

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>6</sup>

B01D 21/26  
B01D 17/038  
B04B 5/04

# [12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94118719.5

[45]授权公告日 1999年9月8日

[11]授权公告号 CN 1044977C

[22]申请日 94.11.19 [24]颁证日 99.6.5

[21]申请号 94118719.5

[30]优先权

[32]93.11.19 [33]US[31]155984

[73]专利权人 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 N·E·霍尔姆

[56]参考文献

CN2089341 1992. 6.24 A61M1/00

EP0285076 - -

EP0430355 - -

GB2202469 - -

审查员 金泽俭

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

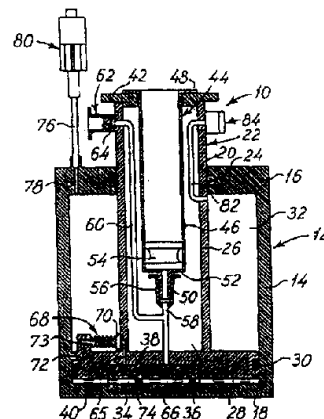
代理人 刘元金 姜建成

权利要求书 7 页 说明书 35 页 附图页数 14 页

[54]发明名称 液体离心分离装置与方法

[57]摘要

在一种通过离心分离使一种有不同密度相分的液体样品分离的方法中,采用了一种相分离器。这种相分离器包括一个壳体,它有限定一根纵轴的同心的内、外圆筒壁和一个顶壁,还有一个构成该壳体一个底壁的活塞体。这个活塞体连同外圆筒壁、内圆筒壁和顶壁一起,限定了一个用于接收该液体样品的环形室。该相分离器还包括一个反应室,用以处理从该环形室分离出来的相分。该装置还包括一个液体供给装置,一个用于使该相分离器旋转的马达装置,和一个传动装置。



ISSN 1008-4274

# 权利要求书

---

1. 一种用于通过离心分离使一种具有不同密度相分的液体样品分离成所述相分的装置，包含：

一个相分离容器，包含：

一个壳体，有限定一根纵轴的同心内外圆筒壁、一个底壁和一个顶壁，所述外圆筒壁、所述内圆筒壁、所述底壁和所述顶壁一起限定一个用于接收所述液体样品的环形室，

一个活塞体，构成所述壳体的所述底壁或顶壁，并可在所述环形室内移动，从在所述环形室内用以限定最大内部体积的第一位置移动到在所述环形室内用以限定最小内部体积的第二位置，和

一个排出导管装置，与所述环形室连通，

一个液体供给装置，用于当所述活塞体处于所述第一位置时向所述相分离容器的所述环形室供给所述液体样品，

一个马达装置，用于使所述相分离容器以一种能使所述液体样品分离成所述相分的转速围绕所述纵轴旋转，

一个传动装置，用于使所述环形室内的所述活塞体从所述第一位置移动到所述第二位置，同时使所述相分离容器以所述转速旋转，从而使所述相分之一从所述环形室通过所述排出导管装置排出。

2. 权利要求1的装置，其中所述排出导管装置设在所述内圆筒壁上，从而使要从所述环形室排出的所述相分是最低密度的相分。

3. 权利要求2的装置，其中所述排出导管装置由一根穿过所述底壁的导管构成，并配备一个可控阀，后者可控制从一个关闭位置到

一个开启位置，使所述相分的所述之一能从所述环形室排出。

4. 权利要求 2 的装置，其中所述导管设在所述外圈筒壁上，且要从所述环形室排出的所述相分的所述之一是最高密度的相分。

5. 权利要求 2 的装置，所述可控阀是一种单向阀，该阀在一种在所述相分离容器以所述转速旋转时产生的离心力的作用下可从所述关闭位置切换到所述开启位置。

6. 权利要求 1 的装置，所述排出导管装置由一根穿过所述顶壁的导管构成。

7. 权利要求 6 的装置，所述导管设在所述内圈筒壁上，且要从所述环形室排出的所述相分的所述之一是最低密度的相分。

8. 权利要求 6 的装置，所述导管设在所述外圈筒壁上，且要从所述环形室排出的所述相分的所述之一是最高密度的相分。

9. 权利要求 1 - 8 中任何一项的装置，其中所述马达装置使所述相分离容器以一种足以在所述环形室内产生一个重力场的转速围绕所述纵轴旋转，从而使所述液体样品在所述环形室内的任何位置分离成所述相分。

10. 权利要求 1 的装置，包括一个接收室，用于接收从所述环形室排出的所述相分。

11. 权利要求 10 的装置，所述排出导管装置包括一个反应室，其中装有一种试剂，用于与从所述环形室排出的所述相分的所述之一反应，以生成一种反应产物。

12. 权利要求 10 的装置，所述接收室构成一个反应室，其中装有一种试剂，用于与从所述环形室排出的所述相分的所述之一反应，以生成一种反应产物。

1 3 . 权利要求 1 0 的装置，其中限定另一个接收室的所述内圆筒壁围绕与所述环形室相同的纵轴延伸，且其中所述各室由所述活塞体分隔开。

1 4 . 权利要求 1 的装置，其中限定所述环形室的所述内圆筒壁包括所述活塞体的一个圆筒壁部件。

1 5 . 权利要求 1 4 的装置，所述内圆筒壁限定另一个接收室，后者通过另一个导管装置与所述反应室连通，用于接收来自所述反应室的所述反应产物。

1 6 . 权利要求 1 5 的装置，所述另一个接收室由一个装配在所述内圆筒壁内部的独立注射器部件构成。

1 7 . 权利要求 1 的装置，其中壳体中，限定纵轴的同心内外圆筒壁分别限定相对于所述纵轴的内外半径 $r_i$ 和 $r_o$ ，且所述内外半径限定 $r_i/r_o$ 比值为0.3:1至约0.8:1的量级。

1 8 . 权利要求 1 7 的装置，其中所述比值是约0.5:1。

1 9 . 权利要求 1 7 的装置，其中所述内半径和相分离容器旋转速度的选择应使得在所述环形室内所有区域都能提供所述不同密度相分的同心分离所需要的重力。

2 0 . 权利要求 1 的装置，其中所述装置包括连接器装置，用以使所述壳体与所述马达装置连接。

2 1 . 权利要求 2 0 的装置，所述连接器装置由设在所述壳体的所述外圆筒壁上的快速配合连接器装置构成。

2 2 . 权利要求 1 7 的装置，还包括：

用于检测分离过程中所述相分离容器内一种或两种成分的特征的

检测装置。

23. 权利要求22的装置，所述液体样品是血液样品，且所述相分的所述之一是血浆。

24. 一种通过离心分离使一种具有不同密度相分的液体样品分离成所述相分的方法，所述方法包括：

提供一个相分离容器，包含：

一个壳体，有限定一根纵轴的同轴内外圆筒壁、一个底壁和一个顶壁，所述外圆筒壁、所述内圆筒壁、所述底壁和所述顶壁一起限定一个用于接收所述液体样品的环形室，

一个活塞体，构成所述壳体的所述底壁或顶壁，并可在所述环形室内移动，从在所述环形室内用以限定最大内部体积的第一位置移动到所述环形室内用以限定最小内部体积的第二位置，和

一个排出导管装置，设在所述内圆筒壁上并与所述环形室连通；

当所述活塞体处于所述第一位置时，向所述相分离容器的所述环形室供给所述液体样品；

使所述相分离容器以能使所述液体样品分离成所述相分的转速围绕所述纵轴旋转；

使所述环形室内的所述活塞体从所述第一位置移动到所述第二位置，同时使所述相分离容器以所述转速旋转，从而使所述相分之一从所述环形室通过所述排出导管装置排出。

25. 权利要求24的方法，其中

使所述相分离容器以能在所述环形室内产生重力场的转速围绕所述纵轴旋转，从而使所述液体样品在所述环形室内任何位置分离成所述相分。

26. 权利要求 24 的方法，其中

使所述相分离器以能使所述相分之一与所述液体样品分离的转速围绕所述纵轴不断旋转，并且使所述相分的所述之一在所述相分的所述之一与所述液体样品分离时从所述环形室通过所述排出导管不断排出。

27. 权利要求 24 的方法，其中所述内壁半径的选择应使得在预期转速时能在所述内壁上产生一个 G 力，这个力至少等于在所述液体的第一成分和第二成分之间保持一个同心界面所需要的力。

28. 权利要求 24 的方法，其中所述液体样品为血液样品，所述方法还包括在使所述血液基本上离心分离成两个或多个不同密度的级分之后；

通过所述活塞的作用使所述级分之一转移到一个第二室中，同时继续进行所述离心，从而在所述第一室中保持所述分离，由一个圆筒壁限定的所述第二室围绕所述共同轴在同轴方向上延伸；

使所述转移的级分经受一种能从所述转移的级分分离出预期血液成分的药剂的作用；和

从所述转移的级分取出该血液成分。

29. 权利要求 28 的方法，其中使血液基本上离心分离成一个细胞部分和一个血浆部分；

使所述血浆部分转移到一个第二室中；

使所述第二室中的所述血浆部分经受一种类似凝血酶的酶的作用，其中所述血浆部分被分离成一种流体部分和一种含非交联血纤维蛋白聚合物的部分；

从所述第二室中取出所述流体；

所述方法还包括：

使所述非交联血纤维蛋白聚合物增溶，以提供一种含血纤维蛋白单体的溶液；和

从这样形成的含血纤维蛋白单体的溶液中取出所述类似凝血酶的酶。

30. 权利要求29的方法，其中在所述环形室的所述内圆筒壁中包括一个第三室，这个第三室有一种再溶溶液，被分配到所述第二室中以进行所述非交联血纤维蛋白聚合物的所述增溶，且其中所述第三室适合于在所述增溶和任选地所述脱酶之后收集所述含血纤维蛋白单体的溶液：

31. 权利要求29或30的方法，其中所述第三室是一个注射器。

32. 权利要求29的方法，其中所述非交联血纤维蛋白聚合物和所述血纤维蛋白单体选自血纤维蛋白I、血纤维蛋白II和des BB血纤维蛋白。

33. 权利要求29的方法，其中所述类似凝血酶的酶选自Acutin, Venzyme, Asperase, Botropase, Crotalase, Flavoxobin, Gabonase, Batroxobin和凝血酶。

34. 一种可在一个离心器件内定位的环形组件，用于在离心期间使一种液体暴露于一种化学药剂或生物药剂中，该组件按同心排列包括：

- a) 一个外环形壁，限定一个环形外液体入口室；
- b) 一个第一环形过滤器，放置在所述入口室内侧；

c ) 一个环形药剂室，含有所述化学药剂或生物药剂的一个源，并放置在所述第一过滤器内侧：

d ) 一个第二环形过滤器，放置在所述药剂室内侧：

e ) 一个内液体出口导管，放置在所述第二过滤器内侧：和

f ) 压力装置，足以在离心期间提供朝里方向的液流。



# 说明书

---

## 液体离心分离装置与方法

本发明涉及液体离心分离成其比重各异的成分的新方法、器件和装置，更具体地说，涉及一种可用于例如制备血纤维蛋白密封胶成分的血液分离器件。

在很多医院、实验室和工业沉降中，使一种液体分离成其比重各异的级分或组成部分，除其它方法外，一直是用离心法进行的。例如离心作用广泛用于血液分离技术，以使血液分离成含有血浆、血小板、红血细胞、白血细胞和 或形成的成分如纤维蛋白原、纤维连结素、凝血因子Ⅷ、凝血因子XⅢ等级分。更简单地说，这类技术中所使用的器件依靠的是用离心力迫使更密实的成分如血液中含细胞的级分移向该装置的末端部分。

利用离心作用的众多器件设计多数可分成两大类：第一组，其中样品容器围绕离心系统本身的一个中心轴摆动；和第二组，其中该室围绕它自身的纵轴旋转。在第一类中，容器典型地是一个一端密封的塑料袋或管。这样的容器沿着环绕离心系统中心轴的轨道运动，从而迫使更密实的成分移向该管的底部或该袋的一侧。然后用一些器件，以选择性地从更密实的成分如血细胞和血小板中除去密度较小的成分如血浆，或与之相反。典型地说，这样的器件是一个可插进一根盛血液的细长管中的分离器组件。此外，当使用塑料袋时，塑料袋被小心挤压，从而迫使血浆分离出来。McDermott等人的美国专利3,932,277

公开了一种包含一个样品管和一个收集管的器件。收集管的一端有一个过滤器和单向阀，将这一端插进一个已经离心分离的样品管中收集血浆。类似地，Greenspan的美国专利3,799,342利用一种有一个单向阀的分离器，这个单向阀在样品容器加压时打开，使分离的血浆得以通过而进入一个收集室。Burns的美国专利4,818,386采用一个半浮式分离器，其设计比重介于该液体要分离的两种成分的比重之间。离心时，该分离器在一根细长血液样品管内移动到一个大体上介于底部较密实的物质和顶部密度较小的物质之间的位置。该分离器外围的一个弹性体杯在离心作用停止时将分离器锁定，以利用于选择性地除去密度较小的成分。

如所提到的，第二类包括这样的器件：其中含有液体的室围绕其纵轴旋转。含有液体的室典型地是圆筒或碗形的，这样，在离心时，较重的液体成分如血细胞便朝外移向室壁，而较轻的成分如血浆则仍然朝内。在这一类中，有的器件包括连接其它不同容器的导管，典型地用于在离心期间接收和/或转移液体，也有自成体系的器件，用于处理固定体积的液体。前一种的一种这样的器件是在许多专利包括美国专利4,086,924、4,300,717等中公开和改进的“莱瑟姆碗”

(Latham bowl)。莱瑟姆碗是这样设计的：迫使朝向自旋碗内部的密度较小的成分向上进入一个具有该碗最外半径的朝内收集区。然而，这个系统需要一股不断流动的血液才能把分离的血浆排挤出去，而且这种“自旋期间的流动”特征要求复杂和昂贵的旋转密封。

在美国专利4,828,716中，McEwen在一根细长管中用离心法把一种液体如血液分离成其各组成部分如血浆和红血细胞，以足以在这些组成部分之间提供同心界面的速度进行。这就是说，一个大体是圆筒

形的装置围绕其中心轴或纵轴自旋，使得更密实的细胞部分移向外壁，而密度较小的部分则朝着更密实部分的内侧移动。此后，McEwen装置使处理室的体积减少，并通过迫使其进入一个中心收集孔来收集密度较小的血浆成分。

上述同心分离是利用作用于这些成分的离心力或G力发生的，这种力与半径有关并可表达为

$$G = 1.18 \times 10^5 \times \text{半径 (厘米)} \times (\text{转/分})^2$$

为了使各成分达到良好分离，在这些密度各异的成分之间提供尽可能“鲜明”的界面是有益的。因此，对于由两种或多种成分组成的每一种液体来说，都有保持这种同心界面所需的最小G力。这些先有技术缩减体积/同心界面装置的一个潜在困难是越来越难以保持预期的分离界面，因为随着体积缩小和血浆的收集，加工室的高度也不断降低。这显然使得恒定体积的纤维（较密实的）材料被迫进入一个不断缩小的半径。的确，迫使血浆材料集中到中心收集孔的先有技术装置必然发生这种情况。然而，可以知道的是，当纤维材料的半径降低到在一给定速度下保持一个同心界面所需要的临界值以下时，该界面就变得十分不明确，如果不是不存在的话，而且所不需要的纤维材料的收集也必然发生。对McEwen型血液分离来说，纯血浆的体积不像某些其它用途那样重要。此外，McEwen型装置也在超离心范围操作。

在更多的现有技术中，已经变得至关重要的是要能以更可靠的分离纯度分离血液成分，以导致更高的血细胞比容值，即红血细胞与样品总体积之比。也高度期望的是要能用更短的时间和对检测器具的最低限度需要来提供分离。此外，超离心会对血液成分施加过大的剪切力，从而产生所不希望的效应，如溶血。在很多用途中，提供上述液

体分离效益、尤其是以20,000转/分以下的离心速度、较好在3,000~15,000转/分且最好是在5,000~10,000转/分范围内进行分离,会是有益的。典型地说,约10,000转/分以上的离心速度导致严重的轴颈和轴承问题,特别是与提供足够润滑的问题有关的这类问题。

本发明的一个目的是要通过采用改进的分离技术,提供更精确和更高效的液体、尤其血液分离,使之成为不同密度的相分(phase portion)。本发明的一个具体优点是可以实现各液体成分的快速、高效分离,而没有超离心系统的缺点,即昂贵、复杂的设备和对各成分如血液成分的损害。

本发明的一个具体特色涉及如下事实:按照基于本发明的分离与收集新技术,一个血液样品可以用来提供一种要用于组织修复促进物质即所谓组织胶制备的血纤维蛋白提取,其分离和制备是在一间消除了实验室人员或操作员暴露于可通过与血液接触传递的传染剂如肝炎或获得性免疫缺陷综合征的风险的野外隔离室中进行的。

本发明的一个特别优点涉及这种新的分离与收集技术,它使得有可能完成使血样分离成血浆和血细胞的血样分离,其分离进一步提供了血小板与血细胞的分离,因而又提供了通过改变适当工艺参数获得具有预期高或低血小板水平的血浆的能力。

本发明旨在通过采用改进的分离与收集技术和适用于这样一些技术的新装置,更精确和高效地把液体分离成其独立成分。利用一种有与顶壁和底壁一起围成一个环形室的固定外圆筒壁和内圆筒壁的圆筒形壳体可以加强能在液体各成分之间产生同心界面的离心分离。内圆筒壁到该装置纵轴的半径是这样选择的:在预期的离心速度下,总会有一个在内圆筒壁、因而在整个环形室保持的足够离心力(G力)来

支持各成分的这样一种同心界面。通过在离心期间减少该环形室的体积，可以通过排出装置选择性地取出所需要的成分或化合物。

由此得到的分离能以相当低的速度相当快地进行。通过适当选择该室的内、外半径，就有可能（例如）用大约1分钟以大约5,000转/分的转速达到对一个血样中多达80%血浆的分离。轴对称的内壁使得要在其中进行分离的室呈环状，这又确保了该室中各成分在保持鲜明界面的体积减少期间总是受到一种G力。环形室使得对于一个给定的血样又有可能在内壁和外壁之间实现相当小的距离，结果是要彼此分离的各成分只需移动一个相当短的距离。因此，这种分离进行得很快，各成分的纯度也相当高。

上述目的、上述特征和上述优点，连同从以下对本发明的目前较好实施方案的描述将是显而易见的众多其它目的、优点和特征，符合由一个用于通过离心分离使一种有不同密度相分的液体样品分离成所述相分的装置所得到的本发明第一方面，该装置包含：

一个相分离容器，包含：

一个壳体，有限定一根纵轴的同轴同心内外圆筒壁、一个底壁和一个顶壁，所述外圆筒壁、所述内圆筒壁、所述底壁和所述顶壁一起限定一个用于接收所述液体样品的环形室，

一个活塞体，构成所述壳体的所述底壁或顶壁，并可在所述环形室内移动，从在所述环形室内用以限定最大内部体积的第一位置移动到在所述环形室内用以限定最小内部体积的第二位置，和

一个排出导管装置，与所述环形室连通，

一个液体供给装置，用于当所述活塞体处于所述第一位置时向所述相分离容器的所述环形室供给所述液体样品，

一个马达装置，用于使所述相分离器以一种能使所述液体样品分离成所述相分的转速围绕所述纵轴旋转，

一个传动装置，用于使所述环形室内的所述活塞体从所述第一位置移动到所述第二位置，同时使所述相分离器以所述转速旋转，从而使所述相分之一从所述环形室通过所述排出导管装置排出。

上述目的、上述特征和上述优点，连同从以下对本发明的目前较好实施方案的描述将是显而易见的众多其它目的、优点和特征，符合由一个要在一台利用离心分离使一种有不同密度相分的液体样品分离成所述相分的装置中使用的相分离器得到的本发明第二方面，所述相分离器包含：

一个壳体，有限定一根纵轴的同轴同心内外圆筒壁、一个底壁和一个顶壁，所述外圆筒壁、所述内圆筒壁、所述底壁和所述顶壁一起限定一个用于接收所述液体样品的环形室，

一个活塞体，构成所述壳体的所述底壁或顶壁，并可在所述环形室内移动，从在所述环形室内用以限定最大内部体积的第一位置移动到在所述环形室内用以限定最小内部体积的第二位置，和

一个排出导管装置，与所述环形室连通，并可包括一个反应室，其中装有试剂，用于与由环形室排出的所述相分之一反应，生成一种反应产物。

本发明的第三方面包括一个圆筒接收室，用于接收从环形室排出和由活塞体从环形室分离出的相分。在一种实施方案中，所述接收室构成反应室。

本发明的第四方面涉及如上的装置和相分离器，其中环形室的内圆筒壁是活塞体的一个圆筒壁组成部分。

本发明的第五方面涉及上述用于将一种液体分离成不同密度相分的装置的使用方法。

本发明的第六方面涉及这样一种方法，其中内壁半径 $r_1$ 与外壁半

径 $r_0$ 之比介于约0.3:1与约0.8:1之间，较好是0.5:1。

本发明的第七方面涉及如上所述的装置和相分离器，包括把相分离器与马达装置连接起来的连接装置。

以上目的、以上特征和以上优点，连同从以下对本发明的目前较好实施方案的描述将是显而易见的众多其它目的、优点和特征，符合由一种利用离心分离使一种具有不同密度相分的液体样品分离成所述相分的方法得到本发明的另一方面，所述方法包括：

提供一个相分离器，包含：

一个壳体，有限定一根纵轴的同轴同心内外圆筒壁、一个底壁和一个顶壁，所述外圆筒壁、所述内圆筒壁、所述底壁和所述顶壁一起限定一个用于接收所述液体样品的环形室，

一个活塞体，构成所述壳体的所述底壁或顶壁，并可在所述环形室内移动，从在所述环形室内用以限定最大内部体积的第一位置移动到在所述环形室内用以限定最小内部体积的第二位置，和

一个排出导管装置，与所述环形室连通。

当所述活塞体处于所述第一位置时，向所述相分离容器的所述环形室供给所述液体样品，

使所述相分离器以能在所述环形室内产生重力场的转速围绕所述纵轴旋转，从而使所述液体样品在所述环形室内任何位置分离成所述相分，

使所述环形室内的所述活塞体从所述第一位置移动到所述第二位置，同时使所述相分离器以所述转速旋转，从而使所述相分之一从所述环形室通过所述排出导管装置排出。

以上目的、以上特征和以上优点，连同从以下对本发明的目前较

好实施方案的描述将是显而易见的众多其它目的、优点和特征，符合由一种利用离心分离使一种具有不同密度相分的液体样品分离成所述相分的方法得到的本发明的另一方面，所述方法包括：

提供一个相分离容器，包含：

一个壳体，有限定一根纵轴的同心内外圆筒壁、一个底壁和一个顶壁，所述外圆筒壁、所述内圆筒壁、所述底壁和所述顶壁一起限定一个用于接收所述液体样品的环形室，

一个活塞体，构成所述壳体的所述底壁或顶壁，并可在所述环形室内移动，从在所述环形室内用以限定最大内部体积的第一位置移动到所述环形室内用以限定最小内部体积的第二位置，和

一个排出导管装置，设在所述内圆筒壁上或其附近，并与所述环形室连通。

当所述活塞体处于所述第一位置时，向所述相分离容器的所述环形室供给所述液体样品，

使所述相分离容器以能使所述相分之一与所述液体样品分离的转速围绕所述纵轴不断旋转，和

使所述环形室内的所述活塞体从所述第一位置移动到所述第二位置，同时使所述相分离容器以所述转速旋转，从而使该所述相分之一在该所述相分之一与所述液体样品分离时从所述环形室通过所述排出导管不断排出。

以上目的、以上特征和以上优点，连同从以下对本发明的目前较好实施方案的描述将是显而易见的众多其它目的、优点和特征，符合由一个用于通过离心分离使一种具有不同密度相分的液体样品分离成所述相分的装置得到的本发明的另一方面，该装置进一步包括：



用于在分离过程中检测所述相分离容器内成分之一或之二的特征的装置。

按照本发明上述各方面的方法同按照本发明其它方面的装置和容器一样，较好用于从血样中分离血浆。因此，按照本发明的装置、相分离容器和方法，有利且较好用于使一种血样分离成各种成分，如血细胞和血浆，任选地包括血小板或替代地构成无血小板的血浆。

最好地是，采用这些装置和方法制备一种含有血纤维蛋白单体或非交联的血纤维蛋白、最好用于血纤维蛋白密封剂的组合物。

本发明现在将参照附图进一步描述，其中：

图 1 是一个示意的剖面视图，说明按照本发明要求实施的一种离心分离与加工装置的样品容器的第一实施方案。

图 2 - 1 0 是与图 1 视图类似的示意剖面视图，说明当采用图 1 中所示的第一实施方案时分离和提取过程的具体步骤。

图 1 1 是与图 1 视图类似的示意剖面视图，说明按照本发明要求实施的一种离心分离与加工装置的样品容器的第二实施方案。

图 1 2 - 1 8 是与图 2 - 1 0 视图类似的示意剖面视图，说明当采用图 1 1 中所示的第二实施方案时分离和提取过程的具体步骤。

图 1 9 是一个示意的剖面视图，说明按照本发明要求实施的一种离心分离与加工装置的样品容器的第三实施方案或原型实施方案。

图 2 0 是图 1 9 中所示的第三实施方案的一个部件的透视与组件分解视图。

图 2 1 是一种离心分离与加工装置的示意和部分剖视图，其中样品容器是为了以自动或半自动方式执行分离与提取过程而装配的。

图 2 2 a - 2 2 c 是样品容器相对于离心分离与加工装置的制动

与固定机构示意剖面视图，说明这种制动与固定过程的三个步骤。

图 2 2 d 和 2 2 e 是按照两种备选光学检测器实施方案实施的、与光学检测器连通的样品容器唇沿部分的示意剖面视图。

图 2 3 是一幅曲线图，说明样品容器相分离室内外壁上的重力与样品容器的转速之间的依赖关系。

图 2 4 是一幅曲线图，说明一种特定血液样品当借助于按照本发明的样品容器使该血液样品分离时的产率百分数与执行该分离过程的时间的依赖关系，进一步说明两条分别对应于高血小板含量和低血小板含量的血浆产率的特定产率曲线。

图 2 5 是一幅曲线图，说明借助于一种按照本发明的离心分离与加工装置的样品容器分离的血液样品体积与执行该分离过程的时间之间的依赖关系。

在图 1 中，表示了按照本发明方法实施的、其整体指定参考号 10 的一个样品容器的第一实施方案。样品容器 10 构成要用于一个将在以下描述的离心分离与加工装置中的一个单元结构。尽管本文中的发明完全根据血液分离、较好是用于制备适合于一种血纤维蛋白胶的成分的血液分离来描述的，但应当知道这里的器件、装置和方法也能用于任何液体分离用途。本发明特别适合于一种血液样品分离成血细胞和血浆，而且适合于诸如按照如下国际专利申请及欧洲专利申请中所述的技术从该血浆制备一种血纤维蛋白提取物：申请号 PCT/DK 87/00117，申请号 WO 88/02259，和 1993 年 10 月 18 日备案的、题为“血纤维蛋白密封剂组合物及其利用方法”的欧洲专利申请 No. EP 592,242，这些专利均列为本文参考文献。

在 EP 592, 242 中，公开了一种全新的血纤维蛋白胶的方法和组

合物。总的来说，EP 592,242公开了一种血纤维蛋白密封剂的形成方法，包括使一个预期部位与一种含有血纤维蛋白单体的组合物接触，并与这一接触步骤同时使这种单体转变成一种血纤维蛋白聚合物，从而在预期部位形成该密封剂。血纤维蛋白这一术语要理解成包括血纤维蛋白 I、血纤维蛋白 II 和 des BB 血纤维蛋白。EP 592,242 进一步公开了一种血纤维蛋白单体组合物的形成方法，包括下列步骤：

a) 使一种含有血纤维蛋白原的组合物与一种类似凝血酶的酶接触，形成一种非交联的血纤维蛋白聚合物；

b) 从血纤维蛋白原组合物中分离出这种非交联的血纤维蛋白聚合物，和

c) 使这种非交联的血纤维蛋白聚合物增溶，以提供一种含有血纤维蛋白单体的组合物。

类似凝血酶的酶可以是凝血酶本身，也可以是另一种有类似活性的酶，如毒蛇蛋白制剂（抗凝剂），Acutin, Venzyme, Asperase, Botropase, Crotalase, Flavoxobin, Gabonase 或 Batroxobin, 较好是 Batroxobin。

按照本发明的较好实施方案，早期公开的血纤维蛋白单体制备可以在一种单元的两（或多）室器件中以一种快速、高效和安全的方式进行。本器件用于这样的血纤维蛋白单体制备只需不到30分钟，而且特别适用于单一献血者或较好是自体血纤维蛋白密封剂制备。单一献血者或自体血纤维蛋白单体组合物可以与一种较好包括钙离子源的碱性缓冲剂或蒸馏水一起给药。

样品容器10包括一个壳体12，后者由一个圆筒壁部件14、一个顶壁部件16和一个底壁部件18组成。顶壁部件16有一个中心通孔20，孔

中有一个活塞部件22穿过并相对于该顶壁部件的中心通孔20、典型地借助于O-形密封圈24密封。

在活塞部件22装进顶壁部件16的中心通孔20中之后，用任何方便的方法，如借助于啮合螺纹或把壁部件粘在一起，将壁部件14、16和18连接在一起。例如，圆筒壁部件14和底壁部件18可以构成一个整体结构，再用胶或借助于啮合螺纹与顶壁部件16连接。此外，顶壁部件16和圆筒壁部件也可以构成一个整体部件，再与独立的底壁部件连接。另一种办法是，壁部件14、16和18可以构成三个独立部件，再借助于啮合螺纹或以任何其它合适的手段，如把这些壁部件粘合或焊接在一起，将其连接成一体。

如同可以看见的，内圆筒壁26和外圆筒壁14限定了离心作用发生的环形室。从容器10的纵轴到这些壁的半径是这样选择的：在预期的转速时，能产生足够的G力来保持各液体成分的同心分离。当然，这将因液体和预期的速度而异。例如，对于血液分离来说，应当利用本装置保持一个约400G~1000G的G力。这意味着对于约5,000~10,000转/分、较好约5,000转/分的速度来说，内圆筒壁26的半径典型地是至少约1.0至约1.5厘米，因速度和血液样品而异。外圆筒壁的半径通常会因所要容纳的样品规模而异。约2.0~约3.5厘米和以上的外半径适合于在5,000~10,000转/分范围内分离血液成分。较好的是，内壁半径 $r_1$ 与外壁半径 $r_0$ 之比是约0.3:1~约0.8:1，最好是约0.5:1。

活塞部件22包含一个圆筒壁部件26，后者对上述O-形密封圈24密封。圆筒壁部件26整体连接到一个圆板部件28上，后者是借助于O-形密封圈30相对于圆筒壁部件14的内表面密封的。O-形密封圈24和30使得活塞部件22可以相对于壳体12升降，以改变样品容器10内部

限定的内室，犹如将在以下更详细地解释的那样，并使这些内室彼此相对密封和相对环境密封。

活塞部件22基本上可以限定样品容器10的壳体12内部的一个、两个或三个室，相对于限定在圆筒壁部件14和26之间、具有基本上环形构型的第一室32而言，有一个限定在底壁部件18和圆板部件28之间的任选第二室，和一个限定在活塞体22的圆筒壁部件26内部的任选第三室。

从底壁部件18的内表面，一个由一个或多个单独凸轮元件或一个圆形突起构成的任选突起38向上延伸，从而使第二室34的内体积不会降低至零。在第二室34内部，可以包括一种呈任何形式的、所希望的第一化学剂或生物化学剂40，它可用来处理一种在第一室32中分离并提取进第二室34中的液体成分或与其相互作用。

活塞部件22可以任选地进一步配备一个环形突缘部件42，用于装配和支撑一个任选注射器44这一目的。注射器44基本上可以是一种常用的一次性注射器，包含一个圆筒形壳体46。注射器44，如以下在本较好实施方案中所述，可用于将一种所希望的第二化学试剂或生物化学试剂或溶液引进所述第二室34中。此外，注射器44也可以代之以一种安瓿或一种有某种不同结构和构型的注射器，以符合一些特定要求，例如，与相对于该安瓿或注射器要在其中使用的分配器或注射器组件的机械相容性有关的要求。在圆筒形壳体46的最上端，配一个向外突出的环形法兰48，而在圆筒形壳体46的最下端配一个锥形端管50，后者通过圆筒形壳体46的底壁52与圆筒形壳体46的圆筒形外壁连接。在圆筒形壳体46内部，装配一个活塞体54。

锥形端管50可以装配在一个锥形适配器56内部，其下端与管58连

通。管58可以具有如管58的图所示的大致长度，使得无需从锥形适配器56拆下注射器44的锥形端管50就可以从第三室36的内部取出注射器44。管58通过圆形板部件28的中心孔延伸到第二室34中，并通过一根支管与另一根管60连通。管60与设在活塞部件22的圆筒壁部件26最上端的一个入口62连通，其出口处有一个过滤器元件64。管60构成一根入口管，图2中所示的第二化学试剂或生物化学试剂88就通过这根入口管引进一个限定在注射器44的圆筒形壳体46内部的内部空间，当活塞体54从图1中所示的位置上升到图2中所示的位置时，这个内部空间就限定在该活塞体以下。在试剂88引进注射器44的内部空间之后，入口62较好借助于一个在图中没有画出的密封盖密封。此外，入口62还可以充当一个排气出口，用以在以下参照图2-10描述的过程中把管58和管60的任何多余的空气排到大气中。

从第二室34到管58的连通，可以包括一个微孔过滤器装置66，后者装配在一个设在圆形板部件28下表面的凹槽内。所希望的生物化学试剂或化学试剂也可以固定或吸附到所述的过滤器装置66上，或所述管58内部的其它地方，以处理在第一室32中分离并从该室中提取出来的第一液体成分。第一室32到第二室34的连通是通过一根导管65建立的，这根导管又是通过活塞部件22的圆筒壁部件26和圆形板部件28延伸建立的。要认识到，导管65被表示成设在圆筒壁部件26外表面内的一个径向位置上。导管65可以任选地设在第一室32内部活塞板28上表面的其它位置，只要能较好地收集到液体成分即可。导管65通常用一个单向阀68关闭，后者可以包含一个密封塞体70和一个弹簧72，该弹簧装配在一根支撑杆73上，能将密封塞体70推向一个密封或关闭位置。较好地是，单向阀68的位置要尽可能相对地靠近样品容器10的纵轴。

例如，在样品容器10的一个备选或改进实施方案中，单向阀68包含在一个单独的小室内部，该小室位于第三室36内部并通过一个单独的壁部件与第三室36隔开，再进一步通过一根穿过活塞体22的圆筒壁部件26的导管与第一室32连通。此外，单向阀68还可以安置在一个设在圆形板部件28内部的单独凹槽内。经由导管65与第二室34的连通，是通过类似于上述微孔过滤器元件66的另一个微孔过滤器元件74建立的。这个微孔过滤器元件74装配在位于活塞部件22的圆形板部件28下侧表面的凹槽内。

第一室32进一步通过一个位于壳体12的顶壁部件16上的孔78，与一根给料管76连通。给料管76可以在其外端配备一个适配器，用于装配一个注射器（图中未画出）的针头，其中含有要引进样品容器10的第一室32中的样品、较好是血液样品。

第一室32较好通过一根排气管或导管82与环境连通，以建立从第一室32内部至位于以上讨论的出口62对面的排气出口84的连通。从第一室32经由排气管或导管82的连通一般是在活塞部件22处于如图1中所示的最低位置时建立的，因为当活塞部件22上升到如图4中所示的位置时排气管或导管82的入口便上升到O形密封圈24以上。

此外，排气装置也可以设在所述容器10上任何方便的位置。

如上所述，样品容器10较好用于使一种血液样品分离成血细胞和具有高血小板含量或者低血小板含量的血浆，并进一步用于按以下参照图2-10所述从该血浆中提取一种血液成分。

在图2中，表示了使一种血液样品86分离成特定液体成分并从这些液体成分之一分离出一种血液成分的第一过程的第一步。

在图2中，血液样品86盛放在第一室32内，并填满第一室32的一

个特定体积，在该血液样品86上方提供一个残留空气空间87。在一种较好的实施方案中，第一室32中的血液样品与一种抗凝剂共存。可以采用任何抗凝剂，适用的实例包括肝素、乙二胺四乙酸（EDTA）、水蛭素、柠檬酸盐及其它钙整合剂如NTA（次氨基三乙酸）、HEEDTA（羟乙基乙二胺三乙酸）、EDDHA、EGTA（乙二醇二（ $\beta$ -氨基乙醚）四乙酸）、DTPA（二亚乙基三胺五乙酸）、DCTA（环己二胺四乙酸）、HEPES、HMOA等。盛放在第一室32内的血液样品86用许多小圆圈表示。在血液样品86上方，提供一个空气空间87。在图2中，注射器44的活塞体54上升并将再溶缓冲剂88限制在注射器44内部，这种再溶缓冲剂可以是诸如一种再溶缓冲剂溶液且较好是通过管60按如上所述引进注射器44的内部。样品容器10的活塞部件22处于其最低位置，使提当血液样品86引进第一室32时第一室32能通过排气管或导管82排气。再溶缓冲剂88由许多小三角表示。

再溶缓冲剂88可以是任何一种酸缓冲溶液，较好是那些pH在1和5之间的缓冲剂。适用的实例包括乙酸、琥珀酸、葡萄糖酸、磺基丙氨酸、巴豆酸、衣康酸，glutonic酸，甲酸，天冬氨酸，己二酸，和其中任何一种酸的盐。琥珀酸、天冬氨酸、己二酸和乙酸盐如乙酸钠较好。此外，也可以在中性pH用一种离液序列增强剂（chaotropic agent）进行增溶作用。适用的试剂包括脲，溴化钠，盐酸胍，KCNS，碘化钾和溴化钾。这一类酸缓冲剂或这一类离液序列增强剂的浓度和体积如EP 592,242中所述。

图3中表示当整个样品容器10围绕样品容器10的中心纵轴旋转时第一过程的第二步。要认识到的是，样品容器10的总体结构具有基本上对称的构型，这从图1是显而易见的。要进一步认识到的是，当第一



室具有径向变异率相当小的总体环形构型且当样品容器10以近似5,500转/分的转速旋转时,第一室32内所含的血液样品处于一个量级为500-1,000G的基本上恒定的离心力作用下。在图3中,第一室32内所含的血液样品分离成两种成分,一种是含有血细胞并用上述小圆圈表示的液体90,和用许多小方块表示的血浆92。含有血细胞的液体90具有比血浆92略高的密度,造成由于样品容器10以5-10,000转/分的转速旋转时产生的高转速而分离。

当样品容器10以上述转速旋转时,因密封塞体70受到向外的径向力,单向阀68打开。尽管单向阀68打开,但第一室32内所含的液体并不流经导管65,一方面因为这种被分离成液体90和液体92的液体受到向外指向圆筒壁部件14的径向力,另一方面因为以上指出的导管65设在圆筒壁部件26内部的径向位置上。虽然样品容器10仍在旋转,但活塞部件22处于第一过程的第三步,从图3中所示的位置上升至图4中所示的位置,引起液体从第一室32转移到第二室34。

在活塞部件22的最初上升期间,第一室32内所含的空气通过排气管或导管82排出。在排气管或导管82上升到O形密封圈24以上之后,第一室32的图2中上方空气空间87的任何多余空气就转移到第二室34,因为第一室32和第二室34之间的任何体积差都是通过经由微孔过滤器66与第二室34连通的排气管60拉平的。图3中所示的血浆92也通过导管65从第一室32转移到任意的第二室34。在图4中,转移到第二室34的血浆指定为参考号94,并如以上讨论的那样用方块表示。随着第二室34的体积增加,任意的化学剂或生物化学剂40也从它们在图2和图3中所示的位置转移到扩大的第二室34的内圆筒表面上的位置。如上所讨论的,药剂40可呈任何形式,例如,可以把一种药剂或酶吸附或

固定到一种颗粒状基质上，例如一种与琼脂糖凝胶或其它诸如此类的颗粒结合的酶。

在预定量血浆从第一室32转移到第二室34之后或在基本上所有血浆从第一室32转移到第二室34之后，活塞部件22的上升就停止。要认识到的是，微孔过滤器元件74防止在活塞部件22上升到血浆92已全部从第一室32转移到第二室34的位置以上的情况下任何颗粒如血细胞可能从第一室32转移到第二室34。要进一步认识到的是，液体从第一室32向第二室34的转移，特别是血浆已经转移且第一室32只含有血细胞的状态，可通过检测使活塞部件22上所用的力而容易地检测到，因为使血细胞从第一室32通过微孔过滤器元件74转移到第二室34所需要的力远高于使活塞部件22上升而引起血浆从第一室32向第二室34转移所需要的力。因此，所有血浆从第一室32向第二室34转移，很容易作为进一步移动活塞部件22所需的力的径向增加检测到。

于是，在第一过程的第4步中，样品容器10的旋转如图5中所示那样停止。在图5中，让第二室34中所含的血浆94内药剂40的悬浮液反应一段预定的时间。例如，一种酶如Batroxobin使来自血浆的血纤维蛋白原转变成血纤维蛋白单体，后者几乎瞬时地聚合成一种非交联的血纤维蛋白聚合物，典型地呈凝胶形式，在前述EP 592,242中对此有更清楚的描述。

在图6和图7中分别表示的第一过程的第5步和第6步中，非交联的血纤维蛋白聚合物和包埋在琼脂糖凝胶颗粒40中并用许多小波浪表示的Batroxobin，从第二室34内所含的血浆94中分离出来。第二室34也可以包含一个内圆筒壁，从而使第二室34也成为环形。在图6中，样品容器10处于第一过程的第5步，以一种能使得一个含有非交联血

纤维蛋白聚合物凝胶和物体40的相96与血浆94分离的转速旋转。样品容器10在第一过程第5步中旋转的转速可以是任何一种速度，但在这一过程中方便地是要略低于前面所用的样品容器10在以上参照图3所述的第一过程第2步中旋转的转速，例如，一种近似为上述转速的0.5倍的转速，即一种数量级为2,500转/分~3,000转/分或更低的转速。在凝胶/颗粒相96与第二室34内所含的血浆94分离之后，活塞部件22处于在第一过程下降的第6步，引起血浆94在单向阀68打开时从第二室34通过导管65转移到第一室32。要认识到的是，微孔过滤器元件74防止任何颗粒或较大的物体如药剂颗粒40可能从第二室34通过导管65转移到第一室32，因为微孔过滤器元件74只能阻挡颗粒/物体的转移。

在第二离心分离和第二血浆转移步骤完成之后，第二室34只含有包括非交联血纤维蛋白聚合物的液体96和药剂颗粒40，如图7中所示。在第一室32内含有一种包含血细胞和从第二室34中转移来的血浆的液体混合物98，如圆圈和方块相结合的符号所示。

在图7中，再溶缓冲剂88处于第一过程的第7步，它用如下办法从注射器44加到第二室34中：降低注射器44的活塞体52，同时提高活塞体28，以使再溶缓冲剂88从注射器44完全转移到第二室34中，并防止再溶缓冲剂88被迫进入管58的支管和进一步进入排气管60。

在再溶缓冲剂88使非交联血纤维蛋白聚合物从药剂颗粒40中溶出的一定时间之后，形成一种要在图9和10中分别表示的第8步和第9步中转移到注射器44中的、含血纤维蛋白单体的溶液。在第二室34中通过再溶缓冲剂88的作用产生的一种液体100中血纤维蛋白单体与Batroxobin的分离，只需用任何一种方便的分离工艺进行，例如，通过过滤或较好是一种离心分离工艺或其组合，如图9中所示。这种离

心分离工艺是在图 9 中进行的，它使药剂体 40 与液体 100 分离，并集中在室 34 的圆筒壁部件 14 内侧表面上，此时样品容器 10 以一种通常比样品容器 10 在图 3、4 和 6 中说明的分离步骤中旋转的转速小的转速旋转，为了打开从第二室 34 经由导管 65 到第一室 32 的通道，也没有使单向阀 58 打开。在图 9 中，第一室 32 内所含的液体 98 显然没有受到一个高重力场作用，因为，一方面，并没有使该液体分离成不同密度的液体成分，另一方面，并没有使之离开也在图 8 中表示的、液体表面呈水平状态的位置。

在如以上参照图 9 所讨论的、在图 10 中表示的第一过程第 9 步中药剂颗粒 40 与液体 100 分离之后，通过同时提升注射器 44 的活塞体 54 和降低活塞体 22，使液体 100 从样品容器 10 的第二室 34 转移到该样品容器的第三室 36 内所含的注射器 44 中。在图 10 所示的第一过程第 9 步中血纤维蛋白单体溶液向注射器 44 转移之后，把注射器 44 从样品容器中取出，成为一个通过用以装配注射器 44 的锥形端管 50 的锥形适配器 56 与管 58 整体连接的单元结构，因为管 58 具有如以上所讨论的大致长度。于是，在管 58 借助于一种同时引起管 58 与锥形适配器 56 连接的自由端密封的加热工具切割时，将注射器 44 从样品容器 10 中拆下来。因此，锥形适配器 56 用于提供密封适配器的附加目的，在该管与锥形适配器 56 连接的自由端密封时使注射器 44 的内部相对于环境密封。在注射器 44 从样品容器 10 中取出和拆下之后，样品容器 10 的其余部分进行处置和破坏，不要让任何液体成分从该样品泄漏出来，这些成分可能使操作作用于处理样品容器 10 的离心分离与加工装置的一个人或多个，人暴露于危险传染剂，像能引起肝炎或获得性免疫缺陷综合征等危险疾病的细菌或病毒。

如以上所讨论的，这种注射器44可以用来使这样生产的血纤维蛋白聚合物溶液与适当的碱性缓冲剂或蒸馏水、较好是与一种钙离子源一起同时给药，以便向患者提供一种血纤维蛋白密封剂。

上述样品容器10和上述使一种血液样品分离成特定液体成分并从这些液体成分之一分离出一种血液成分的第一过程可以用很多方法改变。首先，注射器44可以省略，因为样品容器10的第三室36可以构成一个室，使其中最初就含有或在对应于图8中所示步骤的第一过程的一个步骤中供给再扩散缓冲剂，并在后来类似于图10中所示步骤的最后工艺步骤中把含血纤维蛋白的液体100转移到该室中。

在图6所示的步骤中通过离心分离进行的血浆分离可以用一个简单过滤步骤代替，其中只用微孔过滤器元件74截留药剂体40，以使血纤维蛋白在第二室34内与之联接，而只迫使血浆返回第一室32中。类似地，如图9和10中所示通过离心分离从液体100中过滤药剂体40的步骤也可以被一个简单的过滤分离步骤代替，其中微孔过滤器元件66用于截留第二室34内的药剂体40，而迫使包括血纤维蛋白的再溶缓冲剂进入注射器44，或者替代地进入样品容器的第三室36。

在图11中，表示了按照本发明要求实施的样品容器的第二实施方案，其整体指定参考号是10'。在图11和说明当在一个非常类似于以上参照图2-10讨论的过程的第二过程中采用样品容器10'时使一种血液样品分离成特定液体成分并从这些流体成分之一分离出一种血液成分的第二过程各具体步骤的图12-18中，其部件或元件与以上参照图1-10描述的部件或元件相同的样品容器10'第二实施方案的部件或元件，均指定如图1-10中所使用的相同参考号。样品容器的第二实施方案10'与上述第一实施方案的基本区别在于，第

一实施方案10的活塞体22用一种构型和结构略有差别的活塞体22'代替。活塞体22'包含一个圆筒壁部件26'和一个圆板部件28'。可以看见，与圆筒壁26'在导管63'以下的区域比较，圆筒壁部件26'在导管63'及其以上略有塌陷。此处造成的肩部有助于在分离的最终阶段期间将血细胞保持在导管63'以外。此外，图1-10中所示的突起部38可以省略，因为化学药剂或生物化学药剂，如包埋在琼脂糖凝胶中的Batroxobin，是在一个过滤容器中提供的。

在第二实施方案10'的活塞体22'内部，注射器44装配在第三室36内，并通过一根类似于图1中所示的管58的管58'与样品容器的第二室34连通，然而它与以上讨论的管58的区别在于，建立管58与排气管60之间的联系的支管省略了，因为排气管60、出口52和出口52的过滤器元件省略了。样品容器10'的第一室32和第二室34之间的连通结构也与以上参照图1讨论的结构略有不同。然而，这种包括单向阀的连通是通过产生一个压力差而不是一个重力才使之打开的，这与图1中所示和以上讨论的单向阀68有鲜明区别。

样品容器10'的第一室32和第二室34之间的连通包括两根导管。第一根导管包括两个导管段63'和65'以及第一单向阀68，后者使导管段63'和65'相互连接并以包括一个球70'的球形单向阀形式实施使液体能从第二室34转移到第一室32并防止液体通过第一导管从第一室32向第二室34转移。第二导管包括两个导管段63''和65''以及一个以包括球70''的球形单向阀形式实施的单向阀68''，还包括一个容器69，其中有一种药剂如Batroxobin载带于一个过滤器66''上。要认识到的是，从第一容器32至第二导管的入口相对于第一导管63'的出口上向里凹陷的，提供一个只与第二导管连通的、体积略有减少的环形

室，进一步提高了如将在以下参照图 1 2 - 1 8 描述的、从引进样品容器 10' 中的血液样品分离血浆的精确度。第二单向阀 68'' 使液体能从第一室 32 转移到第二室 34，并防止液体从第二室 34 通过容器 69 重新转移到第一室 32。通过包含导管段 63' 和 65' 的第一导管和通过包含导管段 63'' 和 65'' 的第二导管进出第一室 32 的连通，是通过装配在位于圆板部件 28' 最下侧表面的一个中心凹槽内的一个单一微孔过滤器元件 66 建立的。

样品容器的第二实施方案 10' 与样品容器的上述第一实施方案 10 一样，较好用于使一种血液样品分离成血细胞和血浆，并进一步用于从该血浆中提取一种血液成分，以下将参照图 1 2 - 1 8 予以描述。

在图 1 2 中，说明了使血液样品 86 分离成特定液体成分并从这些液体成分之一分离出一种血液成分的第二过程的第一步，这类似于以上参照图 2 描述的第一步。

在图 1 3 中，说明了类似于以上参照图 3 描述的第二步的第二过程第二步，在这第二步中血浆 92 是从含有血细胞的液体 90 中分离出来的。

在图 1 4 中，说明了类似于以上参照图 4 讨论的第三步的第二过程第三步，在这第三步中血浆 92 是通过包含导管段 65'' 和 63'' 的第二导管以及单向阀 68'' 和容器 69 从第一室 32 转移到第二室 34 的。当从第一室 32 转移到第二室 34 的血浆与容器 69 内所含的 Batroxobin 接触时，第二室 34 内所含的血浆含有 Batroxobin，它能使血浆中的血纤维蛋白原转化成血纤维蛋白单体，后者立即聚合成一种非交联的血纤维蛋白聚合物凝胶。该血浆从第一室 32 向第二室 34 的转移必须以相当低的速度进行，才能使血浆与容器 69 内所含的 Batroxobin 反应。应当理解的

是，用以进行这种转移的速度应当对应于该Batroxobin或其它化学剂处理该血浆中的血纤维蛋白原或与之反应所需要的时间。

在血浆94转移到第二室34之后，且任选地在血纤维蛋白凝胶键形成的一段特定反应时间后，样品容器10'可以旋转也可以停止，把血纤维蛋白凝胶从剩余的血浆液体94和药剂体40中分离出来，并在图15和16中分别表示的第二过程的第4步和第5步中进行，这分别对应于以上参照图6和7分别讨论的第一过程的第5步和第6步。样品容器10''的第二室34内所含的血浆94通过包含导管段63'和65'的第一导管和单向阀68'从第二室34转移到第一室32，而单向阀68''则防止血浆94通过第二导管发生转移。

在图17中，表示了第二过程的第6步，在这一步中，再溶缓冲剂88转移到含血纤维蛋白的液体100中，这只需以一种类似于以上参照图8讨论的步骤的方式把再溶缓冲剂88从注射器44中推出即可。

当采用样品容器10'时使血液样品分离成特定液体成分并从这些液体成分之一分离出一种血液成分即该血液样品的血纤维蛋白的第二过程以图18中所示的第二过程第7步告终，这对应于图10中所示的第9步，即通过同时提升注射器44的活塞体54和降低活塞体22'使含血纤维蛋白的液体100从样品容器10'的第二室34转移到样品容器的第三室36内所含的注射器44中。此外，液体100从样品容器'的第二室34向注射器44的转移，也可以如以上参照按本发明要求实施的样品容器第一实施方案所描述的那样，通过检测用来使圆板部件28'相对于样品容器10'的壳体12运动的力加以控制。

同以上参照图2-10所描述的第一过程以及以上参照图1所描述的样品容器第一实施方案一样，以上参照图12-18所描述的第



二过程和以上参照图 1-1 所描述的样品容器第二实施方案也可以用诸如以上所讨论的许多方法加以改变和改进。要进一步认识的是，以上参照图 1-10 和 1-18 分别描述的第一实施方案 10 和第二实施方案 10' 可以进一步改进，只需把样品容器上下颠倒即可，在这种情况下，第二室 34 位于第一室 32 上方，并在第三室 36 上方。

在图 1-9 中，说明了样品容器的第三实施方案，它由一种原型实施方案构成。样品容器第三实施方案整体用参考号 10'' 表示。样品容器 10'' 的结构与以上参照图 1 和 1-1 分别描述的第一实施方案 10 和第二实施方案 10' 的结构基本上相同。在图 1-9 中，与以上参照图 1 和 1-1 所述部件和元件相同的部件和元件用与图 1 或 1-1 中所用的相同参考号表示。第三方案 10'' 的壳体 12 与第一实施方案 10 和第二实施方案 10' 各自的壳体 12 的区别在于，第三实施方案的顶壁部件 16'' 包括一个裙边部分 17''，从四周围绕圆周壁部件 14，构成对圆筒壁部件 14 外侧表面的密封连接。穿过顶壁部件 16'' 的是孔 78，还有另一个导管或孔 82''，构成一个与以上参照图 1-1 所述的导管 82' 类似的排气导管，并连通一个与图 1-1 所示的排气出口 84' 类似的排气出口 84''。此外，排气出口 84'' 还可以借助于一个在图上没有画出的闭塞物或密封帽关闭。在壳体 12 内部，装配了一个活塞部件 22''，其作用与以上参照图 1 和 1-1 分别描述的活塞部件 22 和 22' 相同，并通过对活塞部件 22'' 的圆筒壁部件 26'' 的周边外壁密封的 O-形密封圈 24，相对于顶壁部件 16 进行密封。圆筒壁部件 26'' 构成一段在两端都有外螺纹的管子，用于连接一个顶法兰部件，起到支撑其顶法兰在图上没有画出的注射器 44 的法兰 48 的作用，并与一个圆筒形连接件的内螺纹啮合，该连接件整体连接到一个与以上参照图 1 和 1-1 所述的圆板部件 28 和 28'

类似的圆板部件28"上。圆筒形连接件29和圆筒壁部件26之间的结合是借助于O-形密封圈31密封的。

在圆板部件28"的下侧表面以下，安排了一个微孔过滤器元件66"由诸如一块干酪布构成，较好支持在一个微孔过滤器上，构成一种复合过滤器结构。微孔过滤器元件66"所起的作用与图1-1中所示的微孔过滤器66'相同。穿过圆筒壁部件26"，有两个对称安排的孔27，建立起从环绕圆筒壁部件26"的室32到活塞部件22"内部的连通。

在活塞部件22"下端，一个包含一套环形元件和一个管形元件的组件支撑在活塞体22"内部。这种环形组件在此画出在活塞轴内部，但能设置在这种或另一种离心装置内的任何位置，其作用是对第一室32中分离的液体成分进行过滤/化学处理。一般地说，在环形同心配置的情况下，这种组件包含体108中的一个最外环形支撑体，和两个在体108以内间隔的过滤器，从而限定了这些开放式环形区域：

- 1) 体108以内；
- 2) 第一过滤器以内；和
- 3) 第二过滤器以内。

更具体地说，这种组件包含一个与管形元件103整体连接的中心部件102，该管形元件上端有外螺纹，能与配合件56"的类似内螺纹啮合，此配合件的作用与以上参照图1讨论的锥形适配器56相同，其目的是装配和建立对注射器44的连接。

管形部件103有一个通孔105，还有一个横向通孔104，安排在与圆筒壁部件26"的通孔27重合的位置。部件102借助于两个O-形环106和107相对于圆板部件28"固定和密封。部件102的另一个作用是支撑一个环形支撑体108，后者利用一个O-形环109相对于圆筒壁部

件26"的内圆筒表面进行环状密封。这种支撑环部件108支撑一套环形过滤元件110和112，这些元件一起在它们之间限定一个环形空间。环形过滤元件110和112，如同从图19显而易见的，与分别为圆筒壁部件26"和管形元件103的通孔27和104重合配置。环形过滤元件110和112进一步被另一个支撑部件114支撑，后者有一个圆周外O-形密封圈115，且其构型类似于支撑环部件108的构型。在环形支撑部件114顶上有一个间隔元件116，这个间隔元件有能与管形元件103的外螺纹啮合的内螺纹。

以上参照图19描述的组件以分解图形式表示在图20中。

图19和20所示的样品容器10"第三实施方案以一种与以上参照图2-10和12-13描述的过程类似的过程运行，用于使一种血液样分离成特定液体成分和用于从这些液体成分之一分离出一种血液成分。这种血液样品，如以上所讨论的那样，被引进第一室32中，并通过使整个样品容器10"以一个能使较高密度的血细胞与血浆发生离心分离的高转速围绕其纵轴旋转，分离成一种含血细胞的液体和血浆。使血浆从第一室32转移到第二室34中，其办法是提升活塞部件22"，同时使样品容器以高转速旋转，引起多余空气通过排气出口84"初步排出，并使血浆分别通过圆筒壁部件26"和管形元件103的通孔27和104以及位于通孔27和104之间的过滤元件110和112，进而通过管形元件103的中心通孔105至微孔过滤元件66"，转移到第二室34中。包埋在琼脂糖凝胶中的Batroxobin可以放置在环形过滤元件110-112之间限定的空间内，从而构成一种具有类似于以上参照图11讨论的容器69的功能的结构，也可以放置在第二室34内并载带于与以上参照图2-10描述的药剂颗粒40类似的载体琼脂糖体上。在从血浆提取血

纤维蛋白、使血纤维蛋白转化成血纤维蛋白1并使血纤维蛋白1与Batroxobin连结之后，血浆可以按照以上参照图2-10描述的第一过程重新转移到第一室32中，也可以通过启动活塞54使血浆被迫进入注射器44内部而转移到注射器44中。

在图21中，公开了一种装置，用于装配按照本发明要求实施的样品容器，并以自动或半自动的方式执行使血液样品分离成特定液体成分和从这些液体成分之一分离出一种血液成分的工艺过程，其整体用参考号120表示。这种装置包括一个壳体122，它大体上分成三隔：上隔126，中隔124和下隔128。隔126较好恒温控制到一个特定温度，并且通过一个可开启的关闭器或门127就能通达隔126内部，以便将样品容器10放置在该隔内，以及从隔126中取出样品容器和注射器44。

在中隔124内，装配样品容器10，并将其支撑在一个可旋转的转台130上，后者用轴颈连接到一根构成装在下隔128内的马达134的输出轴的轴颈轴132上。因此，马达134构成一种产生高转速的手段，用以在以上所述的、使一种血液样品分离成特定液体成分和从这些液体成分之一分离出一种血液成分的过程的特定步骤中使样品10旋转。

在上隔126中，配置了两台马达136和138，分别带动垂直往复传动杆140和142，后者又分别带动注射器44的活塞体54和活塞体部件22的环形唇部件42。

装置120进一步包括壳体122的一个控制部分146，其中包括一个电子电路，较好是一个借助于键148操作的微处理机控制电子电路，用于启动和控制执行上述工艺过程的装置120的运行。控制部分146进一步配备一台显示器150，用以向操作员显示实际工艺步骤和任何有关信息，如工艺过程的时间，壳体122第二隔126的温度。控制部分146

较好进一步配备接口器件，用于为该装置提供与外部计算机如个人计算机连接的界面，并配备检测器手段，用于检测该装置的总体运行，包括液体从上述各室之一的转移。液体转移的检测可以基于光学检测或电导率检测，包括恒定或变化的电场或磁场的检测。从样品容器第一室向样品容器第二室、从样品容器第二室向样品容器第三室和从样品容器第二室向样品容器第一室的液体转移检测还可以基于传递给活塞部件的力的检测，因为当液体转移所要通过的过滤器元件受到血细胞或其它大型物体如琼脂糖胶体阻挡时作用到活塞部件上的径向力就会增大。构成用以使一种血液样品分离成血细胞以及为提供血纤维蛋白提取物而进一步加工的血浆的一个分离部件的样品容器，其上述实施方案构成这样一个部分：其中，一种由患者提供的血液样品直接引进该样品容器的第一室，在此进行全部分离和加工操作而无需使人体接触到该血样或其成分，从而要任何重大程度上消除了实验室人员或操作人员暴露于来自该血液样品的传染剂的风险，这些传染剂可能引起诸如肝炎或获得性免疫缺陷综合征等疾病。按照如上所述的本发明要求生产的血纤维蛋白提取物盛放在一种注射器内，后者较好用于申请号PCT/DK 92/00287、国际公开号W0 93/06940的国际专利申请中所述类型的注射器分配器中，在该申请书中，盛放在注射器44内含有血纤维蛋白单体的液体是通过与一种中和剂混合而中和的。从一种血液样品分离出血浆并从该血浆提取或分离出血纤维蛋白的过程，可以诸如按照上述国际专利申请即申请号PCT/DK 87/00117、公开号W0 88/02259或EP 592,242中所述的技术进行。

支撑在转台130上的样品容器10较好可以借助于在图22a、22b和22c中更详细说明的制动或锁定部件相对于转台130进行制动和固定。

锁定部件是由样品容器10的壳体12的圆筒壁部件14的一个向下突出的圆周边沿部延伸160构成的。边沿部延伸160配备斜角间隔孔，如900或1200个间隔孔，其中之一表示在图22a-22c中并用参考号162表示。这个向下突出的圆周边沿延伸160制作得能装配在一个位于转台130顶部表面的圆周槽内。在一个从转台130的外圆周边沿表面延伸出来的径向孔内，装配了两个锁定销166和170。销166和170分别借助于弹簧168和172彼此推向对方，并分别有无锋锥形端部167和171，在位于转台130顶部表面的圆周槽中心彼此接触，除非当圆周向下突出的边沿部延伸160的下端部164被迫向下插入销166和170之间而引起这两个销彼此分离时这两个销如图22a中所示那样分开。销166和170以及弹簧168和172借助于一个密封塞174限制在该转台的径向孔内，该密封塞又借助于啮合螺纹或任何其它适用的锁定结构锁定在相对于转台130的圆周外边沿表面的位置上。

在图22a中，表示了样品容器10相对于转台130定位的第一步，在这一步中如上所述的销166和170当下端部164迫使销166和170分开时便被迫分开，使得下端部164可以相对于销166和170向下通过。

在图22b中，表示了样品容器10相对于转台130制动的第二步，在这一步中，销166和170被迫在壳体12的圆筒壁部件14的向下突出边沿部延伸160的通孔162内彼此接触。然而，只要将样品容器提升，使销166和170像图22a中所示那样彼此分开，仍可以将样品容器从图22b中所示的位置取出。

样品容器如图22a和22b所示那样相对于转台130的装配和取出是在转台130静止时进行的。当转台130因受到图21中所示的装置的马达134推动而开始旋转时，销166和170受到一个离心力作用，致使销

166和170移向图22c中所示的一个径向偏移位置，在此，销166锁定在边沿部延伸160的孔162内，防止壳体12与转台130脱离，从而使该转台、因而使该样品容器在以上参照图1-18所述的过程期间以高转速和低转速旋转。

在图22d和22e中，表示了光学检测器手段的两种备选实施方案，用于检测液体从样品容器第一室向样品容器第二室的转移。在图22d和22e中，样品容器的顶壁部件16具有一种与一个环形壁部件连接的锥形构型，其内装配了活塞部件22的圆筒壁部件26，并借助于O-形环24与之密封。环形壁部件17同活塞部件22的圆筒壁部件26一样，较好是从一种使光能透过这些壁部件的光透明材料制成的。在图22d中，液体从样品容器第一室的转移启动，从而迫使血浆92进入一限定在活塞部件22的壁部件26外表面和壁部件17内壁之间的狭窄环形室。当血浆从样品容器第一室的转移进行时，含血细胞的液体90被迫进入上述狭窄环形室，同时血浆92从样品容器第一室转移出来。在限定在活塞部件22的圆筒壁部件26外表面与环形壁部件17内表面之间的狭窄环形室内，血浆或者血细胞的存在是借助于光检测器手段检测的，其中包括一个光发生器180和一个光学检测器188。光发生器180置于环形壁部件17外面，包括一个灯泡184，后者通过电线182连接到图21中所示的装置120的控制部分146。灯泡184产生的光线借助于聚光镜186聚焦，提供一种基本上平行的光束192，照射到上述环形室和存在于该环形室内的液体。在光发生器180对面，放置一个光学检测器188，通过电线190连接到装置120的控制部分146。光学检测器188接收从灯泡184发射并借助于聚光镜186聚焦、通过上述环形室的光。借助于灯泡184发生的光任选地经过滤光，以提供一种对血浆显示高透过特性和

对血细胞显示低透过特性的、十分狭窄的光谱，以提高对该环形室内血细胞的检测。光发生器180和光学检测器188可以支撑在以上参照图21所述的壳体122的第二隔124内，以分别使光照射到上述环形室和检测从环形室接收的光。

在图22d中，环形室内血细胞的存在是按照光透射检测技术检测的。此外，图22d和22e中所示的环形室内血细胞的存在也可以按照图22e中所示的光反射检测技术进行检测。

在图22e中，光发生器180和光学检测器188代之以一种整体的光发生器和光学检测器180'，包括一个与图22d中所示的灯泡184类似的灯泡184'和一个也与图22d中所示的光学检测器188类似的光学检测器188'。灯泡184'和光学检测器188'分别通过电线182'和190'连接到装置120的电子电路。灯泡184'发生一个光束192'，照射到限定在活塞部件22的圆筒壁部件26外表面和环形壁部件17的内面之间环形室。壁部件17同以上参照图22d所述的壁部件17一样，较好从一种光透明材料制作，而圆筒壁部件26可以从一种非透明材料如一种光反射材料制作。照射到该环形室内存在的液体的光，如参考号194'表示的光束所指示的那样部分地被反射。环形室内血细胞的存在是按照光反射检测技术检测的，只要照射到该环形室的光能部分地被红血细胞吸收即可。因此，灯泡184'发生的光较好是以绿光为主，这种光能被血浆92反射并能被液体90的红血细胞吸收。根据光学检测器188'发生的检测信号的位移，用装置120的控制部分的电子电路确定环形室内血细胞的存在。

### 实例

按图19和20所示实施的样品容器的一个原型实施方案由下



列部分组成：

样品容器10"的壳体12是由一个内径70mm、外径75mm、高度80mm的圆筒形壳体部件构成的。壳体12的底壁18的厚度为2.5mm。壳体12是用聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）铸塑而成的。唇部件17"是用POM铸塑的，内径为75mm，外径为80mm，轴高度为13mm。活塞部件22"由一个外径为70mm-0.1mm、厚度为7.4mm的圆板部件28"构成。O-形密封圈30装配在一个高度为3.4mm、深度为2.5mm的槽内。圆板部件28"也用PMMA铸塑而成。圆筒壁部件26"是从一种长度为100mm、内径为30mm的PMMA管制作的。壁部件26"用胶粘合到该圆板部件28"。体102、管103、体108、体114和体116全部用PMMA制作。

在约5,500转/分的转速时，几乎能立即、即在第一分钟内看到血浆和红血细胞的同心分离（从容器顶上能看到有明鲜区别的同心环）。再过一分或两分钟，可以看见血小板离开血浆，其证据是血浆的颜色变浅。为了收集无血小板的血浆，活塞不应当提升，直至这种完全的分离已经发生。而为了收集包括血小板的血浆，则应在红血细胞分离之后但在血小板迁移之前立即提升活塞。这是通过在血小板分离过程期间不断提升活塞进行的。这样，所收集的样品的初期部分血小板含量高，而后期部分则血小板含量低。这样一种样品的任何预期部分或含有全部血小板的样品可以按照意愿加以利用。此外，对于那些熟悉本门技术的人显而易见的是，有特定血小板含量或特定纯度的血浆样品可以通过改变速度、收集时间、收集量等来收集。

在图23中，给出了一幅曲线图，说明在图19和20中所示并在上述实例中描述的原型实施方案10"的第一室32内产生的重力与样品容器用以旋转的转速之间的依赖关系。曲线A代表在壳体12的外壁

即邻近壁部件14内侧处的重力，而曲线B代表活塞部件22"的圆筒壁部件26"外侧处的重力。从图2-3显而易见，在环形第一室32内产生的重力是用曲线A和B之间的面积代表的，此外，外壁部件14上的重力大约是圆筒壁部件26"上重力的两倍。因此，当样品容器旋转时，在环形第一室32内产生一个变化小于近似2的重力。

在图2-4中，给出了一幅曲线图，代表图1-9和2-0中所示并在上述实例中描述的样品容器的原型实施方案以近似5,500转/分的转速旋转的时间与体积为90ml的血液样品已分离成血浆和血细胞的百分率之间的依赖关系。图2-4中给出了两条曲线C和D，代表该血液样品中提供如曲线C所代表的血浆与其血浆包括血小板的血细胞分离以及如曲线D所说明的血小板与血浆进一步分离的百分率的分离时间。从图2-4显而易见的是，该血液样品几乎完全分离成血细胞和血浆是在大约1.5分钟之后乃至大约1分钟之后就已完成的，因为血细胞占血液样品的大约15%，这一部分无法进一步分离。如果血小板要与血浆分离，则无血小板的血浆的完全分离需在大约3分钟之后。

从血液样品中分离出含血小板的血浆，较好按如上所述那样在一个连续过程中进行，其中第一实施方案10的活塞体22或第二实施方案10'的活塞体22'是连续提升的，以使血浆从样品容器和第一室32连续转移至样品容器第二室34，同时样品容器以能使血液样品分离成血浆和血细胞的高转速旋转。活塞体的连续提升，容易通过基于上述光学检测器技术对血浆从第一室向第二室转移的检测或者对为提升活塞体而传递给活塞部件的力的检测加以控制。如果血浆从第一室向第二室的转移是在血浆与血液样品完全分离已经发生之后进行的，则血浆含有非常少的血小板，且甚至可能构成无血小板的血浆，只要该离心分

离已进行了一段更长的时间即如以上所讨论的大约 3 分钟即可。

根据图 2 4 中所代表的的数据，在图 2 5 所示的曲线图中给出了一条曲线 E，说明实现特定体积的血液样品完全分离所需的时间与样品容器的上述原型实施方案以 5,500 转/分的转速旋转的时间的依赖关系。从图 2 5 显而易见的是，在 60 秒内，90ml 血液样品就可以分离成血细胞和含血小板的血浆。量级为 100ml 的血液样品体积是可以借助于上述实例的样品容器分离的最大血液样品，因为血液样品占用了样品容器的环形第一室的大部分空间。在此处公开的本发明范围内，如有需要，也可容易地利用更大的容器。

说明书附图

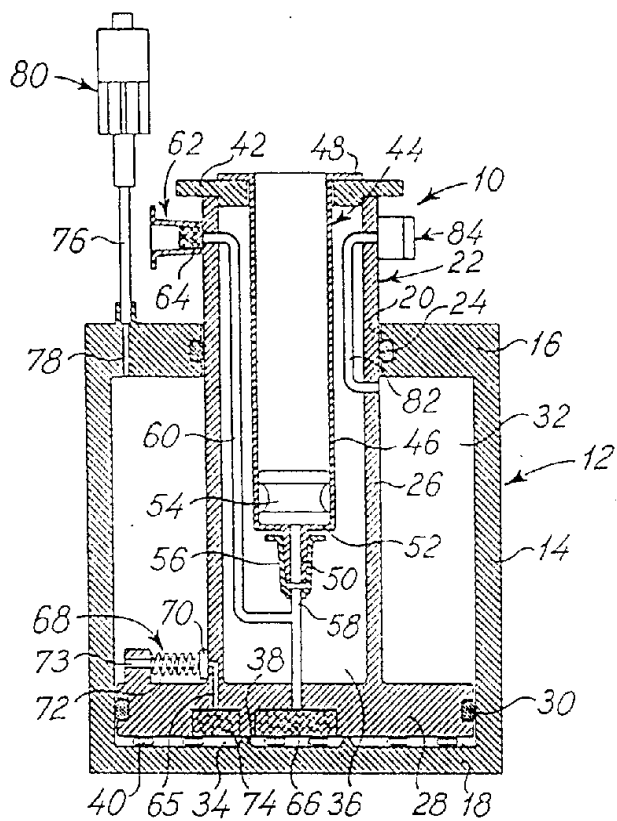


图 1

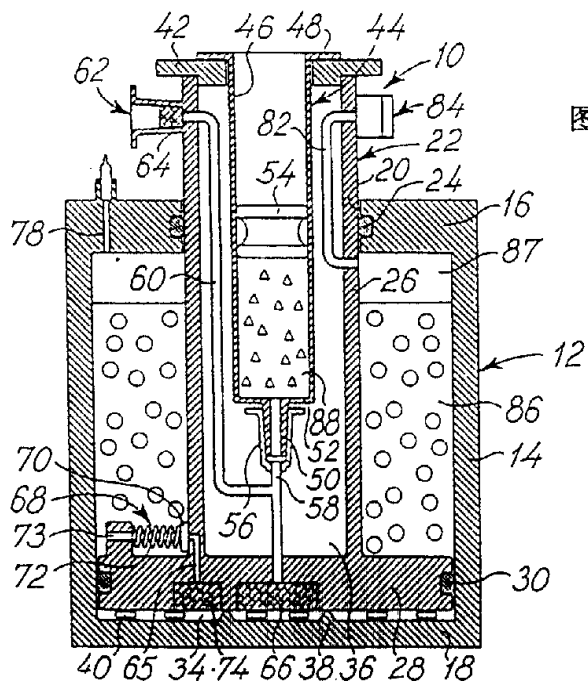


图 2

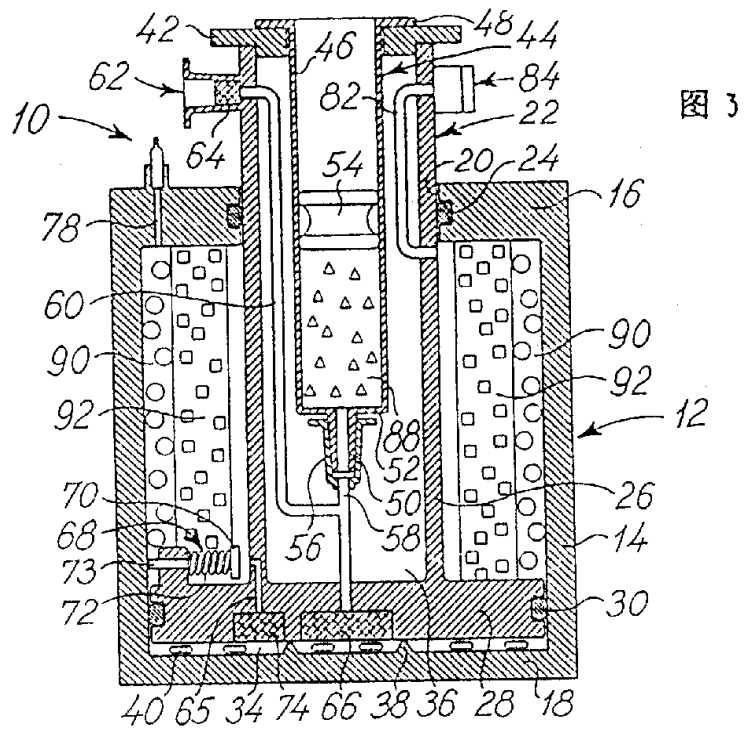


图 3

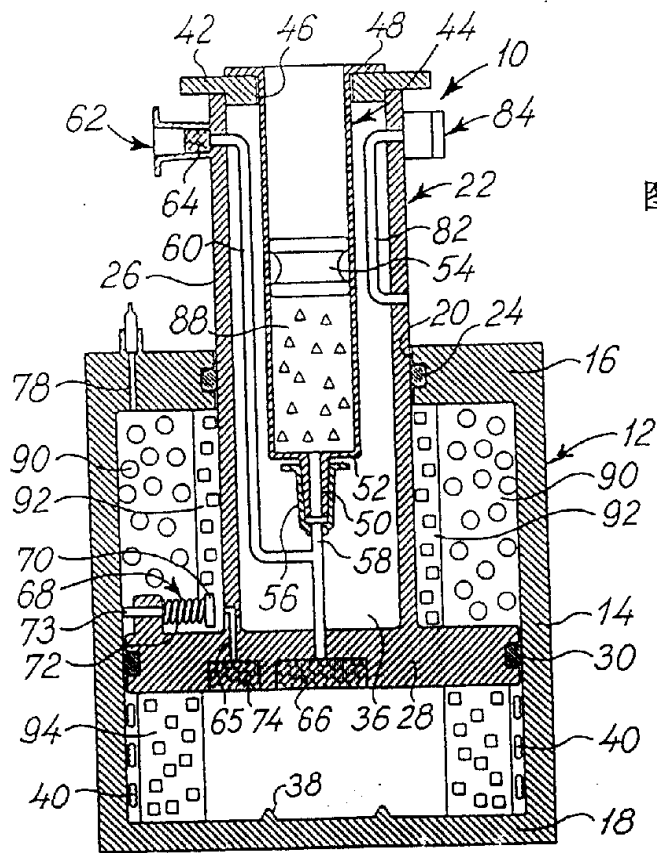


图 4

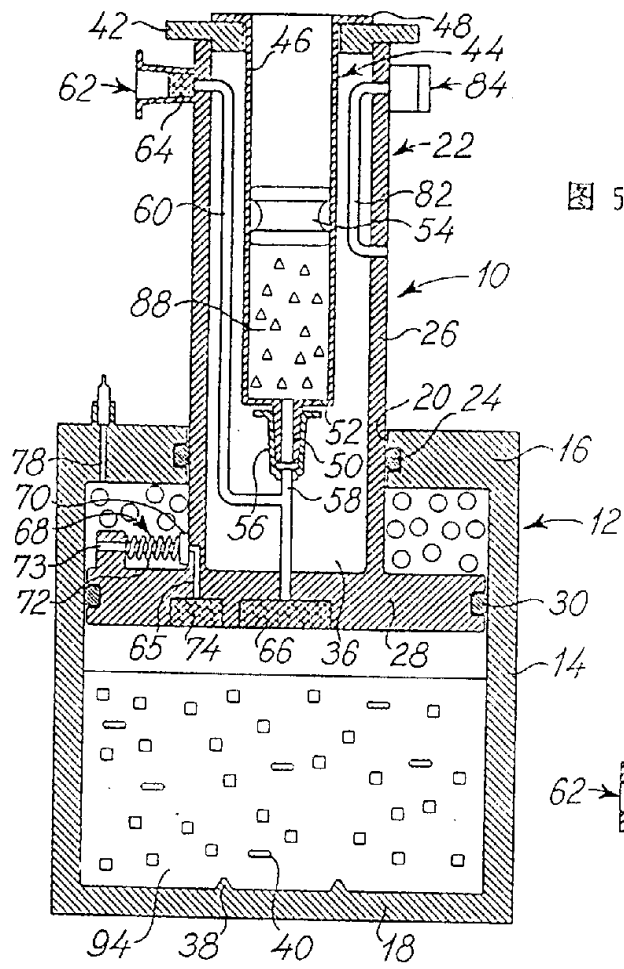


图 5

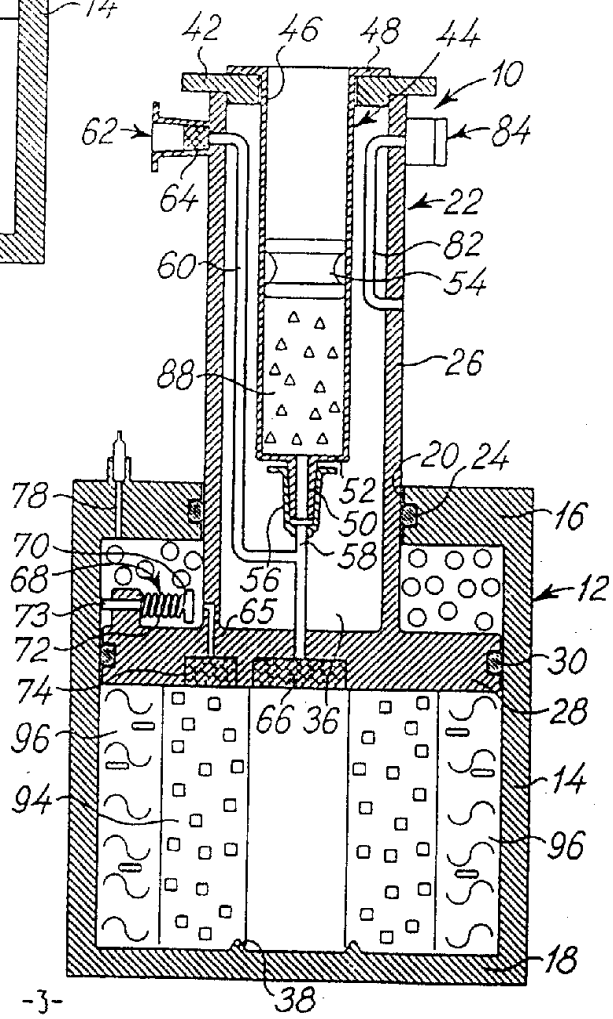


图 6

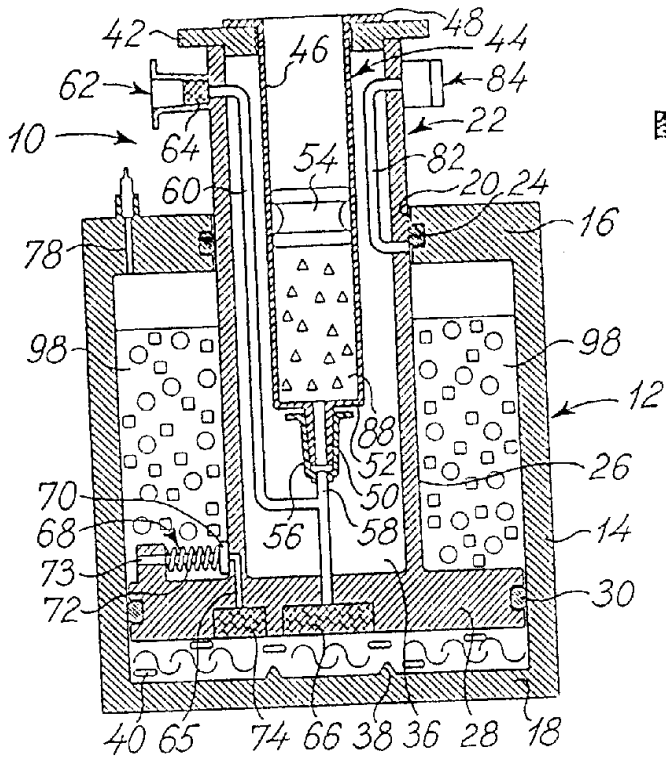


图 7

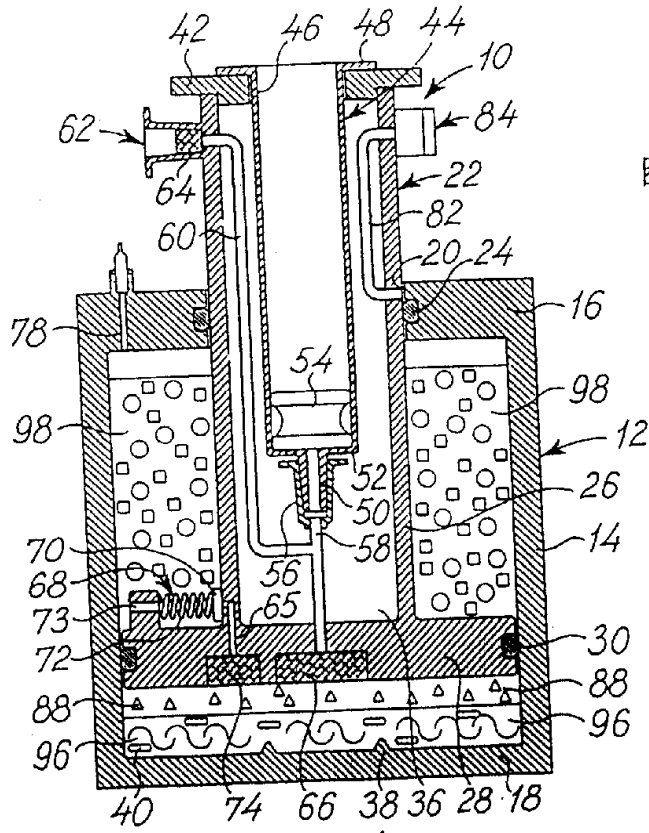


图 8

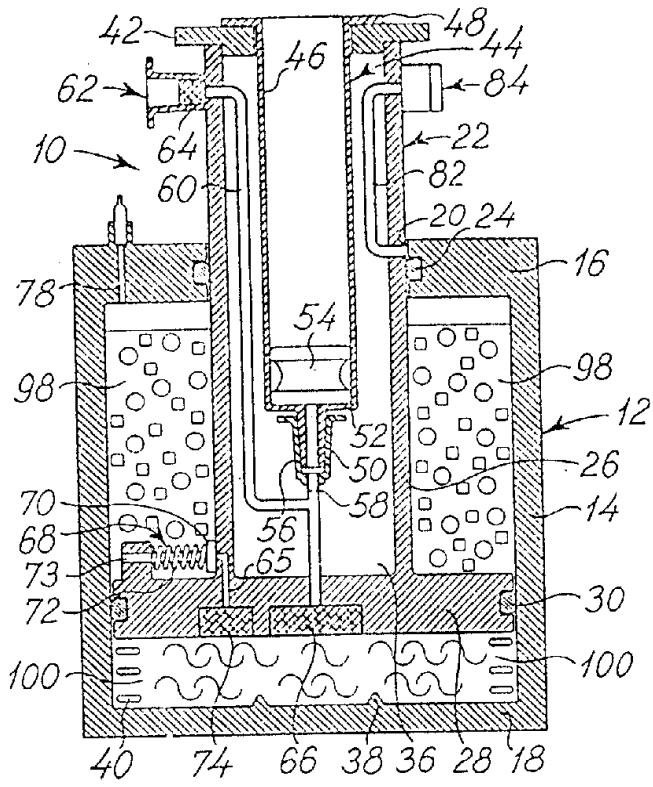


图 9

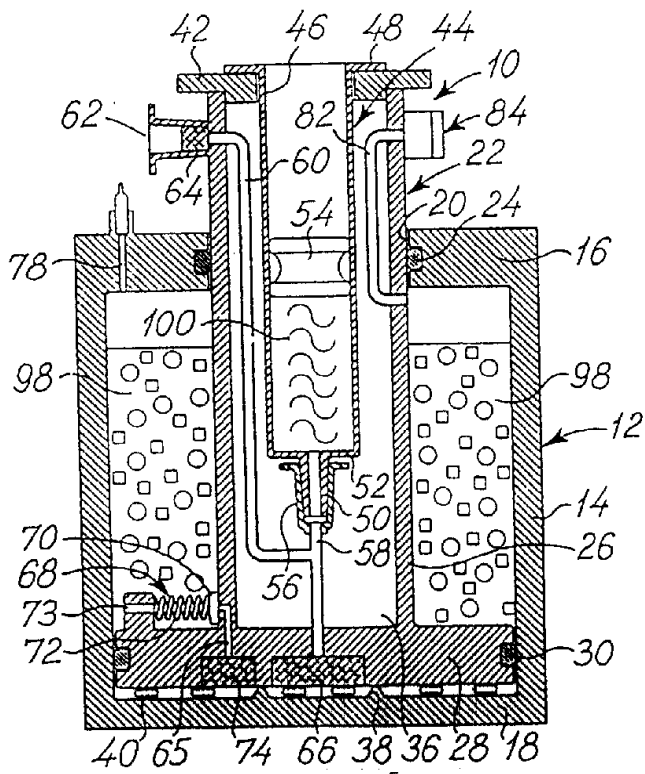


图 10



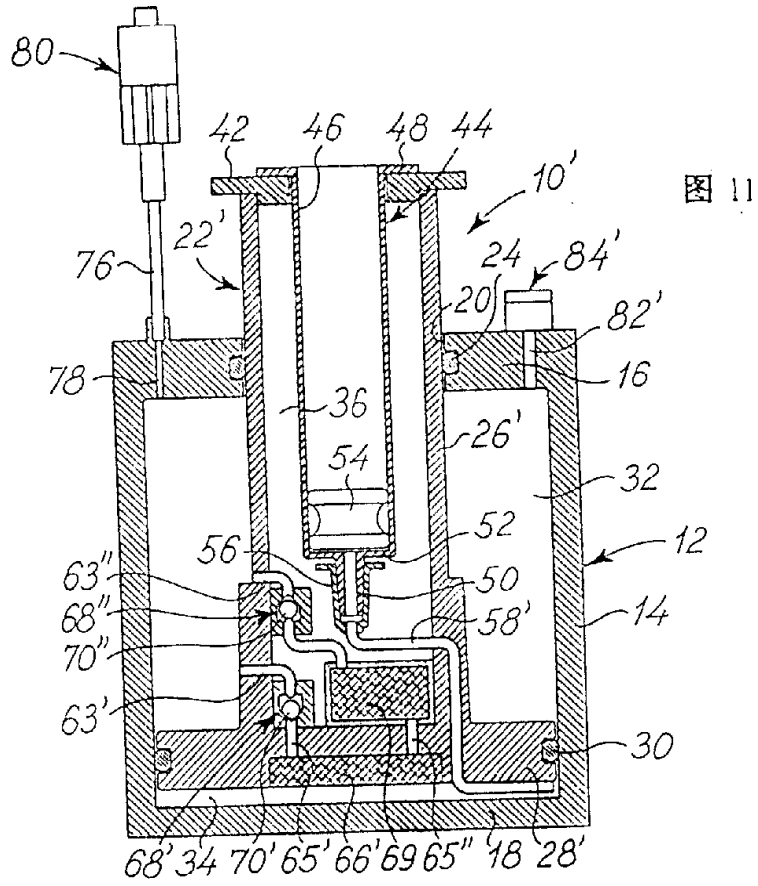


图 11

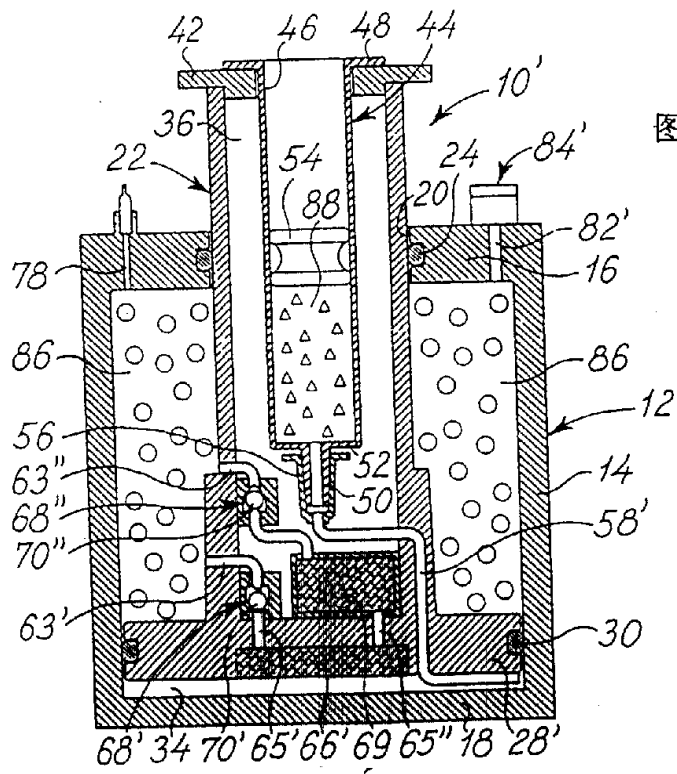


图 12

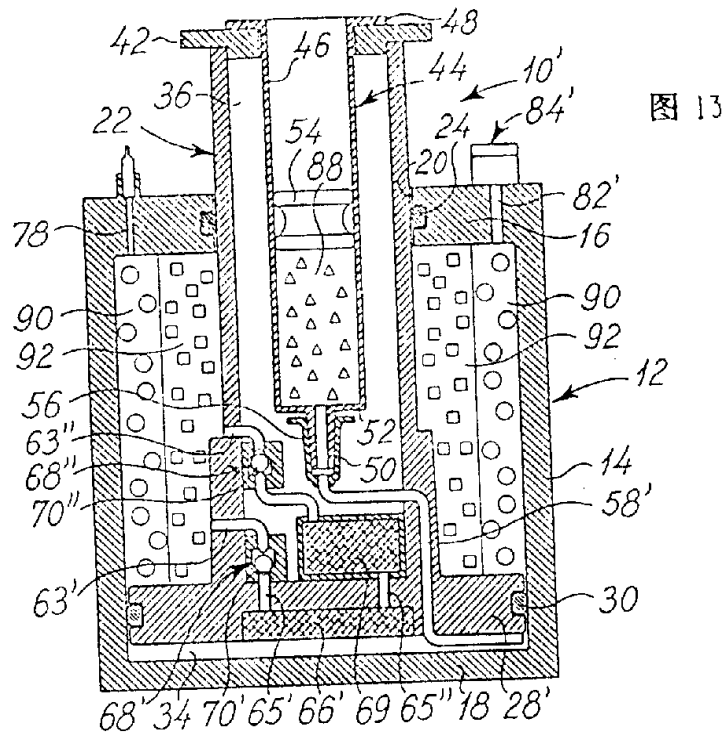


图 13

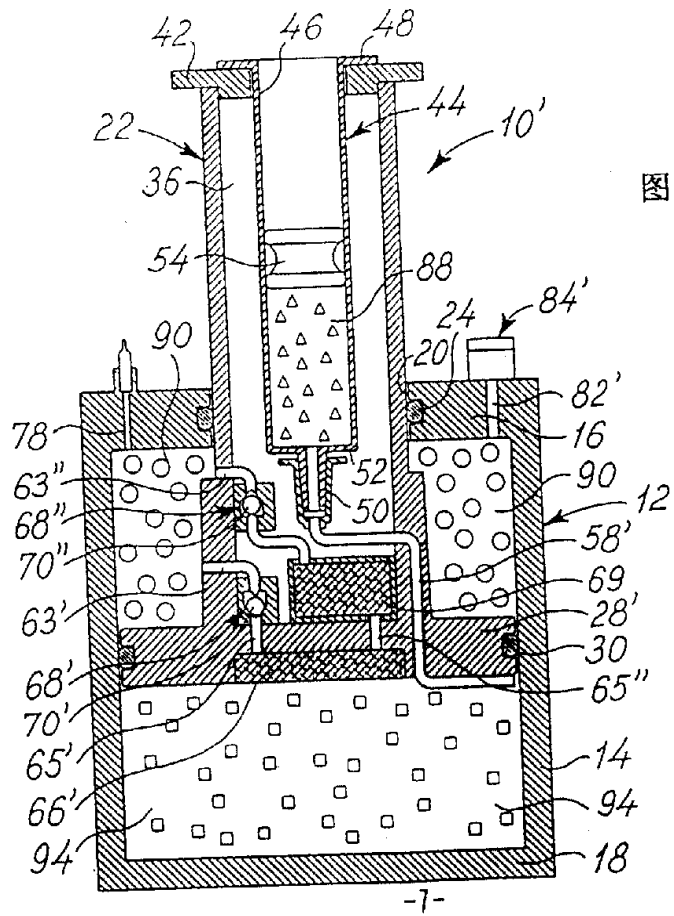


图 14

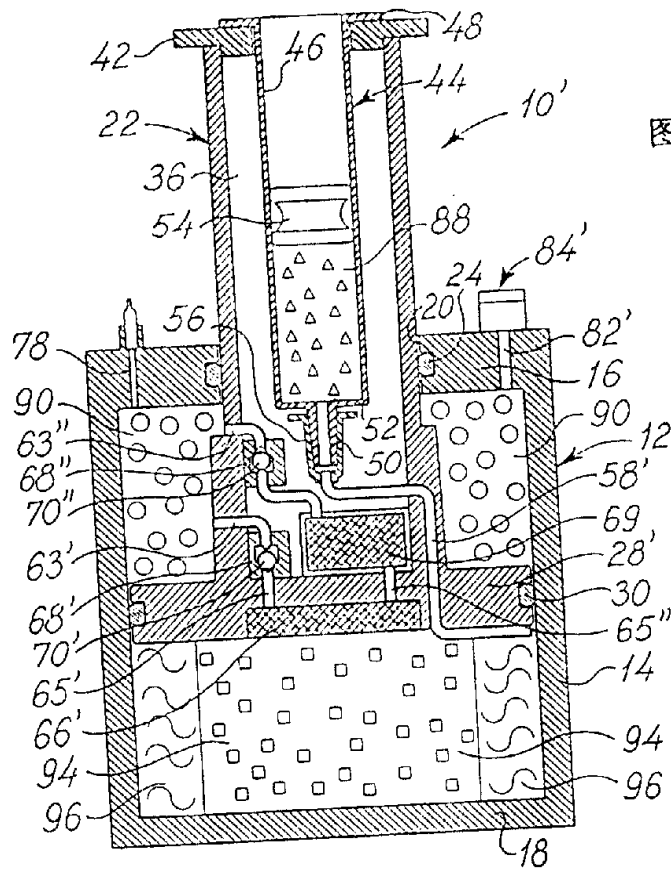


图 15

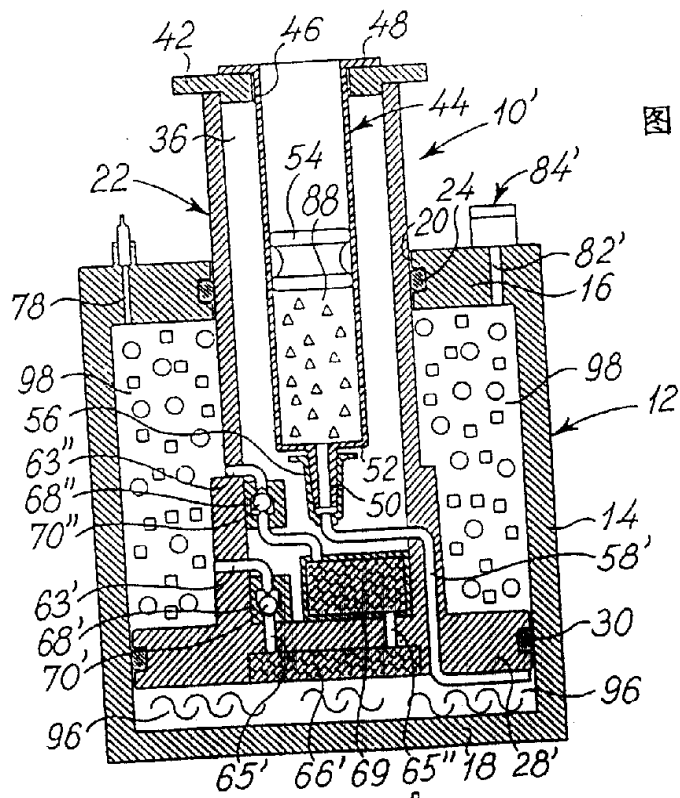


图 16

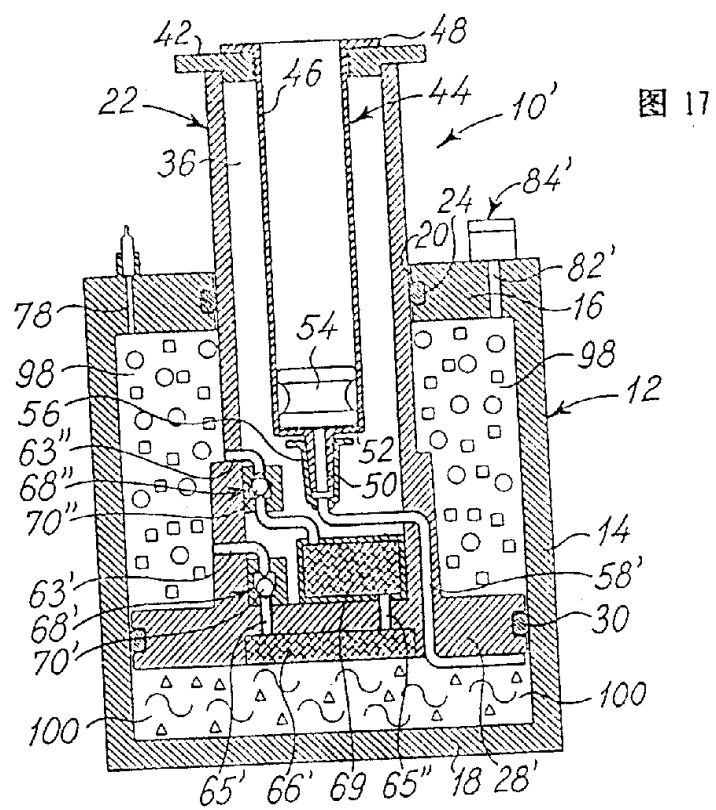


图 17

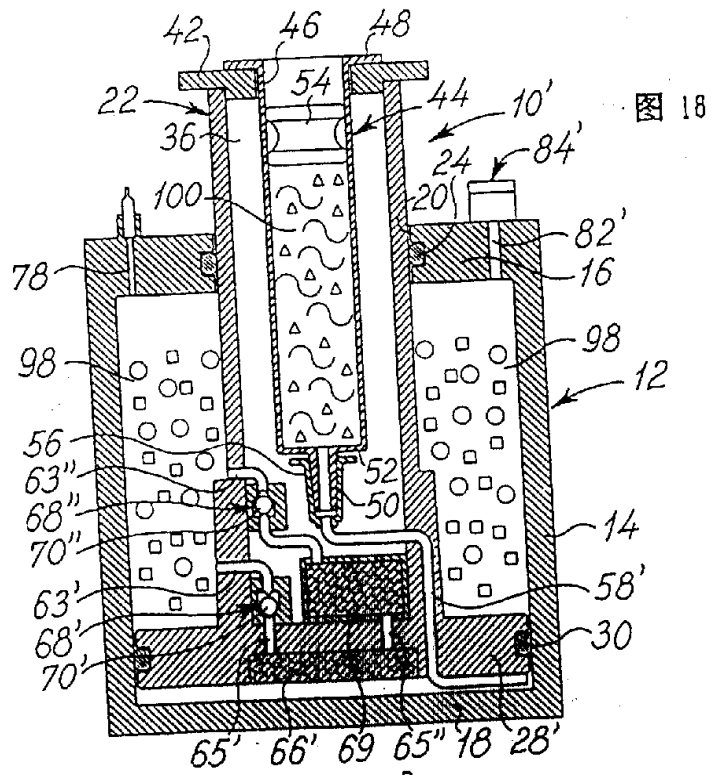


图 18

图 20

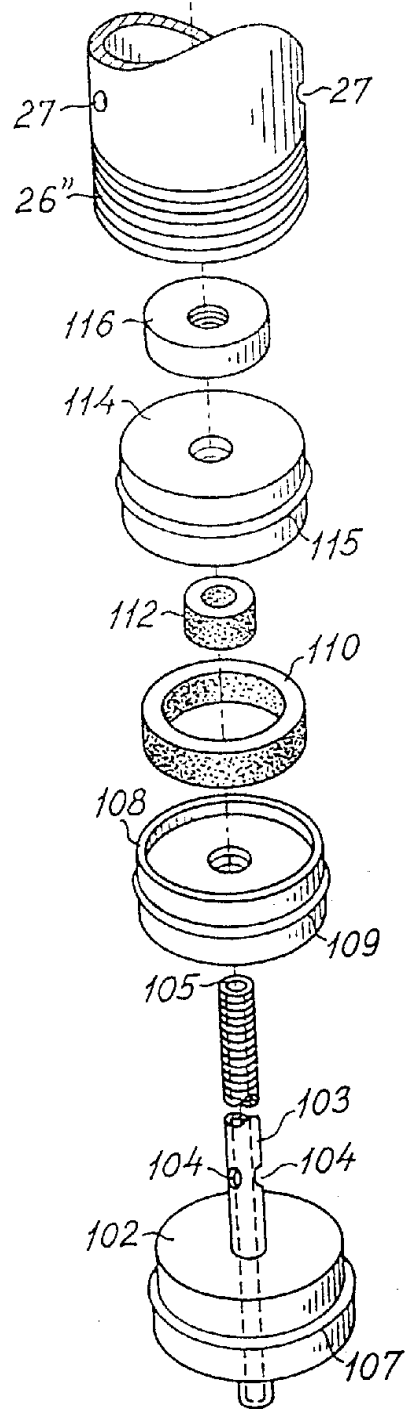
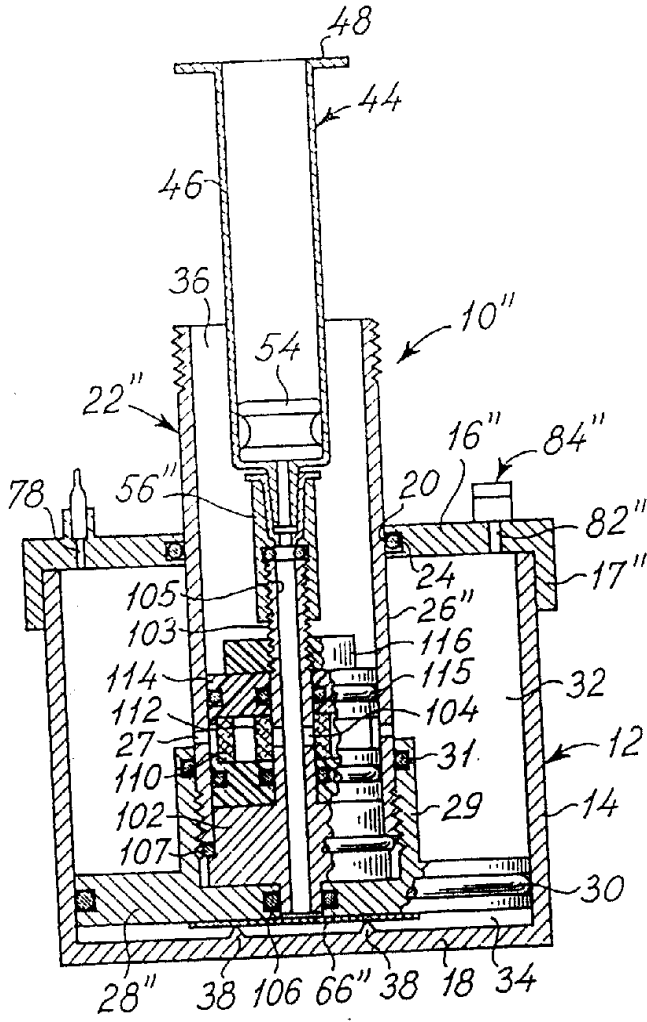
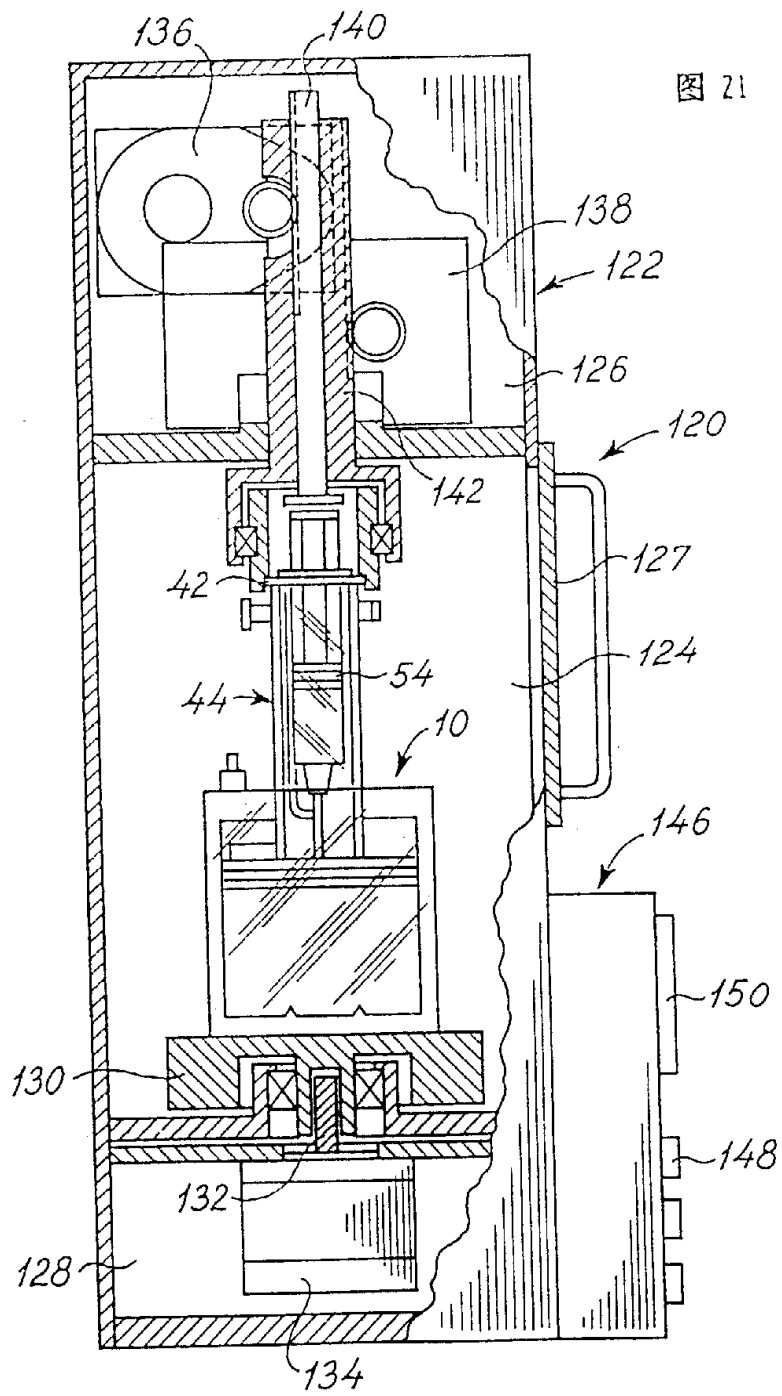
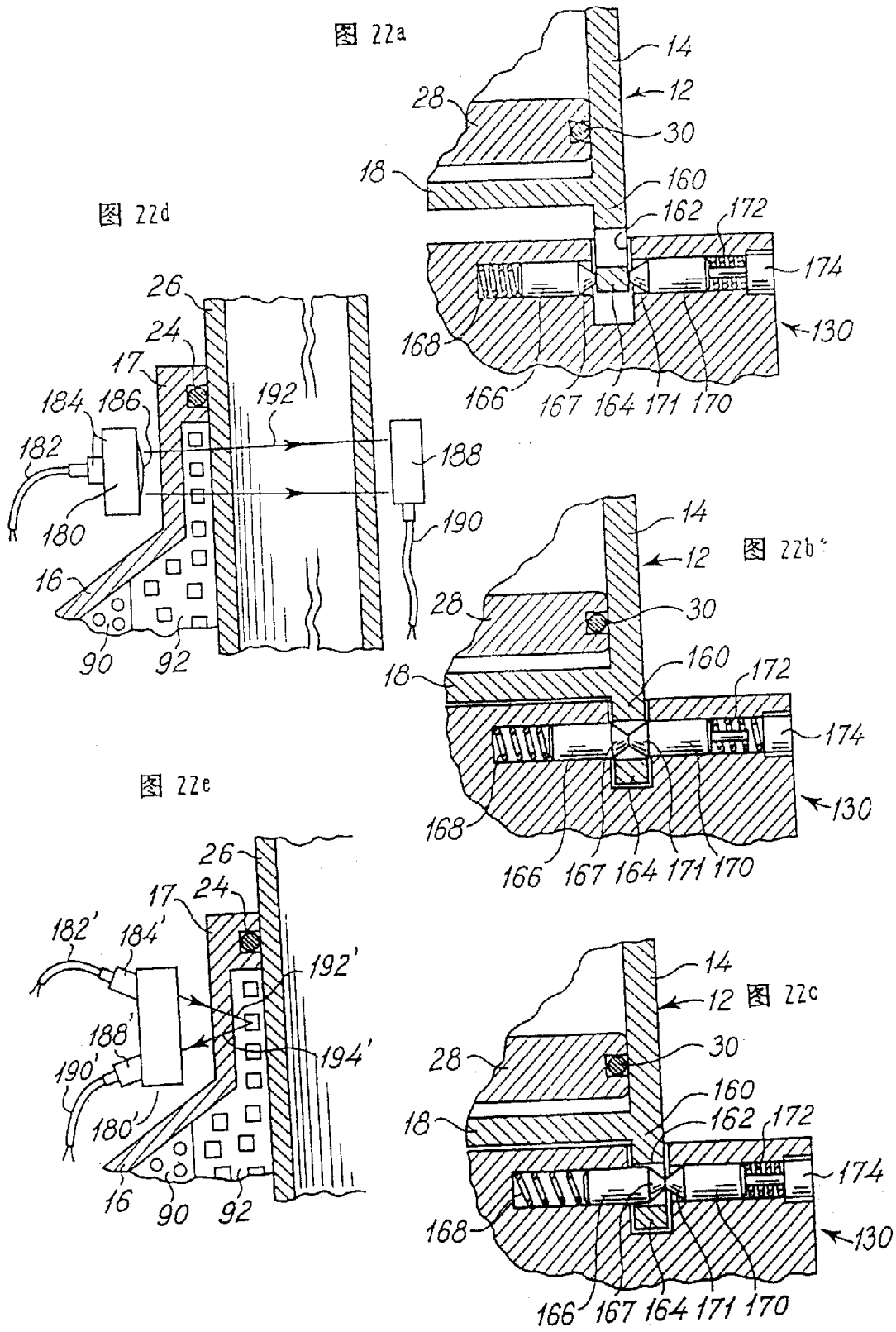


图 19

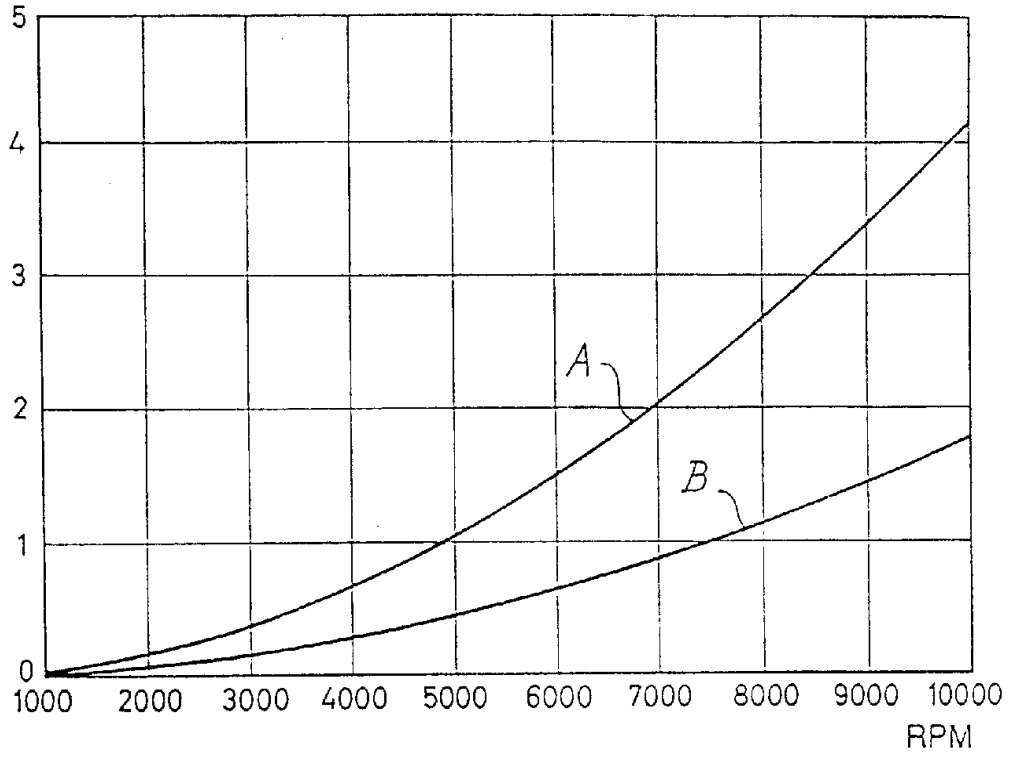






G 力 ( $\times 10^3$ )

图 23



分离 (10%)

图 24

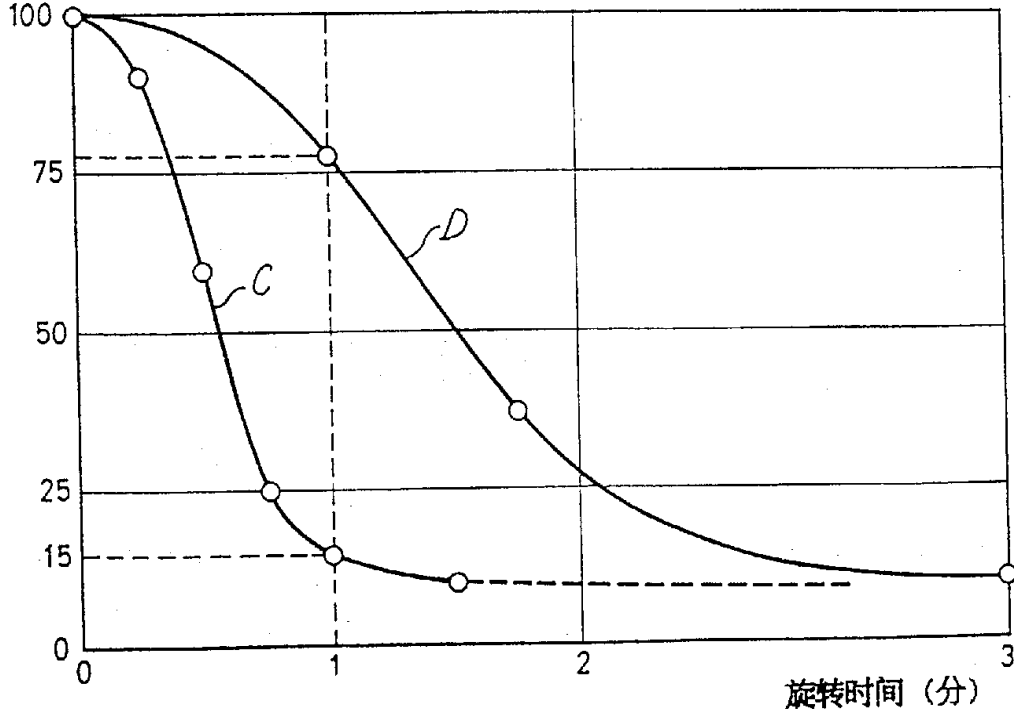




图 25

