(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 972337 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 972337

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
B01D 21/26 (2006.01)
B04B 1/02 (2006.01)
B04B 5/04 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.12.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.06.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.08.1997**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **01.12.1995 PCT/US1995/015675**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

02.12.1994 US 348672

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Vivolution A/S, Blokken 45, 3460 Birkeroed, TANSKA, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Holm, Niels Erik, Danmark, TANSKA, (DK)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Sentrifugi, jossa on rengasmainen suodatin
Centrifug med ringformigt filter

(57) Tiivistelmä - Sammandrag - Abstract

Keskiakselin ympäri sentrifugoimalla ainesosien, kuten fibriinimonomeerin, erottamiseen verestä tarkoitettu laite käsittäen ensimmäisen renkaan muotoisen kammion (70), jota rajaavat sylinterimäinen ulkoseinämä (72) ja sylinterimäinen sisäseinämä (71), kun molemmat seinämät sovitetaan samakeskisesti pyörimisakselille, sekä yläseinämä (73) ja alaseinämä (74), kun alaseinämä muodostuu ensimmäisen kammion sisällä siirrettävästä männästä (55). Laite käsittää lisäksi ensimmäisen kammion alapuolella toisen kammion (75), joka on yhteydessä ensimmäiseen kammioon ensimmäisen putkijohdon (4) kautta ja jota rajaavat sylinterimäinen ulkoseinämä (72), ensimmäisen kammion alaseinämä (74) ja toinen alaseinämä (76) . Laite sisältää myös toiseen kammioon sovitetun kapselin (45) sekä useita, erottelua edistävien vastaavien yhdisteiden vastaanottamista varten olevia lokeroita.Kuvio

En anordning för separering av komponenter såsom fibrinmonomeren från blod genom centrifugering runt en mittaxel, som omfattar en första ringformig kammare (70), som begränsas av en cylinderformig yttervägg (72) och en cylinderformig innervägg (71) med båda väggarna anpassade koncentriskt på en rotationsaxel, och en övre vägg (73) och en undre vägg (74) , varvid den undre väggen är utformad som en i den första kammaren förskjutbar kolv (55) . Anordningen omfattar dessutom en andra kammare (75) under den första kammaren, varvid den andra kammaren kommunicerar med den första kammaren via en rörledning (4) och begränsas av den cylinderformiga ytterväggen (72) , den undre väggen (74) i den första kammaren och en andra nedre vägg (76). Anordningen omfattar även en i den andra kammaren anpassad kapsel (45) , som inkluderar flera separationsbefrämjande avdelningar för mottagande av respektive föreningar.

Sentrifugi, jossa on rengasmainen suodatin

Tekniikan ala

Keksintö liittyy ainesosan, esimerkiksi fibriinimonomeerin, erottamiseen plasmasta tarkoitettuun sentrifugilaitteeseen, kun mainittuun menetelmään kuuluu plasman käsittely yhdellä tai useammalla reagenssilla, jossa mainitut reagenssit syötetään sopivaan, mainittua plasmaa sisältävään reaktiokammioon ja kun tällaiset reagenssit poistetaan siten halutusta tuotteesta uudella sentrifugoivalla suodatuslaitteella ja -menetelmällä.

Tekninen tausta

Julkaisu EP-PS nro 592 242 kuvaa menetelmiä ja koostumuksia täysin uutta fibriinipeitettä varten, johon liittyy fibriinimonomeeriä käsittävän koostumuksen yhteensaattaminen halutun kohdan kanssa ja tämän monomeerin muuttaminen samanaikaisesti fibriinipolymeeriksi yhteensaattamisvaiheessa. Termillä "fibriini" tarkoitetaan fibriini I:tä, fibriini II:ta ja/tai des ßß -fibriiniä.

Toinen menetelmä ainesosan, kuten esimerkiksi fibriinimonomeerin, erottamiseksi verestä tunnetaan US-patenttijulkaisusta, jonka sarjanumero on 155 984. Tähän menetelmään ainesosien erottamiseksi ominaispainoltaan eroavia ainesosia sisältävästä nesteestä liittyvät vaiheet, joissa veri kerätään laitteen ensimmäiseen kammioon, jota rajaavat olennaisen aksiaalisesti symmetriset sisä- ja ulkoseinämät. Vereen kohdistetaan sentrifugointi pyörittämällä laitetta kammion symmetria-akselin ympäri samakeskisen rajapinnan muodostamiseksi veren ainesosien välille. Vähintään yksi veren ainesosista, kuten esimerkiksi plasma, siirretään seuraavaksi laitteen toiseen kammioon, mieluimmin niin, että ensimmäisen kammion tilavuutta vähennetään laitteen jatkuvan sentrifugoinnin aikana. Ensimmäisessä kammiossa on olennaisen aksiaalisesti symmetrinen sisäseinämä sen varmistamiseksi, että vereen kohdistuu

kaikkialla erotteluun tarvittava sentrifugoiva pyöriminen. Tämän sisäseinämän säde sovitetaan haluttuun pyörimisnopeuteen.

Toisessa kammiossa se osuus, joka on ei-verkkoutunutta fibriiniä, erotetaan plasmasta sopivan entsyymin avulla, ja se liuotetaan myöhemmin fibriinimonomeeriksi ja siirretään ruiskuun suodattimen läpi toisen kammion tilavuutta vähentämällä.

Kuitenkin osoittautui, että ainesosan erottaminen, kuten esimerkiksi fibriini I:n erottaminen verestä, vain suodattamalla yllä olevan tyyppisessä laitteessa ei anna tyydyttäviä tuloksia. Tämä johtuu pääasiassa siitä seikasta, että on vaikeaa varmistaa fibriini I:tä sisältävän fraktion tyydyttävä erottaminen toisessa kammiossa, ja siis suhteellisen suuri määrä veren sisältämästä fibriini I:stä menetetään menetelmän seuraavan vaiheen aikana silloin, kun nestefraktio siirretään toisesta kammiosta ensimmäiseen kammioon.

Aiemmassa fibriinimonomeerimenetelmässä myös yllä kuvattu fibrinogeenin käsittely plasmassa sopivalla entsyymillä tuotti ei-verkkoutunutta fibriinipolymeeriä paksuna geelimassana toisen kammion pohjalle. Halutun fibriinimonomeeriliuoksen tuottamiseksi vaadittiin huomattava määrä liuotuspuskuria yhdistettynä voimakkaaseen sekoittamiseen. Tästä aiheutui useita haittapuolia. Ensinnäkin edulliset fibriinimonomeerimenetelmät, esimerkiksi kuten julkaisussa EP 592 242 fibriinipeitteenä käytettäväksi tarkoitetut menetelmät, vaativat konsentroituja fibriinimonomeeriliuoksia ja suuren määrän geelimassan liuottamiseen tarvittavaa uudelleenliuotuspuskuria tai liuotinta, joilloin saatiin laimeampia liuoksia, jotka eivät ole yhtä käyttökelpoisia. Lisäksi geelimassan liuottamiseksi fibriinimonomeeriliuokseksi tarvittava voimakas sekoittaminen voi vahingoittaa laitetta ja fibriiniä itseään.

Rinnakkainen sovellus nimeltään "Menetelmä ja laite sellaisen ainesosan, kuten esimerkiksi fibriini I:n, erottamiseksi veren taudista", joka on jätetty samanaikaisesti tämän kanssa, tuo esiin keksinnön, johon liittyy menetelmä, joka mahdollistaa ei-verkkoutuneen fibriinipolymeerin erottamisen plasmafraktiosta sylinterin muotoisessa kammiossa, kun tämä erotus tehdään sentrifugoinnin aikana, jolloin ei-verkkoutunut fibriinipolymeeri kerrostuu kammion ulkoseinämälle, minkä jälkeen kammioon kertynyt jäännösnestefraktio poistetaan kammiosta, ja se olennaisesti kammion seinämälle kerrostunut jäännösfraktio, joka sisältää ei-verkkoutuneen fibriinipolymeerin, saadaan liukenemaan liuotinta lisäämällä ja sentrifugoivalla sekoituksella.

Koska plasman käsittely entsyymillä suoritetaan jatkuvan sentrifugoinnin aikana, keskipakovoima saa aikaan sen, että jäljellä oleva ei-verkkoutunut fibriinipolymeeri saostuu ohueksi geelifilmiksi, joka olennaisesti kiinnittyy kammion kehämäisiin seinämiin. Jäännösplasmaneste kerrostuu kammion pohjalle, kun sentrifugointi pysäytetään, ja se voidaan poistaa millä tahansa sopivalla menetelmällä. Haluttu fibriinimonomeeriliuos saadaan tämän jälkeen johtamalla sopiva uudelleenliuotinpuskuriliuos kammioon ja kohdistamalla puskuri sentrifugoivassa sekoituksessa olevaan, geelillä peitettyyn kammioon. Tässä menetelmässä on etuja aiempiin menetelmiin nähden. Ensinnäkin, ei-verkkoutuneen geelin uudelleenliuotus puskuriliuoksella on erittäin tehokasta osin siksi, että tilavuudeltaan saman fibriinigeelin pinta-ala on suuri verrattuna nykyisten menetelmien tuottamaan fibriinigeelimassaan. Geeli voidaan siis liuottaa pienellä määrällä uudelleenliuotuspuskuria, jolloin saadaan aikaan toivotulla tavalla konsentroitunut fibriinimonomeeriliuos. Sentrifugoivan sekoituksen vaikutus puskuriliuokseen geelipäällysteisessä kammiossa on lisäksi suhteellisen hellävarainen menetelmä, eikä se ai-

heuta vahinkoa laitteistolle tai fibriinimonomeerituotteelle.

Rinnakkainen keksintö sisältää myös menetelmän, joka koskee mieluummin antikoagulantin läsnä ollessa veren syöttöä laitteen ensimmäiseen renkaan muotoiseen kammioon, jossa renkaan muotoista kammiota rajaavat sylinterimäinen ulkoseinämä ja sylinterimäinen sisäseinämä, kun molemmat seinämät jatkuvat sama-akselisesti yhteisen akselin ympäri sekä ylä- että alaseinämiltään, kun ylä- tai alaseinämän muodostaa männän vaippa, joka on siirrettävissä ensimmäisen kammion sisällä, ja tähän menetelmään liittyy lisäksi laitteen sentrifugointi mainitun yhteisen akselin ympäri veren erottamiseksi olennaisesti solufraktioon ja plasmafraktioon, mitä seuraa saadun plasmafraktion siirtyminen männän vaipan vaikutuksesta toiseen kammioon, jota rajaa sama-akselisesti yhteisellä akselilla ulottuva, ulompi sylinterin muotoinen seinämä, jolloin se fraktio, jossa on ei-verkkoutunut fibriinipolymeeri, saadaan erottumaan toisessa kammiossa samalla, kun sopivaa entsyymiä lisätään. Keksinnön mukaan tälle menetelmälle on tunnusomaista se, että fibrinogeeniä sisältävä plasmafraktio altistetaan entsyymille sentrifugoinnin aikana niin, että jäljellä oleva ei-verkkoutunut fibriinipolymeeri kerrostuu toisen kammion sylinterimäiselle ulkoseinämälle, minkä jälkeen toisen kammion pohjalta kerätty nestefraktio siirretään männän vaipan avulla ensimmäiseen kammioon, ja että toisessa kammiossa oleva, olennaisesti sylinterimäiseen seinämään kerrostunut jäännösfraktio, jossa ei-verkkoutunut fibriinipolymeeri on, saadaan liukenemaan liuotinta lisäämällä ja sentrifugoivalla sekoituksella. Tämän jälkeen entsyymi voidaan haluttaessa poistaa, ja näin tuotettu fibriinimonomeeriliuos siirretään mihin tahansa haluttuun vastaanottavaan säiliöön.

Liuoksen keräämistä varten on siis helppo ylläpitää aseptista tilaa. Fibriinimonomeerin uudelleenliuottamisen

jälkeen se voidaan siirtää jatkokäyttöä varten vastaanottavaan säiliöön, kuten esimerkiksi ruiskuun, aivan kuten tekniikan tason mukaan on kuvattu. Ennen siirtoa entsyymi voidaan poistaa millä tahansa sopivalla välineellä.

Yllä oleva rinnakkainen sovellus tuo esiin lisäksi laitteen nesteen ainesosien erottamiseksi sentrifugoimalla keskipyörimisakselin ympäri, ja se käsittää ensimmäisen renkaan muotoisen kammion, jota rajaavat sylinterimäiset ulko- ja sisäseinämät, kun molemmat seinämät ovat samakeskisesti mukautetut pyörimisakselin ympärille, sekä ylä- ja alaseinämä, kun alaseinämä muodostuu männän vaipasta, jota voidaan liikuttaa ensimmäisen kammion sisällä. Laite käsittää lisäksi toisen kammion, joka yhdistyy ensimmäiseen kammioon ensimmäisen putkijohdon kautta, kun toista kammiota rajaavat sylinterimäinen ulkoseinämä samankeskisesti mukautettuna pyörimisakselin ympärille, sekä männän vaippa ja alaseinämä, kun toinen kammio on sovitettu ensimmäisen kammion alapuolelle sentrifugoinnin aikana, ja kun laite käsittää myös verensyöttövälineen veren syöttämiseksi ensimmäiseen kammioon ja ainesosien syöttövälineen erottumista edistävien ainesosien syöttämiseksi sekä vastaanottovälineet vähintään yhden nestettä vastaanottavan säiliön kiinnittämiseksi, kun vastaanottovälineet ovat yhteydessä toiseen kammioon toisen putkijohdon kautta. Edullisessa suoritusmuodossa männänvarsi käsittää ensimmäisen kammion sisäseinämän.

Tälle rinnakkaisen keksinnön mukaisen menetelmän suorittamiseen tarkoitetulle kekseliäälle laitteelle on tunnusomaista se, että ensimmäinen putkijohto käsittää vähintään yhden kanavan, joka ulottuu ensimmäisen kammion yläseinämän aukon ja toisen kammion alaseinämän aukon väliin.

Tämän seurauksena saadaan laite, joka on suhteellisen yksinkertainen, ja joka männän paikasta riippumatta varmistaa helpon ja nopean kyseessä olevien fraktioiden

siirtämisen yhdestä kammiosta toiseen, ja erityisesti nestefraktion siirtämisen toisesta kammiosta ensimmäiseen kammioon fibriini I:tä sisältävän fraktion erottamisen jälkeen. Jälkimmäinen aiheutuu erityisesti siitä, että neste konsentroituu automaattisesti toisen kammion pohjalle sentrifugoinnin loppuessa, jolloin se voidaan helposti siirtää ensimmäiseen kammioon liikuttamalla mäntää.

Rinnakkaisen keksinnön mukaan on erityisen edullista, että mainittu, vähintään yksi kanava ulottuu sylinterimäisen ulkoseinämän sisäosan läpi sekä ensimmäisessä että toisessa kammiossa, minkä seurauksena laite on erityisen yksinkertainen ja helppo valmistaa.

Toisen kammion alaseinämässä oleva kanavan aukko voi lisäksi olla sovitettu keskelle kammiota alaseinämässä olevan syvennyksen yhteyteen. Tämän seurauksena kyseessä oleva nestefraktio ohjautuu vaivattomasti ja nopeasti kanavan sisäänpääsyaukkoon. Kunkin kanavan voi vaihtoehtoisesti muodostaa putki, joka ulottuu suoraviivaisesti männän vaipan läpi ja joka kiinnitetään päistään vastaavasti ensimmäisen kammion yläseinämään ja toisen kammion alaseinämään, josta se on yhteydessä vastaavan kammion kanavanosuuksien päähän.

Ensimmäinen ja toinen kammio voivat lisäksi erityisen yksinkertaisella tavalla käsittää yhteisen sylinterimäisen ulkoseinämän, joka muotoutuu ulommasta ja sisemmästä sylinteristä, jotka istuvat tiiviisti toisiinsa ja rajaavat toistensa väliin aksiaalisesti jatkuvan kanavan, ja että sylinterit voivat päättyä toisesta päästään päätyseinämään, joka käsittää aukon, joka sallii männän vaippaan kiinnitetyn männänvarren läpipääsyn, kun mainittu männän vaippa muodostaa ensimmäisen kammion alaseinämän ja erottaa ensimmäisen kammion toisesta kammiosta, ja kun kanava ulottuu sylinterien päätyseinämien välissä aukkoon, joka on välittömästi männänvarren vieressä.

Tällaista laitetta ja menetelmää käytettäessä esitäytettiin sopivia reagensseja toiseen kammioon veren plasman haluttujen ainesosien erottamisen ja käsittelyn helpottamiseksi. Esimerkiksi julkaisu EP 592 242 kuvaa, kuinka biotiini-avidiini-kaappaussysteemiä voidaan vaivattomasti käyttää batroksobiinin poistamiseksi halutusta liuoksesta. Biotiini-batroksobiinia tarvitaan toisessa kammiossa reagoimaan plasman fibrinogeenin kanssa ja muuttamaan se fibriinimonomeeriksi (joka muuttuu välittömästi fibriinipolymeeriksi). Tämän jälkeen toisessa kammiossa pitää olla myös avidiinia, joka on esimerkiksi sidottu agaroosiin, jotta biotiinisoitu batroksobiini voidaan sitoa biotiini-avidiini-systeemin avulla. Suljetussa, automatisoidussa sentrifugilaitteistossa näiden lisäaineiden tulee olla täytettyjä laitteeseen ennen veren käsittelyä. Biotinisoidun batroksobiinin ja avidiini-agaroosin esitäyttö samaan kammioon on osoittautunut ongelmalliseksi, sillä avidiinin korkean biotiiniin kohdistuvan, kun jälkimmäinen puolestaan on riippuvainen entsyymien sidonnasta, biotiini-affinisuuden vuoksi ei saada tarvittavia entsyymimääriä reagoimaan ensimmäiseksi fibrinogeenin kanssa.

Toinen samanaikaisesti tämän kanssa jätetty rinnakkainen, "Sentrifugi renkaan muotoisella suodattimella" -niminen sovellus kuvaa laitteen, joka mahdollistaa yhden tai useamman reagenssin vaivattoman asettamisen reaktiokammioon ja tällaisten reagenssien vapauttamisen halutussa järjestyksessä. Reagensseja, kuten esimerkiksi entsyymejä tai entsyymin sidontayhdisteitä, voidaan vapauttaa haluttaessa, kun niitä käytetään mieluummin aiemmin mainitun rinnakkaisen sovelluksen kuvaaman tyyppisessä laitteessa. Keksinnön mukaan käsiteltävän kohteen ratkaisemiseksi tuotetaan laite, jolle on tunnusomaista, että toiseen kammioon on sovitettu kapseli, joka käsittää useita lokeroja vastaanottamaan vastaavia erottelua edistäviä yhdisteitä, ja että kapseli käsittää sulkuvälineet mainittujen lokero-

jen sulkemiseksi, ja että laitteeseen sovitetun männän vaikutuksesta lokerot avautuvat peräkkäin vapauttaakseen sisältönsä.

Tällainen kapseli mahdollistaa yksinkertaisen ja helpon tavan fibriini I:n erottamiseen tarvittavien aineiden syöttämiseksi, kun mainittu kapseli on varustettu mieluummin etukäteen näillä aineilla. Nämä lokerot mahdollistavat lisäksi kyseessä olevan määrän yhdenmukaisen, ennalta määrätyn annostelun. Batroksobiini on mieluummin asetettu yhteen lokeroon kemialliseen yhteyteen biotiinin kanssa, jolloin batroksobiini-entsyymi voidaan käytön jälkeen helposti sitoa avidiinilla, joka on tämän vuoksi asetettu toiseen lokeroon agaroosin kanssa kemialliseksi yhdisteeksi suhteellisen suuriksi hiukkasiksi. Biotiinin suuri affiniteetti avidiinille saa aikaan sen, että yhdistyneet biotiinisoituneet batroksobiini-avidiini-agaroosihiukkaset poistetaan seuraavaksi fibriini I -liuoksesta vaivattomasti suodattamalla. Näiden kahden aineen asettaminen niitä vastaaviin lokeroihin mahdollistaa myös aineiden helpon annostamisen haluttuina ajankohtina männän avulla. Yllä mainittuja aineita tai yhdisteitä, biotiini-batroksobiinia ja avidiini-agaroosia, voidaan vastaavasti käyttää missä sopivassa muodossa tahansa, esimerkiksi lyofiilisen pulverin muodossa.

Rinnakkaisen keksinnön nimeltään "Sentrifugin reagenssin syöttöjärjestelmä" mukaan on erityisen edullista, että kapseli käsittää keskinavan, joka on sama-akselisesti asennettu toisen kammion sisälle ja joka kannattelee kolmea, yhtäläisen etäisyyden päähän toisistaan sijoitettua radiaalista kiekkoa, jotka muodostavat osastoja lokeroihin, ja jotka ovat olennaisen identtisiä ulommalta kehämäiseltä muodoltaan, ja että sulkuvälineet muodostaa holkin muotoinen kappale, joka siirrettävästi, mutta tiiviisti ympäröi radiaalisia kiekkoja.

Holkin muotoisen siirrettävän kappaleen aktivoimiseksi mäntä voi keksinnön mukaan edistyksellisesti käsittää alaspäin suuntautuvan vaipan, joka toimii yhdessä kapselin päällä holkin muotoisen kappaleen kanssa siirtääkseen mainittua holkin muotoista kappaletta askeleittain, jolloin mainittu kappale avaa kapselin sisällä järjestyksessä mainitut lokerot niiden sisältöjen vapauttamiseksi.

Rinnakkaisen keksinnön nimeltään "Sentrifugin reagenssin syöttöjärjetelmä" mukaan kapseli voidaan sovittaa viereiseen kolmanteen kammioon johtavan aksiaalisen kulkutien yhteyteen, kun kapselin holkin muotoisen kappaleen ulkosivu sivuaa tiiviisti aksiaalisen kulkutien sivuseinämää vähintään silloin, kun kappale on siirretty alkuasentoon, minkä avulla kapselin alin osasto mahdollistaa nesteen vapaan pääsyn toisesta kammiosta kolmanteen kammioon sen jälkeen kun holkin muotoinen kappale on siirretty männän avulla kiinnityksestään, kehämäisestä alimmasta osastaan, pääteasentoon. Näin kapseli muodostaa lisäksi edistyksellisen osan laitetta ja avustaa mainittua laitetta jatkossa fibriini I:n erottelun aikana.

Muodostaakseen lisäksi integroidun osan laitetta kapselin napa voi keksinnön mukaan käsittää aksiaalisen läpikulun, ja se voi kiinnittyä alemman, kolmannen kammion pohjan keskelle sijoitettuun, ylöspäin osoittavaan ulokkeeseen, kun mainittu läpikulku on nesteyhteydessä kolmannen kammion ulomman renkaan muotoisen lokeron kanssa kanavasysteemin välityksellä ja kun navan yläpää voidaan sovittaa tiiviisti männän vaipan aksiaaliseen kulkutiehen liitettäväksi nestettä vastaanottavaan säiliöön, joka voidaan kiinnittää männän vaippaan.

Halutusta tuoteliuoksesta saatu, fibriini I:tä sisältävä nestefraktio kammioidaan ruiskuun yhden tai useamman reagenssin poistamiseksi suodattimen läpi männän avulla. Tämän seurauksena fibriini I:tä sisältävä liuos pakotetaan suodattimen läpi samalla, kun suodatin pidättää

entsyymin ja muut aineet, jotka on sekoitettu keskenään erottelun kiihdyttämiseksi. Saatava fibriini I:n saanto ei kuitenkaan ole täysin tyydyttävä, jos sitä verrataan verinäytteessä olevaan fibriini I:n määrään.

Keksinnön yhteenveto

Keksinnön kohteena on tämän vuoksi tuottaa menetelmä, joka osoittaa mahdolliseksi sen, että tässä kuvatun tyyppisen laitteen avulla voidaan saada korkeampi fibriini I:n saanto.

Edellä mainitun tavoitteen saavuttamiseksi tuotetaan keksinnön mukaan menetelmä, jolle on tunnusomaista se, että ennen nestettä vastaanottavaan säiliöön tapahtuvaa siirtoa toisessa kammiossa oleva jäännösnestefraktion osa siirretään kolmanteen kammioon, joka sijaitsee samaakselisesti muiden kammioiden kanssa, ja että nyt tässä mainitussa kolmannessa kammiossa oleva neste saadaan kulkemaan renkaan muotoisen suodattimen läpi sentrifugoinnin aikana niin, että se saadaan menemään renkaan muotoiseen ulompaan lokeroon, joka on sovitettu yhdistymään nestettä vastaanottavaan elimeen. Tämän seurauksena fibriini-I-liuos saadaan kulkemaan suodattimen läpi keskipakovoiman vaikutuksesta, mikä on huomattavasti tehokkaampaa kuin männän avulla tapahtuva suodattaminen.

Keksintö liittyy edelleen yllä mainitun menetelmän toteuttamiseen tarkoitettuun laitteeseen. Kekseliäs laite käsittää ensimmäisen renkaan muotoisen kammion, jota rajaavat sylinterimäinen ulkoseinämä ja sylinterimäinen sisäseinämä, kun molemmat seinämät ovat samakeskisesti sovitetut pyörimisakselin ympärille, sekä yläseinämä ja alaseinämä, kun yläseinämän tai alaseinämän muodostaa ensimmäisen kammion sisällä siirrettävä männän vaippa, ja mainittu laite käsittää edelleen toisen kammion, joka on yhteydessä mainittuun ensimmäiseen kammioon ensimmäisen putkijohdon kautta ja jota rajaavat samakeskisesti pyörimisakselille sovitettu sylinterimäinen ulkoseinämä, ensimmäi-

sen kammion mainittu alaseinämä sekä toinen alaseinämä, kun toinen kammio on sovitettu sijoitettavaksi sentrifugoinnin aikana ensimmäisen kammion alapuolelle, ja kun mainittu laite käsittää myös verensyöttövälineet veren syöttämiseksi ensimmäiseen kammioon ja yhdisteiden syöttövälineet erottelua edistävien yhdisteiden syöttämiseksi sekä vastaanottovälineen vähintään yhden nestettä sisältävän säiliön yhdistämiseksi, kun mainittu vastaanottoväline on yhteydessä toiseen kammioon toisen putkijohdon kautta.

Keksinnön mukaiselle laitteelle on tunnusomaista, että toinen putkijohto on yhteydessä toiseen kammioon kolmannen kammion kautta, joka on sovitettu sama-akselisesti toiseen kammioon nähden ja joka käsittää ulkoapäin avattavissa olevan kulkutien toiseen kammioon, ja että kolmas kammio käsittää sisemmän lokeron ja ulomman renkaan muotoisen lokeron, kun molemmat lokerot ovat yhteydessä toisiinsa radiaalisesti ulottuvan kehämäisen kulkutien läpi, johon renkaan muotoinen suodatin asetetaan estämään ei-toivottuja, erottelua edistäviä lisäaineita sisältävän nesteen kulku.

Keksinnön mukaan toisen ja kolmannen kammion välinen kulkutie voidaan asettaa sama-akselisesti näihin kahteen kammioon nähden, ja se suljetaan kapselilla, jota on kuvattu yllä mainitussa rinnakkaisessa patenttihakemuksessa, joka on nimetty otsikolla "Sentrifugin reagenssin syöttöjärjestelmä". Kapseli käsittää keskinavan, joka on asennettu sama-akselisesti toiseen kammioon ja joka kannattelee useita, etäisyyden päähän toisistaan sijoitettuja radiaalisia kiekkoja, jotka osastoimalla muodostavat kapseliin useita lokeroita, kun kiekkojen ulkomuodot ovat muodoltaan identtisiä niin, että lokerot suljetaan ulkoapäin sulkevalla, siirrettävästi asennetulla, holkin muotoisella kappaleella, jonka ulkosivu on sovitettu sivuamaan tiiviisti aksiaalisen kulkutien sivuseinämää, kun kapselin alin osastoiva kiekko sallii nesteen vapaan pää-

syn toisesta kammiosta kolmanteen kammioon silloin, kun holkin muotoinen kappale siirtyy aksiaalisesti kiinnityksestään alimman kappaleen kehältä männän liikkeen seurauksena. Tämän seurauksena kapselin avulla pääsee helposti ja yksinkertaisesti kyseessä olevaan suodattimeen, kun kapselia on jo käytetty toisen kammion sisällä fibriini I:n erottelun edistämisen kannalta välttämättömien aineiden syöttämiseen.

Kapselia aktivoi mieluummin männän vaippa, joka käsittää kapselin holkin muotoisen kappaleen kanssa samakselisesti alaspäin suuntautuvan vaipan ja joka on sovitettu kiinnittymään mainittuun kappaleeseen silloin, kun männän vaippaa painetaan alaspäin, jolloin kapselissa olevat vastaavat lokerot saadaan näin avautumaan sopivina hetkinä peräkkäin, ja lopuksi myös nesteen kulkutie saadaan avautumaan toisesta kammiosta kolmanteen kammioon.

Fibriini I -liuoksen siirtämisen helpottamiseksi nestettä vastaanottavaan säiliöön, kuten esimerkiksi ruiskuun, kapselin napa voi keksinnön mukaan käsittää aksiaalisen läpikulun, ja se voidaan kiinnittää ylöspäin suuntautuvaan ulokkeeseen, joka on sijoitettu kolmannen kammion pohjalle, kun mainittu läpikulku on nesteyhteydessä kolmannen kammion ulompaan renkaan muotoiseen lokeroon kanavajärjestelmän kautta ja kun navan ylempi pääty voidaan sovittaa tiiviisti kiinnittymään männän vaipassa olevaan kulkutiehen, jotta se voidaan yhdistää siihen kiinnitettävissä olevaan, nestettä vastaanottavaan säiliöön.

Keksinnön mukaan kapselin napa voidaan lopuksi kiinnittää kolmannen kammion pohjalla olevaan ulokkeeseen holkin avulla, joka ympäröi napaa ja uloketta vastaavasti kaikilta sivuiltaan, ja että holkki voi käsittää kehämäisen, ulospäin osoittavan seinämäosuuden, jonka avulla mainittu renkaan muotoinen suodatin kiinnitetään mainitun seinämän ulomman kehän ja toisen kammion alaseinämän väliin, jolloin holkin ulospäin osoittava seinämäosuus sovi-

tetaan etäisyyden päähän kolmannesta kammiosta, jolloin se muodostaa näin yhteyden renkaan muotoisen ulomman lokeron ja aksiaalisesti ulottuvan kanavan väliin, joka on yhteydessä navan läpikulkuun ja joka ulottuu ulokkeen ulkosivun ja sen vieressä olevan holkin sisäsivun väliin. Näin saatava laite on erityisen yksinkertainen.

Keksinnön menetelmät koskevat yksittäisen veren ainesosan tai liuoksen, jossa on tätä ainesosaa, parannettuja erottamis- ja eristämisprosesseja. Menetelmä soveltuu kuitenkin mille tahansa käsittelylle, johon soveltuu sylinterimäinen sentrifugi, ja jossa ensiliuosta käsitellään yhdellä tai useammalla katalyytillä tai lisäaineella sentrifugoinnin aikana. Muut veren käsittelyt, joille tämän kaltainen menettely voisi olla hyödyksi, sisältävät, mutta eivät rajoitu, minkä tahansa veren ainesosan eristämiseen, kuten esimerkiksi

verihiutaleilla rikastetun plasman,

verihiutalekonsentraatin,

kylmäsaostetun fibrinogeenin tai

muiden plasman proteiinien, kuten esimerkiksi trombiinin, fibronektiinin ja vastaavien, eristämiseen. Veri on mieluummin peräisin yksittäiseltä luovuttajalta ja mieluimmin samalta henkilöltä, jolle veren ainesosaa tullaan antamaan.

Kun tämän jälkeen kyseisiä menetelmiä kuvataan fibriinimonomeeriliuoksen valmistamisen nimissä, keksinnön suojapiirin, jota alan tuntijat arvostavat, ei tulisi olla näin rajattu.

Tässä käytetty termi "sentrifugoiva sekoitus" viittaa laitteen liikkeeseen, kun uudelleenliuotuspuskuriliuos on johdettu uudelleenliuottamaan välituotetta, kuten esimerkiksi ei-verkkoutunutta fibriinipolymeerigeeliä, kammion ulkoseinämistä. Tällainen liike tai sentrifugoiva sekoitus voi sisältää sentrifugoinnin sen varmistamiseksi, että koko geelin paljas pinta-ala altistuu uudelleenliuo-

tusliuokselle, ja se sisältää mieluummin sellaisen sentrifugoinnin, jota seuraavat pysäytys ja käynnistys -pyöritykset samaan suuntaan ja/tai pysäytys ja käynnistys -pyöritykset vastakkaisiin suuntiin. Tyypilliset sentrifugoivat sekoitukset sisältävät, mutta eivät rajoitu, 5 - 30 sekunnin pyörityksiin, mieluummin 5 - 10 sekunnin pyörityksiin nopeudella 2 000 - 5 000 kierrosta minuutissa toistettuna jaksoina eteenpäin/taaksepäin niin kauan kuin halutaan. Tässä menetelmässä suositellaan 5 - 10 sekunnin pyörityksiä, mieluummin nopeudella noin 3 000 kierrosta minuutissa toistettuna jaksoina eteenpäin/taaksepäin 1 - 2 minuutin ajan. Kuten yllä mainittiin, tätä voi edeltää aluksi pitempi, esimerkiksi 20 sekuntia tai pitempään kestävä, pyöriminen liuotimen jakamiseksi kaikkialle.

Termi "fibriini" viittaa tässä fibriini I:een, fibriini II:een tai des ßß -fibriiniin.

Tässä esiintuotu laite, johon sisältyy sentrifugoiva renkaan muotoinen suodatusjärjestelmä, tuottaa tehokkaan ja tarkan menetelmän yhden tai useamman reagenssin ottamiseksi takaisin halutusta tuoteliuoksesta. Tämä on erityisen kriittistä suljetuissa, riippumattomissa, automatisoiduissa sentrifugeissa, joita käytetään veren erottelutekniikoissa, joissa yksi tai useampi reagenssi halutaan johtaa järjestyksessä reaktiokammioon ja täten poistaa. Tässä kuvatuissa, fibriinimonomeeriä sisältävän liuoksen esimerkiksi uudessa fibriinipeitteessä käytettäväksi tarkoitettuna liuoksena, tuottamiseen tarkoitetuissa edullisissa menetelmissä ja laitteissa perättäinen biotinisoidun batroksobiinin ja sitä seuraavan avidiini-agaroosin johtaminen plasmaa sisältävään kammioon tuottaa hyvin edistyksellisen tällaisen liuoksen valmistusmenetelmän.

Piirustusten kuvaus

Keksinnön laitteen ja menetelmien edulliset suoritusmuodot kuvataan nyt viittaamalla piirrokseen, jossa

kuvio 1 on keksinnön mukaisen laitteen aksiaalinen leikkauskuva edullisesta suoritusmuodosta, ja

kuvio 2 esittää keksinnön mukaisen laitteen toista suoritusmuotoa.

Laite on yksittäinen, suljettu, automaattinen laite, joka pystyy muuttamaan kokoveren haluttuihin veren ainesosiin, mieluummin autoloogisiin ainesosiin, joita voidaan käyttää esimerkiksi fibriinipeitteinä.

Edullisen suoritusmuodon kuvaus

Sentrifugoivaa renkaan muotoista suodatinjärjestelmää käytetään mieluummin laitteen kanssa, joka on viitatun rinnakkaisen sovelluksen mukainen, ja joka on täten kuvattu edellä toistoilla tällaiseen laitteeseen. Tulisi kuitenkin ymmärtää, että keksintöä voidaan käyttää missä hyvänsä reaktiokammiolaitteessa, joka tarvitsee yhden tai useamman reagenssin.

Keksinnön mukainen kuvion 1 laite rakennetaan osista, jotka ovat olennaisesti pyörähdyssymmetrisiä ja merkitsevät sitä, että laite on helppo sijoittaa itsessään tunnetulla tavalla sentrifugointilaitteeseen niin, että se on sentrifugoitavissa keskiakselin 1 ympäri. Tässä kuviossa 1 laitteen edullinen suoritusmuoto käsittää ulomman säiliön 2 ja sisemmän säiliön 3, jotka sopivat täysin toisiinsa ja sivuavat tiiviisti toisiaan kaikissa muissa kohdissa paitsi siinä kohdassa, jossa on aksiaalisesti ulottuva välikanava 4. Kanava 4 on ura, joka on muotoiltu sisempään säiliöön 3. Kaksi säiliötä 2 ja 3 käsittävät vastaavasti niiden vastaavat yläosat 5 ja 6, jotka rajaavat keskiaukon 7, josta männänvarsi 8 voi kulkea. Aukon 7 ympärillä nämä kaksi säiliötä käsittävät vastaavasti aksiaalisesti ulottuvat osat 9 ja 10, jotka ulottuvat lähelle onttoa männänvartta 8 suunnassa, joka on poispäin säiliöiden sisäosasta. Ulompi säiliö 2 sivuaa onttoa männänvartta pitkin lyhyttä radiaalisesti ulottuvaa laippaa 11, jossa on syvennys 12 vastaanottamaan tiivisterengas 13.

Kuten kuviossa 1 esitetään, kanava 4 jatkuu sisemmän ja ulomman säiliön välissä aina sisemmän ja ulomman säiliön sylinterimäisistä ulkoseinämistä pitkin yläosia 5,6 ja aksiaalisia osia 9 ja 10 aukkoon, joka on välittömästi tiivisterenkaan 13 alapuolella aukossa 7. Sisemmän säiliön 3 aksiaalinen osa 10, joka sivuaa aukkoa 7, on mitoitettu niin, että säiliöiden 2 ja 3 sisäosiin jää kapea, mutta vapaa kulkutie onton männänvarren 8 ympäri.

Ulompi säiliö 2 käsittää sylinterimäisen osan, jolla on sama halkaisija, vrt. kuvio 1. Alaspäin katsottuna suhteessa piirrokseen tämä osa jatkuu sisälle sylinterimäiseen osaan 14, jonka halkaisija on hieman suurempi lyhyellä siirtymäosalla 15 muodostaen katkaistun kartion muotoisen sisemmän pinnan 16. Sisempi säiliö 3 päättyy kohdassa, jossa ulomman säiliön 2 siirtymäosa 15 jatkuu halkaisijaltaan suuremman sylinterimäisen osan 14 sisään. Sisemmän säiliön 3 alempi pääty käsittää ulomman pinnan 17, joka on katkaistun kartion muotoinen ja joka sopii katkaistun kartion muotoiseen pintaan 16 ulomman säiliön 2 sisäsivulla. Vastaavasti ulompi ja sisempi renkaan muotoinen kiekko 19 ja 20 ovat välittömästi radiaaliseen pintaan 18 päättyvän sisemmän säiliön 3 alemman päädyn alapuolella. Nämä kiekot sivuavat tiiviisti toisiaan poislukien sen, että ne rajaavat väliinsä kanavan 21, joka ulottuu aksiaalisessa tasossa keskiaukosta 22 kohti ulomman säiliön 2 sisäsivua, jossa kanava 21 on yhteydessä kanavaan 4 ulomman säiliön 2 ja sisemmän säiliön 3 välissä aksiaalisesti ulottuvan osan 23 läpi. Kanava 21 ja aksiaalinen kanavanosa 23 ovat tarkoituksenmukaisesti toteutettuja sisemmän kiekon 20 sivussa olevia uria, jotka sijaitsevat ulompaan kiekkoon 19 päin. Nämä kaksi kiekkoa 19 ja 20 ovat muotoillut vinosuuntaisiksi niin, että ne käsittävät olennaisesti sisemmän ja ulomman katkaistun kartion muotoiset pinnat, vrt. kuvio 1, ja jotka ovat siten kaltevia alaspäin kohti keskiaukkoa 22. Kuviosta 1 näkyy myös, että

sisempi kiekko 20 käsittää radiaalisen pinnan 24, joka sivuaa sisemmän säiliön 3 viereistä radiaalista pintaa 18. Sisemmän kiekon 20 radiaalinen pinta 24 on varustettu syvennyksellä 25 vastaanottamaan tiivisterengas 26.

Kiekot 19 ja 20 pidetään paikoillaan sivuamassa sisemmän säiliön 3 radiaalista pintaa 18 suojuksen 27 avulla, joka sulkee ulomman säiliön alasuunnasta. Tämä suojus 27 käsittää kehämäisen holkin muotoisen osan 28, joka on sovitettu tiiviisti sivuamaan ulomman säiliön 2 sisäsivua, johon se on kiinnitetty sopivalla tavalla, kuten esimerkiksi salpa-toiminnon avulla kytkemällä holkin 28 ulkosivulla oleva kehämäinen ripa 29 ja vastaava, ulomman säiliön 2 sisäsivulla oleva kehämäinen ura 30. Tiivisteliitos varmistetaan tiivisterankaan 31 avulla kehämäisessä syvennyksessä 32 ulomman kiekon 19 ulkokehällä. Suojus 27 käsittää lisäksi suhteellisen ohuen seinämän 32, joka on sovitettu muodostamaan laitteen alemman pohjan kuviossa 1 esitetyssä asennossa. Tämä seinämä 32 ulottuu olennaisesti yhdensuuntaiseen suuntaan ulompaan ja sisempään kiekkoon 19 ja 20 nähden niin, että seinämä 32 ulottuu holkin 28 sisäsivulta kiekkojen 19 ja 20 viereisestä osasta alaspäin kohti osaa, joka on olennaisesti ulomman säiliön 2 alemman reunan 33 tasolla. Tämän suhteellisen ohuen seinämän 32 vahvistamiseksi asetetaan radiaalisia vahvistusripoja 34 säännöllisin välein, mutta kuviossa 1 näkyy vain yksi mainituista rivoista. Tämä ripa 34 on muotoiltu osin osuudella, joka on asetettu seinämän 32 ulkopuolelle, ja osin osuudella, joka on asetettu seinämän 32 sisäpuolelle, vrt. kuvio 1. Jälkimmäinen osuus on osoitettu viitenumerolla 35 ja se on muotoiltu niin, että se sivuaa ulomman kiekon 19 pohjasivua saaden aikaan sen, että se avustaa kiekkojen 19 ja 20 pysymistä käyttövarmassa asennossa.

Jakoväline 36 on puristettu ulomman kiekon 19 ja suojuksen 27 väliin. Tämä jakoväline 36 käsittää keskiput-

kenosan 37. Tämä putkenosa on asennettu tapilla 38, joka suuntautuu aksiaalisesti sisäänpäin, ja se on muotoiltu liittymään kiinteästi suojuksen 27 seinämään 32. Tämä putkenosa 37 on muotoiltu liittymään kiinteästi kehämäiseen seinämäkiekkoon 39, joka ulottuu ulospäin putkenosasta 37 niin, että se ensin kallistuu hieman alaspäin kohti suojuksen 27 seinämää 32, jonka jälkeen se ulottuu hieman aksiaalisuuntaan jatkaakseen sitten olennaisesti samansuuntaisesti kuin suojuksen seinämä 32. Seinämäkiekko 39 päättyy lyhyeen radiaalisesti ulottuvaan kehään 40, joka on suojuksen 27 ripaosuuksien 35 olakkeella 41. Renkaan muotoinen suodatinyksikkö 42 on puristettu seinämäkiekon 39 ulkokehän 40 ja ulomman kiekon 19 pohjasivun väliin. Tämä renkaan muotoinen suodatinyksikkö 42 sivuaa olennaisen radiaalisesti muotoiltua pintaa 43 ulomman kiekon 19 viereisellä ulkosivulla. Laite ja menetelmät, joiden avulla käytetään tällaista renkaan muotoista suodatinta, ovat samanaikaisesti tämän patenttihakemuksen kanssa jätetyn rinnakkaisen, "Sentrifugi renkaan muotoisella suodattimella" -nimisen sovelluksen aiheena.

Jakovälineiden 36 stabiilisuuden varmistamiseksi viitenumerolla 44 osoitetut, vahvistavat radiaaliset rivat ovat lisäksi sovitetut putkenosan 37 ja seinämäkiekon 39 väliin.

Keksinnön reagenssin syöttölaite käsittää yleisesti viitenumerolla 45 osoitetun kapselin, joka kiinnitetään jakovälineen 36 putkenosan 37 suojuksen 27 vastakkaiseen päätyyn. Tämän kaltainen kapseli soveltuu hyvin vapauttamaan lisäaineita toiseen kammioon 75, ja se on samanaikaisesti tämän patenttihakemuksen kanssa jätetyn rinnakkaisen sovelluksen aihe. Tämä kapseli käsittää pitkän putkenosan 46, joka on muotoiltu liittymään kiinteästi radiaaliseen renkaaseen 47 ja kantamaan kahta radiaalista lisärengasta 48 ja 49. Nämä radiaaliset renkaat 48 ja 49 kiinnitetään liitäntäsovituksena kiinteän renkaan 47 vastaaville puo-

lille. Irtonaiset renkaat 48 ja 49 sovitetaan niiden vastaaville etäisyyksille kiinnitetystä renkaasta 47 vastaavasti kehämäisillä olakkeilla 50 ja 51 putkenosaan 46. Näiden kolmen kiekon 47, 48 ja 49 ulkohalkaisijat ovat samat, ja ne pitävät mukanaan vastaavilla kehillään kehämäistä, siirrettävästi asennettua holkkia 52.

Kuten piirroksessa on esitetty, alempi kiekko 49 sivuaa jakovälineen 36 putkenosan 37 yläpäätyä, jolloin kapselin 45 paikka määräytyy aksiaalisuunnassa. Tämä paikka on lisäksi määritetty niin, että jos se syrjäytyy paikaltaan aksiaalisuunnassa, kapselin siirrettävä holkki 52 asettuu tiivistinkiinnitykseen alapäädystään, vrt. piirros, ja ulomman kiekon 19 sisin reuna 53 asettuu keskiaukkoon 22. Tässä holkin 52 asennossa on edelleen yhteys holkkia 52 ympäröivän, sisemmän kiekon 20 sisätilan ja ulomman kiekon 19 ja sisemmän kiekon 20 välissä olevan kanavan 21 sisääntuloaukon välillä. Siirrettävän holkin 52 aksiaalinen pituus sovitetaan niin, että kiinnittyminen ulompaan kiekkoon 20 tapahtuu ennen kuin, vrt. kuvio, holkin 52 yläpääty irtoaa kiinnitysrenkaasta 47 silloin, kun mainittu holkki 52 aksiaalisuunnassa irrotetaan alaspäin. Holkin 52 sisähalkaisija sovitetaan myös jakovälineen 36 seinämäkiekon 39 aksiaalisesti ulottuvan osan ulkohalkaisijaan niin, että jos holkkia 52 siirretään edelleen alaspäin kohti suojusta 27, mainittu holkki 52 kiinnittyy pitävästi jakovälineeseen 36 sitten, kun se on irronnut ulommasta kiekosta 19. Jakovälineen 36 aksiaalisen osan pituus vastaa myös holkin 52 aksiaalista pituutta niin, että jakoväline 36 kannattelee mainittua holkkia 52 lähes kokonaan silloin, kun se on alimmassa asennossaan.

Kuten piirroksessa on esitetty, ontto männänvarsi 8 käsittää kehämäisen männän 55 ulomman säiliön 2 ja sisemmän säiliön 3 sisällä, ja mainittu mäntä kiinnittyy tiiviisti sisemmän säiliön 3 sisäpuolelle tiivisterenkaalla 56.

Luer-liitin 57 muotoillaan onton männänvarren sisään vastaanottamaan tavanomainen ruisku 58, jossa on mäntätoiminen tulppa 59, jolla voidaan vaikuttaa ruiskun 58 sisältöön. Liitin 57 muotoillaan olennaisesti putkenosaksi, joka on yhteydessä katkaistun kartion muotoisen osan 60 läpi männässä 55 olevaan aukoon 61. Putkenosalla 57 on radiaalisesti sisäänpäin suuntautuva väliseinä 62 ruiskusta 58 tulevan nesteen suuntaamiseksi pois aksiaalisesta virrasta ja siten ympäri putkenosaa 46 alas kapselin 45 sisään. Jälkimmäinen putkenosa 46 on pituudeltaan ja dimensioiltaan sellainen, että se voi tiiviisti kiinnittyä putkenosaan 57 onton männänvarren 8 sisällä, kun mäntä 55 on alimmassa asennossaan suojuksen 27 lähellä. Yllä olevan tiivistysliitoksen parantamiseksi putkenosan 57 sisäpuoli on muotoiltu halkaisijaltaan asteittain pieneneväksi siinä päädyssä, joka on männän 55 vieressä.

Aksiaalisesti ulkoneva vaippa 63 muodostetaan liittymään kiinteästi männän 55 kanssa mainitun männän keskiaukon 61 ympäri. Tämä vaippa 63 muotoillaan halkaisijaltaan ja pituudeltaan sellaiseksi, että siirtämällä mäntää sopivasti mäntä voi aktivoida kapselin 45 siirrettävän holkin 52 siirtymisen mainittuihin asentoihin, joissa se kiinnittyy keskiaukon 22 sisäripaan 53 kahden kiekon 19 ja 20 kautta, minkä jälkeen se kiinnitetään jakovälineellä 36.

Joustava, renkaan muotoinen huulitiivisteväline 64, kuten on esitetty, kiinnitetään onton männän ympärille yläosaan säiliöiden 2 ja 3 sisällä, vrt. kuvio 1. Tämä huulitiivisteväline 64 sovitetaan estämään nesteen ei-toivottu pääsy säiliöiden 2 ja 3 sisältä kanavaan 4, mutta se sallii nesteen pääsyn kanavaan silloin, kun voima kohdistetaan männän 55 kautta.

Kuten kuvion 1 yläosassa on esitetty, letkuun 65 on yhteys aukon 66 kautta vastaavasti ulommasta ja sisemmästä säiliöstä 2 ja 3. Tämä liitos tunnetaan, ja siksi sitä ei

esitetä yksityiskohtaisemmin, mutta se mahdollistaa haluttaessa sen, että yhteys letkuun katkaistaan. Lisäksi sopivalla suodattimella varustettu ilmanpoistoaukko on tehty tavanomaiseen tapaan, ja siksi sitä ei myöskään esitetä eikä kuvata yksityiskohtaisemmin.

Jakovälineen 36 ja suojuksen 27 välisestä alueesta on kulkutie 69 ylöspäin aina jakovälineen 36 putkenosan 37 sisäosan läpi ja kapselin 45 putkenosan 46 sisäosan läpi. Tämä kulkutie 69 mahdollistaa nesteen siirron ruiskuun 58 mainitulta alueelta silloin, kun jälkimmäinen putkenosa 46 on kytketty putkenosaan 57 männänvarren 8 sisällä. Suojuksessa 27 tapin 38 alimpaan osaan syntyy kulkutie 66, kun mainittu, olennaisesti poikkileikkaukseltaan pyöreä tappi muotoillaan tasomaisella aksiaalisella pinnalla. Tämän seurauksena tapin ja viereisen putkenosan 37 sisäpuolen osan väliin jää tila. Ala 67 on välittömästi tapin 38 yläpuolella, jossa jakovälineen 36 sisähalkaisija on hieman pienentynyt. Tällä tavalla voidaan sijoittaa pieni suodatin 68 välittömästi mainitun alan yläpuolelle, vrt. kuvio 1, jolloin nesteen täytyy kulkea mainitun suodattimen läpi, ennen kuin se menee kapselin 45 putkenosaan 46.

Kuvattu laite käsittää ensimmäisen renkaan muotoisen kammion 70, jota rajaavat sisältäpäin ontto mäntä 8, joka muodostaa sylinterimäisen sisäseinämän 71, ja ulkopuolelta sylinterimäinen ulkoseinämä 72, joka muodostuu ulommasta säiliöstä 2 ja sisemmästä säiliöstä 3. Tavanomaisessa käyttöasennossa, vrt. kuvio 1, renkaan muotoista kammiota 70 rajaa ylhäältäpäin yläseinämä 73, joka muodostuu vastaavasti ulomman säiliön 2 ja sisemmän säiliön 3 pohjista 5 ja 6. Alhaaltapäin renkaan muotoista kammiota 70 rajaa männästä 55 muodostunut alaseinämä 74. Toinen kammio 75 rajautuu alapuolella männän 55 alapuolelle, ja mainittu toinen kammio rajautuu ulospäin samalla sylinterimäisellä ulkoseinämällä 72 kuin ensimmäinen kammio 70. Alhaaltapäin toista kammiota 75 rajaa toinen alaseinämä

76, joka muodostuu ulommasta kiekosta 19 ja sisemmästä kiekosta 20. Kapseli 45 sovitetaan keskelle toisen kammion 75 sisään. Kolmas kammio 77 on mainitun toisen alaseinämän 76 alapuolella, ja tätä kolmatta kammiota 77 rajaavat jakoväline 36 ja renkaan muotoinen suodatinyksikkö 42. Lisäksi tämä kolmas kammio 77 on yhteydessä toiseen kammioon 75 kulkutien kautta, joka muodostuu ulommassa kiekossa 19 ja sisemmässä kiekossa 20 olevasta keskiaukosta 22. Neljäs kammio 78 on lopuksi jakovälineen 36 alapuolella ja mainittu neljäs kammio 78, on rajattu alhaaltapäin suojuksen 27 seinämällä 32 ja edelleen suojuksen 27 holkin 28 osilla ja ulomman kiekon 19 pohjasivulla.

Kuten yllä kuvattiin, kuvattu laite sopii ensisijaisesti ainesosan erottamiseen, kuten esimerkiksi fibriinimonomeerin erottamiseen verestä, ja tätä tarkoitusta varten toinen kammio 75 tai mieluummin kapselin 46 ylempi kammio 80 täytetään etukäteen sopivalla entsyymillä, kuten esimerkiksi batroksobiinilla. Kuten julkaisusta EP-PS nro 592 242 käy ilmi, mitä tahansa trombiinin kaltaista entsyymiä voidaan käyttää. Tällaiset entsyymit sisältävät itse trombiinia tai mitä tahansa muuta materiaalia, jolla on samanlainen vaikutus, kuten esimerkiksi Ancrodia, Acutinia, Venyymeä, Asperasea, Botropasea, Crotabasea, Flavorksobiniä, Gabonasea ja edullista batroksobiinia. Batroksobiini voidaan sitoa kemiallisesti biotiiniin, joka on synteettinen aine ja joka mahdollistaa Batroksobiinin tarttumisen tavanomaisesti tunnetulla tavalla käyttämällä avidiinia avidiini-agaroosi-yhdisteessä. Avidiini-agaroosia on siis kapselin alimmassa kammiossa 81. Sekä biotiini-batroksobiini-yhdiste että avidiini-agaroosi-yhdiste ovat suhteellisen helppoja täyttää kapselin 45 sisässä oleviin vastaaviin kammioihin 80 ja 81, ennen kuin mainittu kapseli asetetaan laitteeseen.

Lopuksi asennetaan ruisku 58, kun mainittu ruisku sisältää pH-4-puskuria, joka on valmistettu etikkahappoon

liuotetusta asetaatista, ja kun ruisku sovitetaan vastaanottamaan fibriini I.

Toista tekniikan tason mukaan tunnettua puskuria voidaan myös käyttää. Uudelleenliuotuspuskuriaine voi olla mikä tahansa happopuskuriliuos, mieluummin sellainen, jonka pH on välillä 1 - 5. Se voi olla esimerkiksi etikkahappoa, meripihkahappoa, glukuronihappoa, systeiinihappoa, krotonhappoa, itakonihappoa, glutonic-acid:ia (engl.), muurahaishappoa, asparagiinihappoa, adipiinihappoa ja mitä tahansa näiden suoloja. Meripihkahappoa, asparagiinihappoa, adipiinihappoa ja etikkahapon suoloja, kuten esimerkiksi natriumasetaattia, suositellaan. Liuotus voidaan suorittaa myös neutraalissa pH:ssa käyttäen kaotrooppista lisäainetta. Sopivia lisäaineita ovat urea, natriumbromidi, guanidiinihydrokloridi, KCNS, kaliumjodidi ja kaliumbromidi. Tällaisen happopuskurin tai kaotrooppisen lisäaineen konsentraatiot ja tilavuudet ovat julkaisussa EP-PS nro 592 242 kuvatun mukaiset.

Veren syötön aikana tai välittömästi sen jälkeen männänvarsi 8 työnnetään niin kauas laitteen sisään, että kapselin 45 siirrettävä holkki 52 liikkuu alaspäin tiivistyskiinnitykseen läpikulussa alaseinämän 76 läpi toiseen kammioon 77. Seurauksena avautuu samanaikaisesti pääsy kapselin ylemmässä kammiossa 80 olevaan biotiini-batroksobiini-yhdisteeseen.

Kun laite on valmis käytettäväksi, verinäyte syötetään ensimmäiseen kammioon neulan, jota ei ole esitetty, ja letkun 65 läpi tavanomaisella tavalla niin, että mainittuun verinäytteeseen lisäsekoitetaan mieluummin antikoagulantti myös tavanomaiseen tapaan. Samalla kun verta syötetään letkun 65 ja aukon 66 läpi ensimmäisen kammion 70 sisään, ilma poistetaan kammiosta tavanomaiseen tapaan. Letku 65 poistetaan veren syöttämisen jälkeen ja aukko 66 suljetaan tiiviisti. Seuraavaksi verta sisältävä laite sijoitetaan sentrifugiin, joka muun muassa edesauttaa eri

osien puristumista tiiviiksi. Sentrifugi aiheuttaa laitteen pyörimisen pyörimisakselin 1 ympäri. Sentrifugoinnin seurauksena veri erottuu ensimmäisessä kammiossa 70 plasmafraktioksi, joka asettuu radiaalisesti veren jäännösosan sisäpuolelle, ja mainittu jäännösosa sisältää veren puna- ja valkosolut. Kuten on kuvattu julkaisussa EP-PS nro 592 242, verihiutaleet voivat haluttaessa esiintyä kummassa fraktiossa tahansa vaihtamalla sentrifugoinnin nopeutta ja aikaa.

Kun plasman ja veren jäännösosan välinen rajapinta on stabiloitunut, siis kun erottelu on valmis, männänvarsi 8 aloittaa ensimmäisen kammion 70 tilavuuden pienentämisen, ja seuraavaksi mäntää 55 vedetään ulos. Tämän seurauksena mahdollinen sisäinen ilmakerros kulkee ensin kanavien 4 ja 21 läpi toiseen kammioon 75, ja kun mäntä 55 liikkuu lisää, myös plasma kulkee toiseen kammioon 75. Männän 55 liike pysähtyy, kun koko plasmakerros on pakotettu toiseen kammioon 75, siis kun plasmafraktion ja veren jäännös osan välinen rajapinta on saavuttanut ensimmäisen kammion 70 sisäseinämän 71.

Toisessa kammiossa 75 plamafraktio tulee kosketuksiin entsyymi-batroksobiinin kanssa sillä seurauksella, että fibriinimonomeeri, joka polymerisoituu välittömästi ei-verkkoutuneeksi fibriinipolymeeriksi, vapautuu plasmafraktiosta. Prosessi suoritetaan laitteen sentrifugoidessa jatkuvasti sillä seurauksella, että fibriinipolymeeri eroaa tehokkaasti plasmafraktion jäännösosasta fibriinipolymeerin muodostuessa biotiini-batroksobiini-yhdisteen reaktiossa ja asettuessa viskoosiseksi kerrokseksi sylinterimäiselle ulkoseinämälle 72. Kun tämä erottelu on saatu valmiiksi, sentrifugointi pysäytetään, jolloin plasmafraktion suhteellisen nestemäinen jäännösosa voidaan helposti puristaa takaisin ensimmäiseen kammioon 70 männän 55 avulla, joka ensin nostetaan ilman siirtämiseksi ensimmäisestä kammiosta 70 toiseen kammioon 75, minkä jälkeen mainittu

mäntä 55 puristetaan alas. Tämä nesteen siirto voidaan suorittaa suhteellisen helposti ja nopeasti ennen kuin viskoosinen fibriinipolymeerikerros saavuttaa kanavaan 21 johtavan aukon. Valinnaisesti voidaan tehdä lisätoimenpiteitä viskoosisen kerroksen liian nopean pääsyn estämiseksi kanavan 21 sisäänpääsyyn esimerkiksi asettamalla pohjalle 76 rengas, jossa on ylöspäin osoittavia hampaita 82, jotka on esitetty katkoviivalla. Tämä sentrifugointi/kuivaus-käsittelytapa voidaan suorittaa kaksi kertaa tai useammin, mikä voi olla tarpeen, jotta fibriinipolymeeristä saadaan pois niin paljon plasmanestettä kuin mahdollista.

Kun plasmafraktion jäännösosa on ajettu pois toisesta kammiosta 75, kapselin 45 siirrettävää holkkia 52 siirretään lisää alaspäin niin, että pääsy alimpaan kammioon 81 mahdollistuu. Samanaikaisesti tai holkin jälkimmäisen siirtämisen yhteydessä ruiskun 58 tulppa 49 painuu täysin alas ulkoapäin vaikuttavan pyörimisen seurauksena niin, että pH-4-puskuri siirtyy toiseen kammioon 75, mikä voidaan tehdä samalla, kun sentrifugoiva sekoitus aloitetaan. pH-4-puskurin lisääminen aiheuttaa sen, että fibriinipolymeeri liukenee siihen ja avidiini-agaroosi-yhdisteen läsnäolo kapselin 45 sisällä alemmassa kammiossa 81 aiheuttaa sen, että biotiini-batroksobiini-yhdiste sitoutuu tavanomaiseen tapaan avidiinilla. Männän 55 siirtymisen jatkuminen aiheuttaa kapselin 45 päällä olevan siirrettävän holkin 52 kiinnittymisen jakovälineeseen 36 ja irtoamisen alaseinämästä 76 sillä seurauksella, että syntyy vapaa pääsy kolmanteen kammioon 77. Tämän seurauksena toisen kammion 75 sisältö voi valua vapaasti alaspäin kolmanteen kammioon 77. Uudelleenliuotus tehdään mieluummin sentrifugoivan sekoituksen aikana, mikä käsittää sentrifugointia ja sarjoja pysäytys-ja-käynnistys -sekoitusliikkeitä eteenpäin/taaksepäin.

Jatkuva sentrifugointi aiheuttaa sen, että fibriinimomomeeriliuos voidaan erottaa kolmannessa kammiossa renkaan muotoisen suodatinyksikön 42 läpi, jolloin jää jäljelle suhteellisen suuria agaroosi- ja batroksobiinikappaleita, jotka ovat sidotut niihin biotiini-avidiini-kytkentäsysteemin kautta. Kun fibriinimonomeeriliuos on kulkenut alimpaan neljänteen kammioon 78 ylemmän sentrifugoinnin seurauksena, mainittu sentrifugointi pysäytetään ja fibriini I -liuos siirretään helposti ruiskuun 58 vetämällä tulppa 59 uudelleen takaisin, jolloin kapselin 45 putkenosan 46 ylin pää kiinnittyy putkenosaan 47 muodosten yhteyden ruiskun 58 kanssa.

Koska fibriinipolymeeri erotetaan plasmafraktiosta toisessa kammiossa 75 jatkuvan sentrifugoinnin aikana ja koska fibriini I -liuos erotetaan kolmannessa kammiossa 77 sentrifugoinnin avulla, kyseessä olevasta verinäytteestä voidaan saavuttaa suhteellisen korkea fibriinimonomeerisaanto.

Keksintö on kuvattu viitaten edulliseen suoritusmuotoon. Monia muutoksia voidaan kuitenkin tehdä ilman, että poiketaan keksinnön suojapiiristä.

Kuvio 2 kuvaa esimerkkejä tällaisista muunnelmista, kun mainittu kuvio 2 kuvaa keksinnön toista suoritusmuotoa, joka vastaa enemmän tai vähemmän keksinnön kuviossa 1 esitettyä suoritusmuotoa. Kuvion 2 suoritusmuoto käsittää ensimmäisen kammion 90 ja toisen kammion 91, jotka on erotettu männällä 92, joka käsittää ensimmäistä kammiota sisältäpäin rajaavan onton männänvarren 93. Ulkoapäin näitä kahta kammiota rajaa olennaisen putkimaisen elimen 94 osa, joka muodostaa kaksi kammiota 90 ja 91. Ylhäältäpäin ensimmäistä kammiota 90 rajaa yläseinämä 85, joka puolestaan muodostuu yläsuojuksesta, joka kiinnitetään mainittuun putkimaiseen elimeen 94 ruuvatun renkaan 96 avulla. Yläseinämä 85 rajaa läpikulkuaukon ontolle männänvarrelle 93. Alhaaltapäin toista kammiota 91 rajaa alaseinämä 96, jonka

muodostaa putkimaisessa elimessä 94 oleva kehämäinen sisempi laippa. Sillä sivulla, joka on toisen kammion 91 vieressä, putkimainen elin 94 käsittää katkaistun kartion muotoisen pinnan 97, joka kallistuu poispäin männästä 92 kohti toisen kammion 91 keskikohtaa. Alaseinämä 96 rajaa keskiläpikulun 98 kolmanteen kammioon 99. Kolmatta kammiota 99, joka johtaa neljänteen renkaan muotoiseen kammioon 102, rajaavat jakoväline 100 ja alaseinämän 96 ja jakovälineen 100 väliin asetettu renkaan muotoinen suodatinyksikkö 101. Neljäs kammio 102 rajautuu kupin muotoisen, putkimaiseen elimeen 94 kierteillä kiinnitetyn, suojuksen 103 väliin. Mainittu suojus 103 pitää väliripojen 103 avulla jakovälineen 100 sellaisessa asennossa, että se pysyy keskellä putkimaista elintä 94 puristaessaan renkaan muotoista suodatinyksikköä 101.

Kapseli 105 on kiinnitetty jakovälineen 100 keskellä ylöspäin osoittavaan tappiin 104. Kapseli 105 käsittää putkimaisen osan 106, jossa on kiekkomaisia renkaita 107, 108, jotka ovat kiinnitetyt siihen löyhästi siirrettävästi kiinnitetyllä holkilla ja jotka rajaavat vastaavasti mainittuja, kirjaimilla BB ja AA viitattuja, entsyymejä varten olevia kammioita. Kiekon muotoiset renkaat on kiinnitetty halutuille keskinäisille etäisyyksille putkenosaan 106, jonka halkaisija pienenee alhaalta ylöspäin, sen ulkokehän muodostamiin olakkeisiin.

Läpikulkukanavat 115 ja 116 kulkevat ensimmäisen kammion 90 yläosasta toisen kammion 91 pohjaan. Nämä kanavat varustetaan vastaavasti vastaavan pituisilla kiinteillä putkenosilla 117 ja 118, jotka ovat samansuuntaisia laitteen pyörimisakselin kanssa ja jotka kiinnitetään päistään yläseinämässä 95 ja alaseinämässä 96 niitä varten oleviin aukkoihin. Näiden putkenosien ja kammioiden välinen kanavayhteys tehdään vastaavasti sopivilla porauksilla ja niihin kiinnitetyillä tulpilla. Putkenosat 117 ja 118 ulottuvat vastaavan, männässä 92 niitä varten olevan aukon

läpi. Kaikki on varustettu tiivisterenkailla vuodon estämiseksi.

Kytkentä 120 on kiinnitetty keskelle männän 92 sisään ruiskun 121 kytkemiseksi onton männänvarren 93 sisään ja kapselin 105 putkenosan 106 yläpäätyyn. Kytkentä 120 kannattelee vaippaa 122 suuntautuen toiseen kammioon 91 ja vaikuttaen kapselissa 105 siirrettävään holkkiin 110. Kuten on kuvattu, tämän holkin 110 ulkohalkaisija sovitetaan alaspäin kolmannen kammion 99 läpikulun 98 halkaisijaan niin, että holkki 110 ohjataan ja pysäytetään alaseinämän 96 avulla mihin tahansa asentoon ja täten myös alimpaan asentoonsa, jossa holkki 105 ei kiinnity kapselissa alimpaan kiekkomaiseen renkaaseen 109 mahdollistaen nesteen kulun toisesta kammiosta 91 alaspäin kolmanteen kammioon 99. Kanava 123 ulottuu neljännestä kammiosta 102 ja kulkee keskellä ylöspäin jakovälineen 100 päällä tapin 104 läpi ja edelleen ylöspäin kapselin 105 putkimaisen elimen 106 läpi, jolloin neste pääsee sieltä sisään ruiskuun 121.

Kuvion 2 laitetta käytetään täysin samalla tavalla kuin kuvion 1 laitetta, jolloin välineet letkun kytkemiseksi laitteeseen veren syöttöä varten ovat myös tietysti olemassa.

Eri laitteiden osia muodostavat kuvatut osat valmistetaan helposti sopivista muoveista ruiskupuristamalla, ja kyseessä olevat laitteet ovat siksi myös suhteellisen halpoja ja kertakäyttöisiksi soveltuvia.

Keksintö on kuvattu viittaamalla laitteen edullisiin suoritusmuotoihin. Keksinnön mukainen menetelmä voidaan kuitenkin helposti suorittaa laboratoriossa aseptisissa olosuhteissa kannellisessa kupissa. Kuppi täytetään plasmalla ja entsyymillä, ja sekoittamalla ja sekoittamista seuraavan sentrifugoinnin seurauksena ei-verkkoutunut fibriinipolymeeri erottuu kupin pohjalle tai seinämälle, kuten edellä kuvattiin. Jäännösplasmafraktion poistamisen jälkeen ei-verkkoutunut fibriinipolymeeri uudelleenliuote-

taan lisäämällä liuotinta ja sentrifugoivalla sekoituksella, aivan kuten edellä kuvattiin.

Esimerkki

140 ml kokoverta ja 20 ml natriumnitraattiantikoagulanttia (USP) johdettiin edellä kuvatun laitteen ensimmäiseen kammioon 70. Tätä yhdistelmää sentrifugoitiin 2 minuuttia nopeudella noin 6 000 kierrosta minuutissa plasman ja verisolujen eroamisen aikaansaamiseksi. Sentrifugoinnin jatkuessa eroamisen ylläpitämiseksi mäntää nostettiin sisemmän faasin, toisin sanoen plasman, siirtämiseksi toiseen kammioon 75. Noin 60 ml plasmaa siirrettiin. Plasma käsiteltiin 30 yksiköllä biotiinisoitua batroksobiinia, joka johdettiin toiseen kammioon 75 kapselin 45 ylemmän kammion 80 kautta, kuten aiemmin kuvattiin. Plasmaa ja batroksobiinia sekoitettiin alhaisella nopeudella, esimerkiksi nopeudella noin 2 000 - 3 000 kierrosta minuutissa, ja sitten niitä sentrifugoitiin 9 minuutin ajan nopeudella 9 000 kierrosta minuutissa.

Ei-verkkoutunut fibriinipolymeerigeeli saostui ohueksi geelikerrokseksi sylinterimäisille seinämille ja pyöriminen lopetettiin. Jäännösplasmaneste (seerumi) siirrettiin sitten takaisin ensimmäiseen kammioon 70. Tätä seurasi kaksi 1 minuutin lisäsentrifugointia nopeudella 9 000 kierrosta minuutissa niin suuren seerumimäärän poistamiseksi geelistä kuin mahdollista. Kunkin 1 minuutin sentrifugoinnin jälkeen seerumiylimäärä siirrettiin ensimmäiseen kammioon 70.

Tämän jälkeen puskuriliuos, joka käsitti 3,5 ml 0,2 M natriumasetaattia (pH 4,0) sisältäen 24 mM kalsiumkloridia, johdettiin ruiskulla 58 toiseen kammioon 75. Nyt sentrifugoiva sekoitus suoritettiin koostuen 5 - 10 sekunnin pyörityksistä nopeudella noin 3 000 kierrosta minuutissa, kukin toistettuna jaksoina eteenpäin/taaksepäin 2 minuutin ajan, fibriinipolymeerigeelin liuottamiseksi ja fibriinimonomeeriliuoksen tuottamiseksi. Näin valmistet-

tuun liuokseen lisättiin avidiiniagaroosia kapselin 45 alemman kammion 71 kautta. Tätä seurasi jälleen sentrifugoiva sekoitus, joka koostui 5 - 10 sekunnin pyörityksistä nopeudella noin 3 000 kierrosta minuutissa, jokainen toistettuna jaksoina eteenpäin/taaksepäin 5 minuutin ajan. Lopputuloksena saatu liuos sisälsi fibriinimonomeeria ja avidiini-agaroosi:biotiini-batroksobiini-kompleksia.

Tämä liuos siirrettiin kolmanteen kammioon 77 ja suodatettiin sentrifugoiden 20 mm renkaan muotoisen Poreks-suodattimen läpi 1 minuutin ajan nopeudella 9 000 kierrosta minuutissa. Saatu fibriinimonomeeriliuos kerättiin ruiskuun 58, kuten aiemmin kuvattiin, ja se sisälsi noin 25 mg/ml fibriinimonomeeria.

Näin muodostunut fibriinimonomeeriliuos (tässä tapauksessa fibriini I) polymerisoitiin uudelleen fibriinipeitteeksi lisäämällä tällaista sulkua tarvitsevaan kohtaan samanaikaisesti 0,75 M natrium-karbonaatti-/-bikarbonaattipuskuria suhteessa 5:1 fibriini I:tä/puskuria.

47

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä ainesosan, kuten esimerkiksi fibriini I:n, erottamiseksi sentrifugoimalla verestä, kun mainittuun menetelmään kuuluu veren, johon on sekoitettu antihyytymäaine, syöttäminen ensimmäiseen renkaan muotoiseen kammioon laitteessa, jossa renkaan muotoista kammiota rajaavat sylinterimäinen ulkoseinämä ja sylinterimäinen sisäseinämä, jotka molemmat ulottuvat sama-akselisesti yhteisen akselin ympärille, sekä myös yläseinämä ja alaseinämä, kun yläseinämä tai alaseinämä muodostuu ensimmäisen kammion sisällä siirrettävästä männästä, kun mainittuun menetelmään kuuluu lisäksi laitteen sentrifugointi mainitun yhteisen akselin ympäri, mitä seuraa saatavan nestefraktion siirtäminen männän vaipan vaikutuksesta toiseen kammioon, jota rajaa sylinterimäinen ulkoseinämä, joka ulottuu sama-akselisesti mainitun yhteisen akselin kanssa, minkä avulla toisessa kammiossa oleva nestefraktio saadaan edelleen erotettua jatkamalla sentrifugointia ja lisäämällä sopivia, erottamista edistäviä yhdisteitä ja palauttamalla käyttökelvoton osuus ensimmäiseen kammioon, ja minkä avulla toisessa kammiossa oleva jäännösnestefraktion osa siirretään suodattimen läpi nestettä vastaanottavaan säiliöön valinnaisesti liuottimen lisäämisen jälkeen, t u n n e t t u siitä, että ennen nestettä vastaanottavaan säiliöön tapahtuvaa siirtämistä toisessa kammiossa oleva nestefraktion jäännösosa siirretään muiden kammioiden kanssa sama-akselisesti sovitettuun kolmanteen kammioon, ja että mainitussa kolmannessa kammiossa nyt oleva neste saadaan kulkemaan renkaan muotoisen suodattimen läpi sentrifugoinnin aikana niin, että se menee renkaan muotoiseen ulompaan lokeroon, joka on sovitettu yhteen nestettä vastaanottavan elimen kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen menetelmän suorittamista varten oleva laite, joka käsittää ensimmäisen

renkaan muotoisen kammion, jota rajaavat sylinterimäinen ulkoseinämä ja sylinterimäinen sisäseinämä, jotka molemmat sovitetaan sama-akselisesti pyörimisakselin ympärille, sekä yläseinämä ja alaseinämä, kun yläseinämä tai alaseinämä muodostuu ensimmäisen kammion sisällä siirrettävästä männän vaipasta, kun mainittu laite käsittää lisäksi toisen kammion, joka on yhteydessä mainittuun ensimmäiseen kammioon ensimmäisen putkijohdon läpi, ja jota rajaavat sama-akselisesti pyörimisakselin ympäri sovitettu sylinterin muotoinen ulkoseinämä, mainittu ensimmäisen kammion alaseinämä ja toinen alaseinämä, kun toinen kammio on sovitettu asetettavaksi ensimmäisen kammion alapuolelle sentrifugoinnin aikana, ja kun mainittu laite käsittää myös verensyöttövälineet veren syöttämiseksi ensimmäiseen kammioon, yhdisteiden syöttövälineet erottelua edistävien yhdisteiden syöttämiseksi sekä vastaanottovälineen vähintään yhden nestettä vastaanottavan säiliön yhdistämiseksi, kun mainittu vastaanottoväline on yhteydessä toiseen kammioon toisen putkijohdon kautta, t u n n e t t u siitä, että toinen putkijohto on yhteydessä toiseen kammioon nähden sama-akselisesti sovitetun kolmannen kammion läpi toiseen kammioon ja se käsittää toiseen kammioon sellaisen kulkutien, joka voidaan avata ulkopuolelta, ja että kolmas kammio käsittää sisemmän lokeron ja ulomman renkaan muotoisen lokeron mainittujen lokerojen ollessa yhteydessä toisiinsa radiaalisesti ulottuvan kehämäisen kulkutien läpi, johon asetetaan renkaan muotoinen suodatin estämään ei-toivottuja, erottelun edistämiseen käytettäviä lisäaineita sisältävän nesteen kulku.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että toisen ja kolmannen kammion välinen kulkutie asetetaan sama-akselisesti näihin kahteen kammioon nähden ja se suljetaan kapselilla, joka käsittää sama-akselisesti toiseen kammioon asennetun keskinavan ja joka kannattelee useita, saman etäisyyden päähän toisis-

taan sijoitettuja radiaalisia kiekkoja, jotka osastoimalla muodostavat kapseliin useita lokeroita, kun kiekkojen ulkokehät ovat muodoltaan identtisiä niin, että lokerot suljetaan ulkoapäin sulkevalla, siirrettävästi asennetulla, holkin muotoisella kappaleella, jonka ulkosivu on tiiviisti sovitettu sivuamaan missä tahansa asennossaan aksiaalisen kulkutien sivuseinämää, kun kapselin alin osastoiva kiekko mahdollistaa nesteen vapaan kulun toisesta kammiosta kolmanteen kammioon holkkimaisen kappaleen siirtyessä aksiaalisesti männän vaikutuksesta pois kehämäiseen, alimpaan osastoon olevasta kiinnityksestään.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että männän vaippa käsittää kapselin holkin muotoisen kappaleen kanssa sama-akselisesti ulottuvan, alaspäin suuntautuvan vaipan, joka sovitetaan kiinnittymään mainittuun kappaleeseen, kun männän vaippa painetaan alas, minkä seurauksena avataan järjestyksessä, sopivina ajankohtina, kapselin vastaavat lokerot ja lopulta nesteelle kulkutie toisesta kammiosta ensimmäiseen kammioon.

5. Patenttivaatimusten 3 tai 4 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että kapselin napa käsittää aksiaalisen läpikulun ja se kiinnitetään alimman, kolmannen kammion pohjan keskelle asetettuun, ylöspäin suuntautuvaan ulokkeeseen, kun mainittu läpikulku on nesteyhteydessä kanavajärjestelmän läpi kolmannen kammion ulompaan renkaan muotoiseen lokeroon, ja että navan ylempi pääty on sovitettu tiiviisti liittymään männän vaipassa olevaan kulkutiehen niin, että se voidaan yhdistää siihen kiinnitettyyn, nestettä vastaanottavaan säiliöön.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen laite, t u n n e t t u siitä, että kapselin napa kiinnitetään kolmannen kammion pohjalla olevaan ulokkeeseen holkilla, joka ympäröi vastaavasti napaa ja uloketta kaikilta sivuilta niin, että holkki käsittää kehämäisen, ulospäin osoittavan

seinämäosuuden, jonka avulla mainittu renkaan muotoinen suodatin saadaan kiinnittymään mainitun seinämäpinnan ulomman kehän ja toisen kammion alaseinämän väliin, jolloin holkin ulospäin osoittava seinämän osa sovitetaan etäisyyden päähän kolmannen kammion pohjasta, ja se muodostaa siten yhteyden ulompaan renkaan muotoiseen lokeroon ja aksiaalisesti ulottuvaan kanavaan, joka kulkee navan läpikulkuna ulokkeen sisäpuolen ja viereisen holkin sisäpuolen välissä.

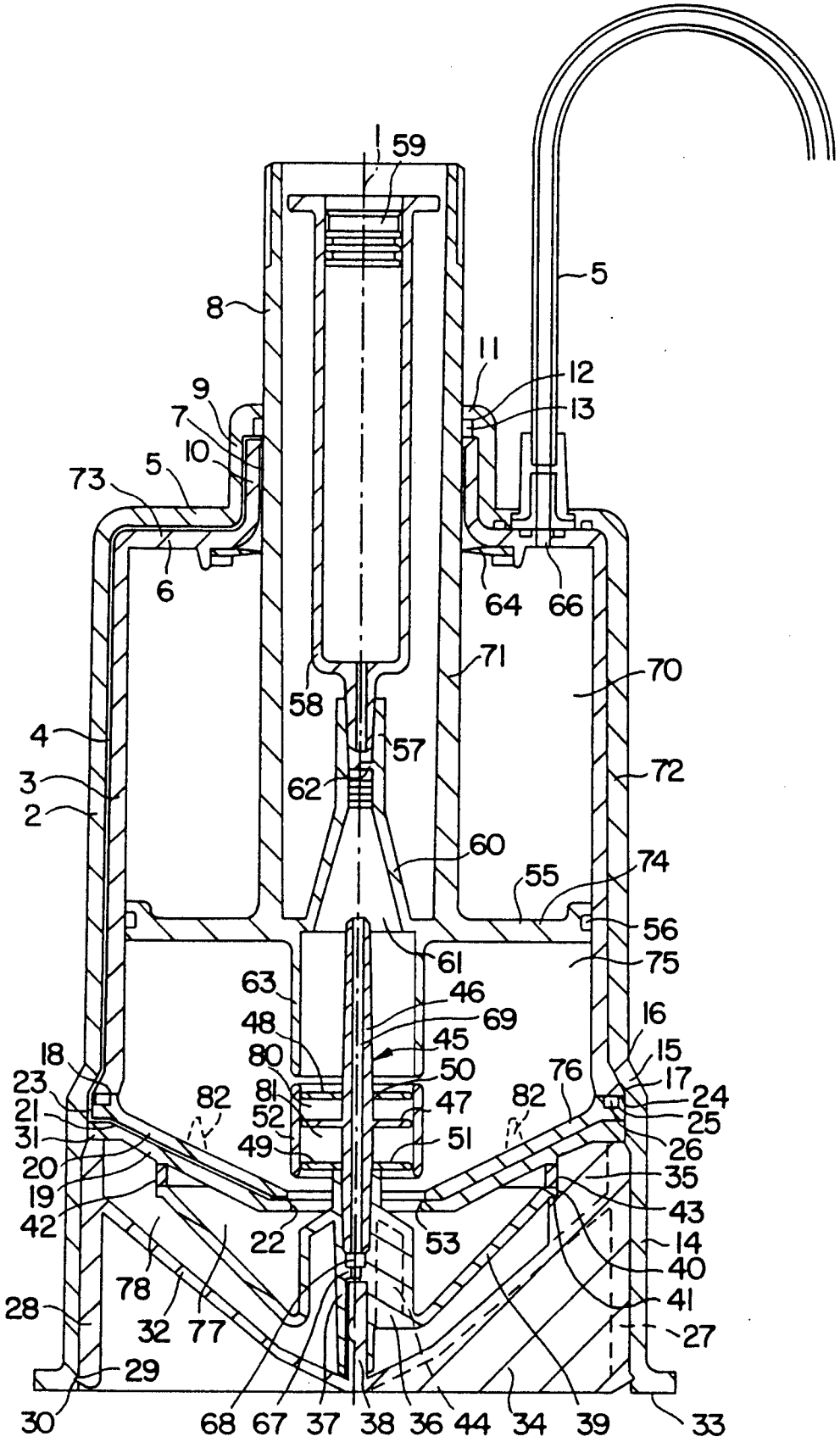
1
59
5
8
11
12
13
9
7
10
5
73
6
64
66
71
70
58
57
4
3
2
62
72
60
74
55
56
61
75
63
46
69
48
45
16
80
50
15
18
81
47
76
17
23
82
52
82
24
21
25
31
49
51
26
20
35
19
43
42
22
53
14
40
78
41
28
32
77
27
29
30
68
67
37
38
36
44
34
39
33

FIG. 1

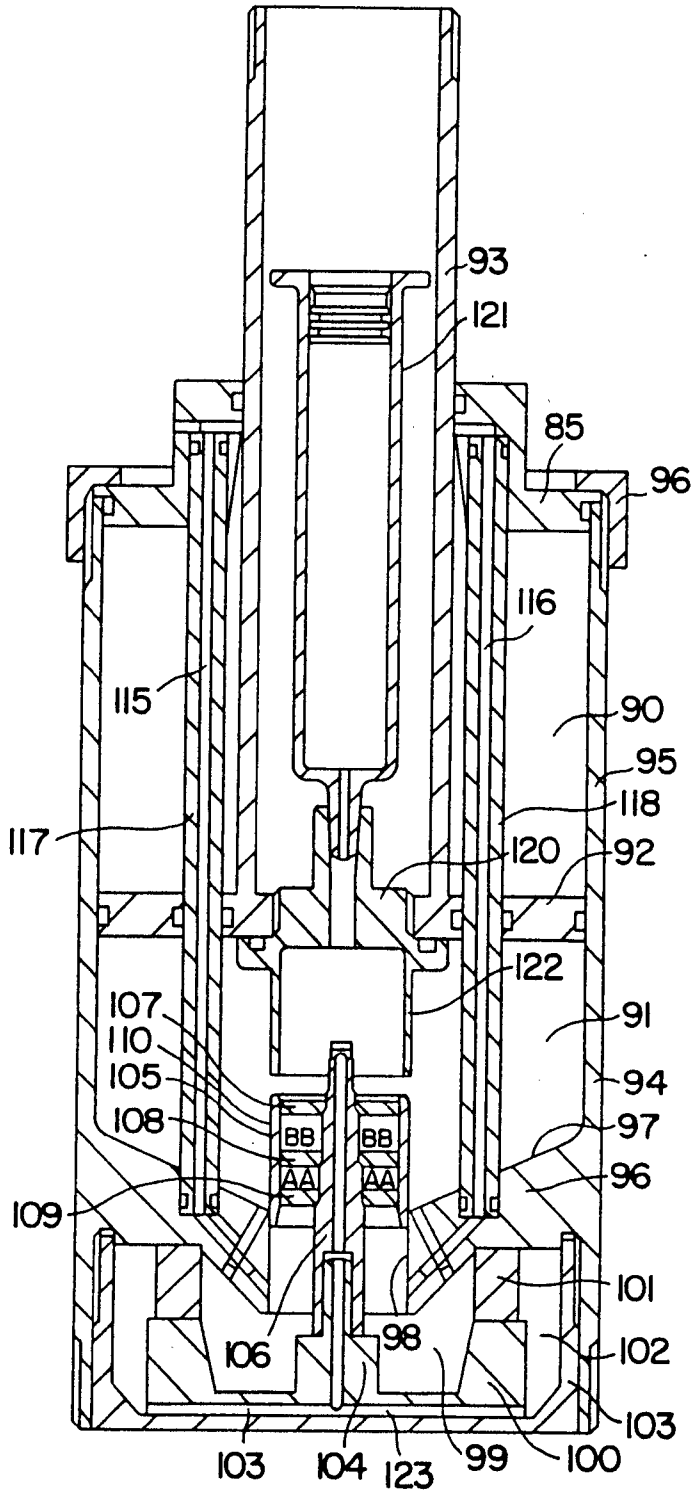
93
121
85
96
116
115
90
95
118
117
120
92
122
107
110
105
108
91
94
97
96
109
101
106
98
102
103
103
104
123
99
100

FIG. 2

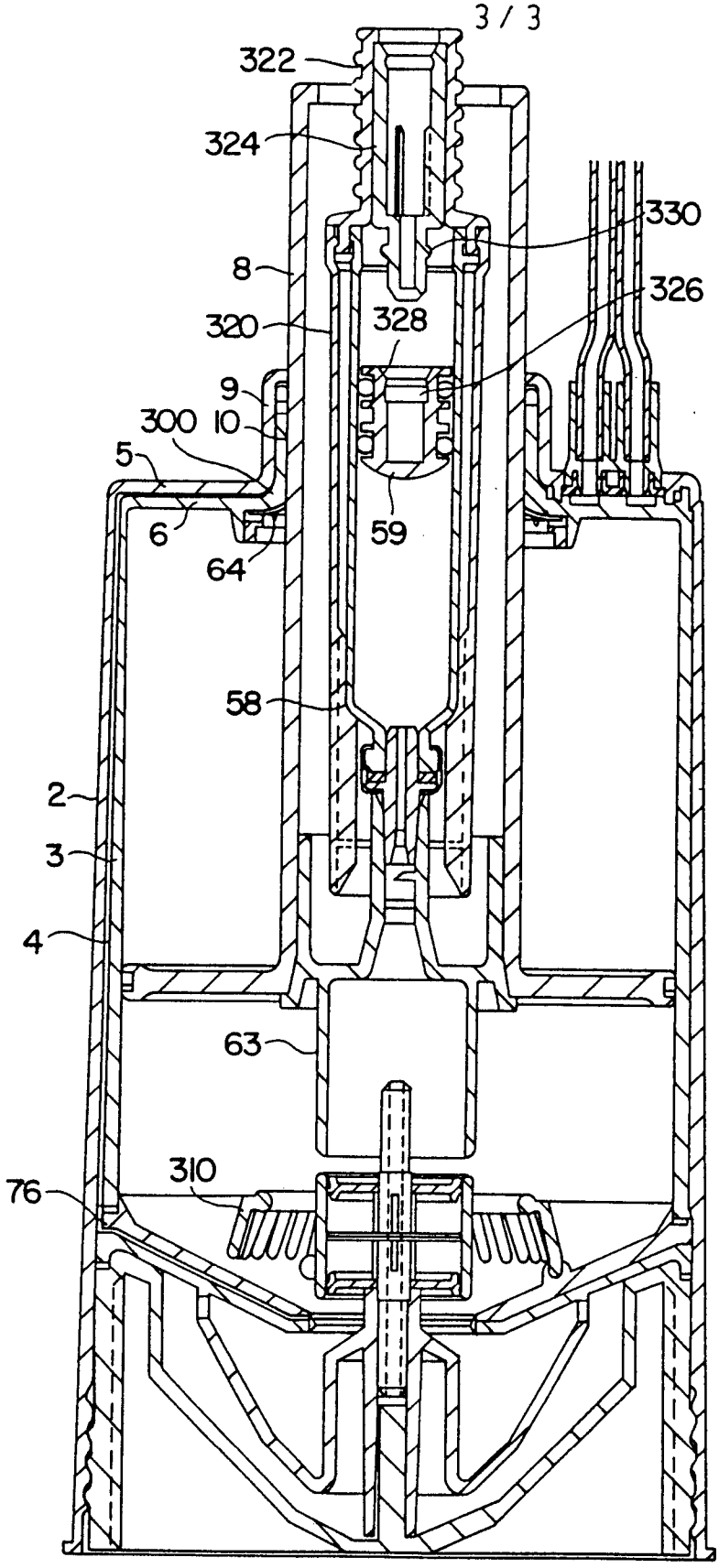

FIG. 3