação, cada fração é estratificada na bolsa de processamento 2 como uma função da sua densidade. As áreas de sobreposição 175 (Figura 13) indicam a área na separação ao longo de cada linha de estratos na bolsa de processamento 2. à medida que a centrifugação continua, o limite de cada fração fica mais claramente definido; desse modo, a área 175 (Figura 13) diminui e cada fração é coletada de maneira mais completa. Desse modo, a estratégia de centrifugação combina a separação por densidade, o tempo envolvido para estratificação, que difere com a área da superfície externa e a densidade das várias células, força centrífuga, clareza de camadas limites. As decisões na coleta irão variar com base nessas variações, como uma função do constituinte de maior valor e da sua pureza desejada.

De preferência, a centrifugação de estratificação ocorre a um excesso de 1.000 G, de preferência, de 1.400 G, por aproximadamente vinte minutos. A etapa de centrifugação por transferência ocorre a menos de 100 G, de preferência a 78 G, e impede que a matéria saia do sensor óptico 58. O lado direito da Figura 36 mostra a bolsa de células brancas (bolsa de congelamento 6) terminada em incrementos por estrangulamento da válvula 20, ligada/desligada, para extrair a população de WBC.

Deve ser levado em consideração o fato que, ainda que a presente invenção seja preferivelmente utilizada na separação de componentes sangüíneos, as técnicas e o aparelho de separação são adequados para a separação de outros fluidos. O software programado no módulo de circuito integrado de controle pode fazer com que o servomotor abra e feche muitas vezes a válvula, estrangulando, desse modo, a válvula durante a distribuição dos estratos. Também por meio da variação dos incrementos de tempo, durante um procedimento de coleta, cortes precisos entre os componentes celulares podem ser obtidos para reduzir a mistura entre os tipos celulares, que podem ocorrer em consequência do efeito "toroidal" (Coriolis), durante a

remoção do componente sangüíneo da bolsa de processamento 2, e podem ser modificados para a separação de outros fluidos, ou para compensar as várias condições de hardware, tal como uma carga de centrífuga desnivelada.

Ainda uma outra realização do conjunto de bolsas 210 é mostrada na Figura 15. Na sua essência, o conjunto de bolsas 210 inclui uma bolsa de processamento de sangue integral 201, uma bolsa de células sangüíneas vermelhas (RBC) 204 e uma bolsa de congelamento 206. A bolsa de processamento 202 é suprida por uma linha de entrada 212, que termina em um espigão 208. A bolsa de processamento 202 tem uma forma assimétrica, incluindo uma borda de topo 211a, uma borda lateral curta 211b, uma borda lateral longa 211c e uma borda de fundo inclinada 211d, entre as bordas laterais, de modo que a parte de fundo é afunilada para um ponto assimétrico 214, que leva a uma saída 226. A saída 226 dirige a descarga da bolsa de processamento 202 para uma válvula de segurança 220. Duas linhas de suprimento 224a, 224b seguem da válvula de segurança 220 para a bolsa de RBC 204 e a bolsa de congelamento 206, respectivamente. As linhas de suprimento 224a, 224b e a linha de entrada 212 podem ser todas vedadas termicamente e separadas do conjunto de bolsas 210. Todas as linhas são equipadas com grampos de linha 222, que podem ser fechados para impedir a passagem de fluido, quando desejado. Se outros componentes vão ser separados, o conjunto de bolsas 210 pode incluir outras bolsas com um ajuste correspondente na válvula de segurança 220, para acomodar as bolsas adicionais.

Inicialmente, o sangue de interesse é coletado em uma bolsa de coleta 200 ou um recipiente similar. O espigão 208 é inserido na bolsa de coleta 200, e o sangue é drenado da bolsa de coleta 200 para a bolsa de processamento 202, pela linha de entrada 212 (Figuras 16, 17). A linha de entrada 212 tem, de preferência, um filtro de coágulo 230, pelo qual o sangue passa antes de atingir a bolsa de processamento 202. Após o sangue ser transferido, a linha de entrada 212 é vedada termicamente, e a bolsa de coleta

200 e o filtro de coágulo 230 são removidos (Figura 18).

A linha de entrada 212 também tem, de preferência, um orifício de amostragem 232, uma almofada de amostragem 234 e um orifício de acesso 236 (Figura 19). Após a bolsa de coleta 200 e o filtro de coágulo 230 serem movidos da linha de entrada 212, a almofada de amostragem 234 é
5 apertada e liberada para ser preenchida com sangue. A linha de entrada 212 é então vedada termicamente e a almofada de amostragem 234 é removida, juntamente com o orifício de amostragem 232 (Figura 20). O sangue na almofada de amostragem 234 pode então ser acessível pelo orifício de
10 amostragem 232, para um ensaio separado.

Distintamente da técnica anterior, na qual um agente de sedimentação é necessário, um agente de sedimentação, tal como hidróxi etil amido (HES), pode ser adicionado opcionalmente à bolsa de processamento 202, pelo orifício de acesso 236 na linha de entrada 212, utilizando um meio
15 de seringa 236a ou um meio de distribuição similar, e a bolsa de processamento 202 é manipulada para misturar intensamente o agente com o sangue (Figura 21). O conjunto de bolsas 210 é então colocado no retentor de bolsa 50 e utilizado com uma centrífuga, conforme detalhado acima, para separar as células dentro da mesma (Figura 22). As células sangüíneas
20 vermelhas separadas são transferidas para a bolsa de RBC 204, e a fração de WBC é transferida para a bolsa de congelamento 206, durante essa operação. O conjunto de bolsas 210 é então removido do retentor de bolsa 50 (Figura 23). A linha de suprimento 224a é então vedada termicamente e a bolsa de RBC 204 é removida (Figura 24). O conteúdo da bolsa de RBC é acessível
25 por um orifício de amostragem 238.

Com referência à Figura 25, a linha de suprimento 224b é preferivelmente equipada com uma primeira junção 260, conectando uma linha de entrada auxiliar 240, terminando em um orifício auxiliar 242. Uma
30 segunda junção 262 está presente na própria linha de entrada auxiliar 240, para conectar uma linha de ramificação 244, que termina em uma pêra 246. A

linha de ramificação 244 também contém um rabicho de amostragem 248 e um orifício de amostragem 250. Após a remoção da bolsa de RBC 204, a pêra 246, na linha de ramificação 244, é apertada, para dirigir qualquer plasma residual remanescente na linha de suprimento 224b para a bolsa de congelamento 206. O grampo 222, na linha de ramificação 244, é então fechado. O conteúdo da bolsa de congelamento 206 é então misturado, preferivelmente pela retenção da bolsa de congelamento 206 a um ângulo de 45° e um aperto lento do pequeno compartimento da bolsa de congelamento 206, por um total de dez vezes por segundo.

O grampo 222, na linha de ramificação 244, é então aberto, e a pêra 246 é apertada e liberada, para encher o rabicho de amostragem 248 com o conteúdo da bolsa de congelamento 206 (Figura 26). A linha de ramificação 244 é vedada termicamente e removida do conjunto de bolsas 210 (Figura 27). O conteúdo do rabicho de amostragem 248 é acessível pelo orifício de amostragem 250, para um ensaio separado.

A bolsa de congelamento 206 é colocada no seu lado e intercalada entre dois pacotes de gelo 252 (Figura 28). DMSO é introduzido na bolsa de congelamento 206 pelo orifício auxiliar 242, que tem um filtro estéril 242a (isto é, igual ou inferior a 0,2 micron), na linha de entrada auxiliar 240. Um misturador orbital 254 é utilizado com a bolsa de congelamento 206 intercalada, para misturar intensamente o conteúdo da bolsa de congelamento 206. A bolsa de congelamento 206 intercalada é então colocada no retentor estacionário 256 (Figura 29). Uma seringa 258 é inserida na entrada auxiliar 242 e utilizada para retirar qualquer DMSO residual e ar retido na linha de suprimento 224b e na linha de entrada auxiliar 240. O depósito de coágulo / DMSO da bolsa de congelamento 206 é retirado pela seringa 258, até atingir a segunda junção 262 da linha de suprimento 224b. A bolsa de congelamento 206 é então removida do conjunto de bolsas 210 por vedação térmica da linha de suprimento 224b (Figura 30).

Uma parte da linha de suprimento 224b, após a primeira junção

260, é mantida presa na bolsa de congelamento 206. Essa parte da linha de suprimento 224b é vedada termicamente, para formar três amostras separadas 275a, 275b, 275c (ainda conectadas à bolsa de congelamento 206), e a área, separando o pequeno compartimento 206a da bolsa de congelamento 206, é
5 vedada termicamente, para separar a mesma do restante da bolsa de congelamento 206 (Figura 31). O produto final é então congelado para a armazenagem.

A válvula de segurança 220 é aberta, para permitir que o plasma na bolsa de processamento 202 entre em contato com o depósito de coágulo na linha de suprimento 224b, próximo à primeira e segunda junções 260, 262
10 (Figura 32). Uma amostra do depósito de coágulo diluído com plasma é retirada para a seringa 258, para amostragem bacteriana, e a seringa 258 é removida do orifício auxiliar 242. A linha de suprimento 224, contendo a linha auxiliar 240 e a primeira e segunda junções 260, 262, é então
15 desconectada da bolsa de processamento 202 e é descartada (Figura 33). As amostras do plasma na bolsa de processamento 202 podem ser removidas ao utilizar o orifício de acesso 236 (Figura 34).

Além disso, tendo sido então descrita a invenção, deve ficar evidente que várias modificações e adaptações estruturais podem ser levadas
20 em consideração, sem que se desvie do âmbito e do significado permitido da presente invenção, conforme mostrado acima e tal como descrito abaixo pelas reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo para seqüestrar os componentes de sangue integral, caracterizado pelo fato de compreender, em combinação:

um conjunto de bolsas, em que o dito conjunto de bolsas inclui uma primeira
5 bolsa e várias outras bolsas;

um retentor de conjunto de bolsas, no qual a dita primeira bolsa fica contida dentro de uma parte interna do dito retentor de conjunto de bolsas, e as ditas várias outras bolsas são posicionadas a uma altura, de modo que o líquido que entra em qualquer uma das ditas outras bolsas está mais baixo do que o

10 líquido na dita primeira bolsa; e

uma centrífuga que tem pelo menos dois soquetes receptores diametralmente opostos, com pelo menos um dos ditos soquetes dimensionado para receber o dito retentor de conjunto de bolsas.

2. Aparelho para ser utilizado com uma centrífuga convencional e um
15 conjunto de bolsas de processamento, caracterizado pelo fato de compreender, em combinação:

uma primeira bolsa que tem uma parte de topo descoberta, sendo que a dita primeira bolsa é dimensionada para receber uma bolsa de processamento de sangue;

20 um meio para suportar a bolsa de processamento de sangue na dita primeira bolsa, em que o dito meio de suporte é localizado adjacente à dita parte de topo aberta da dita primeira bolsa;

uma parte de fundo móvel abaixo da dita primeira bolsa, sendo que a dita parte de fundo móvel tem uma posição aberta e uma posição fechada;

25 uma parte articulada localizada ao longo de um eixo extenso, em que a dita parte articulada se abre para permitir o acesso à dita primeira bolsa, quando a dita parte de fundo móvel está na dita posição aberta; e

uma segunda bolsa, em que o acesso à dita segunda bolsa é apenas possível quando a dita parte de fundo móvel está na dita posição aberta.

30 3. Aparelho, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a

dita primeira bolsa compreende adicionalmente uma parte de fundo afunilada, para reter a bolsa de processamento de sangue.

4. Aparelho, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente um meio para reter pelo menos uma bolsa auxiliar de um conjunto de bolsas de processamento de sangue.

5. Método para separar componentes de sangue integral, em um meio estéril fechado, caracterizado pelo fato de incluir as etapas de:

preparação de um conjunto de bolsas de processamento de sangue, que tem uma bolsa de processamento, pelo menos uma bolsa auxiliar, um local de amostragem adjacente à dita bolsa de processamento, e um local de amostragem que se comunica com cada uma das ditas bolsas auxiliares;

introdução de sangue integral na dita bolsa de processamento;

amostragem do sangue integral para análise posterior;

centrifugação do sangue integral, quando os componentes são separados na dita bolsa de processamento;

direcionamento de substancialmente todos os componentes para pelo menos uma dita bolsa auxiliar do dito conjunto de bolsas de processamento de sangue; e

remoção de uma amostra de cada componente para análise posterior.

6. Conjunto de bolsas, caracterizado pelo fato de compreender, em combinação:

uma primeira bolsa que tem uma entrada e uma saída;

várias bolsas auxiliares, sendo que cada uma das ditas bolsas auxiliares tem pelo menos um orifício, para admitir ou expelir os conteúdos das ditas bolsas

auxiliares;

um meio de conduto que segue da dita primeira bolsa para cada uma das ditas bolsas auxiliares;

um meio de válvula no dito meio de conduto, em que o dito meio de válvula é ajustável para permitir acesso seletivo entre a dita primeira bolsa e as ditas

várias bolsas auxiliares.

7. Conjunto de bolsas, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o dito meio de válvula permite o acesso seletivo das ditas várias bolsas auxiliares entre si.

5 8. Aparelho para ser utilizado com uma centrífuga, para separar um líquido em componentes como uma função de densidade, caracterizado pelo fato de compreender, em combinação:

um invólucro que tem um meio de suporte de conjunto de bolsas, em que o dito invólucro tem um contorno externo complementar a um furo interno da centrífuga;

10 um conjunto de bolsas definindo um sistema estéril fechado, em que a dita bolsa inclui uma bolsa de processamento, com uma entrada para recebimento de líquido e uma saída sob controle de uma válvula, e a dita válvula segue seletivamente para vários outros bolsas no dito conjunto de bolsas; e um meio de controle de válvula no dito invólucro, para dirigir o líquido para
15 as ditas várias bolsas.

9. Aparelho, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o dito meio de controle de válvula inclui um meio de balança, acoplado operacionalmente a uma das ditas várias bolsas, para pesar líquido na medida em que aumenta o peso de uma dita bolsa, sendo que os ditos meios de
20 balança e de controle de válvula operam em conjunto para encher, com precisão, uma dita bolsa.

10. Aparelho, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o dito meio de controle de válvula inclui um sensor, colocado estrategicamente em relação ao ditos conjunto de bolsas e invólucro, para
25 demarcar uma transição em uma característica de líquido, seguido por um comando para a dita válvula, para mudar a orientação da dita válvula.

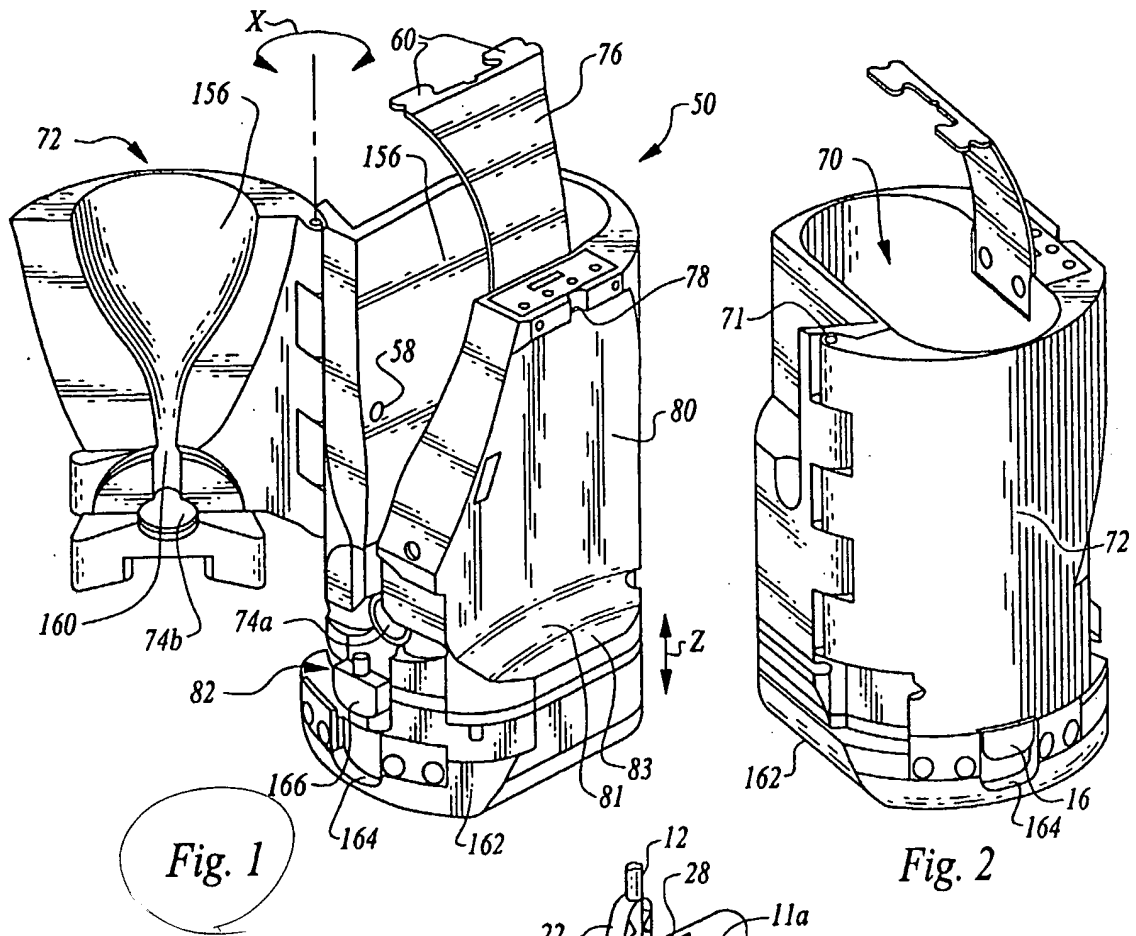


Fig. 1

Fig. 2

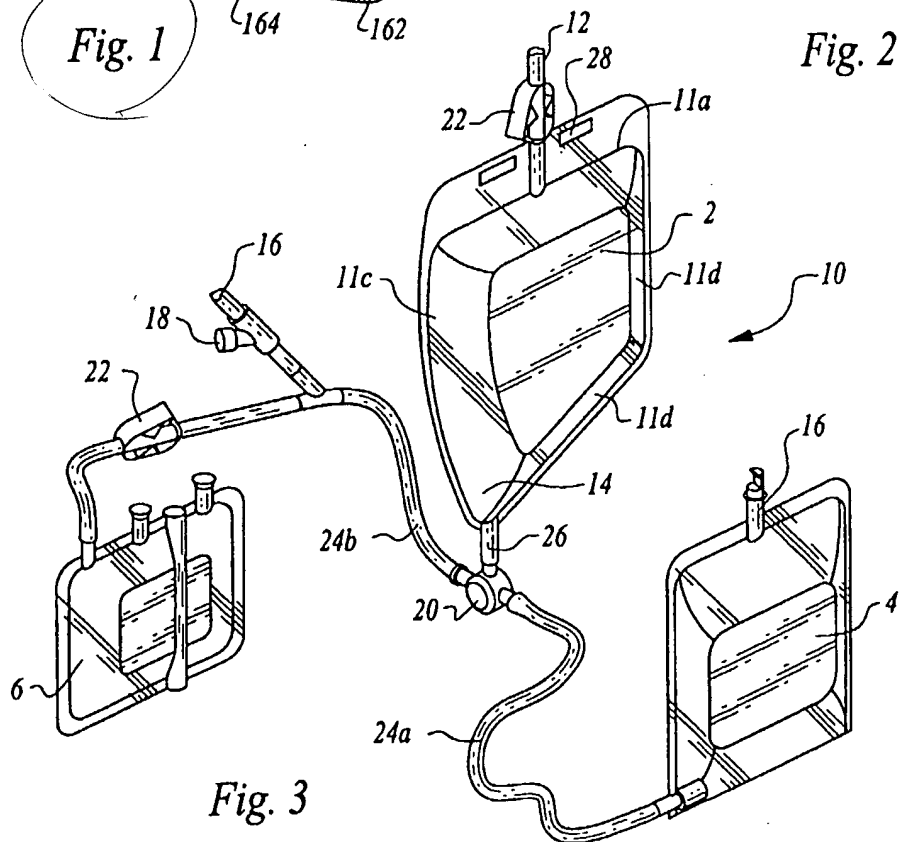


Fig. 3

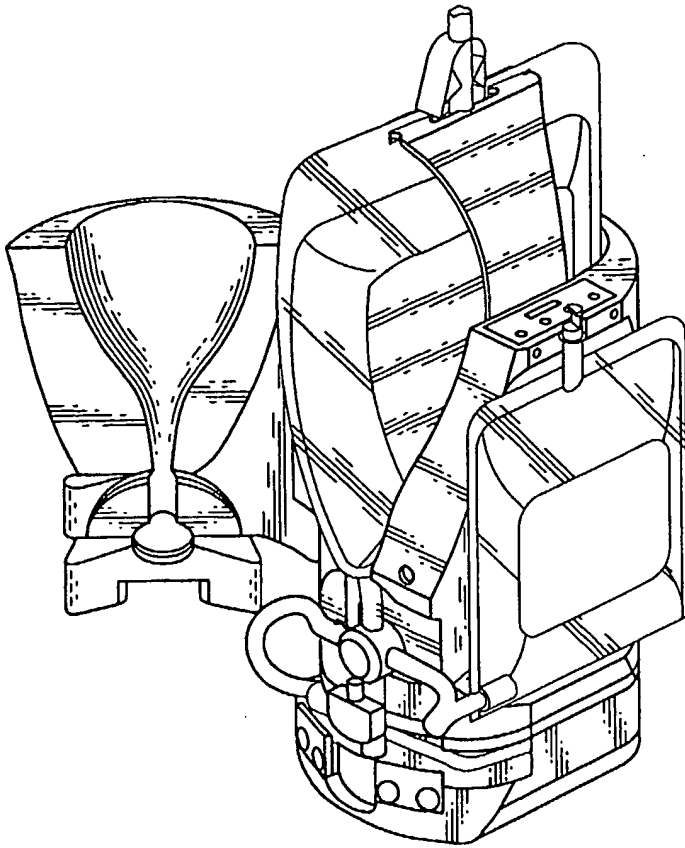


Fig. 4

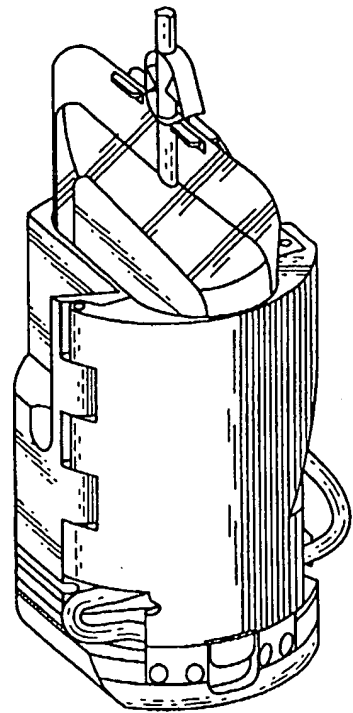


Fig. 5

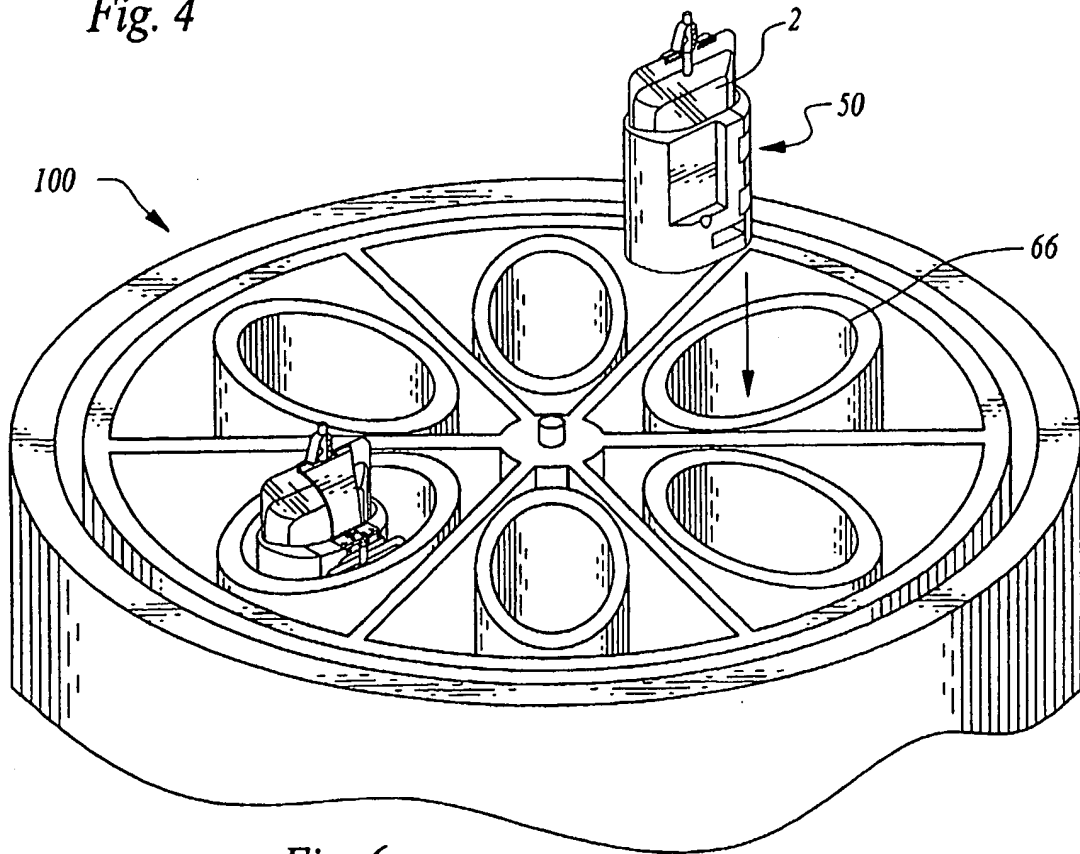


Fig. 6

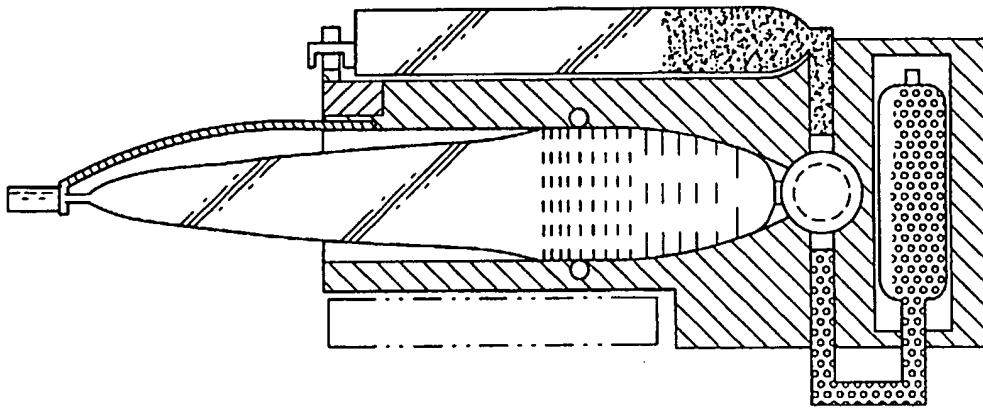


Fig. 9

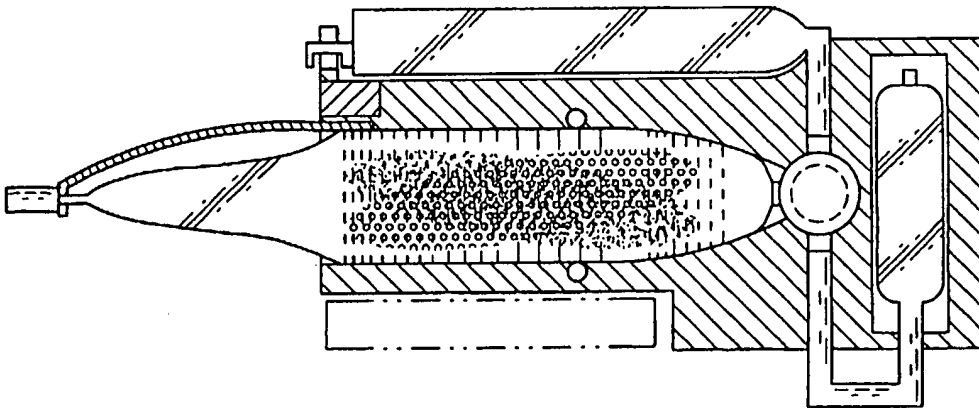


Fig. 7

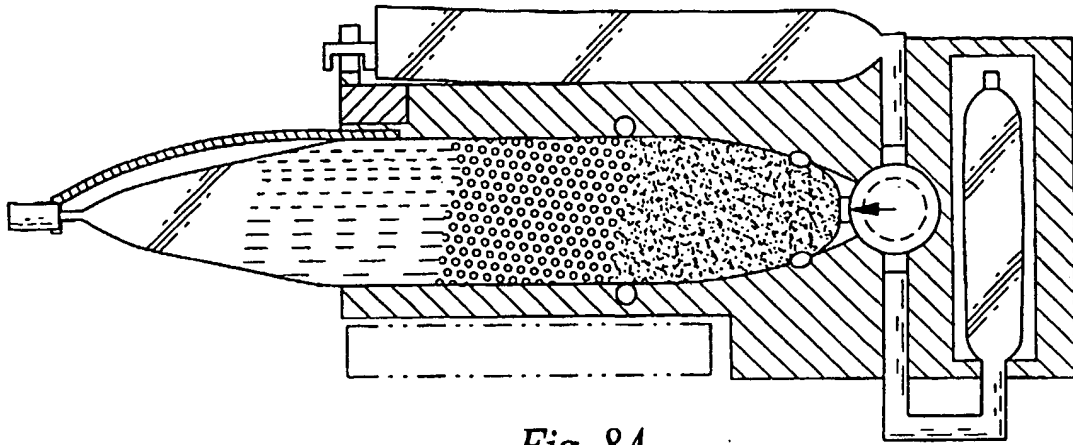


Fig. 8A

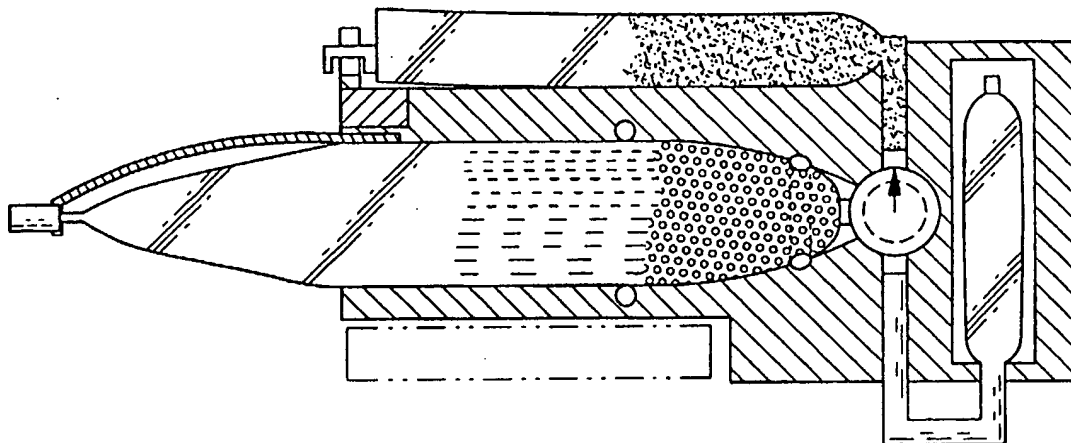


Fig. 8B

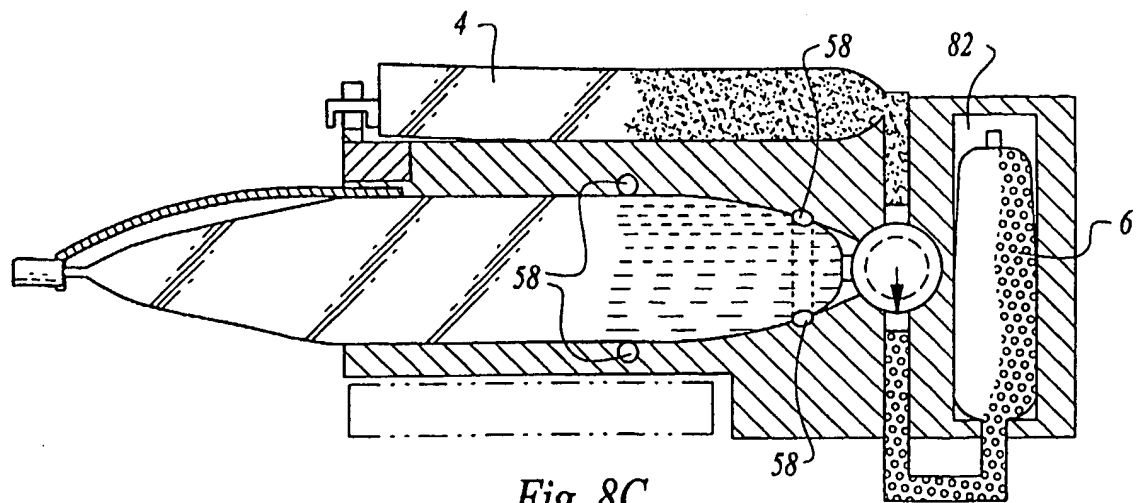
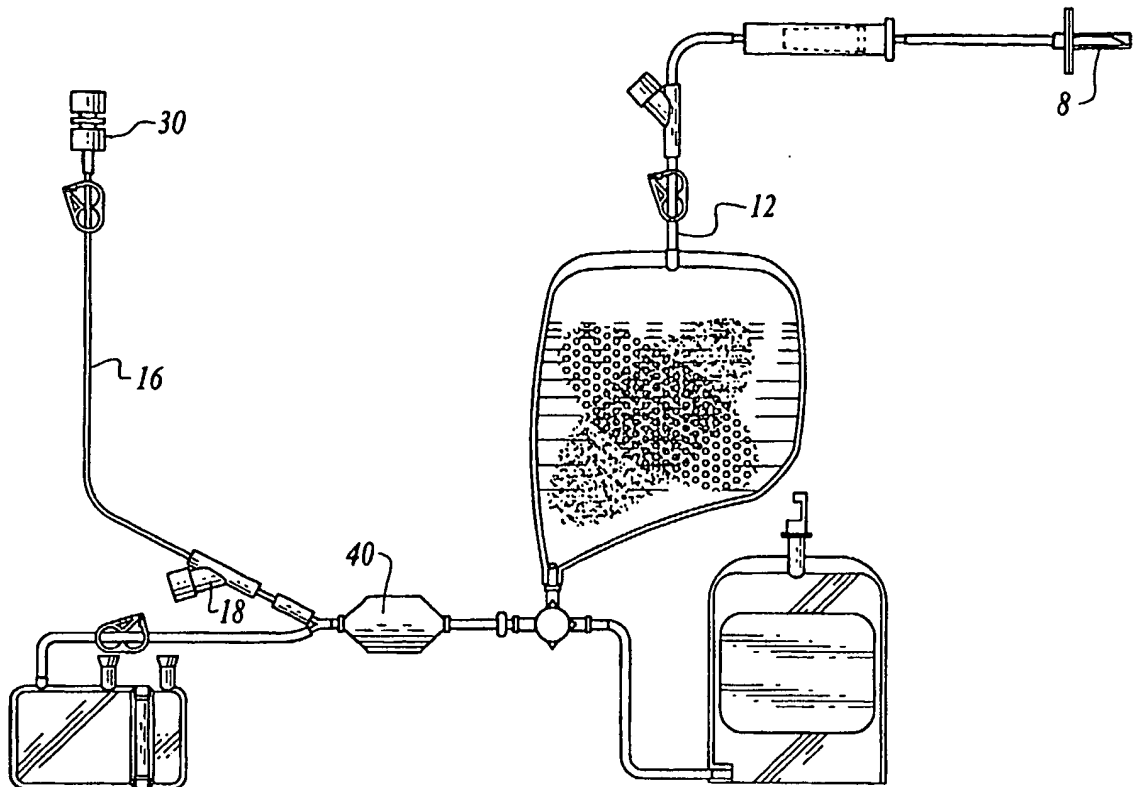
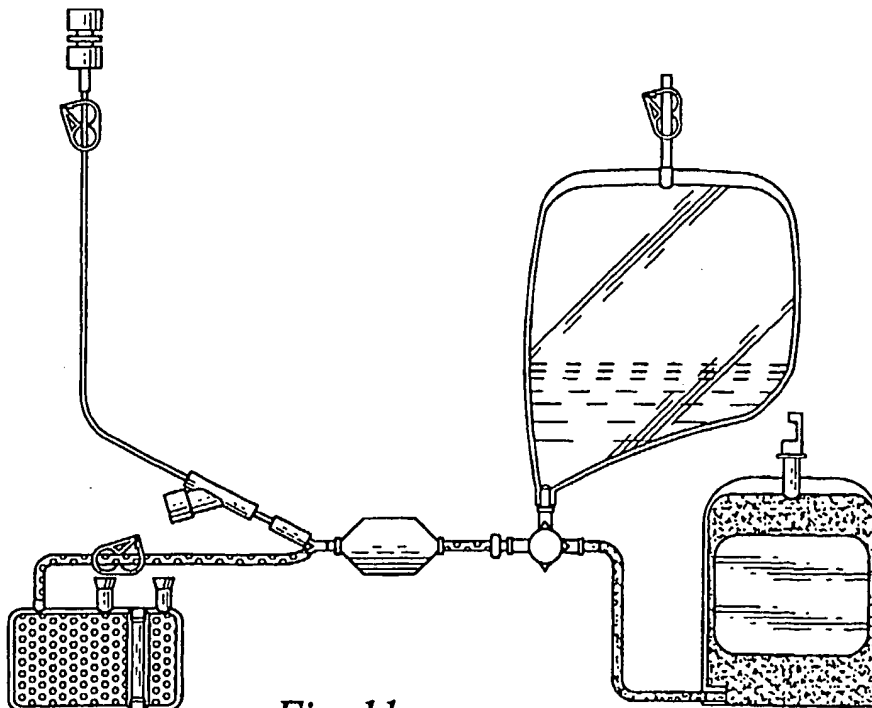
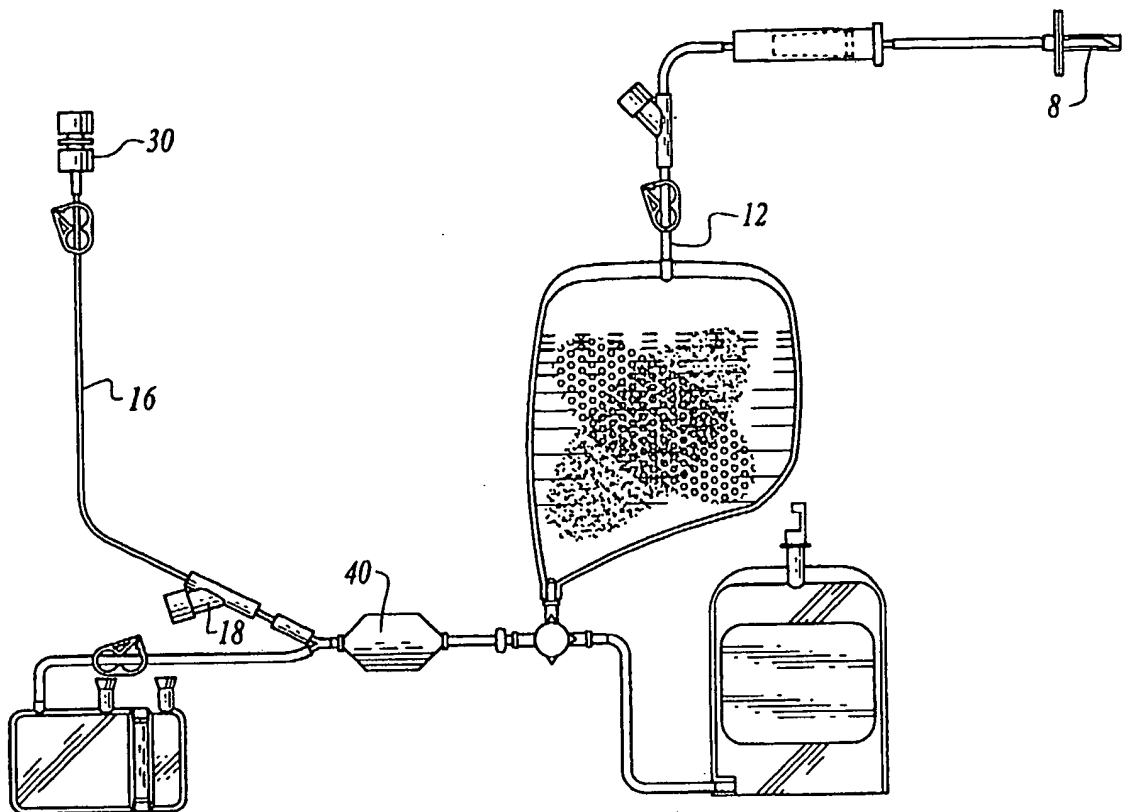
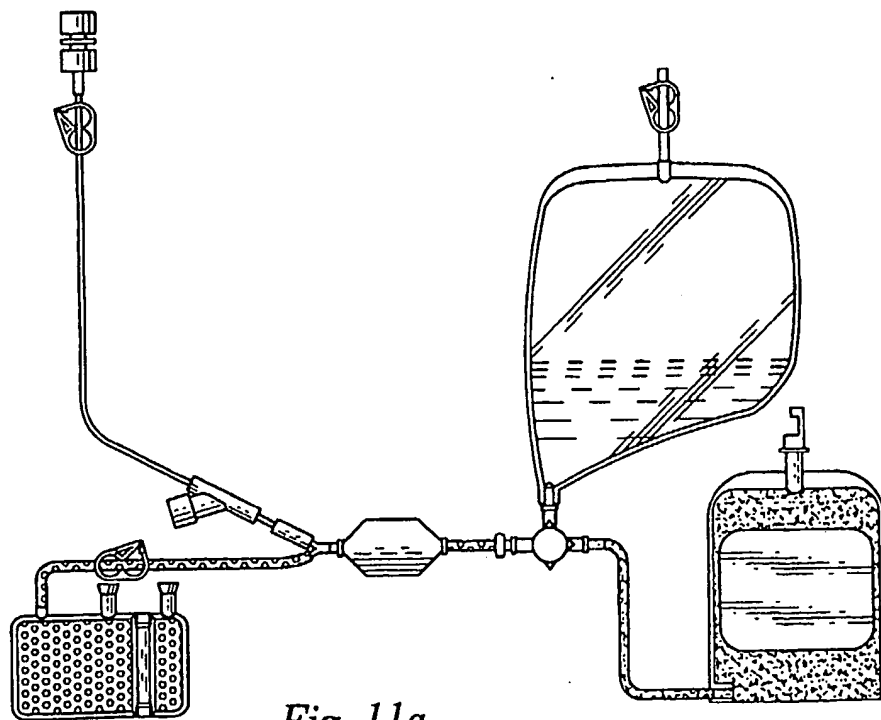


Fig. 8C

*Fig. 10**Fig. 11*

*Fig. 10a**Fig. 11a*

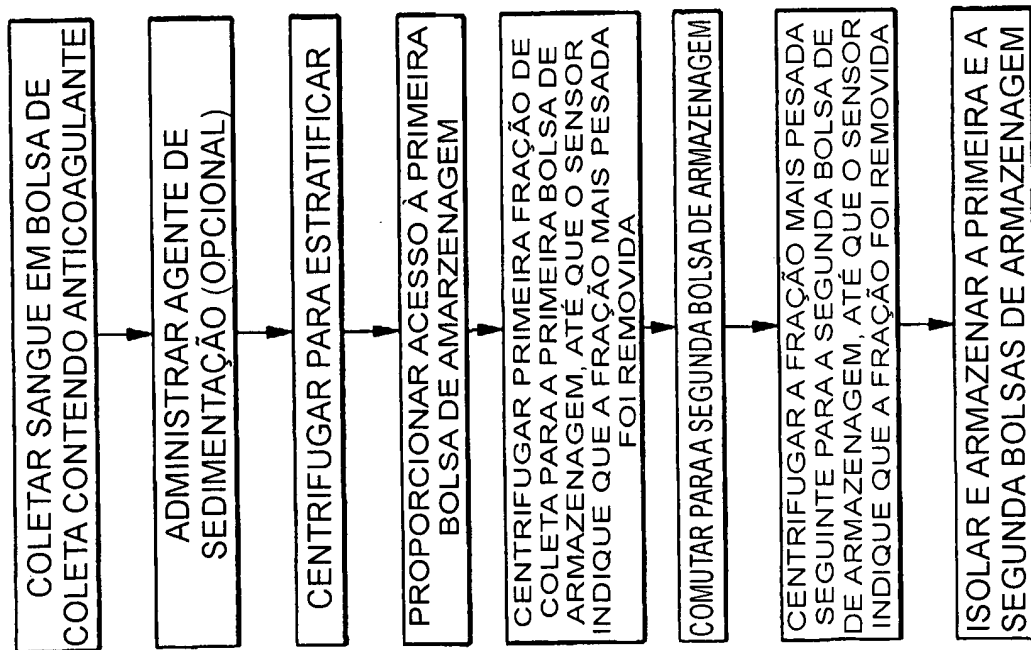


Fig. 12

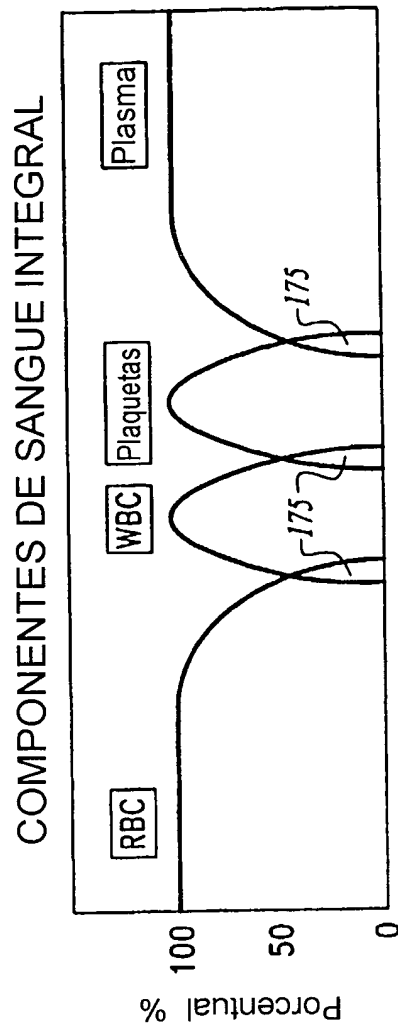
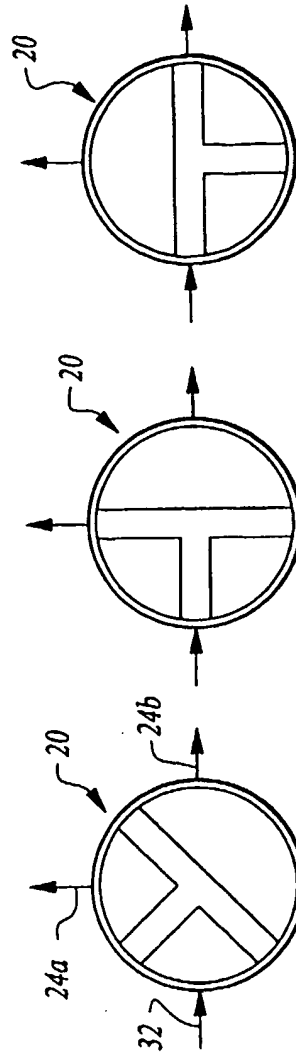


Fig. 13



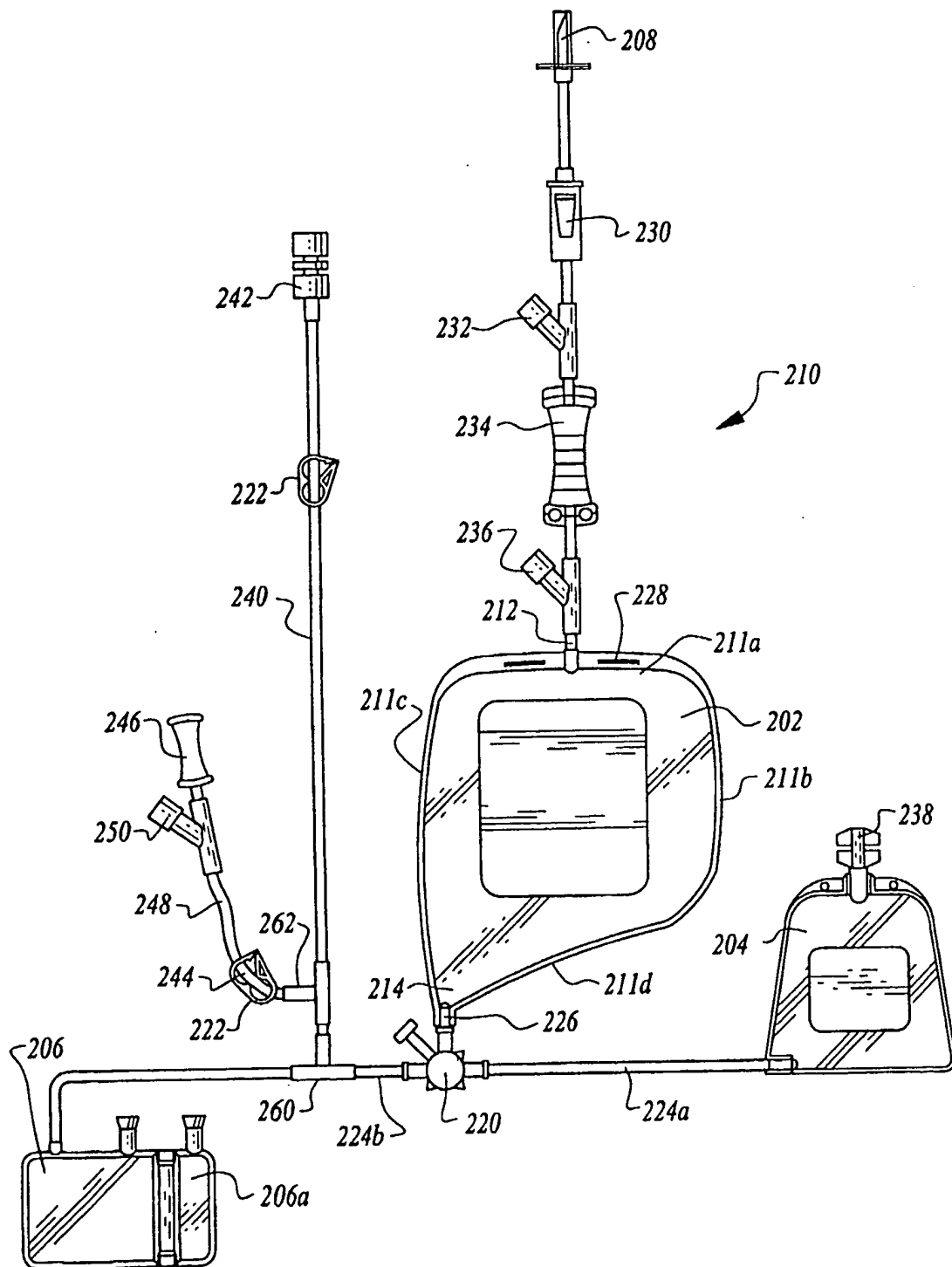
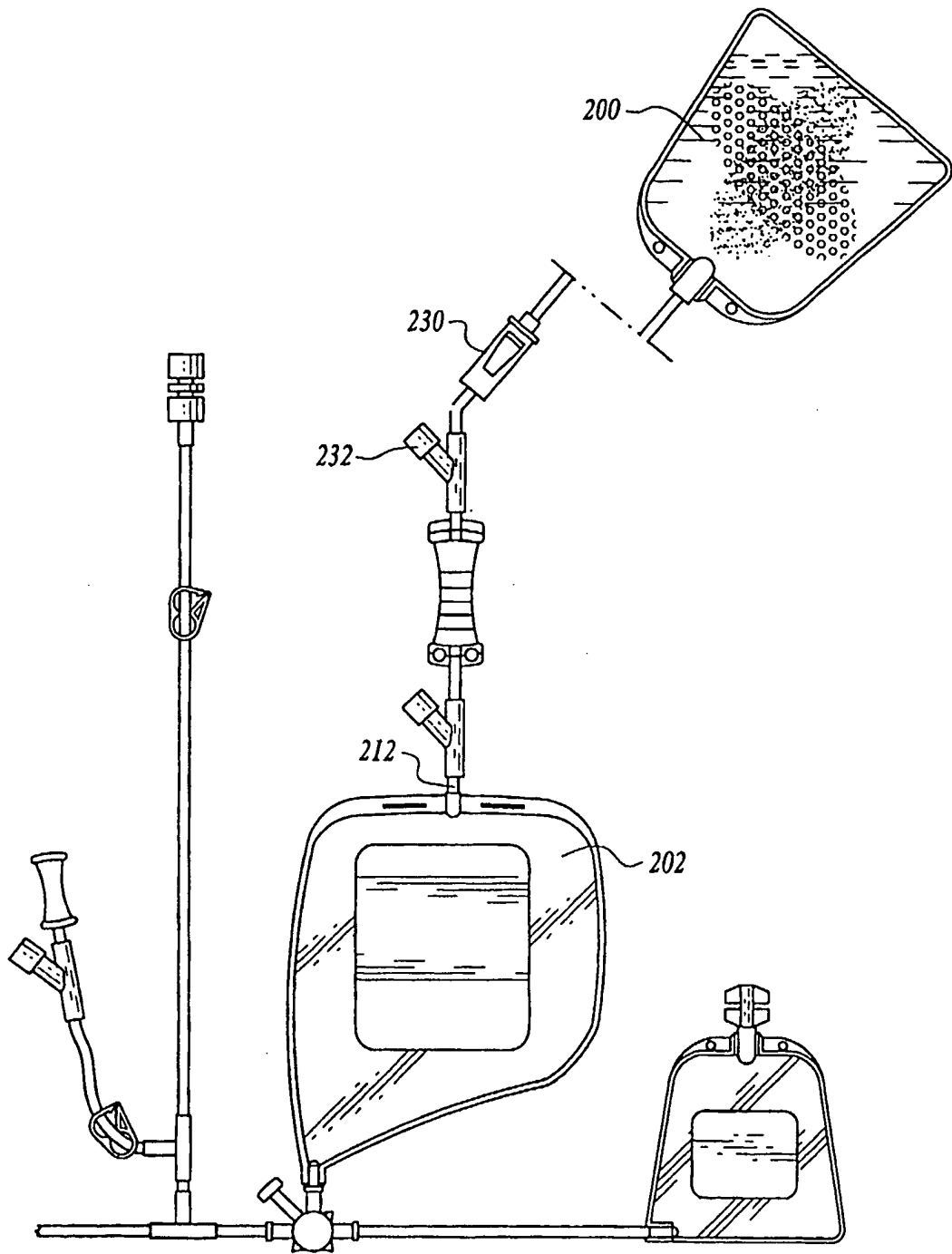
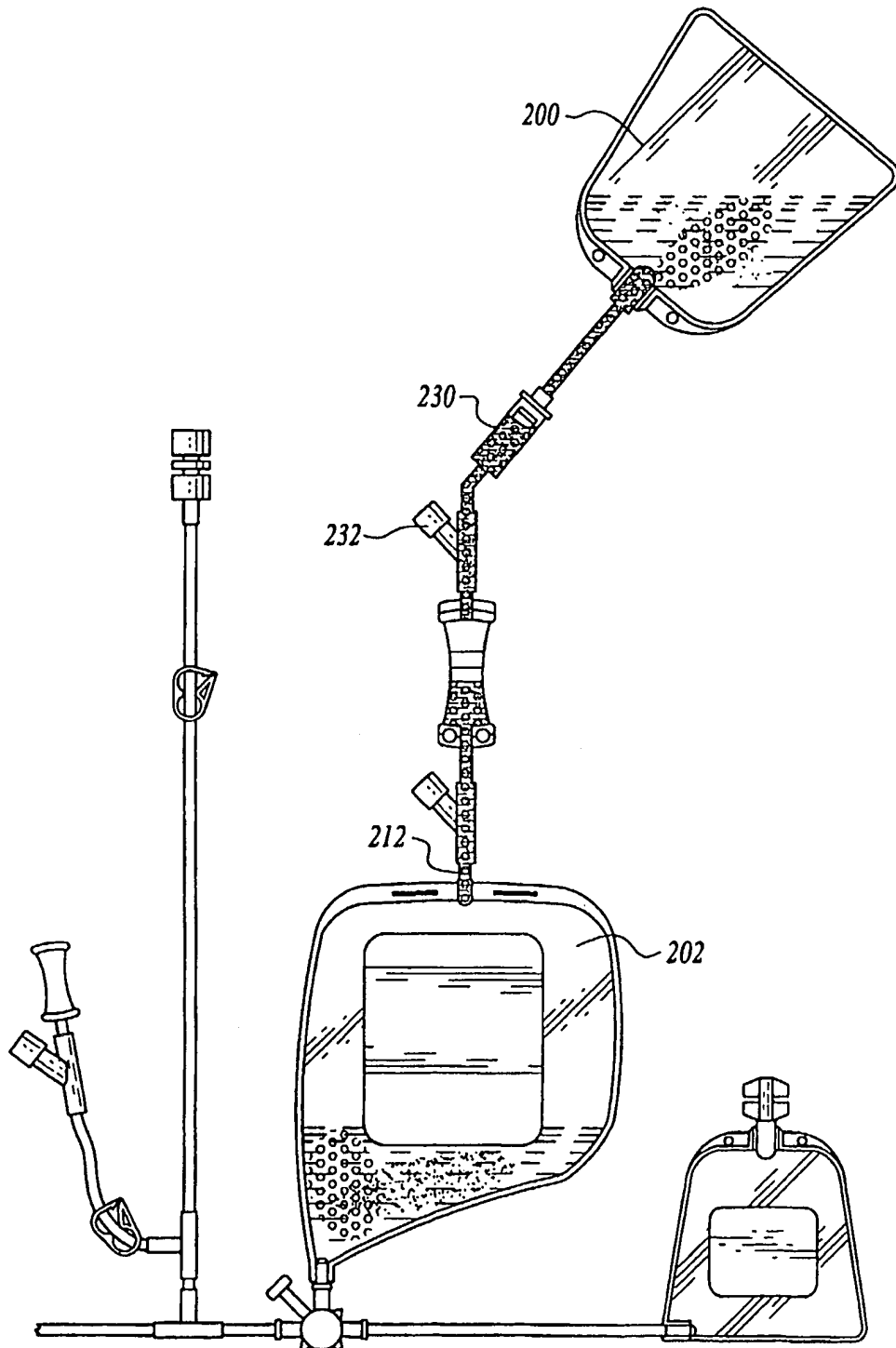
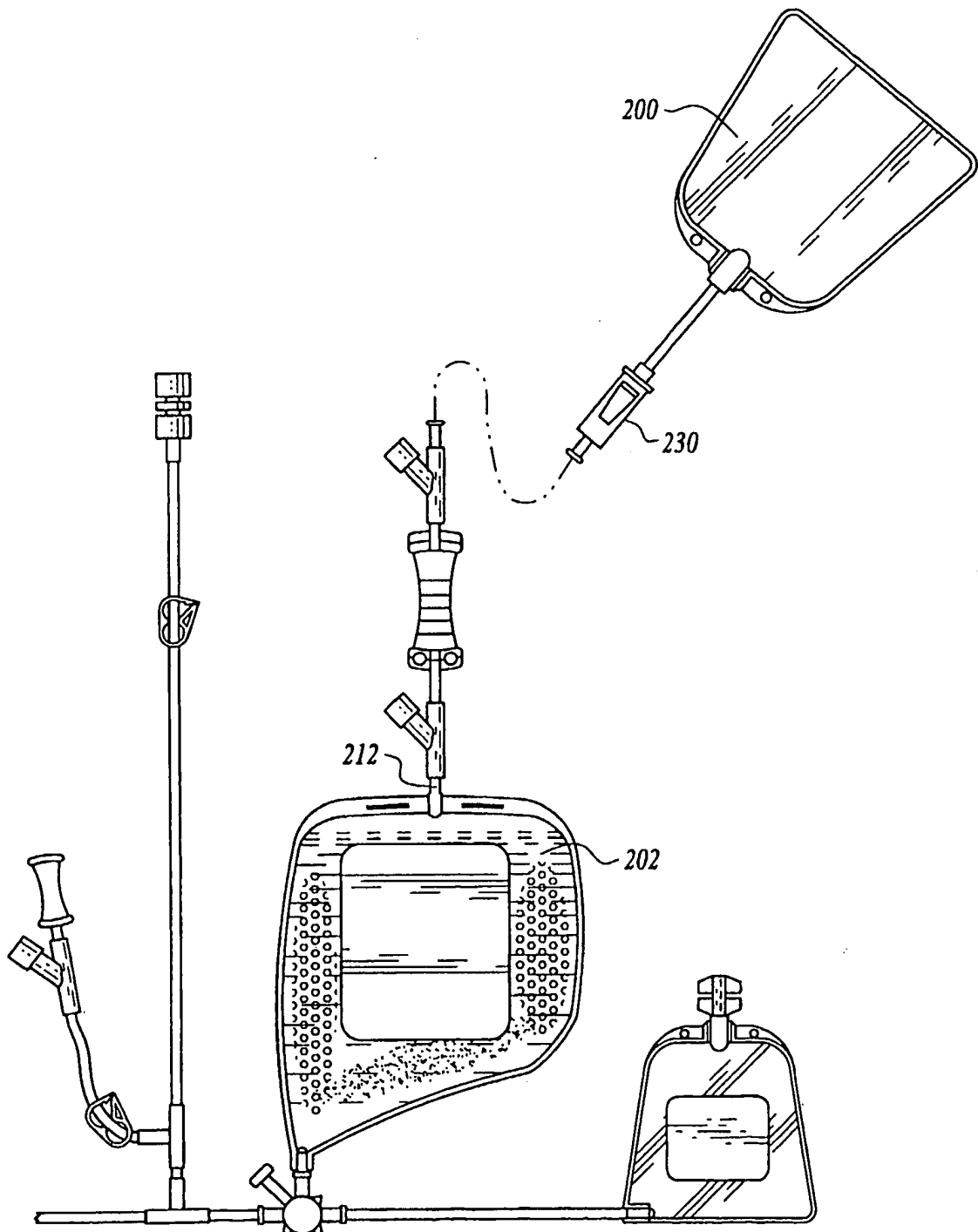
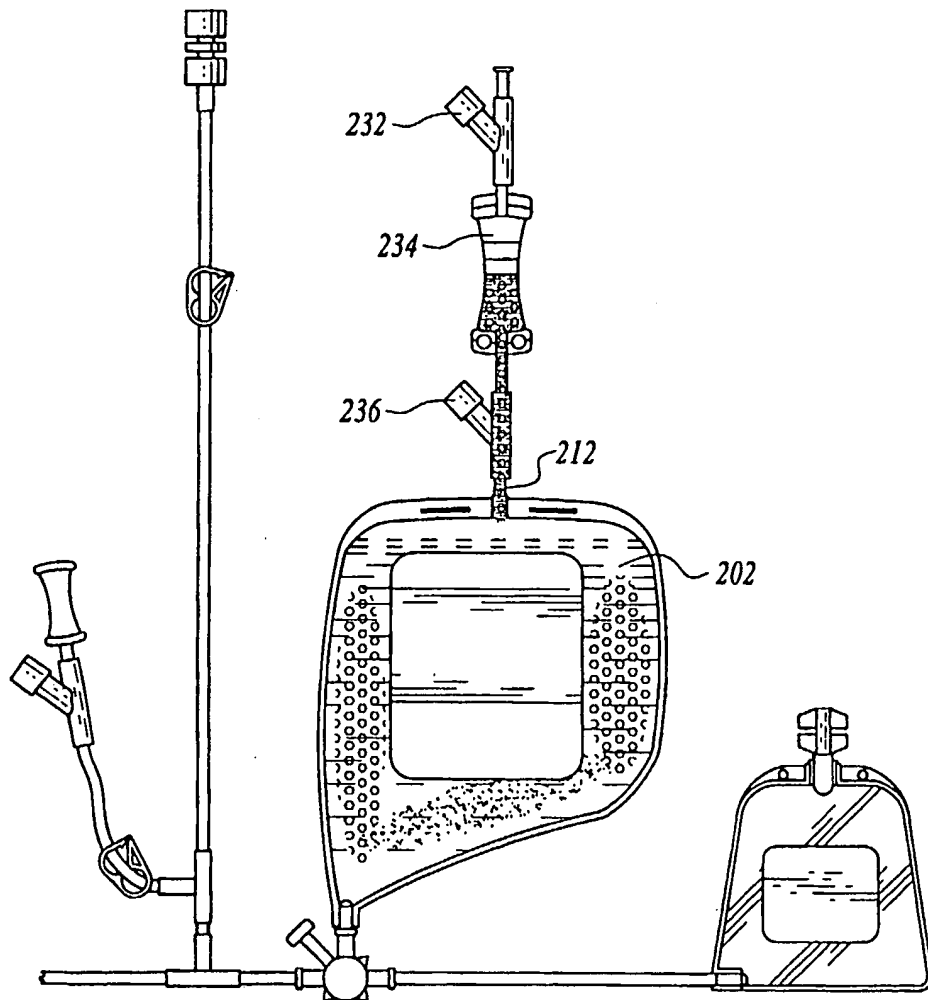


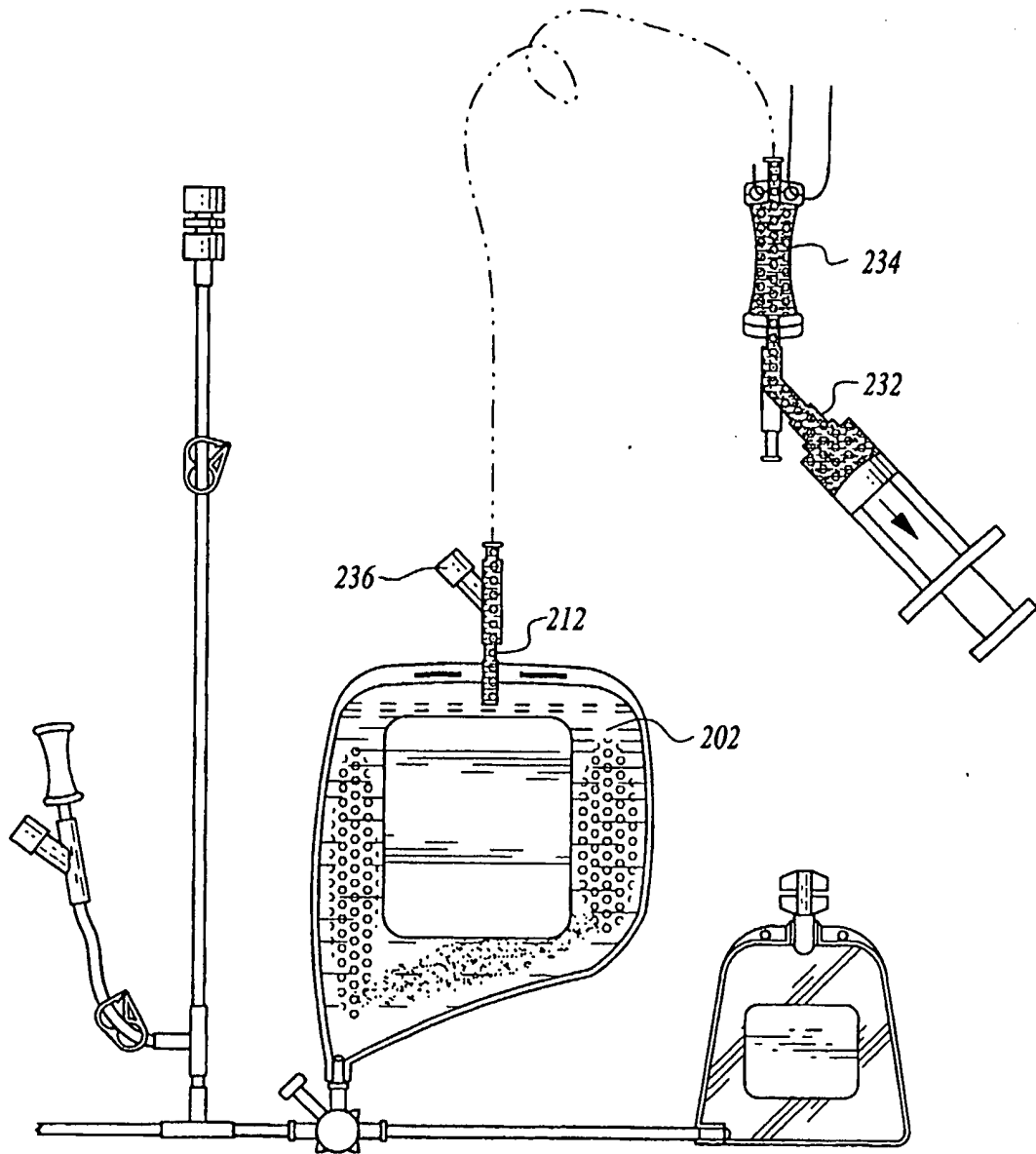
Fig. 15

*Fig. 16*

*Fig. 17*

*Fig. 18*

*Fig. 19*

*Fig. 20*

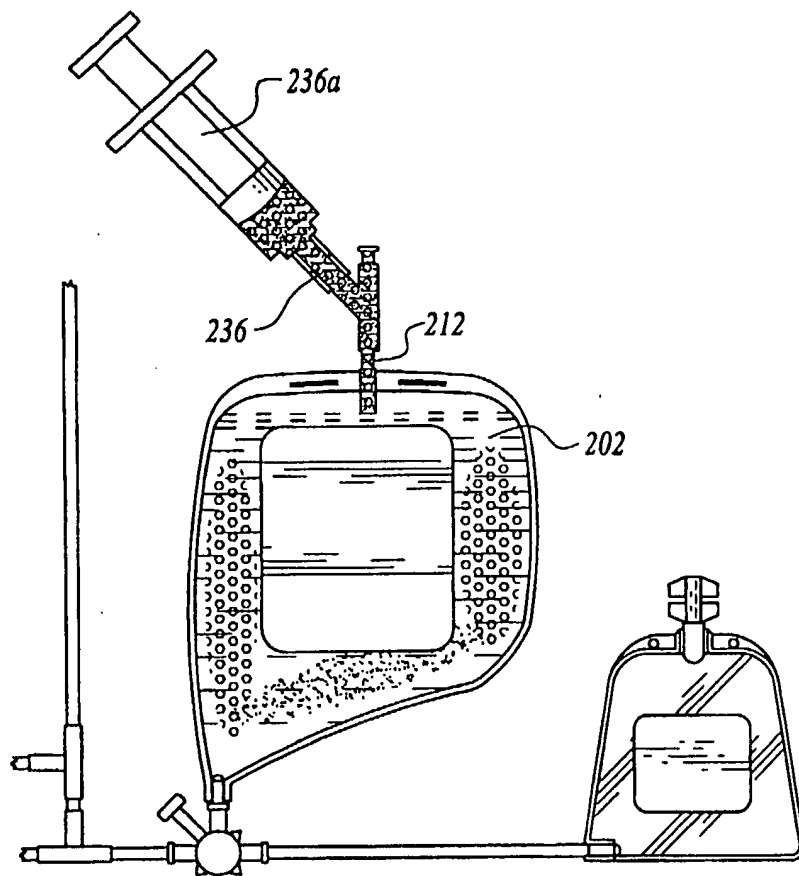
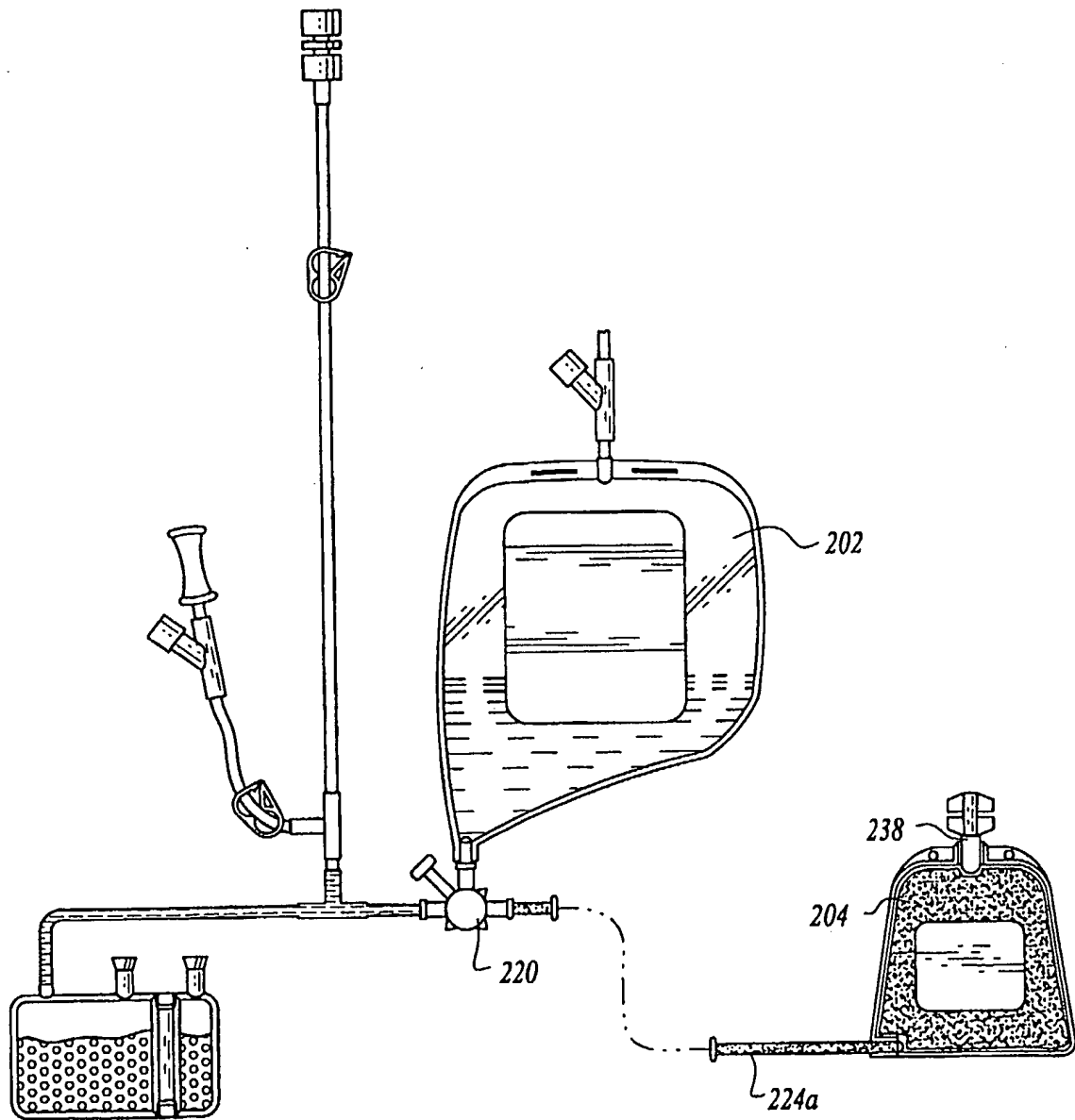
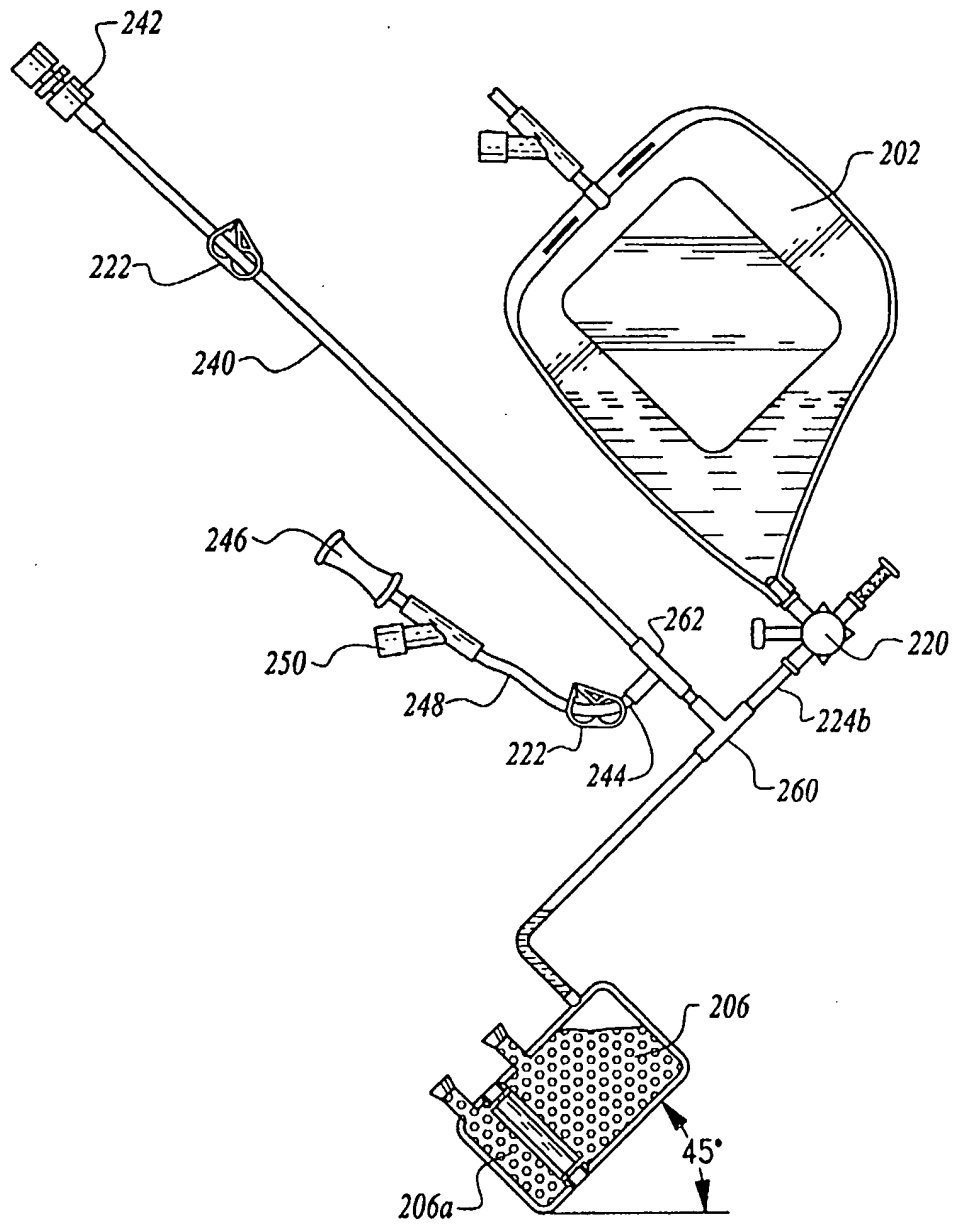
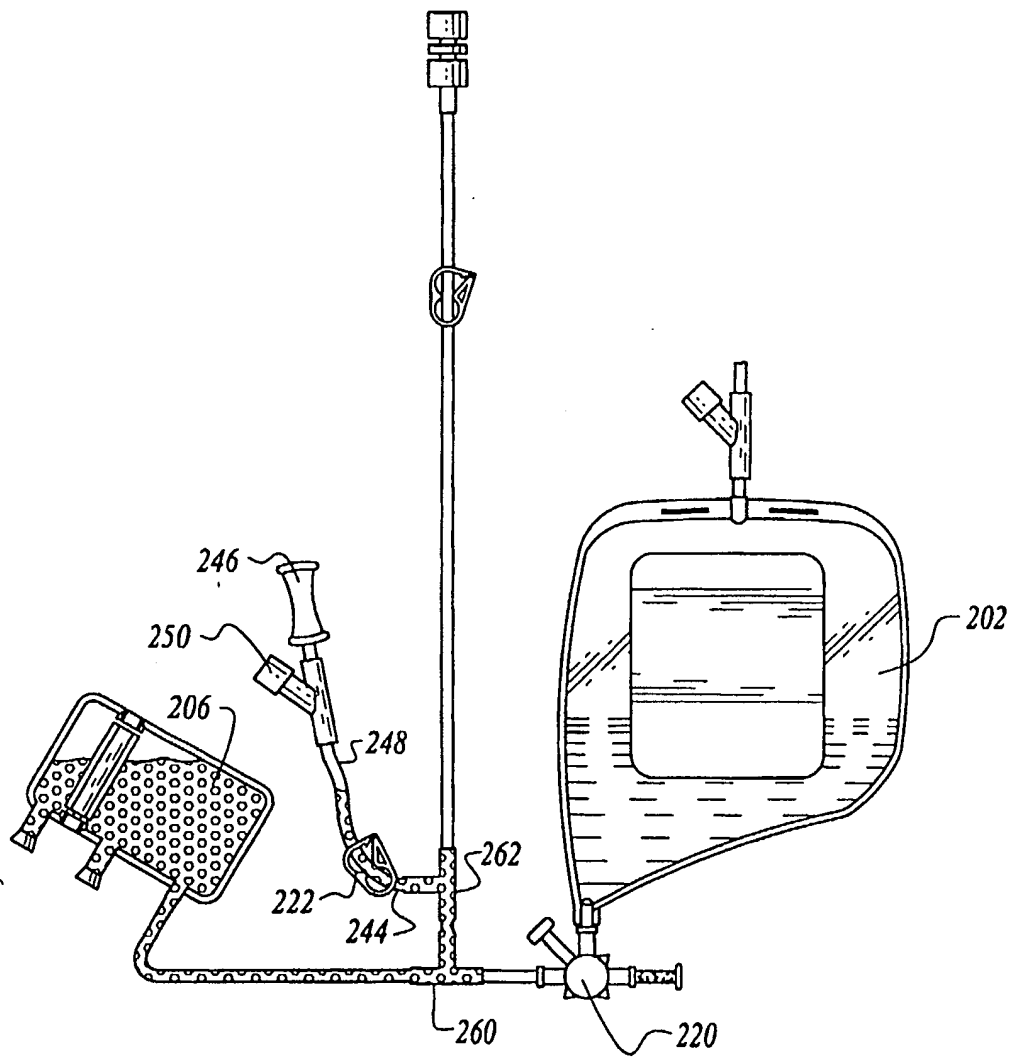
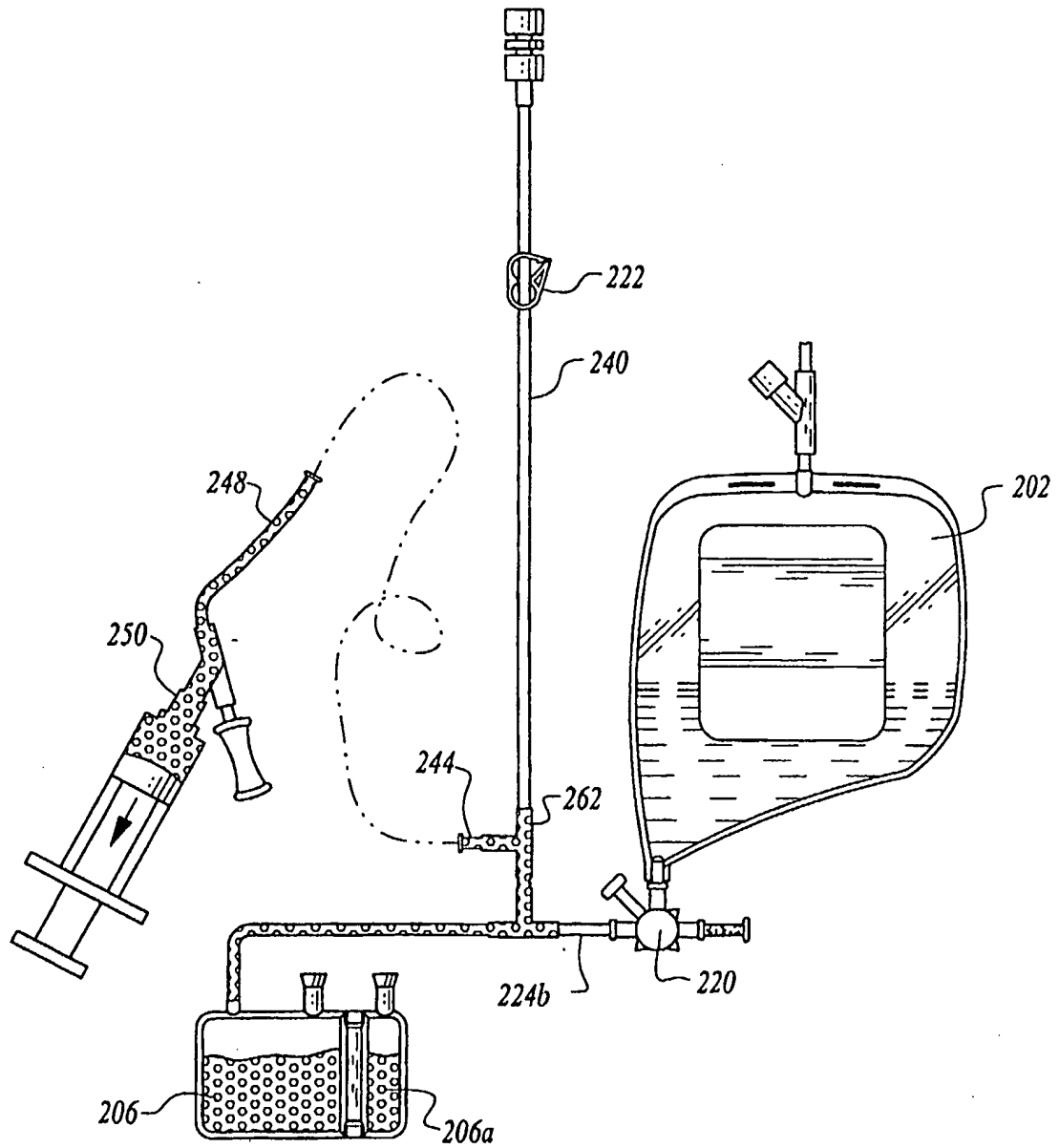


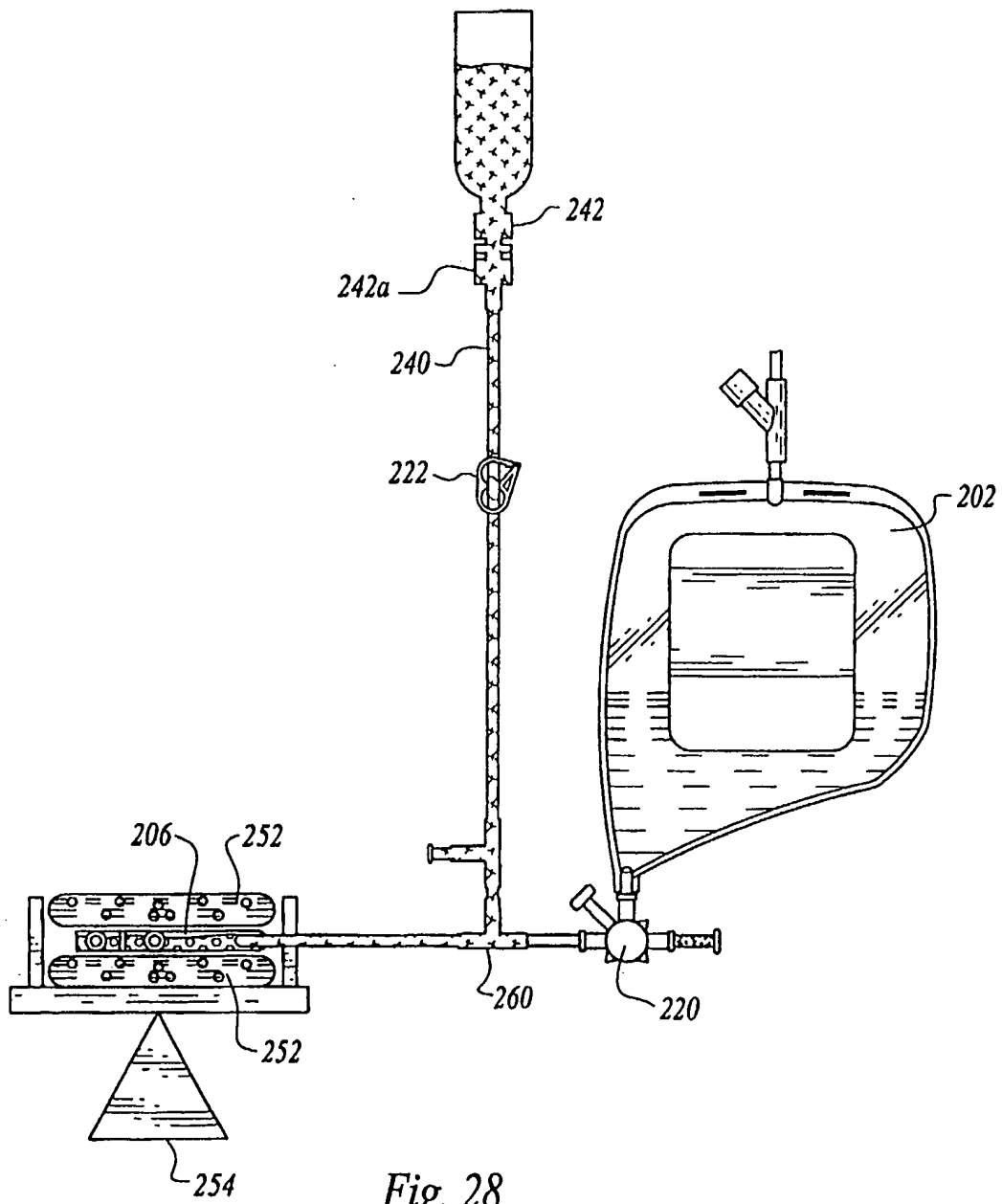
Fig. 21

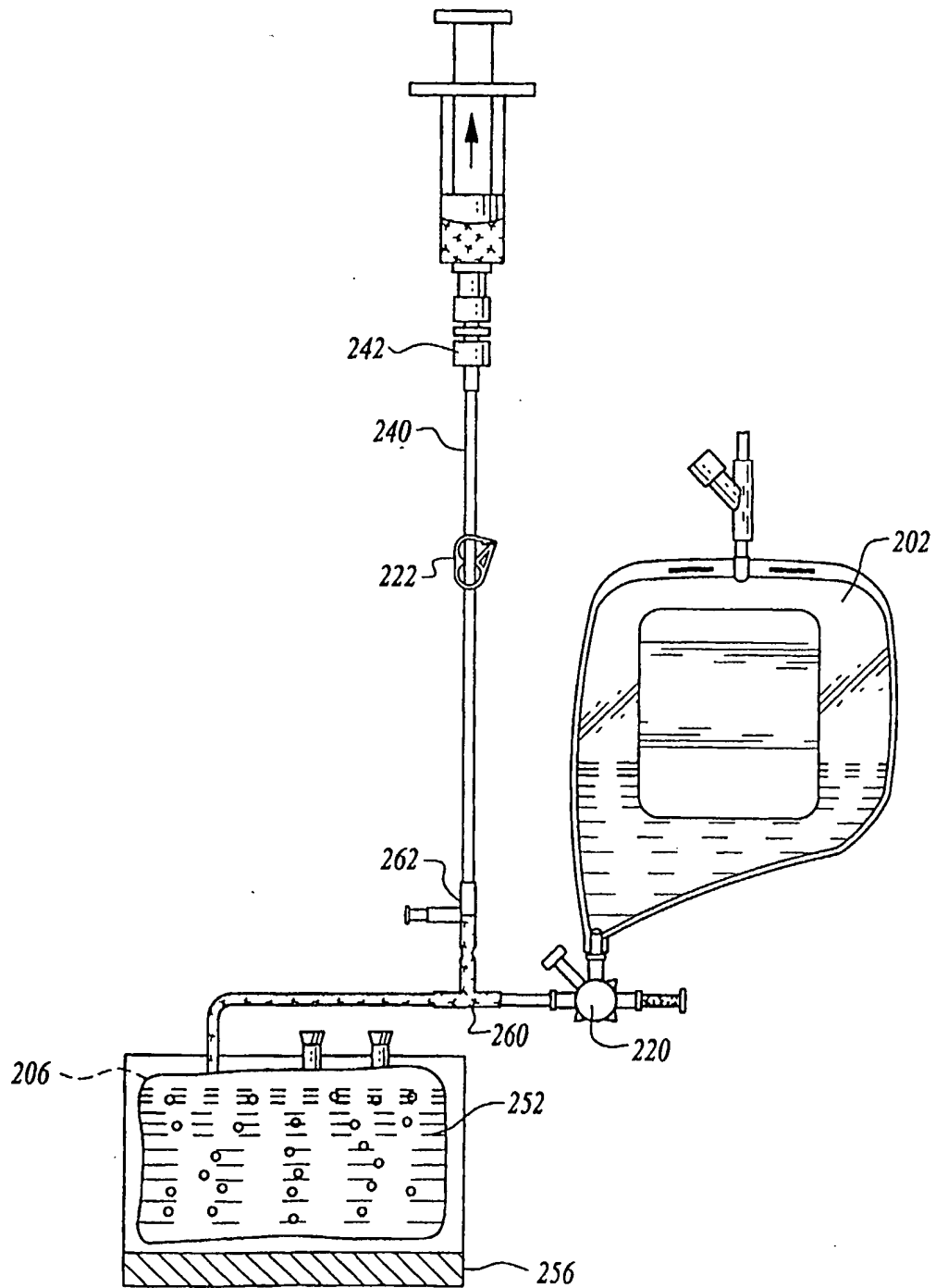
*Fig. 24*

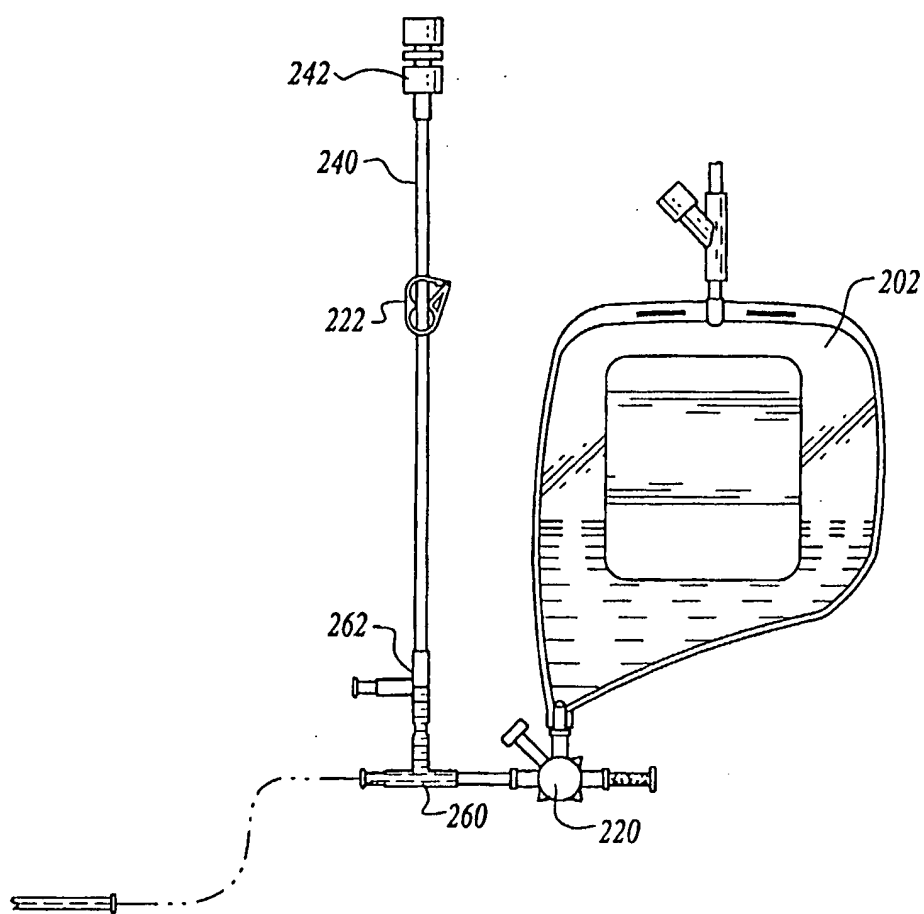
*Fig. 25*

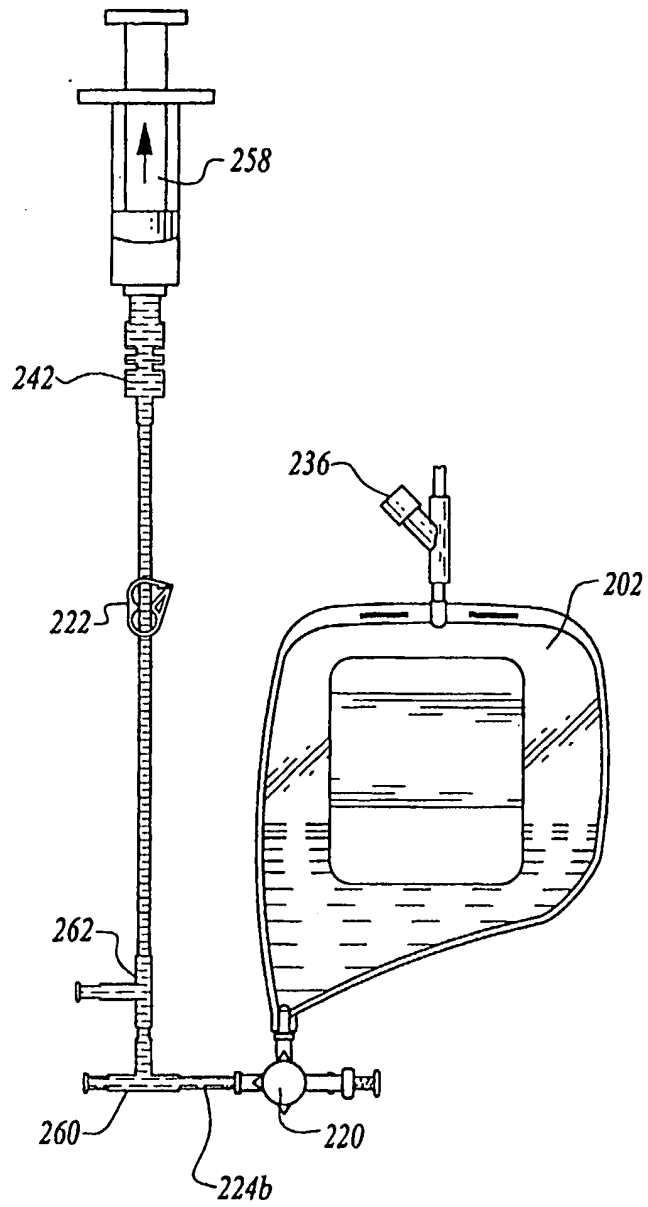
*Fig. 26*

*Fig. 27*

*Fig. 28*

*Fig. 29*

*Fig. 30*

*Fig. 32*

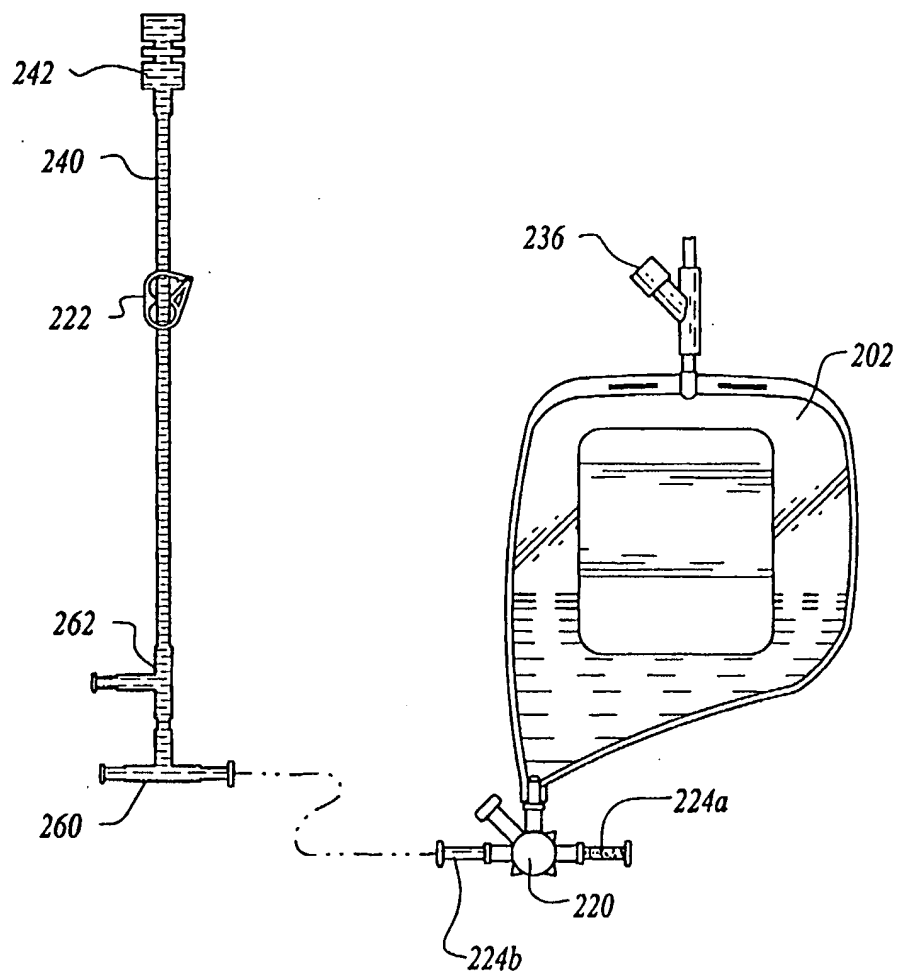


Fig. 33

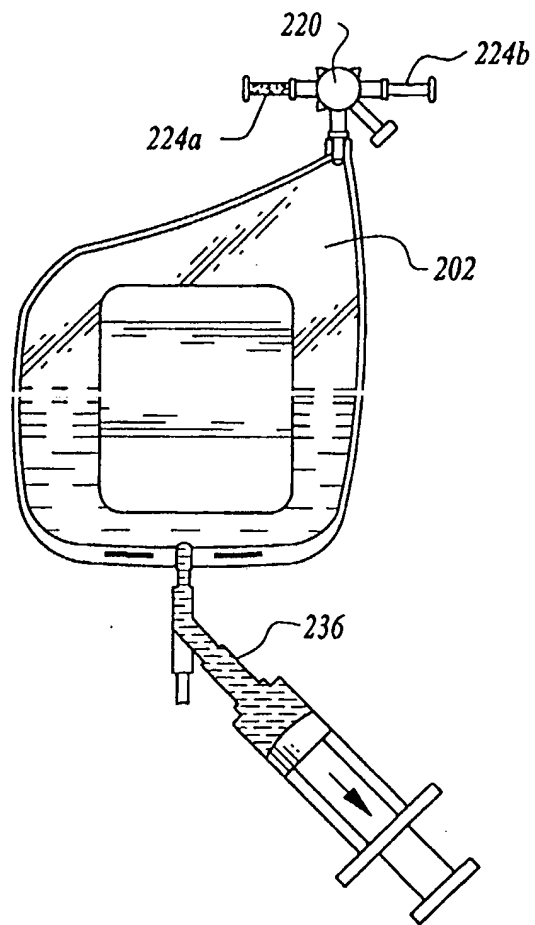


Fig. 34

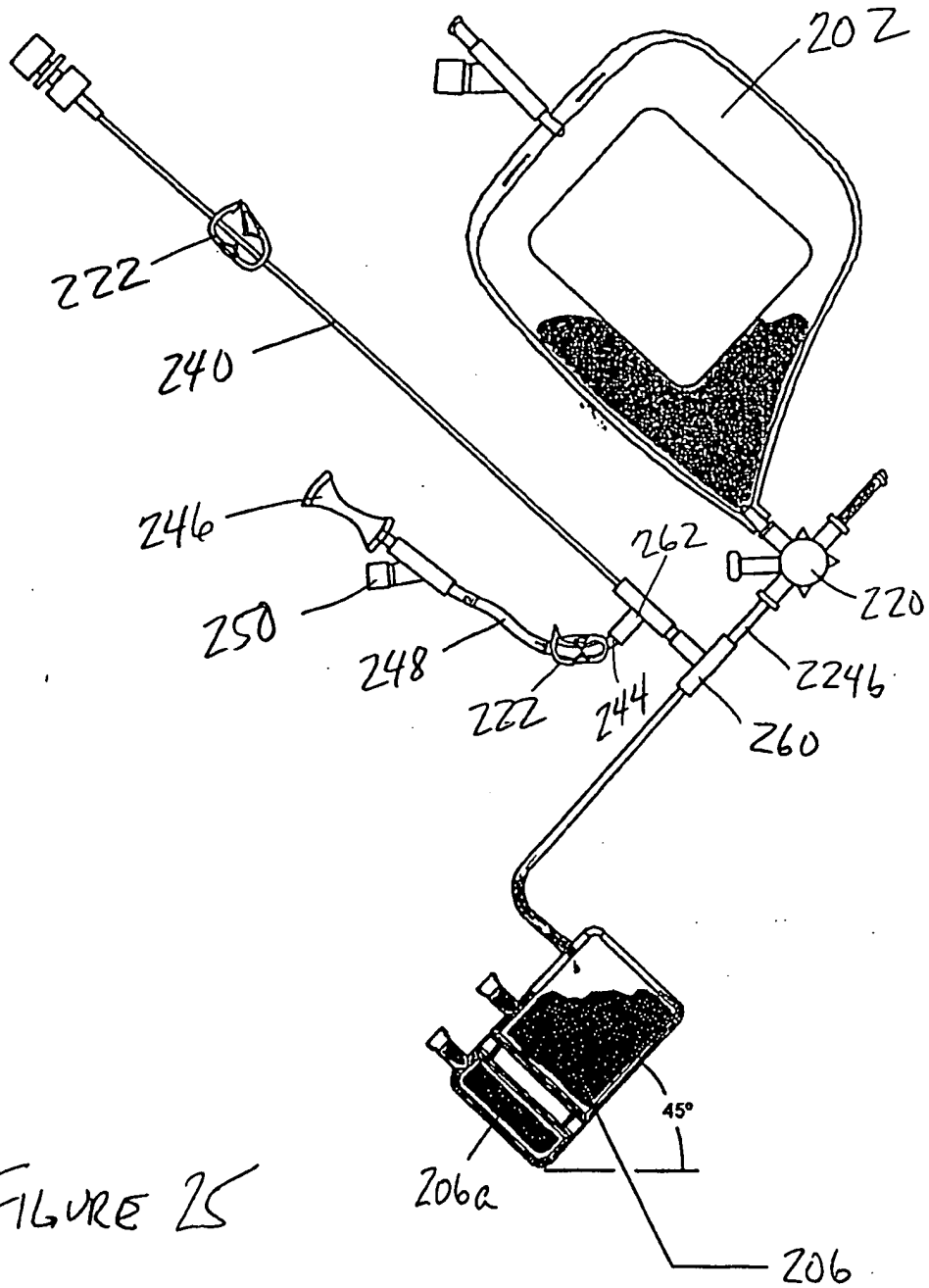


FIGURE 25

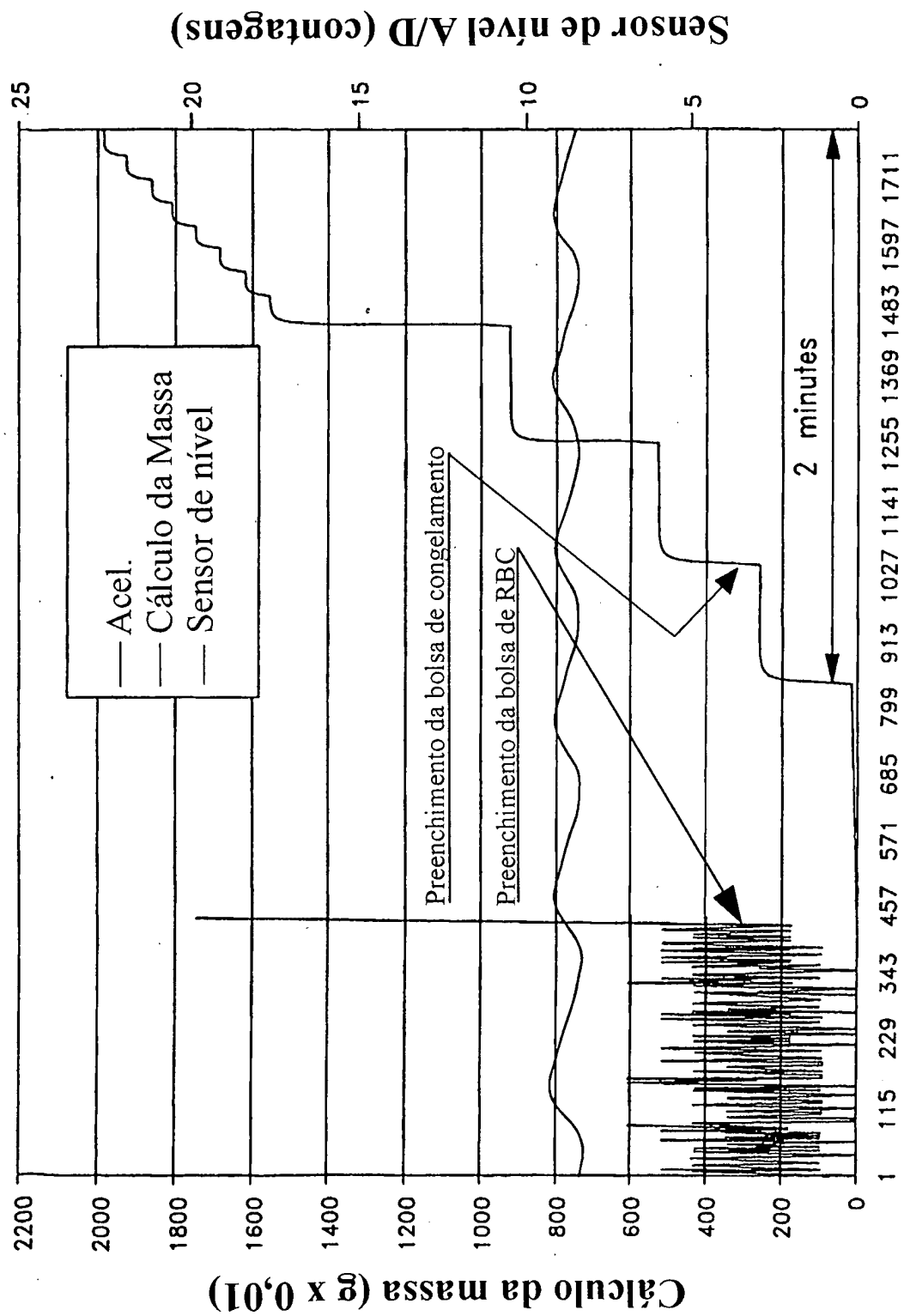
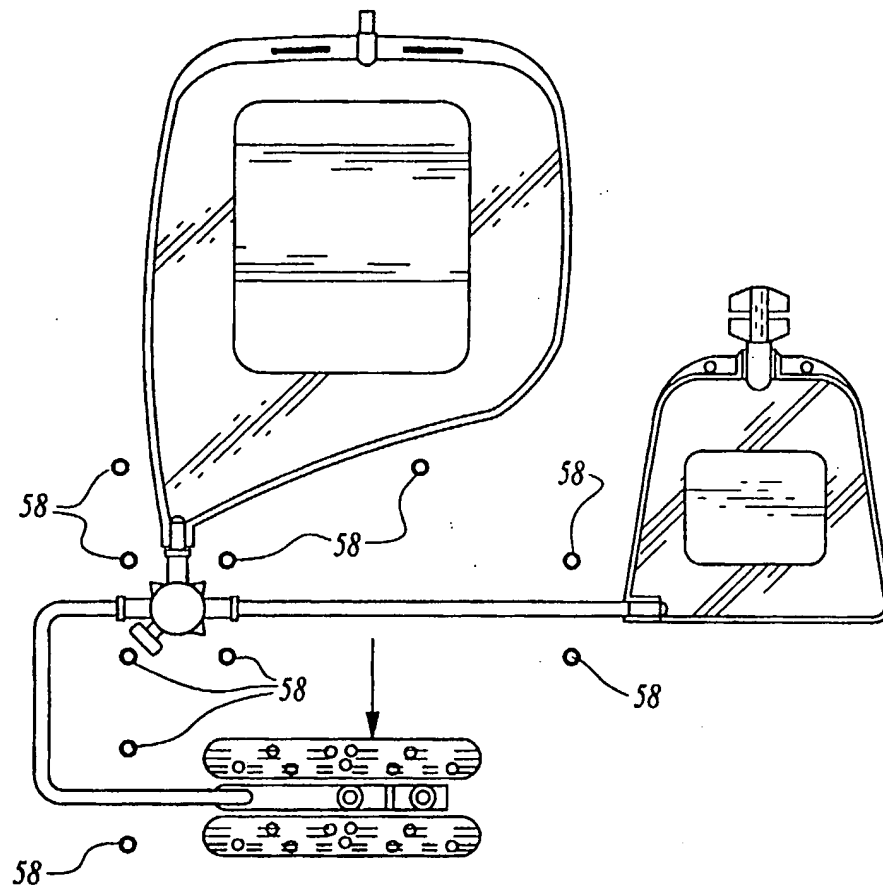
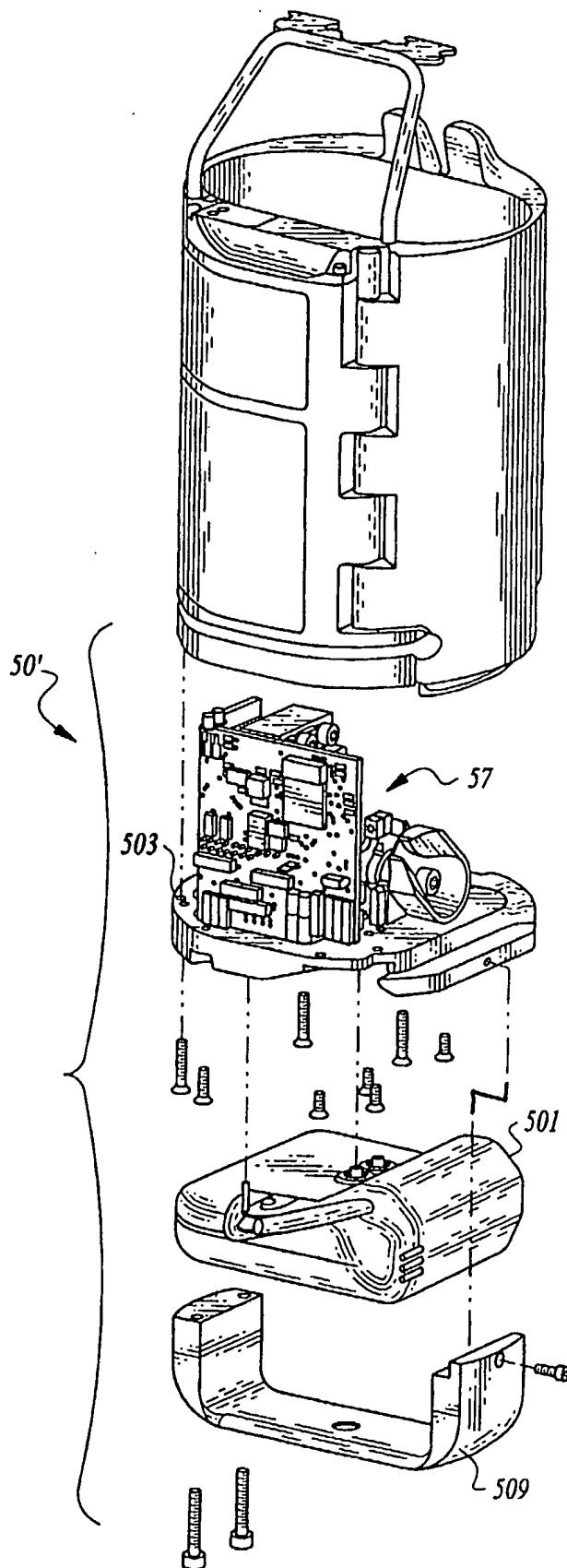
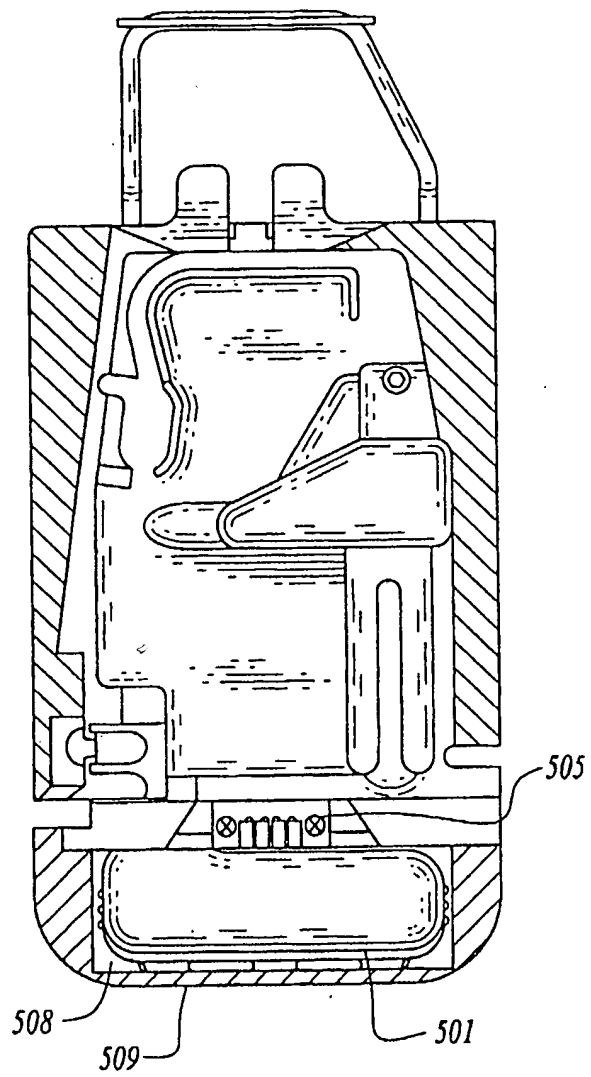


Fig. 36

Tempo (s x 0,1)

*Fig. 37*

*Fig. 38*

*Fig. 39*

RESUMO

INSTRUMENTAÇÃO PARA SEQÜESTRAR LÍQUIDOS COM BASE EM DENSIDADE: MÉTODO E APARELHO, compreendendo um aparelho e um método para coletar sangue integral e depois separá-lo em componentes, para uso ou armazenagem subsequente. Um conjunto de bolsas independente é utilizado para coletar a amostra, a qual pode ser depois colocada em um dispositivo, adaptado para encaixar em uma centrífuga para a separação dos componentes. Cada componente é então extraído sequencialmente de acordo com a densidade, com um sensor presente no dispositivo para controlar a operação de válvulas, que dirigem a coleta de cada componente. O sensor pode ser para a leitura de uma ou mais das seguintes características: radiação infravermelha, óptica, densidade, peso, radioatividade, fluorescência, cor, magnetismo, ultra-som e capacitância, em que a característica é inerente no sangue e no componente de sangue, ou é um aditivo. Cada componente pode ser então separado para o seu próprio recipiente de armazenagem. Os sensores preferidos incluem os sensores ópticos e de peso. Além da separação por densidade do sangue, o dispositivo pode conter uma solução, incluindo células, proteínas, partículas subcelulares ou vírus, que podem ser misturados com meios de afinidade ou anticorpos, antes da separação.