



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 32 472 T2** 2006.07.20

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 961 622 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61M 1/36** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 32 472.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/18254**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 944 689.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/012590**

(86) PCT-Anmeldetag: **02.09.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **18.03.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.12.1999**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **23.11.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **20.07.2006**

(30) Unionspriorität:
924787 05.09.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE, ES, FR, GB, IT

(73) Patentinhaber:
Gambro Inc., Lakewood, Col., US

(72) Erfinder:
**DUMONT, Joe, Larry, ARVADA, US; TAYLOR, A.,
Linda, LITTLETON, US; VANWAEG, Geert; , B-1200
Brussel (BE), US**

(74) Vertreter:
Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUM GEWINNEN VON HYPERKONZENTRIERTEN BLUTPLÄTTCHEN**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Gerät und ein Verfahren zum Sammeln von hochkonzentrierten Blutplättchen mit reduzierter Leukozytenzahl. Leukoreduzierte, hochkonzentrierte oder hyperkonzentrierte Blutplättchen sind jene, welche Konzentrationen von $> 2,1 \times 10^6/\mu\text{l}$ mit weniger als 1×10^6 weißen Blutzellen insgesamt pro 50 bis 60 ml des Sammelvolumens oder pro Transfusionsdosis haben. Die Erfindung hat besondere Vorteile zum Sammeln von hochkonzentrierten oder hyperkonzentrierten (HC) Blutplättchen (Thrombozyten) für die Transfusion an Babys im Uterus.

[0002] Es ist manchmal wünschenswert, eine Quelle hyperkonzentrierter Blutplättchen für Transfusionszwecke zu haben. Es kann zum Beispiel ein Zustand, der fetal-maternale Alloimmuthrombozytopenie (FMAIT) genannt wird, existieren, wo eine Mutter Antikörper gegen die Blutplättchen ihres Babys im Uterus macht. Dies liegt an einem Unterschied in den Antigenen zwischen den Blutplättchen der Mutter und des Babys und geschieht mit einer Häufigkeit von 1 Geburt pro 1.000 bis 2000 Geburten. In solch einer Situation ist es häufig wünschenswert, dem Baby im der Gebärmutter hyperkonzentrierte Blutplättchen zu transfundieren, um eine intrakranielle Hämorrhagie in dem Teil des Babys zu verhindern. Solche therapeutischen Möglichkeiten schließen die Verabreichung von wöchentlichen Transfusionen mit fetalen Blutplättchen während des letzten Teils der Schwangerschaft ein. Eine einmalige Transfusion könnte ebenfalls verwendet werden, soweit notwendig.

[0003] Hyperkonzentrierte Blutplättchen werden ebenfalls benötigt und verwendet für pädiatrische Transfusionen und für die Blutplättchenlagerung, wobei die Blutplättchen mit einer zusätzlichen konservierenden Lösung gelagert werden.

[0004] Blutplättchenkonzentrationen werden zubereitet durch die Apherese geeigneter Donoren. In dem Falle von FMAIT kann ein geeigneter Donor die Mutter selber sein. Für einen wöchentlichen Blutplättchentransfusionsplan von FMAIT ist es wünschenswert, dass die Posttransfusions-Blutplättchenzahl zwischen 300 und $500 \times 10^9/l$ zählt. Die Berechnung des Volumens des Blutplättchenkonzentrats, das erforderlich ist, um die gewünschte Posttransfusions-Blutplättchenzahl zu erzeugen, ist auf der folgenden Formel basiert:

$$\text{Volumen} = \frac{P_1 V_{FP} R}{P_C}$$

worin

P_1 = Blutplättcheninkrement
 V_{FP} = fetoplazentales Blutvolumen, und
 P_C = Blutplättchenzahl des Konzentrats
 R = Faktor

[0005] Aus diesem kann gesehen werden, dass, je höher die Blutplättchenzahl des Konzentrates ist, desto weniger Volumen des Blutplättchenkonzentrats braucht zu transfundiert werden. Deshalb ist es wünschenswert, ein Hyperkonzentrat oder eine hohe Konzentration an Blutplättchen zu haben, um das Volumen zu reduzieren, welches in den Uterus zu transfundiert werden braucht. Solch ein reduziertes Volumen kann dann in einer reduzierten Verfahrensdauer resultieren und weiter die einem solchen Uterusprozedere innewohnenden Risiken minimieren.

[0006] Ähnliche Vorteile eines Hyperkonzentrates bestehen für die pädiatrische Transfusion. Auch für jene Fälle, wo die Lagerungslösung das Blutplättchenendprodukt verdünnt, ist ein hyperkonzentriertes Produkt besser.

[0007] Wie oben festgestellt, wird ein Blutplättchenhyperkonzentrat durch Apherese geeigneter Donoren, einschl. möglicherweise der Mutter des Patienten, erzielt.

[0008] In Blutplättchen-Transfusionssituationen wird das gespendete Gesamtblut allgemein durch Zentrifugation weiterverarbeitet, um Blutplättchen abzutrennen oder zu entfernen, und diese gesammelten Plättchen werden dann in den Patienten infundiert. Falls jedoch ein Patient eine exzessive Anzahl fremder weißer Blutkörperchen mit den Blutplättchen erhält, kann der Patient Gefahr laufen, eine übertragbare Infektion zu erhalten.

[0009] Zentrifugation ist ein Vorgang zum Abtrennen leichterer Teile einer Suspension von den schwereren Teilen durch Zentrifugalkraft. Während der Zentrifugation rotiert die Zentrifuge ein Blutreservoir, um Bestand-

teile innerhalb des Reservoirs durch die Zentrifugalkraft abzutrennen. Bei der Verwendung tritt Blut in das Reservoir ein, während es mit einer sehr schnellen Geschwindigkeit rotiert, und Zentrifugalkraft schichtet die Blutbestandteile.

[0010] Zentrifugen sind wirksam beim Abtrennen von Blutplättchen von Gesamtblut, sie sind jedoch typischerweise nicht in der Lage, sämtliche der weißen Blutkörperchen von den Blutplättchen abzutrennen. Blutabtrennungs- und -zentrifugationsvorrichtungen des Standes der Technik sind typischerweise nicht in der Lage, durchweg (99 % der Zeit) ein Blutplättchenprodukt herzustellen, das den „leukoarmen“ oder „leukoreduzierten“ Standard von weniger als 1×10^6 weißen Blutkörperchen pro Transfusionsdosis an Blutplättchen erfüllt.

[0011] Da typische Zentrifugen-Blutplättchen-Sammelvorgänge nicht in der Lage sind, weiße Blutkörperchen von Blutplättchen durchweg und befriedigenderweise abzutrennen, wurden andere Vorgänge nach der anfänglichen Abtrennung der Blutplättchen hinzugefügt. In einem Vorgehen werden nach dem Zentrifugieren Blutplättchen durch ein poröses gewebtes oder nicht gewebtes Medienfilter hindurchgeführt, welches eine modifizierte Oberfläche haben kann, um weiße Blutplättchen abzutrennen. Gewöhnliche poröse Filter können jedoch ineffizient sein, da sie annähernd 5 bis 20 % der Blutplättchen permanent entfernen oder einfangen können. Diese gewöhnlichen Filter reduzieren ebenfalls die „Lebensfähigkeit der Blutplättchen“, da ein Prozentsatz der Blutplättchen aufhört, nach der Passage durch ein Filter sauber zu funktionieren, und solche Blutplättchen können teilweise oder vollständig aktiviert sein und werden wahrscheinlich das Filter verstopfen. Poröse Filter sind ebenfalls teuer und erfordern oftmals eine zusätzliche zeitraubende Handarbeit, um einen Filtrationsvorgang durchzuführen.

[0012] Ein anderer Abtrennungsvorgang ist einer, der als Zentrifugal-Elution bekannt ist, welcher in einem flüssigen Medium suspendierte Zellen ohne ein Membranfilter abtrennt. Solche eine Abtrennung geschieht in Übereinstimmung mit den unterschiedlichen Sedimentationsgeschwindigkeiten der Partikel.

[0013] Ein verbessertes Vorgehen zum Sammeln von leukoarmen Blutplättchen oder Blutplättchen mit reduzierter Leukozytenzahl ist in US 5,674,173 und WO 96/33023 dargelegt. Diese Anwendungen beschreiben Geräte und Verfahren zum Abtrennen von weißen Blutkörperchen von Blutplättchen durch die Verwendung eines gesättigten Bettes, um den Durchtritt von weißen Blutkörperchen zu filtrieren und zu verstopfen, so dass leukoarme Blutplättchen gesammelt werden können.

[0014] Frühere Verfahren, um hyperkonzentrierte Blutplättchen zu sammeln, schließen die Verwendung der zweistufigen, unverschlossenen Blutbestandteilszentrifuge COBE® SPECTRA™ ein, hergestellt durch den Übertragungsempfänger der Erfindung. Solche Verfahren erzeugen jedoch nicht ein ausreichend leukoarmes Produkt. Blutplättchen mit einer exzessiven Anzahl fremder weißer Blutkörperchen können durch den Patienten oder den Fetus abgestoßen werden und, wie oben festgestellt, können insgesamt einen Schaden anstelle eines Nutzens darstellen.

[0015] Es bestand deshalb ein Bedürfnis nach einem Verfahren, ein leukoarmes hyperkonzentriertes Blutplättchenprodukt herzustellen.

[0016] Die vorliegende Erfindung ist auf ein Verfahren gerichtet, das im Wesentlichen die Nachteile der oben vermerkten Verfahren des Standes der Technik beseitigt. Um diese und andere Vorteile zu erreichen und in Übereinstimmung mit den Zwecken der Erfindung, wie hierin verkörpert und breit beschrieben, umfasst die Erfindung ein Verfahren zum Abtrennen von Blutplättchen nach Anspruch 1.

[0017] Die Erfindung wird nun weiter nur im Wege des Beispiels beschrieben, mit Bezugnahme auf die begleitenden Zeichnungen, in welchen:

[0018] [Fig. 1](#) eine perspektivische Ansicht eines Zentrifugengerätes in Übereinstimmung mit einer bevorzugten Ausführung der Erfindung ist;

[0019] [Fig. 2](#) einen Teil eines Schlauchsatzes in Übereinstimmung mit der Erfindung darstellt;

[0020] [Fig. 3](#) eine teilweise schematische Ansicht des Gerätes der [Fig. 1](#) ist, wodurch eine detaillierte Ansicht von Bestandteilen des Gerätes erläutert wird;

[0021] [Fig. 4](#) ein schematisches Diagramm ist, welches einen Schlauchsatz in Übereinstimmung mit der vor-

liegenden Erfindung erläutert;

[0022] [Fig. 5](#) eine Grafik zur Bestimmung eines Sammelzielvolumens ist;

[0023] [Fig. 6](#) eine Grafik des Zeitprofils des Hyperkonzentrierungsvorgehens der Sammeldurchflussrate ist.

[0024] Es wird nun im Detail Bezug genommen werden auf die bevorzugten Ausführungen der Erfindung, die in den begleitenden Zeichnungen erläutert werden.

[0025] Eine bevorzugte Ausführung der vorliegenden Erfindung wird beschrieben durch Bezugnahme auf ihre Verwendung mit einer zweistufigen, unverschlossenen Blutbestandteils-Zentrifuge COBE® SPECTRA™, hergestellt von dem Übertragungsempfänger der Erfindung, mit einem LRS®-System, beschrieben detaillierter in US 5,674,173. Die COBE® SPECTRA™-Zentrifuge enthält eine verschlusslose Eins-Omega/Zwei-Omega-Schlauchverbindung, wie offenbart im US-Patent mit der Nummer 4,425,172. Die COBE® SPECTRA™-Zentrifuge verwendet ebenfalls einen zweistufigen Blutbestandteilsabtrennungskanal, im Wesentlichen, wie offenbart, im US-Patent mit der Nummer 4,708,712. Es gab einen Bedarf mit der COBE® SPECTRA™-Zentrifuge, um effektiv leukoreduzierte hyperkonzentrierte Blutplättchen zu sammeln. Obwohl die bevorzugte Ausführung der Erfindung in Kombination mit der COBE® SPECTRA™-Zentrifuge beschrieben ist, ist von dieser Beschreibung nicht beabsichtigt, dass sie die Erfindung in irgendeinem Sinn begrenzt.

[0026] Wie für einen Fachmann ersichtlich sein wird, kann die vorliegende Erfindung vorteilhafter Weise in einer Reihe von Zentrifugenvorrichtungen verwendet werden, die gewöhnlich verwendet werden, um Blut in seine Bestandteile aufzutrennen. Besonders kann die vorliegende Erfindung mit jedem Zentrifugengerät verwendet werden, ob das Gerät einen zweistufigen Kanal oder eine verschlusslose Eins-Omega/Zwei-Omega-Schlauchverbindung verwendet oder nicht. Die Erfindung kann ebenfalls mit einem Zentrifugengerät verwendet werden, das einen einstufigen Kanal verwendet, wie dargelegt im US-Patent mit der Nummer 6,053,856. Solch ein einstufiger Abtrennungskanal kann ebenfalls von einem Typ sein, wie er im Wesentlichen im US-Patent mit der Nummer 4,094,461 und im US-Patent mit der Nummer 4,647,279 offenbart ist. Es kann ebenfalls jeder einstufige Abtrennungskanal sein, der mit Apheresegegeräten verwendet wird.

[0027] Das Gerät zum Sammeln hyperkonzentrierter leukoarmer Blutplättchen aus einer Flüssigkeit umfasst einen Zentrifugenrotor, der an einen Motor zum Rotieren des Zentrifugenrotors um eine Rotationsachse gekoppelt ist. Wie hierin verkörpert und in [Fig. 1](#) erläutert, schließt die Zentrifuge **10** einen Rotor **12** ein. Der Rotor **12** hat eine ringförmige Nut oder Durchgang **14** mit einer offenen oberen Fläche, die so angepasst ist, dass sie eine Rohrleitung oder Kanal **44** eines Schlauchsatzes **70**, in [Fig. 2](#) gezeigt, aufnehmen kann. Der Durchgang **14** umgibt die Rotationsachse **13** des Rotors vollständig und ist an eine innere Oberfläche durch die Wand **15**, auf einer oberen Oberfläche **17** des Rotors **12** positioniert, gebunden. Ein Motor **16** ist an den Rotor **12** gekoppelt, um den Rotor **12** um die Rotationsachse **13** zu rotieren. Dieses Koppeln wird direkt oder indirekt durch einen Schaft **18** bewerkstelligt, welcher mit einem Arm **19** verbunden ist, der an den Rotor **12** montiert ist. Alternativ kann der Schaft **18** an den Motor **16** durch eine Getriebetransmission gekoppelt sein (nicht gezeigt). Eine Hülle **20** ist um den Rotor **12** positioniert, um den Motor **16** und Schaft **18** zu schützen.

[0028] Ein Halter **24** ist zum Halten einer Fluidkammer **22** auf dem Rotor vorgesehen mit einem Auslass der Fluidkammer, die näher zu der Rotationsachse positioniert ist als ein Einlass der Fluidkammer. Wie hierin verkörpert und wie in [Fig. 1](#) veranschaulicht, kann der Halter eine Montageklammer **24** einschließen, um eine Fluidkammer **22** auf dem Rotor **12** zu halten, mit einem Auslass **32**, der allgemein näher zu der Rotationsachse **13** positioniert ist als ein Einlass **28**. Die Fluidkammer **22** passt in die Montageklammer **24**, wie in [Fig. 1](#) veranschaulicht. Die Fluidkammer **22** kann ebenfalls auf dem Rotor **12** an alternativen Örtlichkeiten gesichert sein, wie unterhalb des Durchgangs **14**. Die Fluidkammer **22** kann aus einem transparenten oder durchscheinenden Copolyesterplastik wie PETG konstruiert sein, falls gewünscht.

[0029] Die Fluidkammer ist genauer beschrieben im US-Patent mit der Nummer 5,674,173.

[0030] Das Volumen der Fluidkammer **22** sollte wenigstens groß genug sein, um genügend Blutplättchen zu fassen, um ein gesättigtes Partikelfließbett (unten beschrieben) für einen bestimmten Bereich an Durchflussraten, Partikelgrößen und Geschwindigkeiten des Zentrifugenrotors **12** bereitzustellen.

[0031] Es werden ebenfalls Mittel bereitgestellt, um eine Substanz dem Einlass der Fluidkammer mit einer variierenden Durchflussgeschwindigkeit bereitzustellen. Wie hierin verkörpert und wie schematisch in [Fig. 3](#) veranschaulicht, ist eine Sammelpumpe **36** mit der Fluidkammer **12** durch den Ausflussschlauch **38** flüssig ver-

bunden. Die Sammelpumpe **36** legt eine Vakuumkraft auf die Fluidkammer **22** an oder wirkt als ein Durchflussbegrenzer, um Flüssigkeit und Partikel in die Fluidkammer **22** durch den Einlass **28** zu ziehen. Die Sammelpumpe **36** ist bevorzugt eine peristaltische Pumpe oder Kreiselpumpe, ausgelegt, um signifikante Schädigung der Blutbestandteile zu verhindern, aber es kann jede Fluid pumpende oder -ziehende Vorrichtung bereitgestellt werden. In einer alternativen Ausführung (nicht gezeigt), kann die Sammelpumpe **36** mit dem Einlass der Fluidkammer **22** flüssig verbunden sein, um direkt Substanzen in und durch die Fluidkammer **22** zu bewegen. Die Pumpe **36** kann an jeder geeigneten Örtlichkeit montiert sein.

[0032] Es werden ebenfalls Mittel zum Steuern des Motors und/oder der Zuführmittel bereitgestellt, um ein gesättigtes Fließbett an Plättchen innerhalb der Fluidkammer aufrecht zu erhalten und um andere Partikel wie weiße Blutkörperchen dazu zu bringen, in der Kammer zurückgehalten zu werden. Wie hierin verkörpert und in [Fig. 3](#) veranschaulicht, kann das Steuermittel eine Steuervorrichtung **40** einschließen, die sowohl mit dem Zentrifugenmotor **16** als auch der Pumpe **36** verbunden ist. Wie im Detail unten beschrieben, hält die Steuervorrichtung **40** während einer Zentrifugenoperation ein gesättigtes Partikelfließbett innerhalb der Fluidkammer **22** aufrecht, um Partikel abzutrennen. Die Steuervorrichtung **40** kann einen Computer einschließen mit durch ROM oder RAM bereitgestellten programmierten Instruktionen, wie in der Technik üblicherweise bekannt.

[0033] Die Steuervorrichtung **40** regelt die Sammelpumpe **36**, um die Durchflussrate der Substanz zu variieren, mit der die Fluidkammer **22** versorgt wird, wie unten vollständiger beschrieben wird. Die Steuervorrichtung **40** kann die Sammelpumpe durch verschiedene Verfahren regeln. Zum Beispiel kann die Steuervorrichtung **40**, um die Pumpe zu steuern oder zu regeln, die Elektrizität (d. h. Spannung, Strom, Frequenz, Zeitdauer etc.) variieren, mit der die Pumpe **36** versorgt wird. Alternativ kann die Steuervorrichtung die Durchflussrate zu der Kammer **22** variieren, indem eine Düsenstruktur (nicht gezeigt) geregelt wird, die entweder in einem Einflussschlauch **42**, die mit dem Einlass **28** verbunden ist, oder in einem Ausflussschlauch **38** positioniert ist. Die Steuervorrichtung **40** kann einen Eingang von einem Durchflussdetektor (nicht gezeigt) erhalten, der innerhalb des Einflussschlauchs **42** positioniert ist, um die Durchflussrate der Substanzen, die in die Fluidkammer **22** eintreten, zu überwachen. Die Steuervorrichtung kann ebenfalls einen Eingang aus einem Sammelkonzentrat oder Durchflussmonitor erhalten, wie unten vollständiger beschrieben. Obwohl eine einzelne Steuervorrichtung **40** mit mehrfachen Operationen schematisch in der in [Fig. 3](#) gezeigten Ausführung abgebildet ist, kann das Steuermittel jede Anzahl einzelner Steuervorrichtungen einschließen, wobei jede für das Durchführen einer einzelnen Funktion oder einer Anzahl von Funktionen ist.

[0034] Die Steuervorrichtung **40** kann Durchflussraten in vielen anderen Wegen kontrollieren, wie es in der Technik bekannt ist.

[0035] Wie oben beschrieben, ist der Rotor **12** mit einem ringförmigen Durchgang **14** gestaltet, der entlang einer oberen Fläche offen ist, wie in [Fig. 1](#) veranschaulicht. Dieser Durchgang **14** ist bereitgestellt, um einen Kanal **44** des Schlauchsatzes **70** aufzunehmen. Wie am besten in [Fig. 2](#) veranschaulicht, schließt der Schlauchsatz **70** vorzugsweise eine halbsteife Rohrleitung ein, die in einem Kanal **44** mit einem im Allgemeinen rechteckigen Querschnitt gebildet ist. Ein Verbinder **71** verbindet die Enden des Kanals **44**, um eine Ring- oder Schleifenform zu bilden, die in den Durchgang **14** passt. Eine Versorgungsleitung **78** stellt Gesamtblut einem Einlass des halbsteifen Kanals **44** bereit, während ein Schlauchabschnitt **42**, Auslassleitungen **72**, **74** und eine Kontrollleitung **76** für das Entfernen von Blutbestandteilen während einer Zentrifugenoperation und die Durchflusskontrolle innerhalb des Kanals **44** sorgen. Weitere Details der allgemeinen Konfiguration und Funktion des Kanals **44**, des Schlauchabschnittes **42** und der Leitungen **72**, **74**, **76** und **78** sind im US-Patent 4,708,712 beschrieben.

[0036] Eine Schutzscheide **80** umgibt die Leitungen **72**, **74**, **76**, **78** und den Ausflussschlauch **38**. Wenn der Kanal **44** des Schlauchsatzes **70** in dem Durchgang **14** entfernt positioniert wird, erstrecken sich die Leitungen **72**, **74**, **76** und **78** durch die Schlitze **82**, **84** bzw. **86**, die in der Wand **15** ausgebildet sind, während der Einflussschlauch **42** in einem durch den Durchgang **14** gebildeten Schlitz **88** sitzt ([Fig. 1](#)).

[0037] [Fig. 4](#) ist eine vollständigere Darstellung des Schlauchsatzes **70** oder verfügbar. Der Schlauchsatz **70** kann weiter eine Vielzahl zusätzlicher Elemente zum Sammeln von Blutbestandteilen einschließen, jedoch nicht beschränkt auf eine oder mehrere Blutzutrittsleitungen **902**, Probevorrichtungen **904**, Dorne **906**, gefüllte Lösungsbeutel (nicht gezeigt) für die Zugabe von Flüssigkeiten zu dem Schlauchsatz **70**, Abfallbeutel **908**, Sammelbeutel **910**, Blutbestandteilsbeutel **912**, Pumpenkartuschen **914**, um mit zahlreichen Flüssigkeitspumpen wie die Pumpe **36** zusammen zu passen, Luftkammern **916**, Überwachungsvorrichtungsschnittstellen **918**, verbindende Schläuche und Fittings **920** und zahlreiche verschiedenartige Elemente und Zubehörteile. Bei der bevorzugten Ausführung werden die Blutbestandteilsbeutel **912** verwendet, um Blutplättchen zu sammeln, ge-

nauer wenigstens eine Sammlung an hyperkonzentrierten Blutplättchen.

[0038] Beim Betrieb, wie in [Fig. 3](#) gezeigt, wird eine Trennkammer **46** in einem Durchflussthroughgang durch den Kanal **44** positioniert. Während des Zentrifugationsvorgangs trennen sich Partikel anfänglich innerhalb der Trennkammer **46** nach Dichte und/oder Sedimentationsgeschwindigkeit in Antwort auf Zentrifugalkraft auf. Die Trennkammer **46** schließt eine Kante **48** ein, die an einer äußeren Wand des Durchgangs **14** positioniert ist, um einen Teil der Kammer **46** zu deformieren, um einen Damm **50** innerhalb der Kammer **46** zu schaffen. Alternativ kann der Damm **50** eine dauerhafte Struktur sein, die innerhalb des Durchflussthroughgangs des Kanals **44** befestigt ist. Obwohl nur eine einzige Trennkammer **46** und Damm **50** in den Figuren abgebildet sind, kann der Durchflussthroughgang mehrfache Trennkammern oder Dämme in Abhängigkeit von der gewünschten Verwendung haben.

[0039] Wenn der Kanal **44** im Durchgang **14** positioniert wird, bildet sich eine Sammelvertiefung **54** in dem Kanal **44** in Nachbarschaft zum Damm **50**. Ein Schlauchabschnitt **42**, der einen Auslass **56** der Vertiefung **54** mit den Einlass **28** der Fluidkammer **22** verbindet, sorgt dafür, dass abgetrennte Substanzen in der Sammelvertiefung **54** der Fluidkammer **22** zugeführt werden. Obwohl die bevorzugte Ausführung einen Schlauchabschnitt **42** einschließt, kann jede Fluidkopplung zwischen der Trennkammer **46** und der Fluidkammer **22** verwendet werden. Zum Beispiel, kann der Einlass **28** der Fluidkammer **22** direkt mit dem Kanal **44** verbunden sein.

[0040] Das Vorgehen und das Verfahren zum Sammeln von hyperkonzentrierten Blutplättchen werden nun vollständiger mit Bezugnahme auf das oben beschriebene Gerät beschrieben werden.

[0041] Das Verfahren zum Abtrennen und Sammeln von hyperkonzentrierten Blutplättchen wird mit besonderer Bezugnahme auf [Fig. 3](#) diskutiert.

[0042] Für die Blutbestandteilsabtrennung wird die Fluidkammer **22** bevorzugt anfänglich mit einem Fluidmedium mit niedriger Dichte wie Luft, Salzlösung oder Plasma mit einer Dichte, die niedriger ist als die Dichte des flüssigen Plasmas oder gleich ist, voll laufen gelassen. Dieses Vorbereitungsfluid sorgt für die effiziente Etablierung eines gesättigten Fließbettes aus Blutplättchen innerhalb der Fluidkammer **22**. Wenn eine Salzlösung verwendet wird, tritt diese Flüssigkeit in den Kanal **44** durch die Versorgungsleitung **78** ein. Die Salzlösung fließt dann in den Auslass **56** und durch die Kammer **22**, wenn die Steuervorrichtung **40** die Sammelpumpe **36** aktiviert. Die Steuervorrichtung **40** startet ebenfalls den Betrieb des Motors **16**, um den Zentrifugenrotor **12** und die Fluidkammer in die Richtung des Pfeils „B“ in [Fig. 3](#) zu rotieren. Während der Rotation wird ein Verdrehen der Fluidleitungen **72**, **74**, **76**, **78** und des Ausflussschlauches **38**, der mit dem Zentrifugenrotor **12** und der Fluidkammer **22** verbunden ist, durch eine verschlusslose Eins-Omega/Zwei-Omega-Schlauchverbindung verhindert, wie sie in der Technik bekannt ist und im US-Patent mit der Nummer 4,425,112 beschrieben ist.

[0043] Nachdem das Gerät vorbereitet worden ist und während die Zentrifuge rotiert, werden Gesamtblut oder Blutbestandteile durch die Versorgungsleitung **78** in den halbsteifen Kanal **44** eingeführt. Wenn Gesamtblut verwendet wird, kann das Gesamtblut dem halbsteifen Kanal **44** durch Übertragen des Bluts aus einem Behälter wie einen Blutbeutel zu der Versorgungsleitung **78** hinzugefügt werden.

[0044] Das Blut in dem Kanal **44** wird eine Zentrifugalkraft ausgesetzt, indem der Zentrifugenrotor **12** weiter in die Richtung des Pfeils „B“ in [Fig. 3](#) rotiert. Diese Zentrifugalkraft wirkt in einer radialen Richtung weg von der Rotationsachse **13** des Rotors **12**, wie durch den Pfeil „C“ in [Fig. 3](#) angezeigt.

[0045] Die Blutbestandteile machen eine anfängliche Auftrennung innerhalb des Kanals **44** durch. Die Bestandteile des Gesamtbluts schichten sich in der Reihenfolge abnehmender Dichte wie folgt: 1. rote Blutkörperchen, 2. weiße Blutkörperchen, 3. Blutplättchen und 4. Plasma. Die Steuervorrichtung **40** regelt die Rotationsgeschwindigkeit des Zentrifugenrotors **12**, um sicherzustellen, dass diese Partikelschichtung stattfindet. Die Blutpartikel bilden eine schwabbelnde Mantelschicht **58** und eine äußere Schicht **60** entlang der äußeren Wandoberfläche des Kanals **44** innerhalb der Trennkammer **46**. Die äußere Schicht **60** schließt Partikel mit einer Dichte ein, die höher ist als die Dichte der Partikel in der schwabbeligen Mantelschicht **58**. Typischerweise schließt die äußere Schicht **60** rote Blutkörperchen und weiße Blutkörperchen ein, während die schwabbelige Mantelschicht **58** Blutplättchen und weiße Blutkörperchen einschließt.

[0046] Plasma, der am wenigsten dichte Blutbestandteil, fließt innerhalb des Kanals **44** entlang der oberen Oberfläche der schwabbeligen Mantelschicht **58**. Wenn die Höhe der schwabbeligen Mantelschicht **58** die Höhe des Damms **50** erreicht, wäscht das fließende Plasma die Blutplättchen und etliche weiße Blutkörper-

chen der schwabbeligen Mantelschicht **58** über den Damm **50** hinweg. Nachdem diese Partikel über den Damm **50** hinweg gewaschen worden sind, treten sie in die Sammelvertiefung **54** ein. Etliche der Blutplättchen können ebenfalls über die Sammelvertiefung **54** hinweg fließen und dann ihre Richtung umkehren, um sich in die Sammelvertiefung **54** zurück niederzulassen, wie beschrieben in einem US-Patent mit der Nummer 5,704,889.

[0047] Die weißen Blutkörperchen und die roten Blutkörperchen in der äußeren Schicht **60** werden durch die Auslassleitung **74** entfernt, während das blutplättchenarme Plasma durch die Auslassleitung **72** entfernt wird. Die Steuervorrichtung **40** kann wahlweise Pumpen steuern (nicht gezeigt), die mit den Leitungen **72**, **74** oder **76** verbunden sind, um diese Blutbestandteile zu entfernen, wie es in der Technik bekannt ist. Nachdem die roten Blutkörperchen, weißen Blutkörperchen und das Plasma demzufolge entfernt worden sind, werden sie gesammelt und mit anderen Blutbestandteilen zurückvereinigt und weiter aufgetrennt.

[0048] Plasma trägt Blutplättchen und weiße Blutkörperchen aus der Sammelvertiefung **54** in die Fluidkammer **22**, die mit dem Vorbereitungsfluid gefüllt ist, so dass ein gesättigtes Partikelfließbett gebildet werden kann. Die Steuervorrichtung **40** hält die Rotationsgeschwindigkeit des Rotors **12** in einem vorbestimmten Rotationsgeschwindigkeitsbereich aufrecht, um die Bildung dieses gesättigten Fließbettes zu erleichtern. Zusätzlich regelt die Steuervorrichtung **40** die Sammelpumpe **36**, wie vollständiger unten beschrieben, um Plasma, Blutplättchen und weiße Blutkörperchen mit einer vorbestimmten Durchflussrate durch den Schlauchabschnitt **42** und in den Einlass **28** der Fluidkammer **22** zu führen. Diese fließenden Blutbestandteile verdrängen das Vorbereitungsfluid aus der Fluidkammer **22**.

[0049] Die Steuervorrichtung **40** regelt die Rotationsgeschwindigkeit des Rotors **12** und die Durchflussrate der Pumpe **36**, um Blutplättchen und weiße Blutkörperchen in der Fluidkammer **22** während einer Auftrennungsphase zu sammeln. Wenn Plasma durch die Fluidkammer **22** fließt, nimmt die Durchflussgeschwindigkeit des Plasmas ab, wenn der Plasmafluss den Bereich mit maximalem Querschnitt **33** erreicht. Dieser Durchfluss erreicht eine Minimumgeschwindigkeit bei diesem Bereich mit maximalem Querschnitt **33**. Da der rotierende Zentrifugenrotor **12** ein ausreichendes Gravitationsfeld in der Fluidkammer **22** schafft, sammeln sich die Blutplättchen eher in der Nähe des Bereichs mit maximalem Querschnitt **33** an, als dass sie aus der Fluidkammer **22** mit dem Plasma herausfließen. Die weißen Blutkörperchen sammeln sich etwas unterhalb des Bereichs mit maximalem Querschnitt **33** an. Dichteumkehr neigt jedoch dazu, diese Partikel leicht während dieses anfänglichen Etablierens des gesättigten Partikelfließbettes zu vermischen.

[0050] Bevorzugt werden die Rotationsgeschwindigkeit und Durchflussrate kontrolliert, so dass sehr wenige Blutplättchen und weiße Blutkörperchen aus der Fluidkammer **22** während der Bildung des gesättigten Partikelfließbettes während der Auftrennungsphase herausfließen. Das heißt, die Blutplättchen und weißen Blutkörperchen fahren fort, sich in der Fluidkammer **22** anzusammeln, während Plasma durch die Fluidkammer **22** hindurchfließt. Schließlich wird das Blutplättchenbett zu einem gesättigten Partikelfließbett innerhalb der Fluidkammer **22**. Das gesättigte Partikelfließbett verstopft oder hindert weiße Blutkörperchen im Wesentlichen daran, durch die Fluidkammer **22** hindurch zu treten. Plasma, das in die Fluidkammer **22** einfließt, passiert das Partikelbett sowohl vor als auch nach dem Blutplättchensättigungspunkt.

[0051] Das gesättigte Blutplättchenbett besetzt ein variierendes Volumen in der Fluidkammer **22** in der Nähe des Bereichs mit maximalem Querschnitt **33** in Abhängigkeit von der Durchflussrate und dem Zentrifugalfeld. Die Anzahl an Blutplättchen in dem gesättigten Bett hängt von einer Anzahl von Faktoren ab, wie der Durchflussrate in der Fluidkammer **22**, dem Volumen der Fluidkammer **22** und der Rotationsgeschwindigkeit. Falls diese Variablen konstant bleiben, bleibt die Anzahl an Blutplättchen in dem gesättigten Fließbett im Wesentlichen konstant. Wenn sich die Durchflussrate der Blutbestandteile in der Fluidkammer **22** ändert, passt sich das Bett selber an, um sich selber aufrecht zu erhalten, durch entweder Freisetzen von überschüssigen Blutplättchen oder die Aufnahme von zusätzlichen Blutplättchen, die in die Fluidkammer **22** hineinfließen. Zum Beispiel, wenn bei der gegenwärtigen Erfindung die Plasmadurchflussrate in die Fluidkammer **22** so ausgewählt wird, dass sie die Rate mit 1 bis 3 ml/min ist, wie vollständiger unten beschrieben, erlaubt die Durchflussrate Blutplättchen, in einem gesättigten Bett mit einem ausreichenden Volumen zu verbleiben, um ein Hyperkonzentrat zu bilden, wenn sie gesammelt werden. Das Bett reetabliert sich selber in dem gesättigten Zustand bei der gewählten Durchflussrate. Im Vergleich mit einer höheren Durchflussrate werden weniger Blutplättchen aus der Fluidkammer bei der niedrigen Durchflussrate entlassen und das gesättigte Bett aus Blutplättchen besetzt ein größeres Volumen in der Fluidkammer als ein Bett, das bei einer höheren Durchflussrate etabliert worden ist. Deshalb ist die Konzentration an Blutplättchen in dem Bett höher wegen der reduzierten Freisetzung an Blutplättchen des Bettes.

[0052] Obwohl das Bett mit Blutplättchen gesättigt ist, kann eine kleine Anzahl weißer Blutkörperchen in dem Blutplättchenbett hie und da eingestreut sein. Diese weißen Blutkörperchen werden jedoch dazu neigen, aus dem Blutplättchenbett „herauszufallen“ oder sich abzusetzen in Richtung zum Einlass **28**. Die meisten weißen Blutkörperchen werden sich allgemein innerhalb der Fluidkammer **22** zwischen dem gesättigten Blutplättchenbett und dem Einlass **28** sammeln, wie beschrieben in US 5,674,173.

[0053] Das gesättigte Fließbett aus Blutplättchenpartikeln wirkt als ein Filter oder eine Barriere für weiße Blutkörperchen, die in die Fluidkammer **22** einfließen. Wenn Blutbestandteile in die Fluidkammer **22** einfließen, tritt Plasma frei durch das Bett hindurch. Das gesättigte Blutplättchenfließbett schafft jedoch eine beträchtliche Barriere gegen weiße Blutkörperchen, die in die Fluidkammer **22** eintreten, und hält diese weißen Blutkörperchen innerhalb der Fluidkammer **22** zurück. Folglich filtert das Bett effektiv weiße Blutkörperchen von den Blutbestandteilen ab, die fortwährend in die Fluidkammer **22** eintreten, während es Plasma und Blutplättchen erlaubt, von dem gesättigten Bett entlassen zu werden, um die Kammer **22** zu verlassen. Auf dieses Wiederauffüllen und Freisetzen von Blutplättchen wird Bezug genommen als die selbstselektierende Eigenschaft des Bettes. Es sammeln sich im Wesentlichen sämtliche dieser gefilterten weißen Blutkörperchen innerhalb der Fluidkammer **22** zwischen dem gesättigten Blutplättchenfließbett und dem Einlass **28** an.

[0054] Um hyperkonzentrierte Blutplättchen zu sammeln, wird dem Zentrifugenvorgang ermöglicht, so lange bei der Standarddurchflussrate der Maschine zwischen 2 ml/min bis 8 ml/min zu laufen, bis annähernd 500 ml Blut durch die Zentrifuge verarbeitet worden ist. Dies wird die Startphase genannt. Blutplättchen werden als von regulärer Konzentration seiend definiert, falls die Anzahl an Blutplättchen $< 2,1 \times 10^6/\mu\text{l}$ beträgt. In einer bevorzugten Ausführung variiert die Steuervorrichtung dann die Geschwindigkeit der Sammelpumpe **36**, um die Durchflussrate des Fluids in die Fluidkammer **22** so auszuwählen, dass das gewünschte hyperkonzentrierte Blutplättchenprodukt erzielt wird. Die ausgewählte Durchflussrate liegt zwischen 1 bis 3 ml/min, obwohl dies in Abhängigkeit von der Mechanik der Pumpe variiert werden kann. Der Sammelvorgang fährt mit dieser Rate fort, bis die Fluidkammer mit einem gesättigten Bett aus Blutplättchen gesättigt ist, das ausreichend ist, um ein hyperkonzentriertes Sammelprodukt in der oben beschriebenen Weise zu erzeugen.

[0055] Ein Sammelkonzentratüberwachungsinstrument oder Durchflussüberwachungsinstrument kann an der Überwachungsvorrichtungsschnittstelle **918A** in [Fig. 4](#) bereitgestellt werden, um den gesättigten Zustand der Fluidkammer zu detektieren. Das Sammelkonzentratüberwachungsinstrument kann ebenfalls an der Sammelleitung **38** lokalisiert sein (nicht gezeigt). Das Sammelkonzentratüberwachungsinstrument kann von dem Typ sein, der beschrieben ist im US-Patent mit der Nummer 4,810,090. Das Sammelkonzentratüberwachungsinstrument detektiert die Anwesenheit oder Abwesenheit von Blutplättchen aus der Fluidkammer in der Sammelleitung **38** und überwacht, basierend auf dem Entlassen von Blutplättchen, den gesättigten Zustand des Bettes. Folglich kann das Überwachungsinstrument feststellen, wenn sich das Bett zu bilden beginnt und die Sammeldurchflussrate variiert werden sollte, um das gewünschte gesättigte Bett zu bilden. Ähnlich kann das Überwachungsinstrument feststellen, wenn das Bett den gesättigten Zustand erreicht und damit beginnt, Blutplättchen zu entlassen. Das Überwachungsinstrument stellt seinen Output der Kontrollvorrichtung bereit, um die Sammeldurchflussrate durch den Betrieb der Pumpe zu variieren. Alternativ kann das Überwachungsinstrument seinen Output die Steuervorrichtung bereitstellen, wobei die Steuervorrichtung den Bediener durch eine Nutzerschnittstelle instruiert. Der Bediener kann dann die Durchflussrate, wie durch das System instruiert, variieren.

[0056] Das Verfahren der Erfindung trennt im Wesentlichen sämtliche weiße Blutkörperchen von den Blutplättchen und Plasma ab, die durch die Fluidkammer **22** hindurchfließen, und konzentriert die Mehrheit der Blutplättchen in der Fluidkammer auf, um ein leukoarmes, hyperkonzentriertes Blutplättchenprodukt bereitzustellen. Die Barriere gegen weiße Blutkörperchen wird wenigstens zum Teil dadurch geschaffen, dass weiße Blutkörperchen eine Größe und Sedimentationsgeschwindigkeit haben, die höher ist als jene der Blutplättchen, die das gesättigte Partikelfließbett bilden. Deshalb werden Partikel mit ähnlichen Dichten nach unterschiedlichen Größen oder Sedimentationsgeschwindigkeiten aufgetrennt.

[0057] Da die anfängliche Auftrennung am Damm **50** und das gesättigte Fließbett eine Mehrheit der roten Blutkörperchen und weißen Blutkörperchen entfernen, besteht das die Fluidkammer **22** verlassende Fluid im Wesentlichen aus Plasma und etlichen Blutplättchen.

[0058] An dem Ende der Blutbestandteilsauftrennungsphase in der Fluidkammer werden Blutplättchen in dem gesättigten Fließbett geerntet, um eine wesentliche Anzahl an Blutplättchen aus der Fluidkammer **22** wiederzugewinnen. Während der Ernte des Bettes oder der Sammelphase erlaubt die Steuervorrichtung **40** der Durchflussrate auf die Standardrate mit 2 bis 8 ml/min (8 ml/min bevorzugt) zurückzukehren und/oder sie re-

duziert die Geschwindigkeit des Zentrifugenrotors **12**, um Blutplättchen aus dem Bett freizusetzen, um die angesammelten Blutplättchen aus der Kammer zu entfernen. Das Zurückkehren zu der Standardrate wird schrittweise mit einer Zunahme der Rate von annähernd 0,5 ml/min pro Minute getan. Dies erlaubt der Fluidkammer, sanft von den Blutplättchen gespült zu werden. Das Ernten dauert an, bis im Wesentlichen sämtliche Blutplättchen entfernt worden sind und gerade unmittelbar bevor eine unannehmbare Anzahl von weißen Blutkörperchen damit beginnt, aus der Fluidkammer **22** heraus zu fließen. Bevorzugt wird die Durchflussrate schrittweise auf 8 ml/min gesteigert, wie oben beschrieben, um die Blutplättchen aus dem gesättigten Fließbett zu ernten.

[0059] Wie oben festgestellt, kann das gesättigte Bett durch ein Sammelkonzentratüberwachungsinstrument in der Auslassleitung überwacht werden, um das Entlassen von jeglichen Blutplättchen aus dem gesättigten Bett zu detektieren. Die Freisetzung von Blutplättchen zeigt den Gleichgewichtszustand oder den gesättigten Zustand des Bettes an und zeigt an, dass das Sammeln beginnen kann. Alternativ kann die Auslassleitung visuell beobachtet werden. Ähnlich kann das Sammelkonzentratüberwachungsinstrument weiße Blutkörperchen detektieren, um zu bestimmen, wenn eine unannehmbare Anzahl entlassen wird, oder es kann eine visuelle Beobachtung gemacht werden.

[0060] Die geernteten Blutplättchen werden in einem Volumen von 50 bis 60 ml gesammelt. Die hyperkonzentrierten Blutplättchen können in den Blutplättchensammelbeuteln gesammelt werden, die mit den Blutplättchensätzen mit einzelner oder doppelter Nadel, regulärer oder verlängerter Lebensdauer für das COBE® SPECTRA™ erhältlich sind, erhältlich von dem Übertragungsempfänger der bestehenden Erfindung. Die typischen 1-Liter-Beutel können gefaltet werden oder abgeschnitten werden, um das Volumen um annähernd 50 % zu reduzieren, eine Menge, die notwendig ist, um die Blutplättchen aufzunehmen und um so einheitlich wie möglich das Blutplättchenkonzentrat der Gasaustauschoberfläche des Beutels auszusetzen. Obwohl es typisch ist für hyperkonzentrierte Blutplättchen, dass sie innerhalb von 36 Stunden transfundiert werden, ist es ebenfalls möglich, die Blutplättchenbeutel auf sich hin und her bewegenden Schüttelgeräten bei annähernd 22 °C für bis zu 11 Tage zu lagern. Es ist zu verstehen, dass andere bekannte Verfahren der Lagerung und andere Lagerungsbedingungen verwendet werden können. Zusätzlich können die Reste der Inhalte der Fluidkammer **22** mit einer hohen Konzentration an weißen Blutkörperchen gesondert für eine spätere Verwendung gesammelt werden.

[0061] Obwohl die Erfindung mit Bezug auf eine Steuervorrichtung beschrieben worden ist, die die Geschwindigkeit der Pumpe variiert, basierend auf dem Eingang des Überwachungsinstrumentes, ist es ebenfalls möglich für einen Bediener, eine manuelle Anpassung der Durchflussrate an die gewünschte Ausbeute an Blutplättchen oder Konzentration an Blutplättchen pro ml zu machen. Die gewünschte Sammelpumpendurchflussrate, wie oben beschrieben, bestimmt die Geschwindigkeit der Pumpe.

[0062] Die gewünschte Ausbeute oder das Blutplättchenkonzentrat stehen mit dem Sammelzielvolumen wie folgt in Beziehung:

$$\frac{\text{Blutplättchenenertrag}}{\text{Blutplättchenkonzentration}} = \text{Zielsammelvolumen}$$

[0063] Tabelle 1 bestimmt die Zielsammeldurchflussrate aus dem gewünschten Ertrag oder der Konzentration an Blutplättchen. Die Tabelle wurde aus einem 100-minütigen Vorgehen in Übereinstimmung mit der folgenden Beziehung gewonnen:

$$\text{Zielblutplättchenenertrag} = 6,75 \times 10^{10} + \frac{1,88 \times 10^{11}}{\text{Zieldurchflussrate}} \cdot$$

Für Vorgänge mit anderen Zeiträumen gilt:

$$\text{Zielblutplättchenenertrag} = k + \frac{K}{\text{Zieldurchflussraten}},$$

wo k und K Konstanten sind. PLT in Tabelle 1 ist die Blutplättchenzahl.

Tabelle 1

Zielsammeldurchflussrate

Zielertrag 60 ml (x 10 ¹¹)	Ziel-[PLT] (x 10 ⁹ /ml)	Zielsammeldurchflussrate (ml/min)
2,6 x 10 ¹¹	4,3 x 10 ⁹	1,0
1,9 x 10 ¹¹	3,2 x 10 ⁹	1,5
1,6 x 10 ¹¹	2,7 x 10 ⁹	2,0
1,4 x 10 ¹¹	2,3 x 10 ⁹	2,5
1,3 x 10 ¹¹	2,2 x 10 ⁹	3,0
1,2 x 10 ¹¹	2,0 x 10 ⁹	3,5

[0064] Um das durch den Bediener einzugebende neue Zielsammelvolumen zu bestimmen, um die Sammel-pumpen-Durchflussrate zu erreichen, folgt der Bediener dem folgenden Vorgehen. Nachdem annähernd das ausgewählte Volumen, welches bevorzugt ein Volumen von 500 ml sein kann, zu dem Apheresesystem für die Verarbeitung eingegeben worden ist, werden die Zeit für eine solche Verarbeitung und das gesammelte Volumen aufgenommen. Aus dem Zeitparameter für die Eingabe von 500 ml kann die Volumenänderung in Übereinstimmung mit der folgenden Tabelle bestimmt werden, die auf eine Änderung im Volumen für ein 100-minütiges Vorgehen gerichtet ist.

Tabelle 2

DELTA-VOLUMEN (100-minütiges Vorgehen)

Zeit (t)	Zielsammeldurchflussrate (ml/min)					
	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5
9	124	166	208	250	292	334
10	123	165	206	248	289	331
11	122	163	204	245	286	327
12	121	162	202	243	283	324
13	120	160	200	240	280	320
14	119	159	198	238	277	317
15	118	157	196	235	274	313

[0065] Das Deltavolumen der Tabelle wurde abgeleitet aus:

$$\Delta\text{-Volumen} = (93 - t) \times \text{Zieldurchflussrate} + 40$$

für einen Prozess mit 100 Minuten. Für Prozesse mit anderen Mengen gilt:

$$\Delta\text{Vol} = (R - t) \times \text{Durchflussrate} + r,$$

wobei R und r Konstanten sind.

[0066] Das Zielsammelvolumen kann wie folgt berechnet werden:

$$V_{\text{Sammel}} + \text{Delta V} = \text{Neues Zielsammelvolumen.}$$

[0067] V_{Sammel} ist das Volumen, das nach dem Sammeln der ausgewählten Menge oder bevorzugt den 500 ml gesammelt wird. Es ist ein momentanes Volumen an jenem Punkt in dem Prozess. Der Bediener gibt dann das neue Zielsammelvolumen ein, um die für den Prozess erforderliche gewünschte Sammel-pumpendurchflussrate zu erreichen. Eine Grafik wie jene, die in [Fig. 5](#) gezeigt ist, kann ebenfalls verwendet werden, um das neue Zielsammelvolumen aus dem Deltavolumen zu bestimmen.

[0068] Das obige Vorgehen kann bei gewissen Aphereseegeräten notwendig sein, da der Bediener nicht in der Lage sein kann, direkt die gewünschte Durchflussrate einzugeben, er aber das Zielsammelvolumen eingeben kann. Es wird verstanden, dass der Bediener ebenfalls direkt die Durchflussrate einstellen oder variieren kann, falls durch das jeweilige Aphereseesystem ermöglicht. Alternativ kann der Bediener ebenfalls die obigen Beziehungen verwenden, um die gewünschte Ausbeute oder Konzentration an Blutplättchen einzugeben, um die Durchflussrate zu variieren. Das heißt, die erforderliche Durchflussrate kann aus der jeweiligen gewünschten Konzentration bestimmt werden.

BEISPIEL

[0069] Für eine gewünschte Blutplättchenausbeute von $1,9 \times 10^{11}$ ist die entsprechende Zielsammeldurchflussrate 1,5 ml/min. Für eine Zeit von 11 Minuten und ein Sammelvolumen von 20 ist das entsprechende Δ -Volumen 163 ml.

$V_{\text{Sammel}} + \text{Delta-Volumen} = \text{Neues Zielsammelvolumen, oder } 20 + 163 = 183.$

[0070] Es ist auch möglich, sowohl hyperkonzentrierte Blutplättchen als auch Blutplättchen mit einer regulären Konzentration aus demselben Spender während desselben Vorgehens zu sammeln, und solch eine Eigenschaft kann die Eingabe durch den Bediener sein. Nach dem Sammeln der 60 ml an hyperkonzentrierten Blutplättchen wird der Sammelbeutel für das Hyperkonzentratprodukt verklammert. Ein anderer zweiter Beutel wird dann entklammert, um das Produkt aufzunehmen. Das Sammelzielvolumen wird geändert, was in der damit verbundenen Durchflussrate resultiert, die sich auf die anfänglichen Standardeinstellungen von 2 bis 8 ml/min ändert, um ein Blutplättchenprodukt mit regulärer Konzentration zu sammeln.

[0071] [Fig. 6](#) ist ein Zeitprofil des Vorgehens der Sammeldurchflussrate, die als Q_{co} identifiziert ist. Die anfängliche Phase des Hyperkonzentratvorgehens ist bei **71** gezeigt und das Aphereseesystem läuft während dieser Phase unter normalen Bedingungen. Die Durchflussrate wird dann variiert oder auf 1 ml/min für die Separationsphase **72** fallen gelassen, wobei das gesättigte Bett mit dem erforderlichen Volumen ausgebildet wird. Die Sammelphase wird bei **73** gezeigt und die Grafik zeigt den fortschreitenden Anstieg von Q_{co} , um die Fluidkammer sanft zu spülen. Die Durchflussrate fällt dann nach dem Sammeln des Hyperkonzentrats scharf ab und Blutplättchen mit regulärer Konzentration werden mit einer Durchflussrate von annähernd 3 ml/min gesammelt (gezeigt bei **74**). Es wird bemerkt, dass die Durchflussrate für das Sammeln des Hyperkonzentratproduktes schrittweise über die Zeit während der Sammelphase **73** variiert. Dies stellt ein sanftes Spülen der Fluidkammer bereit. Die Durchflussrate für das Sammeln des Produktes mit regulärer Konzentration ist im Wesentlichen konstant während des Sammelns der regulären Konzentration.

[0072] In [Fig. 6](#) ist C_{cp} das Auslesen der Blutplättchen des Sammelkonzentratüberwachungsinstrumentes **918A**. Mit dem oben beschriebenen automatischeren Vorgehen startet die Detektion der erforderlichen Blutplättchen durch das Sammelkonzentratüberwachungsinstrument die Separationsphase. Der plötzliche Abfall in C_{cp} , wenn die Sammelphase des Hyperkonzentrats gestartet worden ist (annähernd 45 Minuten), liegt vor, da das Sammelkonzentrationsüberwachungsinstrument von der Auslassleitung während des Sammelns des Hyperkonzentratproduktes entfernt worden ist.

[0073] Obwohl die obigen Vorgänge mit Bezug auf einen einzelnen Sammelvorgang hyperkonzentrierter Blutplättchen beschrieben worden ist, um das Sammelvolumen zu vervollständigen, wird verstanden werden, dass die Fluidkammer ebenfalls systematisch und sequentiell gespült werden könnte. Das heißt, es könnte weniger als das Sammelendvolumen aus der Kammer herausgespült werden, wobei der Spül- oder Sammelvorgang während der Sammelphase wiederholt wird. Zum Beispiel könnten aus der Fluidkammer, nachdem sich ein gesättigtes Bett aus Blutplättchen gebildet hat, 20 ml herausgespült werden. Der Vorgang könnte wiederholt werden, wobei 20 ml bei jeder Wiederholung entfernt werden, um das endgültige gewünschte Sammelvolumen zu erreichen. Das heißt, die Fluidkammer könnte eine mehrere Male gespült werden, um das gesamte Transfusionsvolumen zu erzielen. Es wird ebenfalls verstanden, dass das Endsammelvolumen von 50 bis 60 ml variiert werden kann und dass das gesamte Sammelvolumen einer einzelnen Transfusion höher oder niedriger sein könnte.

[0074] Die obigen Vorgänge ergaben hyperkonzentrierte Blutplättchen, die zur Lagerung fähig sind. Die Blutplättchenausbeute und die restlichen weißen Blutkörperchenzahlen des hyperkonzentrierten Produktes wurden über die Lagerzeitdauer beurteilt.

[0075] Zwölf Vorgänge wurden für das Sammeln regulärer und hyperkonzentrierter Blutplättchen unter Befol-

gung der oben umrissenen Vorgänge abgeschlossen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst. PIR #1 ist die Zeit für die Sammelphase. Die Zeit bis PIR #1 ist die Zeit von dem Starten des Vorgehens bis zum Start der Sammelphase.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse

Anzahl von Läufen	Sammeldurchflussrate (ml/min)					
	1		2		3	
	n = 6		n = 3		n = 3	
	Mittelwert	sd	Mittelwert	sd	Mittelwert	sd
Zeit bis PIR #1	45	6,1	35	3,6	23	2,5
Regulär						
[PLT] [x 10 ⁶ /μl]	1,13	0,30	1,20	0,21	1,78	0,13
plt # x 10 ¹¹	3,12	0,88	4,15	1,63	5,37	0,50
Volumen, Beutel 1	285	31	339	104	301	21
Gesamt-WBC (Medianwert)	6,9 x 10 ⁵		0		0	
Hyperkonzentrat						
[PLT] [x 10 ⁶ /μl]	4,46	0,54	3,03	0,55	2,22	0,30
plt # x 10 ¹¹	2,72	0,33	1,81	0,25	1,39	0,07
Volumen (ml)	61	2	57	2	64	10
Gesamt-WBC (Medianwert)	1,5 x 10 ⁴		0		0	

[0076] Sämtliche der gesammelten Produkte enthielten weniger als 1×10^6 weiße Blutkörperchen insgesamt (Gesamt-WBC). Wenn die Sammeldurchflussrate so ausgewählt worden ist, dass sie < 8 ml/min für das Sammeln der regulären Konzentration an Blutplättchen ist, wurde die Anzahl weißer Blutkörperchen weiter reduziert.

[0077] Obwohl das obige Gerät und Verfahren für die Abtrennung und das Sammeln von Blutplättchen, genauer von hyperkonzentrierten Blutplättchen, verwendet worden ist, wird verstanden werden, dass sie für das Abtrennen und das Sammeln von Hyperkonzentraten anderer Partikel verwendet werden könnten.

[0078] Es wird Fachleuten ersichtlich sein, dass zahlreiche Modifikationen an der Struktur und Methodologie der vorliegenden Erfindung gemacht können, ohne von ihrem Schutzzumfang abzuweichen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Trennung von Thrombozyten (Plättchen) von anderen Teilchen, um ein hyperkonzentriertes Thrombozytenprodukt mit verringertem Gehalt an anderen Teilchen zu gewinnen, wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst:

die Auswahl der erwünschten Konzentration an Thrombozyten, die aus dem hyperkonzentrierten Thrombozytenprodukt mit verringertem Gehalt an anderen Teilchen gewonnen werden sollen;
 die Bereitstellung einer Fluidkammer (22) mit einem Einlass (28) und einem Auslass (32);
 das Rotieren der Fluidkammer um einen Rotor (12);
 das Leiten einer Menge eines Fluids, das Thrombozyten und andere Teilchen enthält, in den Einlass (28) der rotierenden Fluidkammer (22) mit einer ersten Strömungsgeschwindigkeit;
 das Ändern der ersten Strömungsgeschwindigkeit des Fluids in eine zweite Strömungsgeschwindigkeit, die aus der gewünschten Konzentration der Thrombozyten, die gewonnen werden sollen, bestimmt wird;

das Bilden eines gesättigten Fließbettes von Thrombozyten in ausreichender Anzahl, während die Thrombozyten im Fluid die zweite Strömungsgeschwindigkeit haben, um die gewünschte Konzentration an Thrombozyten, die in der rotierenden Fluidkammer (22) gewonnen werden sollen, zu erreichen, das Leiten des Fluids durch die Fluidkammer (22) vom Einlass (28) zum Auslass (32), während das Bett in der Fluidkammer (22) aufrechterhalten wird, so dass das Bett im Wesentlichen verhindert, dass andere Teilchen vom Einlass (28) der Fluidkammer zum Auslass (28) der Fluidkammer (32) strömen, den Strom des Fluids zum Auslass (32) aber zulässt; und die Erhöhung der zweiten Strömungsgeschwindigkeit mit der Zeit, um die Thrombozyten im gesättigten Bett aus der Fluidkammer (22) zu entfernen, in der die Thrombozyten im gesättigten Bett ein hyperkonzentriertes Thrombozytenprodukt mit einem verringerten Gehalt an anderen Teilchen bilden, um die erwünschte Konzentration an Thrombozyten, die gewonnen werden sollen, zu erreichen.

2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die anderen Teilchen weiße Blutkörperchen sind.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, bei dem die zweite Strömungsgeschwindigkeit mit etwa 1 bis 3 ml/min Fluid gewählt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, das außerdem den Schritt umfasst, dass die zweite Strömungsgeschwindigkeit auf 1 bis 3 ml/min gehalten wird, während mit den Thrombozyten im Fluid das gesättigte Fließbett aus Teilchen gebildet wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, das außerdem die Schritte umfasst: die Überwachung des Auslasses (32) der Fluidkammer (22) zur Feststellung, wann das gesättigte Fließbett seinen maximalen Stationaritätszustand erreicht hat und Thrombozyten aus dem Bett freigesetzt werden; und die Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit, um die Thrombozyten im gesättigten Fließbett zu entfernen.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, das außerdem folgende Schritte umfasst: die Bestimmung eines Gewinnungszielvolumens für die gewählte erwünschte Konzentration an Thrombozyten, die gewonnen werden sollen, wobei der Schritt der Änderung der Strömungsgeschwindigkeit des Fluids außerdem die Änderung des Gewinnungszielvolumens umfasst, um die zweite Strömungsgeschwindigkeit des Fluids zu wählen.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei dem der Schritt der Durchleitung einer Fluidmenge außerdem umfasst: die Bereitstellung einer Sammelpumpe (36) zur Durchleitung des Fluids; und der Schritt des Ändern der Strömungsgeschwindigkeit umfasst: die Steuerung der Sammelpumpe (36), um die zweite Strömungsgeschwindigkeit zu wählen.

8. Verfahren nach Anspruch 7, bei dem der Schritt der Steuerung der Sammelpumpe (36) außerdem die Bereitstellung einer Steuervorrichtung (40) umfasst, um die Betriebsgeschwindigkeit der Sammelpumpe (36) einzustellen.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

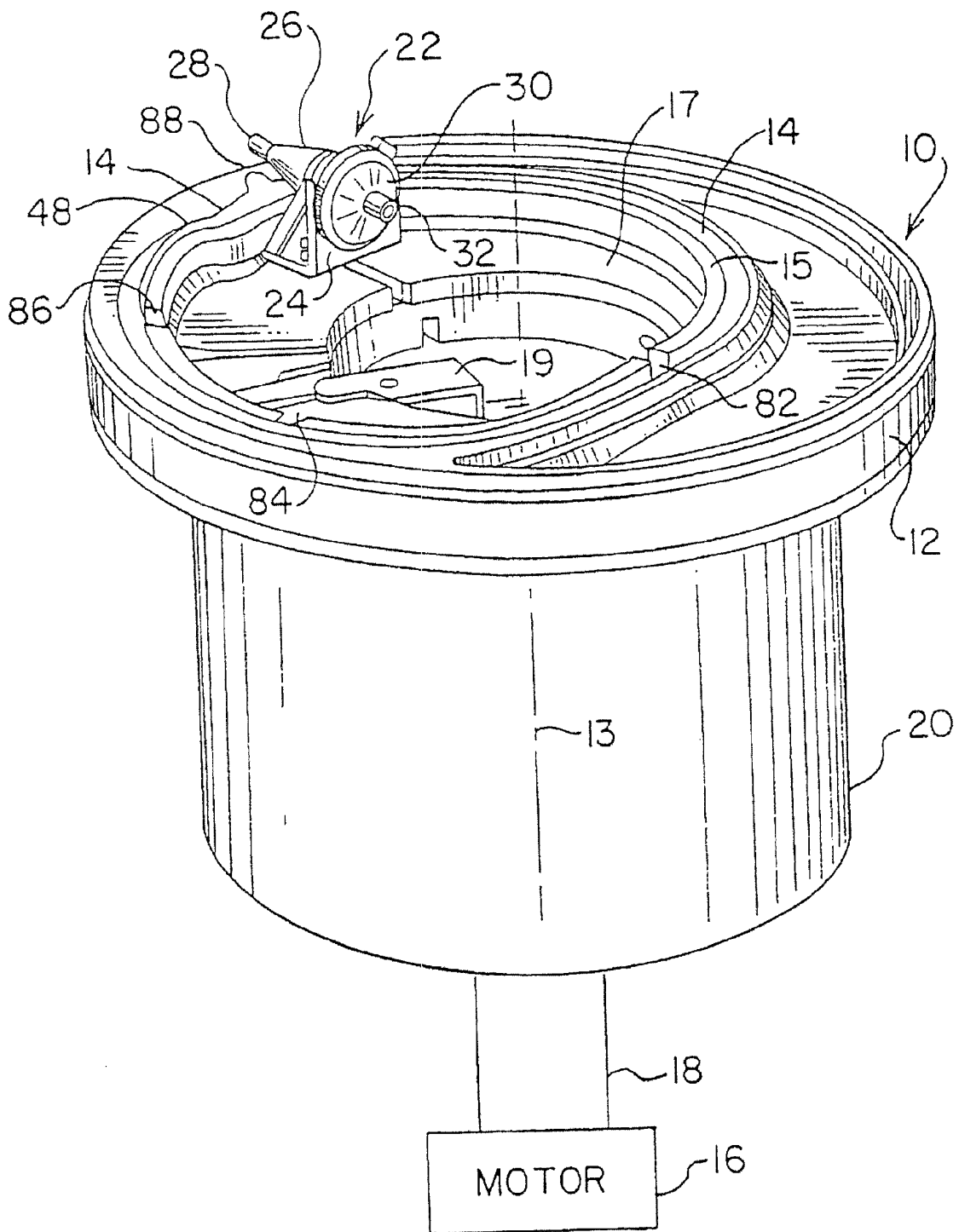


FIG. 1

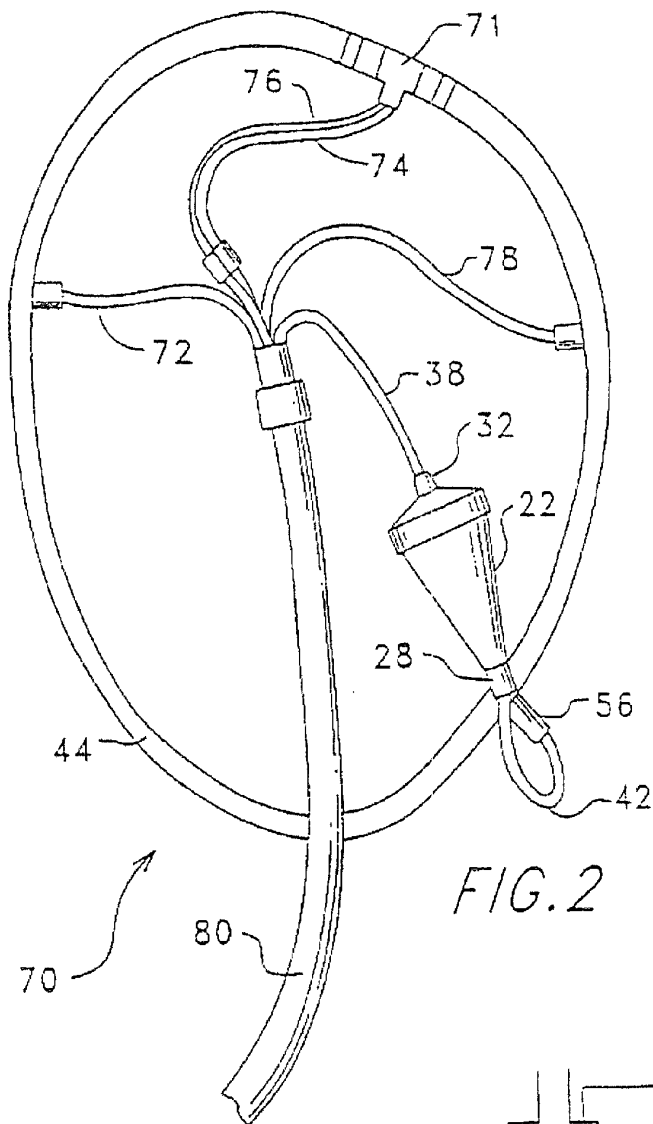


FIG. 2

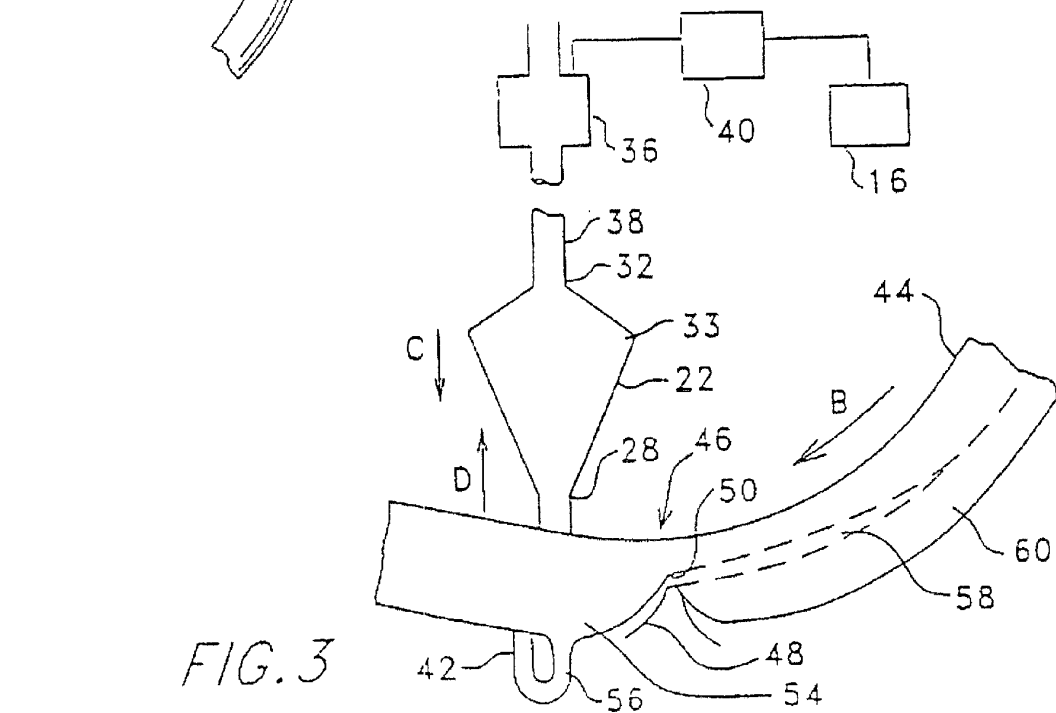


FIG. 3

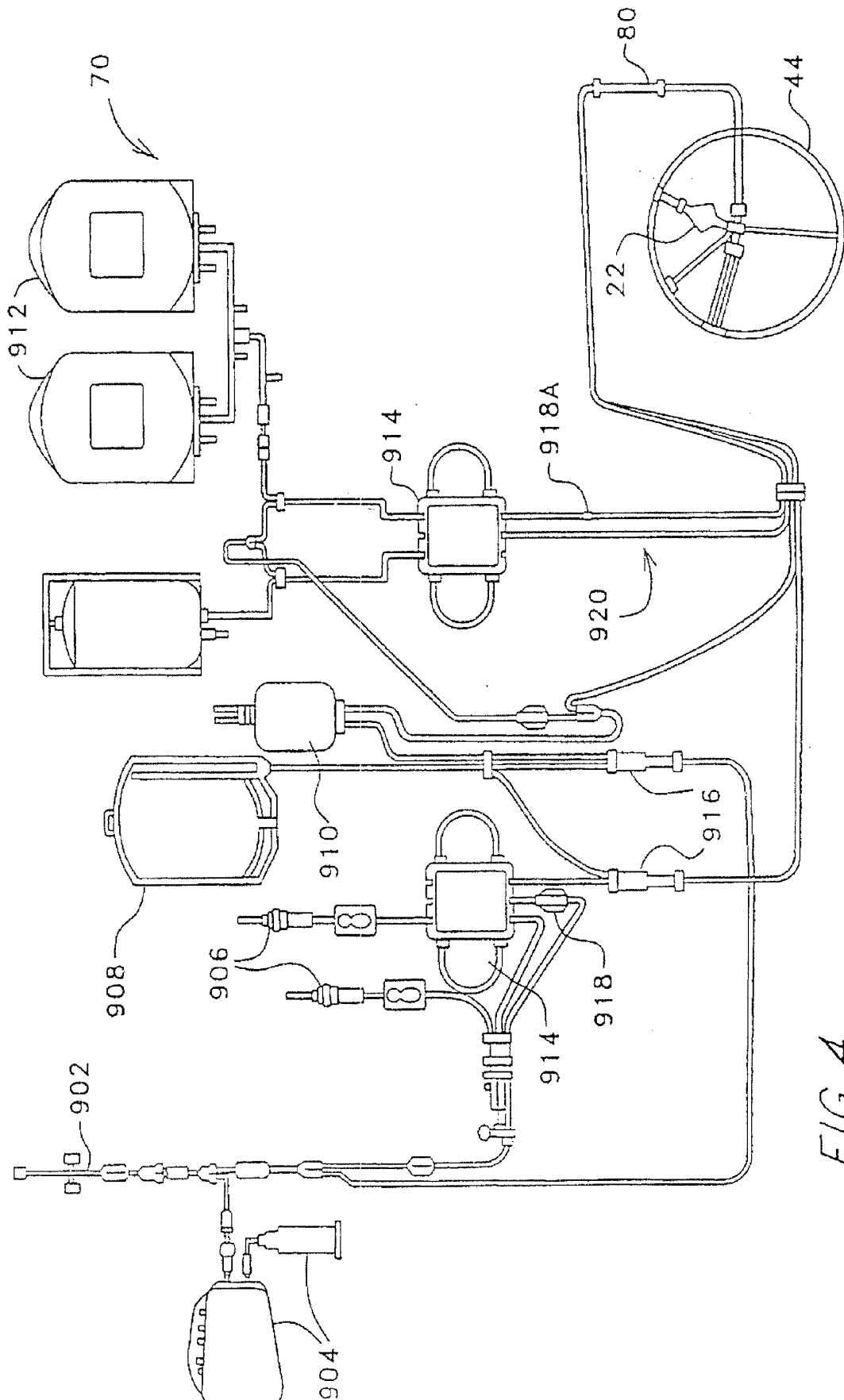


FIG. 4

DELTA-VOLUMEN + AKTUELLES SAMMELVOLUMEN = NEUES ZIELSAMMELVOLUMEN (ml)
(NB: VORGEHEN ÜBER 100 MIN.)

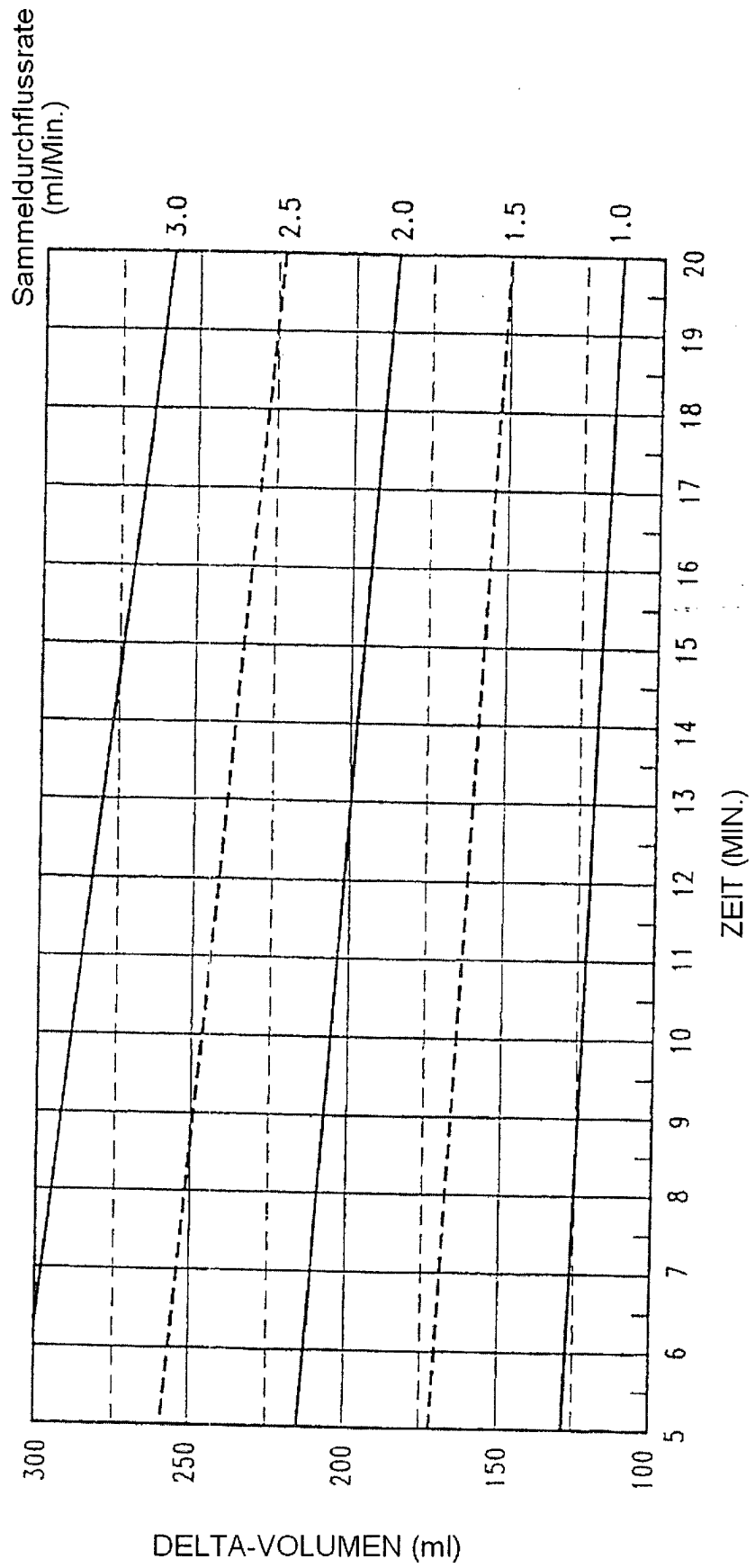


FIG.5

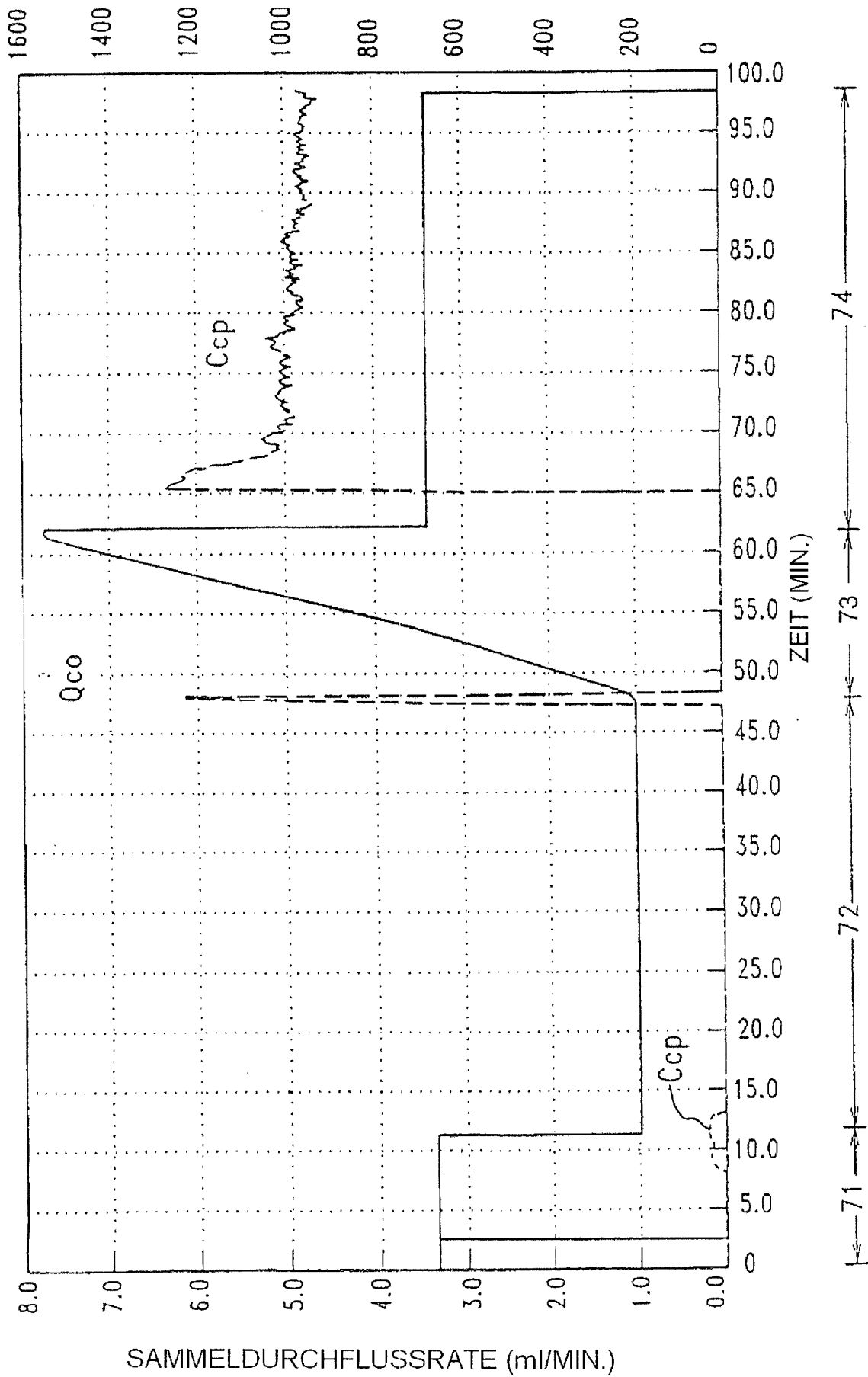


FIG. 6