

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Mai 2003 (22.05.2003)

PCT

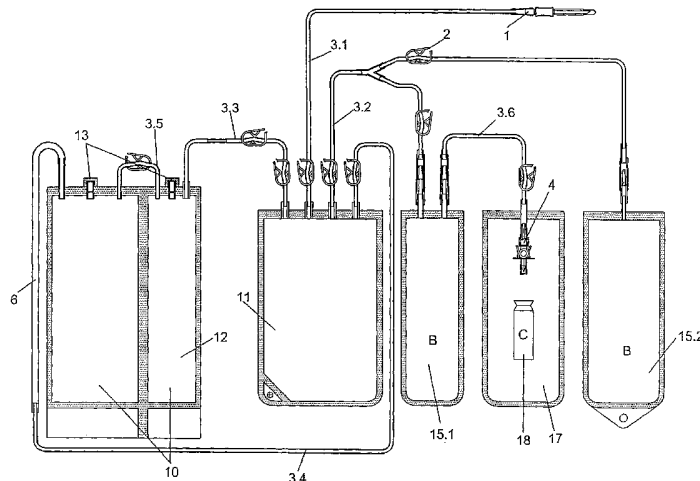
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/041634 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation: A61J 1/10 (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): VITA 34 AG [DE/DE]; Nonnenstrasse 37, 04229 Leipzig (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11564
- (22) Internationales Anmeldedatum: 16. Oktober 2002 (16.10.2002) (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LAMPETER, Eberhard, F. [DE/DE]; Lausicker Strasse 64, 04299 Leipzig (DE). EGGER, Dietmar [DE/DE]; Austrasse 64, 72116 Mössingen (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (74) Anwalt: MÜLLER, Volkmar; Könnertstrasse 114, 04229 Leipzig (DE).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (81) Bestimmungsstaaten (national): CN, JP, US.
- (30) Angaben zur Priorität: 101 51 343.7 22. Oktober 2001 (22.10.2001) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BAG SYSTEM FOR CRYOPRESERVATION OF BODY FLUIDS

(54) Bezeichnung: BEUTELSYSTEM FÜR DIE KRYOKONSERVIERUNG VON KÖRPERFLÜSSIGKEITEN



(57) Abstract: The invention concerns a bag system for cryopreservation of body fluids, namely blood, bone marrow or umbilical cord blood. The parts of said system are sterilized and can be separated from one another. Liquids enabling and/or promoting cryopreservation are provided in the bag system and/or can be introduced under sterilized conditions into said system. The inventive system comprises a device for directly sampling the body fluid (1) in a living body, one or several zones for mixing the liquids with the body fluid and/or for storing the mixture consisting of the liquids and the body fluid, several closure members (2) and connecting ducts (3) and an inlet element (4) and/or an outlet element (5). Said bag system is characterized in that the parts of the system which are mutually connected via the connecting ducts so as to communicate form, prior to the installation of the bag system, a closed and sterile system and the zones for storing the mixture consisting of the liquids and the body fluid can be hermetically sealed and separated relative to one another.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Beutelsystem für die Kryokonservierung von Körperflüssigkeiten, nämlich Blut, Knochenmark oder Nabelschnurblut, wobei die Teile des Beutelsystems sterilisiert, voneinander abtrennbar sind und sich Flüssigkeiten, die eine Kryokonservierung ermöglichen und/oder unterstützen, im Beutelsystem befinden und/oder

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 03/041634 A2



(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

sich steril in das Beutelsystem eintragen lassen, zumindest umfassend: eine Vorrichtung zur direkten Entnahme der Körperflüssigkeit (1) aus dem lebenden Körper, einen Bereich oder mehrere Bereiche zum Mischen der Flüssigkeiten mit der Körperflüssigkeit und/oder zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und Körperflüssigkeit, mehrere Absperroorgane (2) und Verbindungsleitungen (3) und ein Einlassorgan (4) und/oder ein Auslassorgan (5). Das Beutelsystem ist dadurch charakterisiert, dass die Teile des Beutelsystems, die durch die Verbindungsleitungen (3) miteinander kommunizierend verbunden sind, vor dem Einsatz des Beutelsystems ein geschlossenes, steriles System bilden und die Bereiche zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und der Körperflüssigkeit voneinander hermetisch verschliessbar und abtrennbar sind.

Beutelsystem für die Kryokonservierung von Körperflüssigkeiten

Die Erfindung betrifft ein Beutelsystem für die Kryokonservierung von Körperflüssigkeiten, nämlich Blut, Knochenmark oder Nabelschnurblut, wobei die Teile

5 des Beutelsystems sterilisiert und voneinander abtrennbar sind und sich Flüssigkeiten, die eine Kryokonservierung ermöglichen und/oder unterstützen, im Beutelsystem befinden und/oder sich steril in das Beutelsystem eintragen lassen, zumindest umfassend: eine Vorrichtung zur direkten Entnahme der Körperflüssigkeit aus dem lebenden Körper, einen Bereich oder mehrere Bereiche zum Mischen der Flüssigkeiten

10 mit der Körperflüssigkeit und/oder zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und Körperflüssigkeit (Flüssigkeitsspeicher), mehrere Absperrorgane und Verbindungsleitungen und ein Ein- und/oder ein Auslaßorgan. Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bereitstellung von Körperflüssigkeiten, nämlich Blut, Knochenmark oder Nabelschnurblut, zur Langzeitlagerung durch

15 Kryokonservierung in einem Transport- und Lagersystem, zumindest umfassend die Schritte: Einbringen der Körperflüssigkeit ins Transport- und Lagersystem, Vorlegen oder Zugabe von Flüssigkeiten, die die Kryokonservierung ermöglichen und/oder unterstützen, sowie Überführen des Gemisches aus Flüssigkeiten, die die Kryokonservierung ermöglichen und/oder unterstützen, und der Körperflüssigkeit in

20 einen Bereich zur Einlagerung im Transport- und Lagersystem.

Die Kryokonservierung von Körperflüssigkeiten, nämlich Blut, Knochenmark oder Nabelschnurblut, hat einhergehend mit der stetigen Entwicklung der Humanmedizin eine immense wirtschaftliche Bedeutung erlangt.

25 Nabelschnurblut und dessen Konservierung über mehrere Jahre, sog. Langzeitkonservierung, sind im Zusammenhang mit einer eventuellen späteren Behandlung des Kindes, des Jugendlichen oder des Erwachsenen mit Mitteln, die auf körpereigenen Stoffen basieren, z.b. im Rahmen einer Transplantation, von

entscheidender Bedeutung. Dieses wertvolle Blut steht nämlich nur bei der Geburt des Kindes zur Verfügung. Nach der Abnabelung ist in der Nabelschnur noch Blut vorhanden, das für die Kindsversorgung nicht benötigt wird. Dieses Blut, regelmäßig ein Blutmenge mit einem Volumen von ca. 50 bis 100 ml, wird, in dem Fall, wo eine

5 Langzeitkonservierung vorgesehen ist, aufgenommen und für die Kryokonservierung aufbereitet und nachfolgend durch bekannte Verfahren eingefroren. Die vorgenannten geringen Mengen des entnommenen Blutes müssen zweckmäßigerweise in einer Art und Weise eingefroren und gelagert werden, dass mehrere Proben unabhängig und zeitlich voneinander, ggf. im Abstand von mehreren Jahren, nach den dann verfügbaren

10 neuesten Methoden untersucht und eingesetzt werden können. In Ermangelung heutiger Kenntnis der dann angewandten Methoden ist die Kryokonservierung aller Bestandteile der entnommenen Körperflüssigkeit angezeigt.

Derzeit werden für die Aufbereitung und das Einfrieren getrennte Systeme verwendet. So erfolgt die Aufnahme des Nabelschnurblutes durch ein System, welches regelmäßig

15 besteht aus einer oder mehreren Abnahmekanülen, einem oder zwei Behältnissen, die Zitrat enthalten, sowie dem eigentlichen Blut-Sammelbehälter, wobei die vorgenannten Teile des Systems durch flexible Schläuche miteinander kommunizierend verbunden sind. Ein solches System ist beispielsweise in der US 5,879,318 als Stand der Technik genannt.

20 Nach der Aufbereitung des Blutes erfolgt nachfolgend das Umfüllen von einem System in ein anderes zum Zwecke der Kryokonservierung, also von einem sterilen Behälter in einen sterilen Einfrierbehälter, was regelmäßig unter Reinstraumbedingungen erfolgen muß. Die Gewährleistung der gesetzlich vorbestimmten Reinstraumbedingungen

25 bezüglich der Humanmedizin, beispielsweise die Anforderungen gemäß GMP, erfordern regelmäßig einen hohen Investitionsaufwand, der üblicherweise nicht in jeder Geburtsstation oder medizinischen Einrichtung, die Körperflüssigkeiten steril entnimmt und für die Kryokonservierung vorbereiten, realisiert werden kann.

Bisher erfolgt die Vorbereitung der Kryokonservierung von Nabelschnurblut grundsätzlich in folgenden Schritten:

Entnahme des Blutes und Einbringung in den Transportbeutel. Zugabe von Zitrat,
5 soweit nicht schon vorgelegt, Verschließen des Beutels und Transport bei
Zimmertemperatur zu einem Reinstraum innerhalb von ca. 24 bis 48 Stunden.
Überführen des Blutes und Zugabe eines Kryoprotektivums aus dem Transportbeutel in
einen sterilen Einfrierbehälter unter Reinstraumbedingungen, wobei immer zumindest
zwei getrennte Systeme zur Anwendung kommen.

10

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Beutelsystem bereitzustellen, das die Kosten der
Vorbereitung und Durchführung der Kryokonservierung reduziert und eine einfache und
sichere manuelle Handhabung erlaubt, wobei die Anforderungen zur Sterilität in der
Humanmedizin zu gewährleisten sind. Außerdem ist es Aufgabe der Erfindung, ein
15 Verfahren zur Bereitstellung von Körperflüssigkeiten, nämlich von Blut, Knochenmark
oder Nabelschnurblut, zur Langzeitlagerung durch Kryokonservierung zu schaffen,
welches ein Transport- und Lagersystem der vorgenannten Art einsetzt.

Die Aufgabe der Erfindung wird dadurch gelöst, dass die Teile des Beutelsystems, die
20 durch die Verbindungsleitungen miteinander kommunizierend verbunden sind, vor dem
Einsatz des Beutelsystems ein geschlossenes, steriles System bilden und die Bereiche
zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und der Körperflüssigkeit
voneinander hermetisch verschließbar und abtrennbar sind.

Die Erfindung ermöglicht es, ein Beutelsystem bereitzustellen, welches zumindest zum
25 Zeitpunkt des Einbringens der Körperflüssigkeit, insbesondere direkt aus dem
menschlichen Körper, ein sog. geschlossenes System bildet. Damit wird bezüglich der
Sterilität ein Optimum erzielt und es besteht die Möglichkeit, Teile des Beutelsystems,
die insbesondere im Zusammenhang mit der eigentlichen Kryokonservierung nicht
mehr benötigt werden, schrittweise vom Beutelsystem zu trennen.

Vom Beutelsystem abgetrennt werden die Teile, die für das zweckdienliche Handling nicht mehr benötigt werden, wie beispielsweise die Vorrichtung zur Aufnahme der Körperflüssigkeit nach der Überführung der Körperflüssigkeit in einen Bereich zum Mischen. Zum Zeitpunkt des Einfrierens besteht das geschlossene System dann nur
5 noch aus voneinander getrennten und hermetisch verschlossenen Teilen, die nicht mehr miteinander kommunizierend verbunden sind. Einsparungen bezüglich von Transport- und Lagerungskosten werden damit erzielt.

Durch das erfinderische Merkmal, dass die Bereiche zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten, die die Kryokonservierung ermöglichen und/oder unterstützen, und der
10 überführten Körperflüssigkeit voneinander hermetisch verschließbar und abtrennbar sind, wird es möglich, die Gesamtmenge des vorgenannten Gemisches in mehrere voneinander getrennte und bezüglich der Größe ihres Volumens in gewünschte Teilmengen zu separieren. Diese separierten Teilmengen stehen insbesondere nach dem Einfrieren ohne Eröffnung des gesamten Beutelsystems für bakteriologische und
15 serologische Untersuchungen und zur Überwachung der Dauerlagerung zur Verfügung. Das gesamte Handling im Labor, beispielsweise die Zugabe eines Kryoprotektivum über einen Sterilfilter, kann unter normalen hygienischen Bedingungen (beispielsweise Reinraum Klasse D) erfolgen; Reinstraumbedingungen sind nicht erforderlich.

20 Die eingesetzten Materialien für die Teile des Beutelsystems sind in bekannter Art und Weise, insbesondere auf die Funktion des jeweiligen Teiles, der Art des oder der Medien mit denen es in Berührung kommt, die Einwirkzeit des Mediums, die Art und Weise der Sterilisation sowie dem Temperaturregime, d.h. insbesondere der größten und kleinsten während des Handlings und Einfrierens anzutreffenden Temperatur,
25 ausgewählt und aufeinander angepasst. Bekannte Kunststoffe, die die vorgenannten Anforderungen erfüllen und für Anwendungen in der Humanmedizin zugelassen sind, stehen dabei im Fokus.

Flüssigkeiten, die die Kryokonservierung ermöglichen und/oder unterstützen, sind im Sinne der Erfindung diesbezüglich bekannte Medien. Für die Kryokonservierung von Blut sind das beispielsweise flüssige Mittel zur Verhinderung der Blutgerinnung, wie Citrat Phosphat Dextrose (CPD), zur Verdünnung des Blutes, wie Kochsalzlösungen, und Kryoprotektiva, wie DMSO.

Bereiche zum Mischen der Flüssigkeiten mit der Körperflüssigkeit und/oder zur Einlagerung sind im Sinne der Erfindung alle bekannten verschließbaren Flüssigkeitsspeicher, wie beispielsweise Behälter und Beutel der Medizin- und Labortechnik, die zur Atmosphäre hin flüssigkeitsdicht ausgebildet sind.

In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausgestaltung sind die Bereiche zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und der Körperflüssigkeit derart gestaltet, dass diese zumindest zwei Kammern eines Beutels sind. Zwei Kammern ermöglichen die Separation von zwei Teilmengen des einzulagernden Flüssigkeitsgemisches, so dass eine bezüglich der gesamten Flüssigkeitsmenge praktisch auch zweckmäßige Aufteilung möglich ist. Die Verwendung eines Beutels, der flexible Wände aufweist, ist besonders vorteilhaft, wenn das Handling manuell durch Hebammen oder medizinisches Personal realisiert wird. Manuelle Druckeinwirkung auf die flexiblen Wände und die Ausnutzung der Schwerkraft bewirken den Flüssigkeits- und Gastransport innerhalb des Beutelsystems und ein inniges Durchmischen.

Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung ist, dass ein Bereich zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und der Körperflüssigkeit eine Verbindungsleitung ist, die vorzugsweise mehrere voneinander hermetisch verschließbare und abtrennbare Segmente besitzt. Durch diese Gestaltung wird erreicht, dass in einfacher Art und Weise, beispielsweise durch hermetisches Verschließen durch Verschweißen der flexiblen und transparenten Verbindungsleitung, die zwischen dem Einfrierbeutel und dem Mischbeutel oder zwischen dem Einfrierbeutel und dem zur Entlüftung genutzten

Sterilfilter angeordnet ist, kleinere Teilmengen separiert werden, die insbesondere als Proben zur Kontrolle der Langzeitkonservierung dienen.

Vorteilhaft ist außerdem, dass zumindest im jeweiligen Bereich zum Mischen der
5 Flüssigkeiten eine Füllstandsanzeige angeordnet ist. Die Füllstandsanzeige kann durch
Aufbringen entsprechender Markierungen auf der transparenten Beutelwand erfolgen,
so dass insbesondere die Mindestfüllhöhe für die eingebrachte Körperflüssigkeit und die
Soll-Füllhöhe, die nach dem Auffüllen mit der Verdünnungsflüssigkeit erreicht sein
soll, kontrolliert werden können.

10

Im Zusammenhang mit der Langzeitkonservierung ist es auch vorteilhaft, dass die von
den anderen Teilen des Systems abgetrennten Bereiche zur Einlagerung des Gemisches
aus Flüssigkeiten und der Körperflüssigkeit durch eine Umhüllung 8 umschlossen
werden. Diese Umhüllung dient insbesondere dem mechanischen Schutz und kann
15 zusätzlich ein gas- und flüssigkeitsdichtes Umhüllen gewährleisten.

Besonders vorteilhaft ist, dass das Beutelsystem, insbesondere hinsichtlich seiner
Dimensionierung und der Materialauswahl, zur einmaligen Nutzung bestimmt ist.
Sogenannte Ein-Weg-Systeme oder deren Teile besitzen eine Reihe von bekannten
20 Vorteilen, wobei das Wissen über die nur einmalige Nutzung, ggf. nur kurze
Verwendung, wie beispielsweise der Vorrichtung zur Entnahme der Körperflüssigkeit,
eine preiswerte Herstellung des Teiles oder Systems ermöglichen.

Für bestimmte Anwendungsfälle ist es vorteilhaft, dass der Bereich zum Mischen der
25 Flüssigkeiten mit der Körperflüssigkeit und der Bereich zur Einlagerung des Gemisches
aus Flüssigkeiten und Körperflüssigkeit in einem Misch- und Einfrier-Beutel 16
angeordnet sind, wobei der Misch- und Einfrier-Beutel 16 eine Misch- und Einfrier-
Kammer 9 oder eine Misch- und Einfrier-Kammer 9 und eine Einfrier-Kammer 10
besitzt.

Weniger Teile des Beutelsystems sind kostengünstiger und ermöglichen ein einfacheres Handling. Dies ist beispielsweise dann der Fall, wenn gesichert ist, dass relativ kurzfristig, d.h. innerhalb von 10 bis 20 Minuten, nach der Aufnahme der Körperflüssigkeit ins Beutelsystem das Einfrieren beginnt.

5

Alternativ ist folgende Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Beutelsystems bevorzugt, nämlich dass der Bereich zum Mischen der Flüssigkeiten mit der Körperflüssigkeit in einem Mischbeutel 11 und der Bereich zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und Körperflüssigkeit in einem Einfrierbeutel 12 angeordnet sind, wobei
10 dieser Beutel eine Einfrier-Kammer 9 oder zwei Einfrier-Kammer 9 besitzt.

Die Verwendung mehrerer Beutel, nämlich einem zum Mischen und einem zum Einlagern, die aus unterschiedlichen Materialien bestehen können, bewirkt ein verbessertes Handling und somit eine erhöhte Funktionssicherheit durch Ausschalten
15 von subjektiven Manipulationsfehlern. Durch eine gezielte Materialauswahl ist es bei einem Beutelsystem für Nabelschnurblut beispielsweise möglich, im Mischbeutel CPD schon im Zusammenhang mit der Montage des gesamten Beutelsystems vorzulegen, so dass ein sonst steriles Einfüllen von CPD in das Beutelsystem unmittelbar vor der Aufnahme von Nabelschnurblut im Kreissaal entfällt. Außerdem ist es somit möglich,
20 dass das Einfrieren erst innerhalb von ca. 20 Stunden nach der Aufnahme des Blutes ins Beutelsystem erfolgen muß, ohne dass es zu signifikanten Schädigungen von Blutbestandteilen kommt, wobei bis zum Einfrieren eine Zwischenlagerung bei Zimmertemperatur realisierbar ist. Die Auswahl des Materials für diesen Einfrierbeutel 12 wird primär von seiner Temperaturbeständigkeit bezüglich der eigentlichen
25 Kryokonservierung (Temperaturen bis ca. - 196 °C) bestimmt; eine Sterilisation durch Autoklavierung ist damit regelmäßig ausgeschlossen.

Für die vorgenannte Ausbildung des Beutelsystems mit zwei Beuteln zum Mischen und Einlagern ist weiterhin bevorzugt, dass der Mischbeutel 11 und der Einfrierbeutel 12

durch zwei Verbindungsleitungen miteinander verbunden sind. Blut bzw. Nabelschnurblut neigt, insbesondere beim Mischen mit anderen Flüssigkeiten zum Schäumen, d.h. in der Flüssigkeit bzw. im Flüssigkeitsgemisch sind Luftbläschen eingeschlossen, so dass ein Flüssigkeits-Luft-Gemisch vorliegt. Mit dieser Art der

5 Anordnung, d.h. ein geschlossener Kreislauf zwischen den beiden Beuteln, kann das im Beutelsystem enthaltene Flüssigkeits-Luft-Gemisch in der Art manipuliert werden, das in der Flüssigkeitsmenge, die sich in dem Bereich oder den Bereichen zur Einlagerung befindet oder befinden, sich keine oder wenige Lufteinschlüsse in der Flüssigkeit zum Zeitpunkt des Einfrierens befinden.

10 Alternativ ist vorteilhaft, dass der Mischbeutel 11 und der Einfrierbeutel 12 durch eine Verbindungsleitung miteinander verbunden sind. Diese Ausgestaltung erfordert zweckmäßigerweise die Anordnung eines Auslassorgans am Einfrierbeutel, beispielweise eines Sterilfilters, welches insbesondere dem Austrag von Luft aus dem Beutelsystem dient.

15

Die Aufgabe der Erfindung wird außerdem durch ein Verfahren gelöst, in dem die Teile eines Transport- und Lagersystems, die miteinander flüssigkeits-kommunizierend verbunden sind, vor dem Einbringen der Körperflüssigkeit in das Transport- und Lagersystem ein geschlossenes, steriles System bilden und der Bereich oder die

20 Bereiche zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und der Körperflüssigkeit voneinander hermetisch verschließbar und abtrennbar sind.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann alternativ für die menschlichen Körperflüssigkeiten: Blut, Knochenmark oder Nabelschnurblut eingesetzt werden. Der

25 Einsatz des Verfahrens ist grundsätzlich auch für andere Körperflüssigkeiten von Mensch und Tier geeignet.

Besonders vorteilhaft ist der Einsatz des erfindungsgemäßen Verfahrens in dem Fall, wo das Transport- und Lagersystems ein Beutelsystem gemäß der Ansprüche 1 bis 11

- ist. Grundsätzlich ist das Verfahren auch anwendbar, wenn das Transport- und Lagersystems anstelle von Beuteln andere bekannte Flüssigkeitsspeicher der Medizin- und Labortechnik, wie Flaschen oder Behälter, nutzt. In diesem Fall ist es zweckmäßig, zumindest für einen Teil der Flüssigkeitskommunikation im Transport- und
- 5 Lagerbehälter übliche Mittel, wie Pumpen, zu nutzen.

- Besonders verfahrensökonomisch ist es, dass eine definierte Menge des Gemisches aus Flüssigkeiten, die die Kryokonservierung ermöglichen und/oder unterstützen, und der Körperflüssigkeit in einen Bereich zur Einlagerung überführt wird. Das Überführen und
- 10 Einlagern einer bestimmten Flüssigkeitsmenge, beispielsweise von 160 ml, ermöglicht ein einfaches und somit kostengünstiges Einfrieren mit herkömmlichen Geräten zur Kryokonservierung.

- Es ist außerdem bevorzugt, dass das Gemisch aus Flüssigkeiten, die die Kryokonservierung ermöglichen und/oder unterstützen, und der Körperflüssigkeit in
- 15 einen Bereich zur Einlagerung nahezu blasenfrei überführt wird. Blasenfreiheit ist ein wichtiges Kriterium für die Qualität und somit die zweckentsprechende Brauchbarkeit des einzulagernden Flüssigkeitsgemisches. Dies erfordert beispielsweise die Anordnung eines Auslassorgans und/oder der entsprechenden Verbindungsleitungen, so dass eine manuelle Manipulation erfolgen kann bis das Flüssigkeitsgemisch nahezu blasenfrei
- 20 vorliegt.

Im folgenden soll die Erfindung anhand eines Ausführungsbeispiels eines Beutelsystems für Nabelschnurblut näher erläutert werden. Es zeigen:

- 25 Figur 1 ein Beutelsystem mit einem Misch- und Einfrier-Beutel,
Figur 2 ein Beutelsystem mit einem Misch- und Einfrier-Beutel, der eine Misch- und Einfrier-Kammer und eine Einfrier-Kammer besitzt,
Figur 3 ein Beutelsystem mit einem Misch- und Einfrier-Beutel, der eine Misch- und Einfrier-Kammer sowie einen Kochsalzbeutel besitzt,

- Figur 4 ein Beutelsystem mit einem Misch- und Einfrier-Beutel, der Beutel für eine Flüssigkeit zur Vermeidung der Blutgerinnung und einen Kochsalzbeutel besitzt,
- Figur 5 ein Beutelsystem, welches einen Einfrierbeutel mit zwei Kammern und einen Mischbeutel und zwei Verbindungsleitungen zwischen dem Einfrierbeutel und dem Mischbeutel besitzt,
- Figur 6 ein Beutelsystem, welches einen Einfrierbeutel mit zwei Kammern und einen Mischbeutel und eine Verbindungsleitung zwischen dem Einfrierbeutel und dem Mischbeutel besitzt,
- Figur 7 ein Beutelsystem, welches einen Einfrierbeutel mit einer Kammer, einen Mischbeutel und zwei Verbindungsleitungen zwischen dem Einfrierbeutel und dem Mischbeutel besitzt,
- Figur 8 ein Beutelsystem mit einer Glasampulle in einem Schutzbeutel und
- Figur 9 Teile eines Beutelsystems vor dem Einfrieren.
- Figur 1 zeigt ein Beutelsystem mit einem Misch- und Einfrier-Beutel 16, der durch drei Verbindungsleitungen 3.1, 3.2 und 3.3 mit einer Vorrichtung zur direkten Entnahme von Nabelschnurblut 1, einem Einlaßorgan 4 und einem Auslassorgan 5 kommunizierend verbunden ist. Die Kommunikation, d.h. insbesondere der Flüssigkeitstransport und der Luftaustausch, zwischen den vorgenannten Teilen des Beutelsystems wird durch Öffnen oder Schließen der Absperrorgane 2, die als handelsübliche Schlauchklemmen ausgeführt sind, realisiert. Der Transport der flüssigen Medien, ggf. mit Lufteinschlüssen, wird im Beutelsystem unter Ausnutzung der Schwerkraft und durch manuelle Druckausübung auf die flexiblen Wände der Beutel realisiert. Das Einlaßorgan 4, welches bei dieser Ausführung ein Steril-Filter ist, dient dem sterilen Eintrag der Flüssigkeiten, die eine Kryokonservierung ermöglichen und/oder unterstützen, d.h. insbesondere eine Flüssigkeit zur Vermeidung der Blutgerinnung (A), eine Flüssigkeit zur Verdünnung (B) und/oder ein flüssiges Kryoprotektikum (C).

Nach dem Eintrag des Nabelschnurblutes und/oder Flüssigkeiten, die eine Kryokonservierung ermöglichen und/oder unterstützen, können die Verbindungsleitungen 3.1 und 3.2, die aus einem PVC-weich-Material bestehen, durch Verschweißen, beispielsweise mit einem transportablen Folienschweißgerät, hermetisch verschlossen und/oder abgetrennt werden. Der flexible Misch- und Einfrier-Beutel 16 besteht ebenso, wie die Verbindungsleitungen 3, im wesentlichen aus einem EVA-Kunststoff-Material, Ethylvinylacetat, das zumindest bis zu einer Temperatur von – 196 °C temperaturbeständig und durch eine bekannte Strahlensterilisation (Gamma-Strahlung) sterilisierbar ist. Auf dem transparenten Einfrier-Beutel 16, der für ein maximales Volumen von 180 ml ausgelegt ist, befindet sich eine Füllstandsanzeige 7, die die Werte für die Mindestfüllmenge von 60 ml und die Soll-Füllmenge von 160 ml anzeigt. Am Misch- und Einfrier-Beutel 16 ist ein Entnahmeadapter 13 angeordnet, der die sterile Entnahme des eingelagerten Flüssigkeitsgemisches ermöglicht. Die Verbindungsleitung 3.3 ist mit einem Auslassorgan 5, der ein Steril-Filter ist und insbesondere dem Luftaustrag aus dem Beutelsystem dient, verbunden. Die dünnwandige, flexible und transparente Verbindungsleitung 3.3 ist ein Bereich zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und der Körperflüssigkeit. Diese beispielsweise fünf Segmente 6 mit einem Fassungsvermögen von jeweils ca. 1 ml, die voneinander hermetisch verschließbar und abtrennbar sind, in Figur 1 nicht dargestellt, lassen sich durch Verschweißen, beispielsweise mit einem transportablen Folienschweißgerät, aus einem Teil der Verbindungsleitung 3.3 herstellen. Das Zusammenfügen der zuvor sterilisierten Teile des Beutelsystems, die aus handelsüblichen Teilen und Komponenten bestehen, zu einem geschlossenen System im Sinne der Erfindung erfolgt unter Reinstraumbedingungen. Für das Zusammenfügen sind für die Humanmedizin zugelassene Schweiß-, Klebe- und Fügetechniken anwendbar.

Das in Figur 2 dargestellte Beutelsystem zeigt einen Misch- und Einfrier-Beutel 16, der eine Misch- und Einfrier-Kammer 9 und eine Einfrierkammer 10 besitzt, die

miteinander kommunizierend verbunden sind. Der Misch- und Einfrier-Beutel 16 kommuniziert über mehrere Verbindungsleitungen 3 mit einer Vorrichtung zur direkten Entnahme von Nabelschnurblut 1, einem Einlaßorgan 4 und zwei Auslassorganen 5. Die beiden voneinander abtrennbaren Kammern, nämlich die Misch- und Einfrier-
5 Kammer 9 und die Einfrierkammer 10 verfügen jeweils über einen Entnahmeadapter 13 und ein Auslassorgan 5.

Die in Figur 3 aufgezeigte Ausführung unterscheidet sich von Figur 1 dadurch, dass ein Beutel 14, der 21 ml CPD enthält, einer Flüssigkeit zur Vermeidung der Blutgerinnung
10 (A), und ein Beutel 15, der 100 ml einer Kochsalzlösung (NaCl) enthält, die jeweils über eine Verbindungsleitung 3 mit dem geschlossenen Beutelsystem verbunden sind, angeordnet sind. Die Beutel 14 und 15 besitzen jeweils hin zur Verbindungsleitung 3 ein Brechventil.

15 In Figur 4 sind besitzt das Beutelsystem einen Misch- und Einfrier-Beutel 16, der im Unterschied zu Figur 3 zwei Kammern enthält, nämlich eine Misch- und Einfrier-Kammer 9 und eine Einfrierkammer 10.

In Figur 5 ist ein Beutelsystem dargestellt, das einen Misch-Beutel 11, der durch vier
20 Verbindungsleitungen 3.1, 3.2, 3.3 und 3.4 mit einer Vorrichtung zur direkten Entnahme von Nabelschnurblut 1, einem Einlaßorgan 4, einem Einfrierbeutel 12 und einem Beutel 15 kommunizierend verbunden ist. Die Kommunikation, d.h. insbesondere der Flüssigkeitstransport und der Luftaustausch, zwischen den vorgenannten Teilen des Beutelsystems wird durch Öffnen oder Schließen der
25 Absperrorgane 2 realisiert. Die flüssigen Medien, ggf. mit Lufteinschlüssen, werden im Beutelsystem unter Ausnutzung der Schwerkraft und durch manuelle Druckausübung auf die flexiblen Wände der Beutel gemischt, bewegt und transportiert. Das Einlaßorgan 4, welches bei dieser Ausführung ein Steril-Filter ist, dient dem sterilen Eintrag eines flüssigen Kryoprotektikum C, beispielsweise DMSO. Nach dem Eintrag des

Nabelschnurblutes und/oder Flüssigkeiten, die eine Kryokonservierung ermöglichen und/oder unterstützen, können die Verbindungsleitungen 3.1 und 3.2 durch Verschweißen hermetisch verschlossen und/oder abgetrennt werden. Im Mischbeutel 11 kann CPD vorgelegt sein. Der flexible Misch-Beutel 11 besteht ebenso, wie die

5 Verbindungsleitungen 3, im wesentlichen aus einem weich-PVC-Kunststoff-Material, das in an sich bekannter Art und Weise durch Autoklavierung sterilisierbar ist. Auf dem transparenten Misch-Beutel 11, der für ein maximales Volumen von 180 ml ausgelegt ist, befindet sich eine Füllstandsanzeige 7, die die Werte für die Mindestfüllmenge von 60 ml und die Soll-Füllmenge von 160 ml anzeigt. Am Einfrier-Beutel 12, der im

10 wesentlichen aus einem EVA-Kunststoff-Material besteht und zwei Einfrierkammern 10 besitzt, ist an jeder Einfrierkammern 10 ein Entnahmeadapter 13 angeordnet, der die sterile Entnahme des eingelagerten Flüssigkeitsgemisches ermöglicht. Die Verbindungsleitungen 3.3 und 3.4 verbinden den Mischbeutel 11 und den Einfrierbeutel 12 miteinander. Eine der dünnwandigen, flexiblen und transparenten

15 Verbindungsleitung 3.3 oder 3.4 kann ein Bereich zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und der Körperflüssigkeit sein. Diese beispielsweise fünf Segmente 6 mit einem Fassungsvermögen von jeweils ca. 1 ml, die voneinander hermetisch verschließbar und abtrennbar sind, in Figur 5 nicht dargestellt, lassen sich durch Verschweißen, beispielsweise mit einem transportablen Folienschweißgerät, aus einem

20 Teil der Verbindungsleitung 3.3 oder 3.4 herstellen. Die beiden Einfrierkammern 10 sind kommunizierend durch eine Verbindungsleitung 3.5 miteinander verbunden. Nach dem hermetischen Verschließen und Abtrennen der Verbindungsleitung 3.3, 3.4 und 3.5 vom Mischbeutel 11 und Einfrierbeutel 12, sind die beiden Einfrierkammern 10 voneinander abtrennbar.

25 Das Zusammenfügen der zuvor sterilisierten Teile des Beutelsystems, die aus handelsüblichen Teilen und Komponenten bestehen, zu einem geschlossenen System im Sinne der Erfindung erfolgt unter Reinstraumbedingungen. Für das Zusammenfügen sind für die Humanmedizin zugelassene Schweiß-, Klebe- und Fügetechniken anwendbar.

Figur 6 zeigt ein Beutelsystem analog Figur 5, wobei der Mischbeutel 11 und der Einfrierbeutel 12 durch eine Verbindungsleitung 3.4 verbunden sind. Die fehlende Verbindungsleitung 3.3 ist durch ein Auslassorgan 5, welches ein Steril-Filter ist, der insbesondere der Entlüftung dient, ersetzt.

5

In Figur 7 ist das Beutelsystem analog Figur 5 dargestellt, wobei der Einfrierbeutel nur eine Einfrier-Kammer 10 besitzt.

In Figur 8 ist ein Beutelsystem dargestellt, das einen Misch-Beutel 11, der durch vier
10 Verbindungsleitungen 3.1, 3.2, 3.3 und 3.4 mit einer Vorrichtung zur direkten
Entnahme von Nabelschnurblut 1, einem Einfrierbeutel 12 und zwei Beuteln 15.1 und
15.2 kommunizierend verbunden ist. Die Kommunikation, d.h. insbesondere der
Flüssigkeitstransport und der Luftaustausch, zwischen den vorgenannten Teilen des
Beutelsystems wird durch Öffnen oder Schließen der Absperrorgane 2 realisiert. Die
15 flüssigen Medien, ggf. mit Lufteinschlüssen, werden im Beutelsystem unter Ausnutzung
der Schwerkraft und durch manuelle Druckausübung auf die flexiblen Wände der
Beutel transportiert. Das Einlaßorgan 4, welches bei dieser Ausführung ein Anstechdorn
für einen Durchstechstopfen einer Glasampulle 18 ist, dient dem sterilen Eintrag eines
flüssigen Kryoprotektikum C, beispielsweise 10 ml DMSO. Die Glasampulle 18 ist in
20 einem hermetisch verschlossenem Schutzbeutel 17 angeordnet, der über eine
Verbindungsleitung 3.6 mit dem Beutel 15.1 verbunden ist. Der Beutel 15.1, der ein
Fassungsvermögen von ca. 20 ml besitzt, enthält eine Menge von ca. 10 ml einer
Kochsalzlösung. Hin zu den Verbindungsleitungen 3.2 und 3.6 ist der Beutel 15.1 durch
jeweils ein Brechventil verschlossen. Der Beutel 15.2, der über die Verbindungsleitung
25 3.2 mit dem Beutel 15.1 sowie dem Mischbeutel 11 verbunden und durch ein
Brechventil verschlossen ist, enthält 100 ml einer Kochsalzlösung.
Nach dem Eintrag des Nabelschnurblutes und/oder Flüssigkeiten, die eine
Kryokonservierung ermöglichen und/oder unterstützen, können die
Verbindungsleitungen 3.1 und 3.2 durch Verschweißen hermetisch verschlossen

und/oder abgetrennt werden. Der flexible Misch-Beutel 11 besteht ebenso, wie die Verbindungsleitungen 3, im wesentlichen aus einem weich-PVC-Kunststoff-Material, das in an sich bekannter Art und Weise durch Autoklavierung sterilisierbar ist. Der transparente Misch-Beutel 11 ist für ein maximales Volumen von 180 ml ausgelegt. Am

5 Einfrier-Beutel 12, der im wesentlichen aus einem EVA-Kunststoff-Material besteht und zwei Einfrierkammern 10 besitzt, ist an jeder Einfrierkammern 10 ein Entnahmeadapter 13 angeordnet, der die sterile Entnahme des eingelagerten Flüssigkeitsgemisches ermöglicht. Die Verbindungsleitungen 3.3 und 3.4 verbinden den Mischbeutel 11 und den Einfrierbeutel 12 miteinander. Eine der dünnwandigen,

10 flexiblen und transparenten Verbindungsleitung 3.3 oder 3.4 kann ein Bereich zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und der Körperflüssigkeit sein. Diese beispielsweise fünf Segmente 6 mit einem Fassungsvermögen von jeweils ca. 1 ml, die voneinander hermetisch verschließbar und abtrennbar sind, in Figur 8 nicht dargestellt, lassen sich durch Verschweißen aus einem Teil der Verbindungsleitung 3.3 oder 3.4

15 herstellen. Die beiden Einfrierkammern 10 sind kommunizierend durch eine Verbindungsleitung 3.5 miteinander verbunden. Nach dem hermetischen Verschließen und Abtrennen der Verbindungsleitung 3.3, 3.4 und 3.5 vom Mischbeutel 11 und Einfrierbeutel 12, sind die beiden Einfrierkammern 10 voneinander abtrennbar.

20 Figur 9 zeigt Teile eines Beutelsystemes vor dem Einfrieren. Nach dem Abtrennen der hermetisch verschlossenen Teile eines Beutelsystemes, die der Kryokonservierung zugeführt werden sollen, nämlich eine oder zwei Kammern des Einfrierbeutels 12 oder des Misch- und Einfrier-Beutels 16 und/oder die Segmente 6, die ein Flüssigkeitsgemisch D, bestehend aus Nabelschnurblut und Flüssigkeiten, die eine

25 Kryokonservierung ermöglichen und/oder unterstützen, enthalten, erfolgt das Einbringen der vorgenannten Teile des Beutelsystemes in eine Umhüllung 8. Diese Umhüllung 8, die insbesondere dem Schutz vor mechanischen Beschädigungen dient, besteht aus einer kältebeständigen Kunststoff-Folie, die durch Verschweißen gasdicht verschlossen ist.

Bezugszeichenliste

- Vorrichtung zur Entnahme der Körperflüssigkeit (1)
- Absperrorgane (2)
- 5 Verbindungsleitungen (3)
- Einlassorgan (4)
- Auslassorgan (5)
- Segmente (6)
- Füllstandsanzeige (7)
- 10 Umhüllung (8)
- Misch- und Einfrier-Kammer (9)
- Einfrier-Kammer (10)
- Mischbeutel (11)
- Einfrierbeutel (12)
- 15 Entnahmeadapter (13)
- Beutel mit A (14)
- Beutel mit B (15)
- Misch- und Einfrier-Beutel (16)
- Schutzbeutel (17)
- 20 Glasampulle (18)
- Flüssigkeit zur Vermeidung der Blutgerinnung (A)
- Flüssigkeit zur Verdünnung (B)
- Kryoprotektikum (C)
- Flüssigkeitsgemisch (D)

PATENTANSPRÜCHE

1. Beutelsystem für die Kryokonservierung von Körperflüssigkeiten, nämlich Blut, Knochenmark oder Nabelschnurblut, wobei die Teile des Beutelsystems sterilisiert, voneinander abtrennbar sind und sich Flüssigkeiten, die eine Kryokonservierung ermöglichen und/oder unterstützen, im Beutelsystem befinden und/oder sich steril in das Beutelsystem eintragen lassen, zumindest umfassend:
- 5 -eine Vorrichtung zur direkten Entnahme der Körperflüssigkeit (1) aus dem lebenden Körper,
- einen Bereich oder mehrere Bereiche zum Mischen der Flüssigkeiten mit der Körperflüssigkeit und/oder zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und Körperflüssigkeit,
- 10 -mehrere Absperrorgane (2) und Verbindungsleitungen (3) und
- ein Einlaßorgan (4) und/oder ein Auslaßorgan (5),
dadurch gekennzeichnet,
- 15 - dass die Teile des Beutelsystems, die durch die Verbindungsleitungen (3) miteinander kommunizierend verbunden sind, vor dem Einsatz des Beutelsystems ein geschlossenes, steriles System bilden und
- die Bereiche zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und der Körperflüssigkeit voneinander hermetisch verschließbar und abtrennbar sind.
- 20 2. Beutelsystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Bereiche zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und der Körperflüssigkeit zumindest zwei Kammern eines Einfrierbeutels (12) oder eines Misch- und Einfrier-Beutels (16) sind.
3. Beutelsystem nach Anspruch 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass ein Bereich zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und der Körperflüssigkeit eine Verbindungsleitung (3) ist, die mehrere voneinander hermetisch verschließbare und abtrennbare Segmente (6) besitzt.
- 25

4. Beutelsystem nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass zumindest im jeweiligen Bereich zum Mischen der Flüssigkeiten eine Füllstandsanzeige (7) angeordnet ist.
5. Beutelsystem nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass nur die Bereiche, die zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und der Körperflüssigkeit voneinander hermetisch verschließbar und abtrennbar sind, zur Kryokonservierung eingelagert werden.
6. Beutelsystem nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die von den anderen Teilen des Systems abgetrennten Bereiche, die zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und der Körperflüssigkeit dienen, von einer Umhüllung (8) luftdicht umschlossen ist.
7. Beutelsystem nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Beutelsystem und die Teile des Beutelsystems zur einmaligen Nutzung bestimmt ist.
8. Beutelsystem nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Bereich zum Mischen der Flüssigkeiten mit der Körperflüssigkeit und der Bereich zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und Körperflüssigkeit in einem Misch- und Einfrier-Beutel (16) angeordnet sind, wobei der Misch- und Einfrier-Beutel (16) eine Misch- und Einfrier-Kammer (9) oder eine Misch- und Einfrier-Kammer (9) und eine Einfrier-Kammer (10) besitzt.
9. Beutelsystem nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Bereich zum Mischen der Flüssigkeiten mit der Körperflüssigkeit in einem Mischbeutel (11) und der Bereich zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und Körperflüssigkeit in einem Einfrierbeutel (12) angeordnet sind, wobei dieser Beutel eine Einfrier-Kammer (9) oder zwei Einfrier-Kammern (9) besitzt.
10. Beutelsystem nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Mischbeutel (11) und der Einfrierbeutel (12) durch zwei Verbindungsleitungen (3) miteinander verbunden sind.

11. Beutelsystem nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Mischbeutel (11) und der Einfrierbeutel (12) durch eine Verbindungsleitung (3) miteinander verbunden sind.
12. Verfahren zur Bereitstellung von Körperflüssigkeiten, nämlich Blut,
5 Knochenmark oder Nabelschnurblut, zur Langzeitlagerung durch Kryokonservierung in einem Transport- und Lagersystem, zumindest umfassend die Schritte:
 - Einbringen der Körperflüssigkeit ins Transport- und Lagersystem,
 - Vorlegen oder Zugabe von Flüssigkeiten, die die Kryokonservierung
10 ermöglichen und/oder unterstützen,
 - Überführen des Gemisches aus Flüssigkeiten, die die Kryokonservierung ermöglichen und/oder unterstützen, und der Körperflüssigkeit in einen Bereich zur Einlagerung im Transport- und Lagersystem, dadurch gekennzeichnet, dass
 - 15 - die Teile des Transport- und Lagersystems, die miteinander flüssigkeitskommunizierend verbunden sind, vor dem Einbringen der Körperflüssigkeit in das Transport- und Lagersystem ein geschlossenes, steriles System bilden und
 - der Bereich oder die Bereiche zur Einlagerung des Gemisches aus Flüssigkeiten und der Körperflüssigkeit voneinander hermetisch verschließbar
20 und abtrennbar sind.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Transport- und Lagersystems ein Beutelsystem gemäß der Ansprüche 1 bis 11 ist.
14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass die gesamte
25 Flüssigkeitsmenge, die sich im Transport- und Lagersystems befindet, sich aus mehreren Teilmengen zusammensetzt, die voneinander hermetisch getrennt und einlagerbar sind.
15. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass alle Schritte des Verfahrens manuell durchführbar sind.

16. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass eine definierte Menge des Gemisches aus Flüssigkeiten, die die Kryokonservierung ermöglichen und/oder unterstützen, und der Körperflüssigkeit in einen Bereich zur Einlagerung überführt wird.

- 5 17. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Gemisch aus Flüssigkeiten, die die Kryokonservierung ermöglichen und/oder unterstützen, und der Körperflüssigkeit in einen Bereich zur Einlagerung nahezu blasenfrei überführt wird.

10

15

20

25

Fig. 1

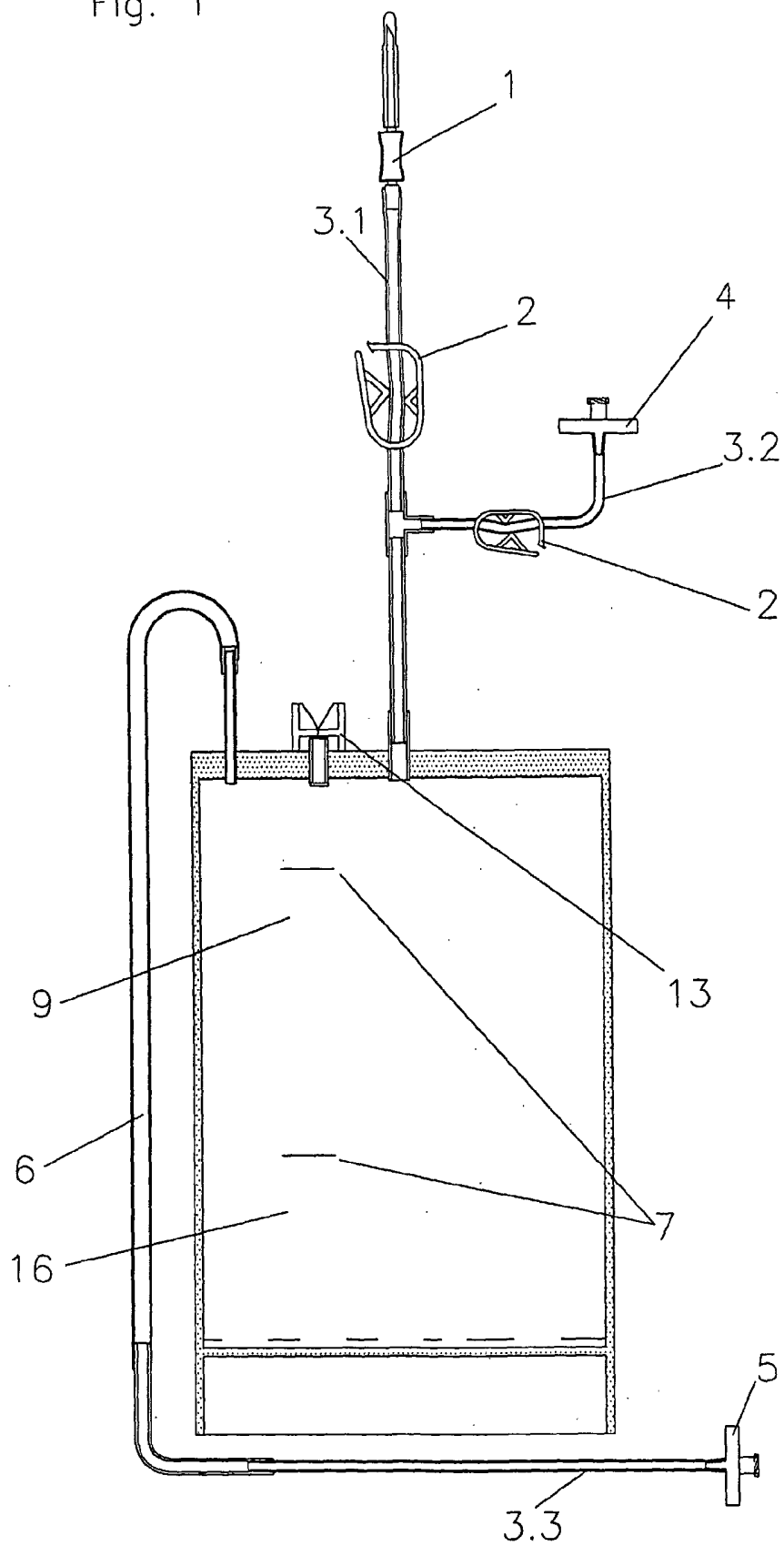


Fig. 2

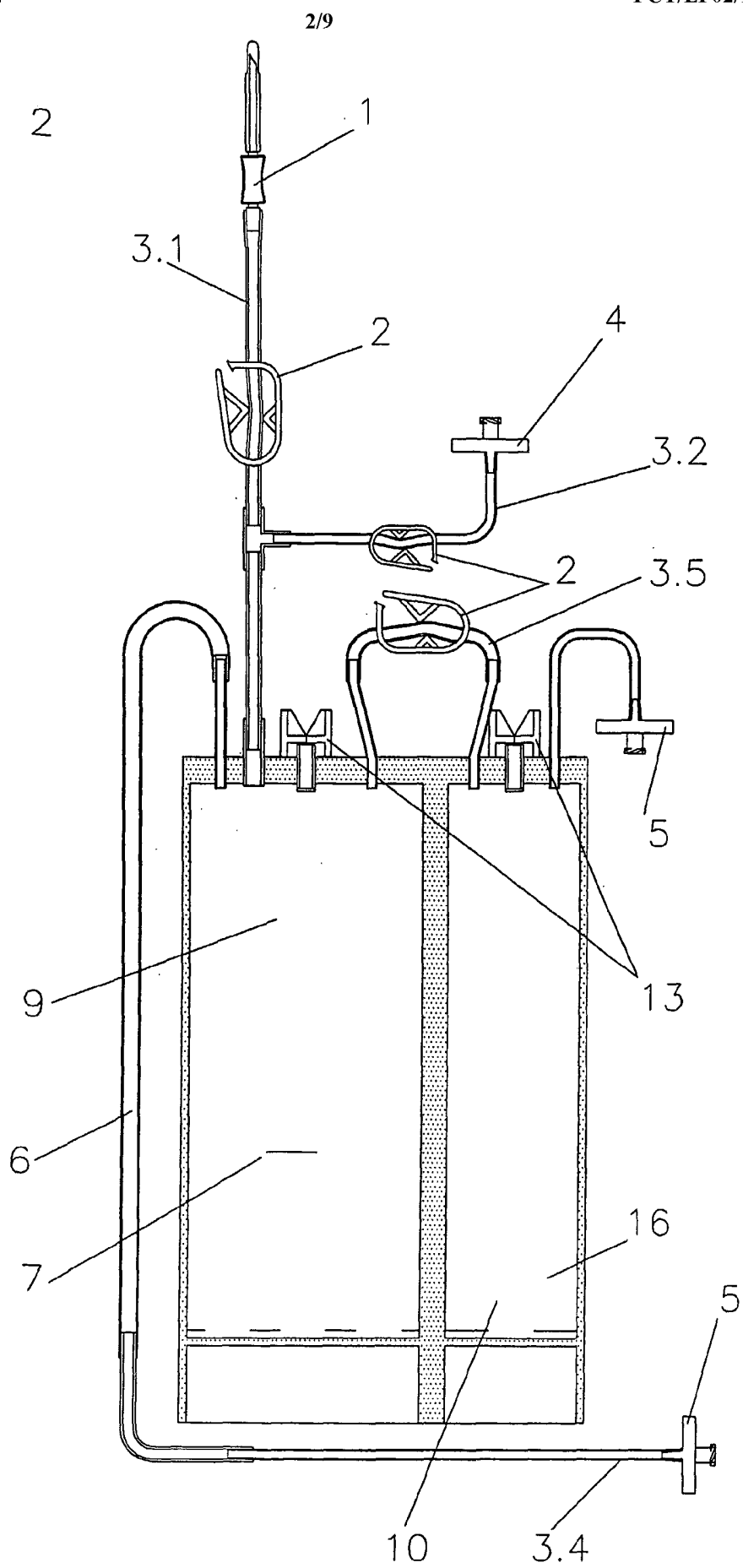


Fig. 3

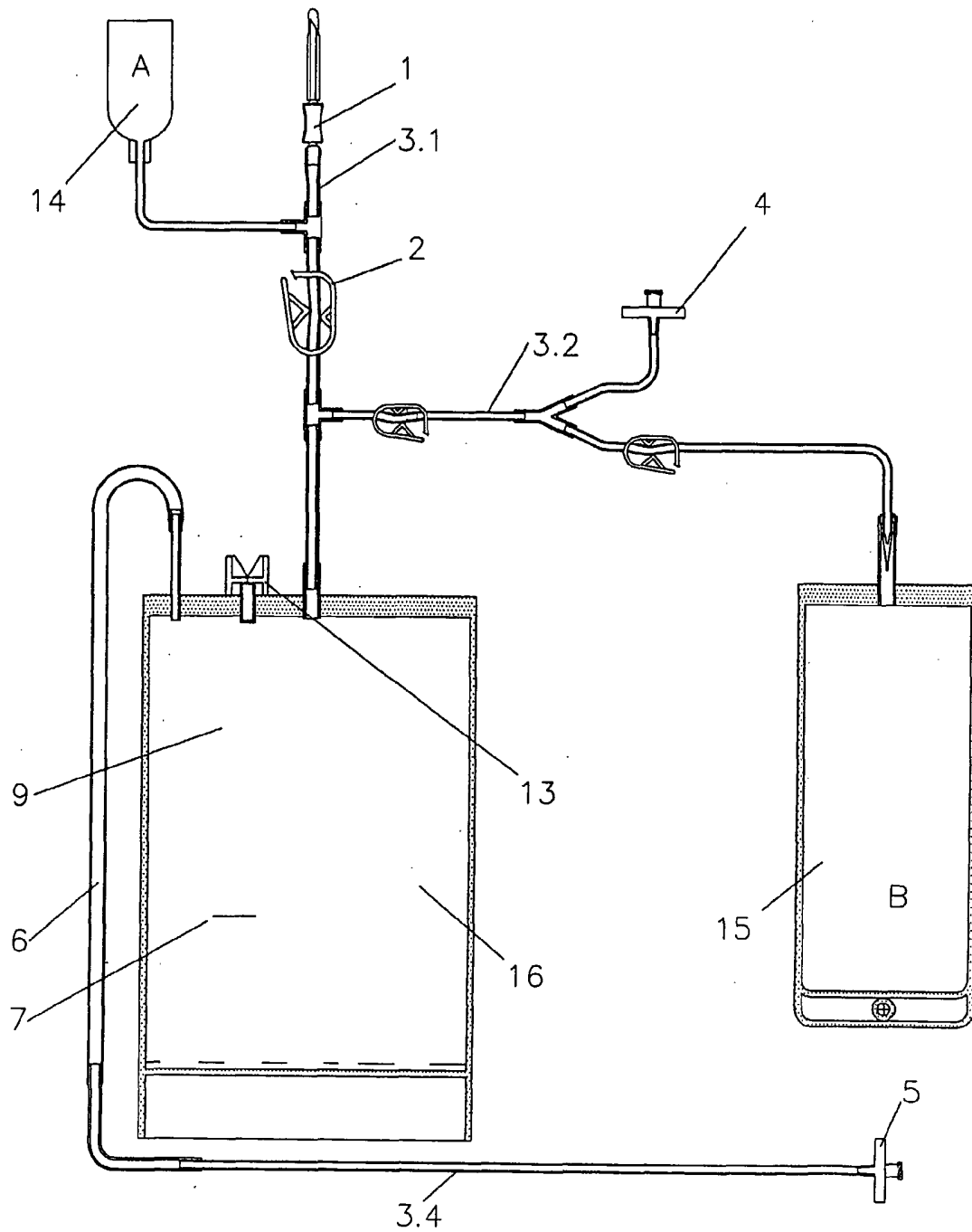
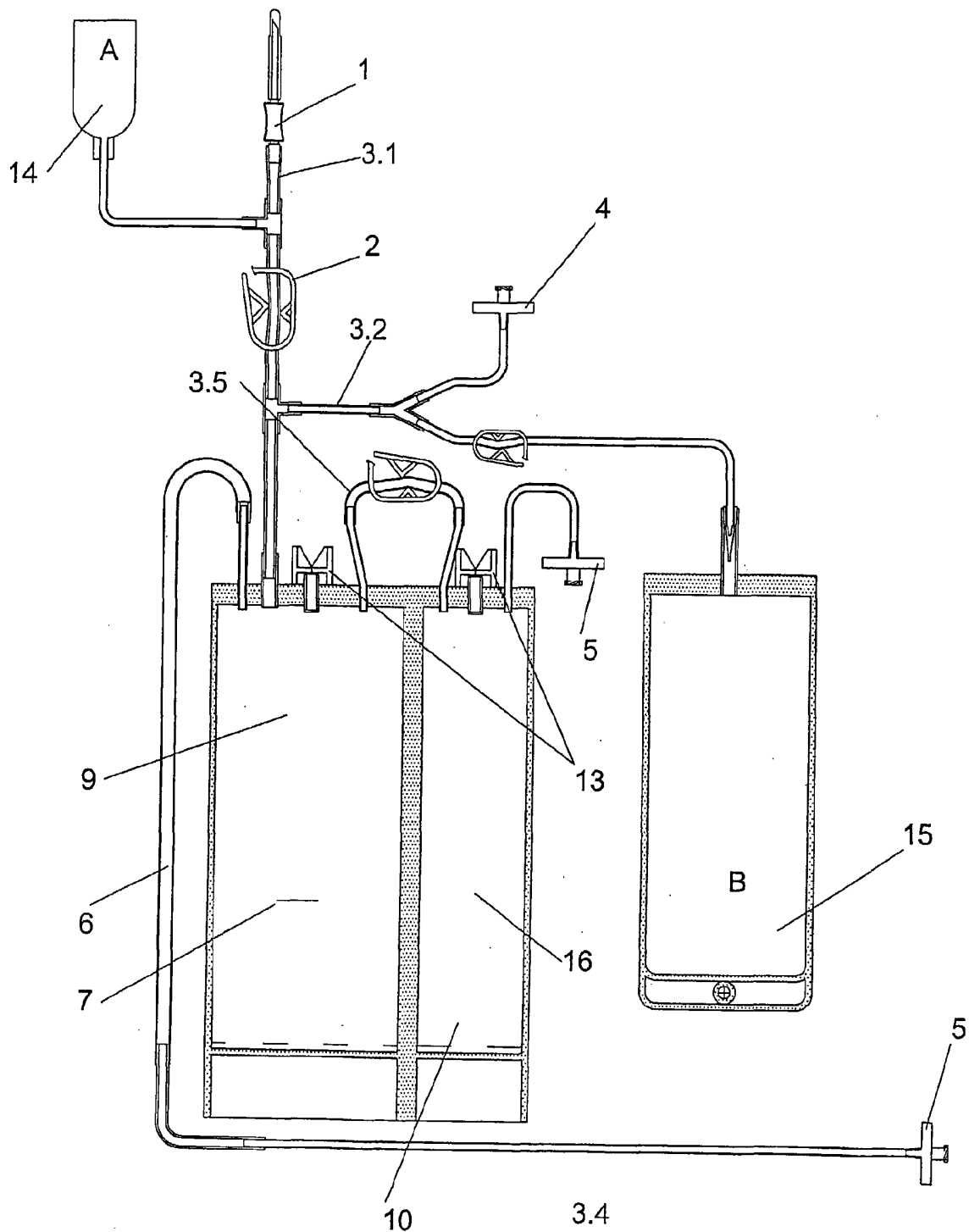


Fig. 4



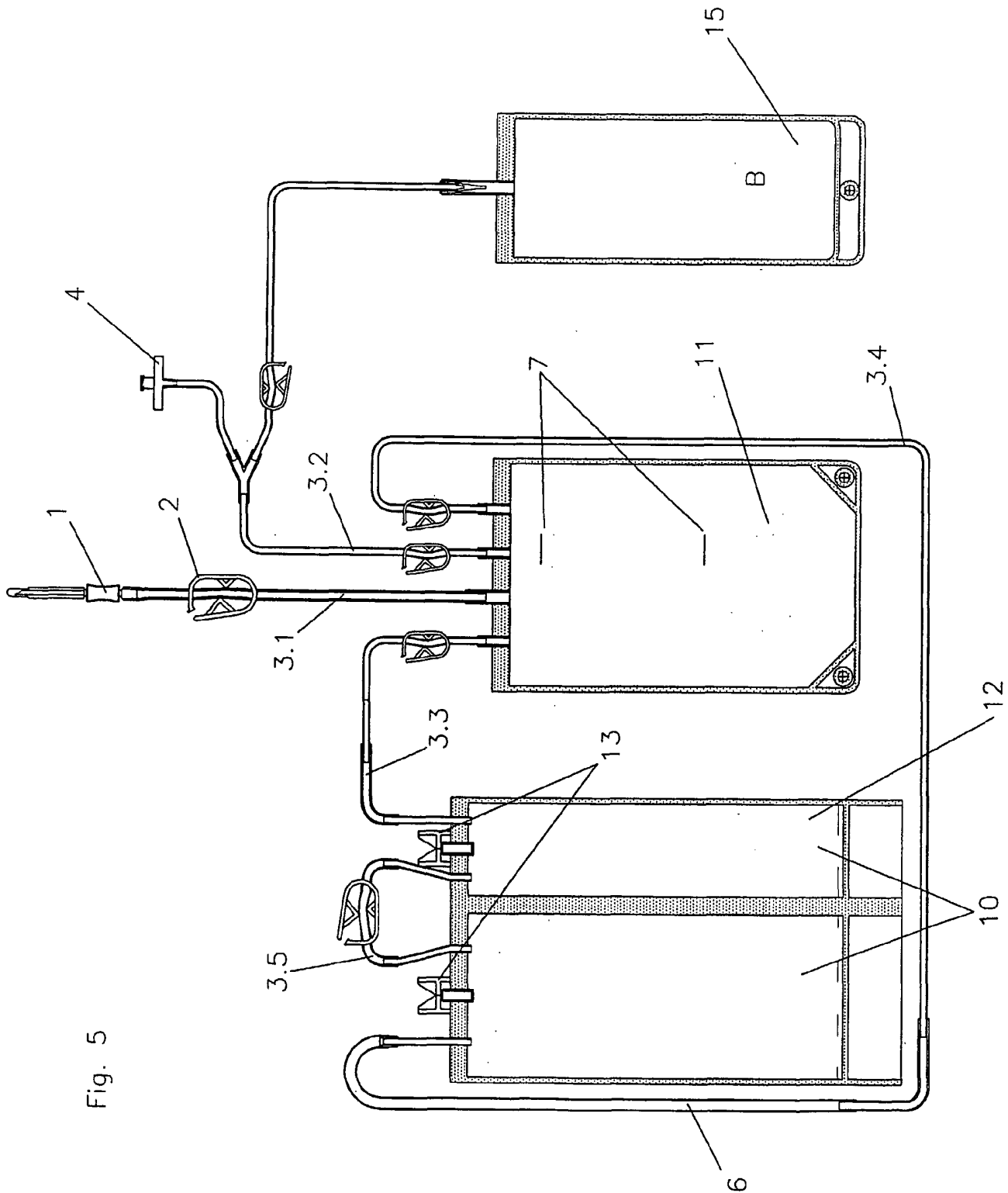


Fig. 5

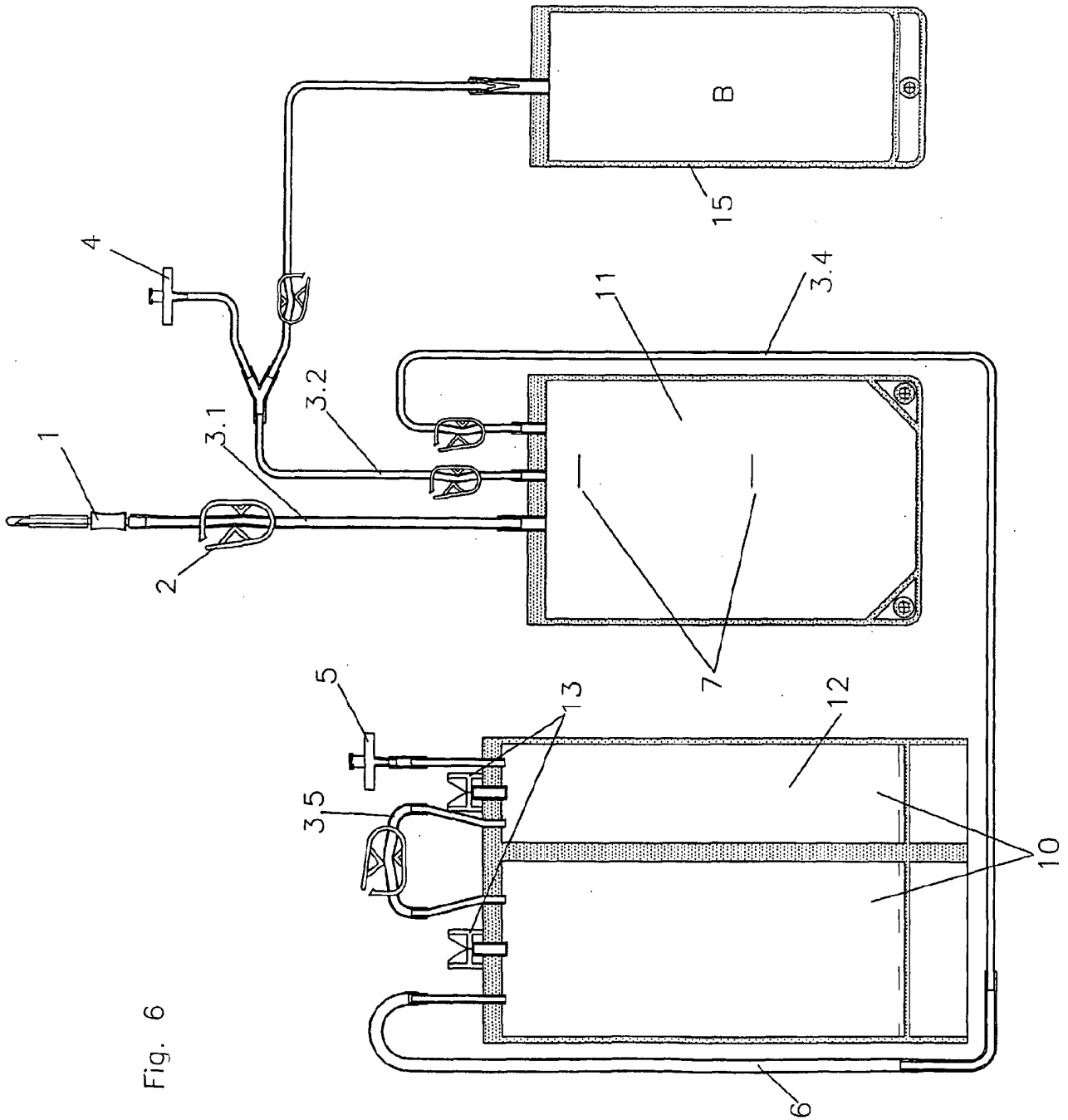


Fig. 6

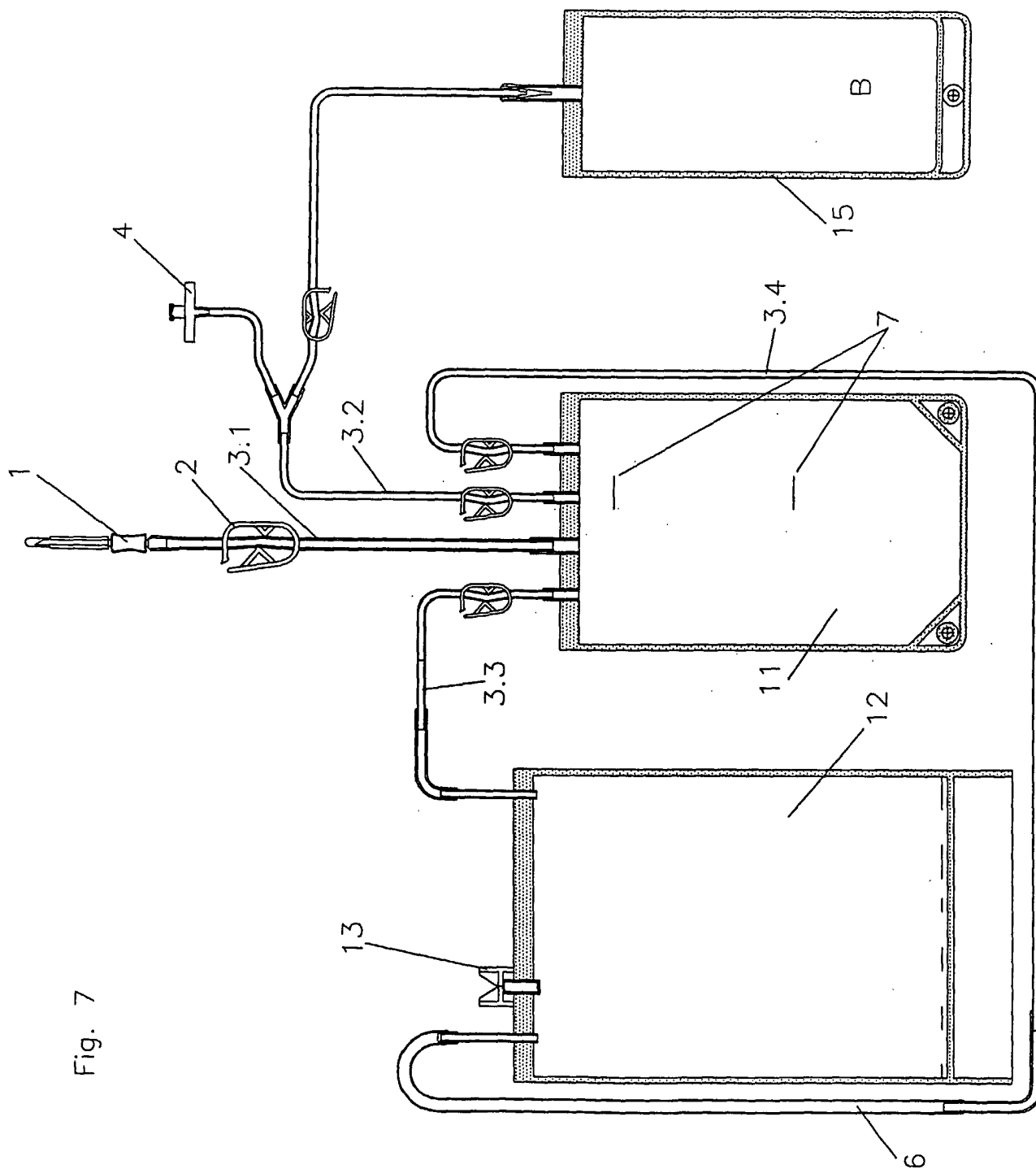


Fig. 7

Fig. 8

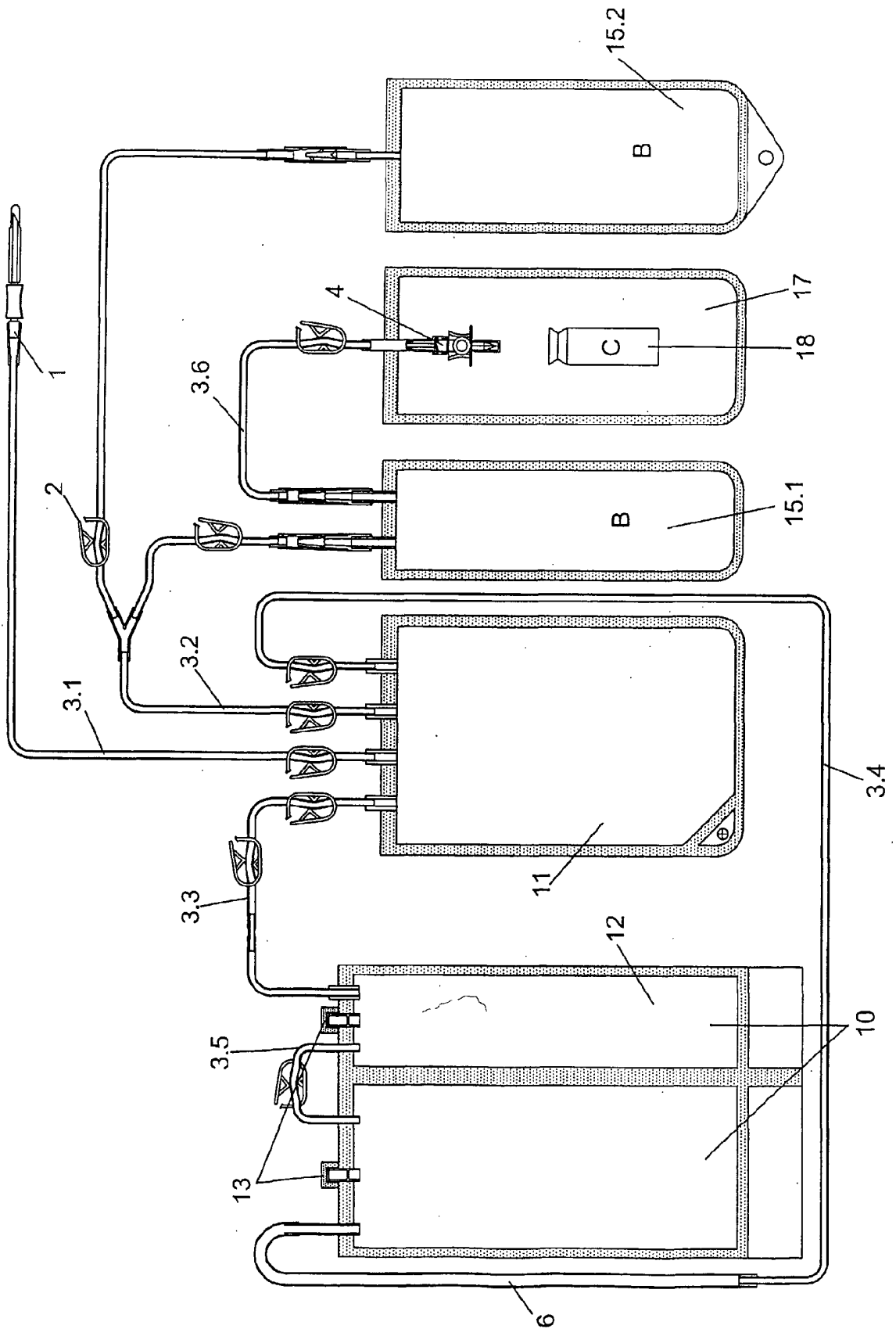


Fig. 9

