

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4331204号
(P4331204)

(45) 発行日 平成21年9月16日 (2009.9.16)

(24) 登録日 平成21年6月26日 (2009.6.26)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 15/14 (2006.01)

GO 1 N 15/14 C

GO 1 N 33/48 (2006.01)

GO 1 N 33/48 C

GO 1 N 33/49 (2006.01)

GO 1 N 33/49 H

BO 4 B 13/00 (2006.01)

GO 1 N 33/48 H

BO 4 B 13/00

請求項の数 12 (全 71 頁)

(21) 出願番号 特願2006-517841 (P2006-517841)
 (86) (22) 出願日 平成16年7月1日 (2004.7.1)
 (65) 公表番号 特表2007-524838 (P2007-524838A)
 (43) 公表日 平成19年8月30日 (2007.8.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/021344
 (87) 国際公開番号 W02005/003738
 (87) 国際公開日 平成17年1月13日 (2005.1.13)
 審査請求日 平成18年12月21日 (2006.12.21)
 (31) 優先権主張番号 60/485,015
 (32) 優先日 平成15年7月2日 (2003.7.2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 507114521
 カリディアンビーシーティー、インコーポ
 レーテッド
 Caridian BCT, Inc.
 アメリカ合衆国、コロラド州 80215
 、レイクウッド、ウェスト・コリンズ・ア
 ベニュー 10811
 10811 West Collins
 Avenue, Lakewood, C
 olorado 80215, U. S.
 A.
 (74) 代理人 100058479
 弁理士 鈴江 武彦
 (74) 代理人 100091351
 弁理士 河野 哲

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血液処理の監視および制御システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

流体成分を分離することにより、血液を処理するためのシステムであって、

中心回転軸（160）を中心に回転する分離チャンバ（150）を有する密度遠心分離血液処理システム（100）と；

前記密度遠心分離血液処理システムと光学的に連絡しており、前記密度遠心分離血液処理システムの前記分離チャンバ上の観察領域（220）を照明するための入射光線ビームを提供し、それによって、前記観察領域から透過した、散乱した、もしくは両方の光線を発生させるための光源（110）と；

前記密度遠心分離血液処理システムと光学的に連絡しており、前記観察領域からの前記光線の少なくとも一部分を集光し、且つ、前記観察領域からの前記光線の少なくとも一部分を二次元検出器（130）へ方向付けるための集光要素（120）と；

を有し、

前記二次元検出器は、前記集光要素によって提供される、前記観察領域からの前記光線を受光して検出するように配置され、それによって前記観察領域からの前記光線の強度の二次元分布を測定し、

前記観察領域からの前記光線の強度の前記二次元分布は、前記分離チャンバの少なくとも一部分の画像を有している、

システムにおいて、

前記光線の強度の前記二次元分布は、前記分離チャンバの中の光学的に弁別可能な血液

10

20

成分の間の、一つまたはそれ以上の相界面の位置の時間的プロフィールを、時間の関数として提供し、

且つ、前記二次元検出器は、前記観察領域からの前記光線の強度の前記二次元分布及び時間的プロフィールに対応する出力信号を生成し、

当該システムは、前記出力信号を受信するために前記二次元検出器と連絡する遠心分離装置コントローラ（225, 924, 926）を、更に有しており、この遠心分離装置コントローラは、前記密度遠心分離血液処理システムの流れに関係する動作パラメータを調整することにより、前記一つまたはそれ以上の相界面の位置をコントロールし、

前記観察領域の少なくとも一部分が、前記分離チャンバの抽出ポートが前記二次元検出器によって画像として視認でき、そして前記二次元検出器が前記分離チャンバの抽出ポートの画像から前記抽出ポート内の細胞性成分の組成を測定するように配置されること、
を特徴とするシステム。

10

【請求項2】

前記動作パラメータは、少なくとも、
前記分離チャンバ外への流体成分の流量と、
前記分離チャンバ内への流体の流量と、
前記中心回転軸を中心とする前記分離チャンバの回転速度と、
からなるグループから選択される、請求項1に記載のシステム。

【請求項3】

前記観察領域から透過した、散乱した、もしくは両方の光線の強度の前記二次元分布が、前記分離チャンバ内の分離された血液成分の画像を備え、前記画像が前記分離された血液成分の組成の前記二次元検出器による測定を提供する、請求項1または2に記載のシステム。

20

【請求項4】

前記二次元検出器は前記抽出ポートを通る細胞性成分の流速を測定する、請求項1から3の何れか1項に記載のシステム。

【請求項5】

前記二次元検出器は、前記密度遠心分離血液処理システムの前記中心回転軸に沿って光学的に弁別可能な血液成分間の少なくとも1つの界面の位置および前記分離チャンバの前記抽出ポート内の血液成分の組成の同時測定を提供する、請求項4に記載のシステム。

30

【請求項6】

前記二次元検出器は、
電荷結合素子と、
二次元光ダイオードアレイと、
二次元光導電アレイと、
二次元焦電アレイと、
CCDカメラと、および、
相補型金属酸化膜半導体検出器と、からなるグループから選択される、請求項1から5のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項7】

追加の光源をさらに備え、前記光源が前記分離チャンバの第1側面を照明し、前記追加の光源が前記分離チャンバの第2側面を照明し、そしてこのとき前記第1および第2側面が相違する側面である、請求項1から6のいずれか1項に記載のシステム。

40

【請求項8】

前記分離チャンバは、抽出チャンバを有し、この抽出チャンバは、第1外側光学表面および第2外側光学表面を有しており、前記抽出チャンバの第1および第2外側光学表面は、互い対して間隔を開けて配置された平行な平面であり；

前記分離チャンバは、抽出ポートを有し、この抽出ポートは、前記抽出チャンバと流れがつながり、且つ、第1外側光学表面および第2外側光学表面を有しており、前記抽出ポートの第1および第2外側光学表面は、互いに対して間隔を開けて配置された平行な平面

50

であり；

前記抽出チャンバの前記第 1 外側光学表面および前記抽出ポートの前記第 1 外側光学表面は、どちらも前記集光要素の被写界深度内にある、請求項 1 から 7のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 9】

前記抽出チャンバの前記第 1 外側光学表面および前記抽出ポートの前記第 1 外側光学表面は、どちらも実質的に同一平面にある、請求項 8に記載のシステム。

【請求項 10】

校正マーカをさらに備え、前記校正マーカは前記観察領域内にある、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 11】

追加の集光要素および追加の二次元検出器をさらに備え、追加の観察領域から透過した、散乱した、もしくは両方の光線が前記追加の集光要素によって集光され、そして前記追加の二次元検出器によって検出される、請求項 1 から 10のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 12】

前記追加の二次元検出器が、前記追加の観察領域から透過した、散乱した、もしくは両方の光線の強度の前記二次元分布を測定する、請求項 11に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、米国特許法第 119 条第 e 項に基づき、これにより本明細書の開示と矛盾しない程度まで全体が参照してここに組み込まれる、2003 年 7 月 2 日に出願された米国特許仮出願第 60/485,015 号に対する優先権を主張する。

【背景技術】

【0002】

【特許文献 1】US 特許第 5,653,887 号

【0003】

【特許文献 2】US 特許出願第 10/413,890 号

【0004】

【特許文献 3】US 特許第 6,334,842 号

【0005】

【特許文献 4】WO 03/117,764 号

【0006】

【特許文献 5】US 特許第 5,316,667 号

【0007】

【特許文献 6】US 特許第 5,260,598 号

【0008】

【特許文献 7】US 特許出願第 10/413,890 号

【0009】

【特許文献 8】US 特許第 6,053,856 号

【0010】

【特許文献 9】US 特許第 6,514,189 号 (発明の背景) 大規模の血液採取および処理は、世界中の健康管理システムにおいて重要な役割を果たしている。従来型の大規模血液採取では、血液はドナーもしくは患者から取り出され、遠心分離、濾過および／または溶離によってこれらの様々な血液成分に分離され、治療使用で患者へ将来注入するために無菌容器に貯蔵される。分離された血液成分は、典型的には赤血球、白血球、血小板および血漿に対応する分画を含んでいる。血液のこれらの成分への分離は、採血中に連続して実施できる、あるいは特に全血サンプルの処理に関しては、採血に引き続いて複数回

10

20

30

40

50

分けて実施できる。大多数の治療用途にとって、血液を高度に無菌条件下でこれらの様々な成分へ分離することは極めて重要である。

【0011】

近年、多数の大規模採血センターでは、選択した血液成分が採取されて残りの血液は採血中にドナーへ戻されるアフエーシス採血技術が採用されてきた。アフエーシスでは、血液がドナーから取り出されるとオンライン血液処理方法によって直ちにこれらの成分に分離される。典型的には、オンライン血液処理は密度遠心分離、濾過および／または拡散に基づく分離技術によって提供される。1つ以上の分離された血液成分が採取されて無菌容器内に貯蔵され、残りの血液成分はドナーへ直接に再循環される。この方法の長所は、選択された血液成分だけが採取かつ精製されるために、個々のドナーからのより頻回な供与が可能になる点にある。例えば、血小板が採取されて非血小板血液成分はドナーへ戻される血小板フェーシスを受けている患者は、14日間毎に1回という高頻度で供血することができる。

10

【0012】

アフエーシス血液処理は、さらにまた極めて多数の治療手技においても重要な役割を果たす。これらの方法では、治療を受けている患者から血液が取り出され、分離され、そして選択された分画が採取され、残りはこの患者に戻される。例えば患者は、放射線療法の前に、それにより患者の血液の白血球成分が放射線曝露を回避するために分離され、採取され、そして貯蔵される白血球搬出法を受けることができる。あるいは、アフエーシス技術を使用すると、鎌状赤血球性貧血やサラセミアなどの血液学的疾患を有する患者のために、それにより患者の赤血球成分が取り出され、供与された濃縮赤血球が患者の残りの血液成分と一緒にこの患者へ提供される赤血球交換を実施できる。さらに、アフエーシスは、血小板増加症を有する患者のための治療的血小板除去法および自己免疫疾患を有する患者のための治療的血漿交換を実施するために使用することもできる。

20

【0013】

従来型の採血システムおよびアフエーシスシステムはどちらも、典型的には血液をこれらの様々な血液成分に分離するために分画遠心分離法を使用する。分画遠心分離では、血液は中心回転軸を中心に高回転速度で回転する無菌分離チャンバを通して循環させられる。分離チャンバの回転は、遠心分離機の中心回転軸に垂直に方向付けた回転分離軸に沿って方向付けた遠心力を作り出す。回転すると発生する遠心力は、血液サンプル中に懸濁した粒子を相違する密度を有する個別的分画へ分離させる。詳細には、血液サンプルは赤血球を備える高密度分画および血漿を備える低密度分画に対応する個別の相へ分離する。さらに、血小板および白血球を備える中間密度分画は、赤血球と血漿との間に中間層を形成する。血液遠心分離装置については、米国特許第5,653,887号および米国特許出願第10/413,890号に説明されている。

30

【0014】

連続的なハイスループット血液分離を達成するために、大多数の分離チャンバには抽出もしくは採取ポートが用意される。抽出ポートは調節可能な流量で分離チャンバから物質を抜去することができ、典型的には、分離軸に沿って個別血液成分に対応する選択された位置に配置される。抽出された流体が流出するのを保証するために、選択されるポートは実質的には単一相へ限定されるが、しかし分離された血液成分間の界面は、抽出ポートが単一相に接触するように分離軸に沿って配置されなければならない。例えば、白血球を含む分画が多血小板血漿に対応する抽出ポートに近すぎると、分離チャンバから流出する多血小板血漿流に白血球が進入し、血液処理中に達成される分離の程度がそれによって低下する可能性がある。密度遠心分離による従来型の血液処理は個別血液成分の効率的分離を実施することができるが、この方法を用いて入手される個別成分の純度は多数の治療用途において使用するために最適ではないことが多い。例えば、血液サンプルの遠心分離は、採取された血小板 3×10^{11} 個につき 1×10^6 個未満の白血球を有する分離された血小板成分を一貫して(99%の時間にわたり)生成することはできない。血小板製剤中の白血球の存在は、患者に注入した場合にウイルス曝露および免疫学的合併症のリスク

40

50

を上昇させる。

【0015】

遠心分離単独を用いて最適な純度レベルを達成する能力がない結果として、血液成分を治療薬として使用するために必要な最適純度を達成するために、濾過、溶離および親和性に基づく技術に基づく数多くの補完的分離技術が開発されてきた。しかしこれらの技術は、実現される総収率を減少させることが多く、さらに採取された血液成分の治療有効性を低下させる場合がある。濾過、溶離および親和性に基づく方法による血液処理の典型的な方法および装置は、米国特許第6,334,842号およびPCT国際出願第03/117764号に記載されている。

【0016】

密度遠心分離法を用いて抽出される血液成分の純度は、現在は従来型遠心分離装置および方法によって提供される分離された成分間の界面層の位置の制御によって限定されている。分離軸に沿った界面の位置は多数の変量に依存する。第1に、界面の位置は分離チャンバ外への個別血液成分の相対流量に依存する。第2に、界面の位置は中心回転軸を中心とする分離チャンバの回転速度および分離されている血液の温度に依存する。第3に、界面の位置は処理されている血液の組成に伴って変動する。血液サンプルの組成は、ドナー毎におよび／または患者毎に相当に大きく変動する可能性がある。さらに、血液組成は、詳細には血液が複数回にわたり分離チャンバを通して再循環させられるので、所定のドナーもしくは患者に対する時間に応じて相当大きく変動する可能性がある。ヒトによって、そして処理中に変化する多数の変量に対する界面位置の高感受性を前提とすると、最適の分離条件が維持されて選択された血液成分の所望の純度が達成されることを保証するには、血液処理中の界面の位置を監視することが重要である。さらに、界面の位置の正確な特性付けは、処理中の血液組成における変化に対して分離条件を調整かつ最適化することを可能にする。

【0017】

1つ以上の界面の位置を測定することはできるが、血液処理のための従来型の光学的監視および制御方法は実質的限界を有する。第1に、米国特許第5,316,667号および第5,260,598号において考察されたような従来型の光学的監視システムおよび方法は、一次元光学的検出または一次元光学的走査を利用する。したがって、これらの方法は血液処理装置の二次元もしくは三次元領域から透過および／または散乱した光線の強度を特性付けることができない。さらに、これらの方法は選択された抽出ポートを通して分離チャンバから流出する細胞性物質の流速または純度を測定することもできない。第2に、従来型の光学的監視方法には、特性付けられる光線強度が単一光学軸に限定されるために多数の血液処理用途のために必要な信号雑音比が欠けている。例えば、従来型の光学的監視方法には、白血球が全血液量の1%未満しか備えていないために、白血球と他の血液成分との界面の位置を正確に解像するために必要とされる高感受性が欠けている。このため、これらの方法は、免疫学的合併症やウイルス伝播を回避するために必要とされる程度まで白血球レベルを減少させると血小板や赤血球などの血液成分を提供することができない。第3に、従来型の光学的監視方法は一定の光学的形状に限定され、複数の相違する光学軸上に配置された密度遠心分離装置の領域を監視することができない。結果として、密度遠心分離による分離を監視および制御するための従来型の光学方法の機能的能力は、分離チャンバ内の界面の位置を監視することに実質的に限定される。

【0018】

上記から、全血サンプルおよび血液成分サンプルの処理を監視および制御するための方法および装置に対する必要が存在することは理解されるであろう。詳細には、密度遠心分離によって処理される血液成分の分離、抽出および採取を正確に特性付けることのできる光学的監視方法および装置が必要とされる。さらに、分離領域、サンプル識別領域および血液成分抽出領域に対応する複数の領域を同時に監視できる、血液処理のための多機能の光学的監視および制御方法が必要とされる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

したがって、本発明の目的は、個別の血液成分、詳細には赤血球、白血球、多血小板血漿および血漿のハイスループット分離、特性付けおよび採取を実施できる血液処理の方法、装置および装置コンポーネントを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0020】

(発明の概要)

本発明は、血液、血液の成分および血液由来の流体などの流体成分を備える流体の処理を改良するための方法、装置および装置コンポーネントを提供する。本発明の方法、装置および装置コンポーネントは、血液の個別成分への分離およびその後の選択された成分の採取を監視および制御することができる。本発明は、密度遠心分離、遠心溶離、サイズおよび形状濾過、アフィニティークロマトグラフィーまたはこれらの技術の組み合わせを含む広範囲の分離技術によって血液処理を光学的に監視するための方法、装置および装置コンポーネントを含んでいる。本発明の方法、装置および装置コンポーネントは採取された血液成分の組成および純度を特性付けることができ、そして血液成分が抽出および採取される速度を測定することができる。さらに、本発明の方法、装置および装置コンポーネントは、血液成分の所望の選択された純度および／または組成を再現性で達成するために分離および抽出条件を最適化することによって血液処理を制御することができる。本発明は、静止性血液サンプルまたは流動性血液サンプルの処理を改良する。

【0021】

一態様では、本発明は密度遠心分離による全血の分離およびその後の選択されて分離された血液成分の採取を改良するための方法、装置および装置コンポーネントを提供する。詳細には、本発明は、回転式分離チャンバ、詳細には1つ以上の抽出ポートを備える光学セルを有する分離チャンバ内の分離された血液成分によって透過および／または散乱した光線に対応する光線強度の二次元分布を測定するための光学的方法、装置および装置コンポーネントに関する。一実施形態では、本発明によって測定された光線強度の二次元分布は、分離チャンバ、光学セルおよび／または1つ以上の抽出ポート、およびその中に配置された物質などの密度遠心分離システムの装置コンポーネントの二次元もしくは三次元画像を備える。密度遠心分離の装置コンポーネントの画像を備える測定された光線強度の二次元分布は、遠心分離装置の動作条件の重要な最適化に関連する定量的情報を提供する。第1に、本発明によって測定された光線強度の二次元分布は、分離されている光学的に弁別可能な血液成分間の1つ以上の界面の位置のインサイチューおよびリアルタイム測定を提供する。第2に、透過光線および／または散乱光線の強度の測定された二次元分布は、光学セルの抽出ポートから流出する分離された血液成分などの1つ以上の分離された血液成分の組成のインサイチューおよびリアルタイム測定を提供する。第3に、透過光線および／または散乱光線の強度の測定された二次元分布は、光学セルの1つ以上の抽出ポートを通して分離チャンバから流出する細胞性血液成分の流速のインサイチューおよびリアルタイム測定を提供する。第4に、透過光線および／または散乱光線の強度の測定された二次元分布は、処理されている血液サンプルに対応する識別番号および／またはロット識別番号などの識別情報を検知する手段、および該血液サンプルを保持するキットもしくは容器を提供する。自動サンプルおよびロット識別は、この情報を使用すると所定のサンプルに対して適切な血液処理方法が選択かつ実施されることを確認できるために、有益である。最後に、透過光線および／または散乱光線の強度の測定された二次元分布は、血液処理装置内の分離チャンバのアライメントを監視して分離チャンバからの流体の漏出を同定する手段を提供する。

【0022】

一態様では、本発明は血液処理装置、詳細には密度遠心分離機のための多機能光学的監視システムに関する。分離チャンバの光学セルに対応する観察領域などの、密度遠心分離機上に配置された観察領域から透過および／または散乱した光線のパターンに対応する透

過および／または散乱した光線の強度の二次元分布を測定できる光学的監視システムが提供される。一実施形態では、本発明のダイナミック光学的監視システムは、処理前、処理中および／または処理後に選択的に調整可能な位置を有する観察領域の画像を備える散乱光線および／または透過光線の二次元分布を測定できる。あるいは、本発明の光学的監視システムは、選択的に調整可能なサイズを有する観察領域に対応する散乱光線および／または透過光線の二次元分布を測定できる。あるいは、本発明は選択された、定位置の観察領域を有する光学的監視システムを含んでいる。定位置観察領域の使用は、高度に再現性の画像を生成できる高度に安定性の監視システムを提供する。本発明の監視システムは、光学的に弁別可能な成分間の界面の位置を監視する、処理されている血液サンプルを識別および追跡する、分離チャンバの漏出およびミスアライメントを検出する、抽出された血液成分の組成を監視する、処理前の血液成分の組成を監視する、血液サンプルに添加される抗凝固剤もしくはその他の血液処理剤の投与を調節する、および遠心分離機から抽出される細胞性血液成分の流速を特性付けることができる。

10

【0023】

また別の態様では、本発明は血液処理装置、詳細には密度遠心分離機のための多機能制御システムに関する。分離チャンバ上の観察領域から発生する光線のパターンに対応する透過光線および／または散乱光線の強度の二次元分布が、好ましくはリアルタイムで生成および処理されるフィードバック制御システムが提供される。取得された透過光線および／または散乱光線の強度の二次元分布は、密度遠心分離機のようなコンポーネントへ送信される制御信号の基礎として機能する。これらの制御信号は、光学的に弁別可能な成分間の界面の位置、ならびに密度遠心分離機から分離された成分の組成、純度および流量などの、処理されている血液サンプルの分離条件を選択的に調整するために使用できる。好ましい実施形態では、分離された血液成分間の界面の位置を同定する分離チャンバの画像は、これらの成分の分離チャンバの外への流量を選択するために使用される。この実施形態では、処理および抽出中に所望の分離度を提供かつ維持するために流量を選択することができる。また別の典型的な実施形態では、1つ以上の抽出ポートの画像を備える透過光線および／または散乱光線の強度の二次元分布が、抽出ポートを通して分離チャンバから流出する細胞性物質の組成および／または流速を決定するためにリアルタイムで取得かつ処理される。この実施形態では、分離された成分の流速は選択された量の特定血液成分を採取するために必要とされる処理時間および流量を選択するために利用できる、またはアフ

20

30

【0024】

中心回転軸を中心に回転する分離チャンバを有する密度遠心分離機のための典型的な光学的監視システムは、少なくとも1つの光源、集光要素および二次元検出器を備える。中心回転軸を中心とする分離チャンバの回転は、遠心分離機の中心回転軸に対して垂直に方向付けた回転分離軸に沿って密度による分離チャンバ内での血液成分の分離を生じさせる。光源および集光要素はどちらも、それらが密度遠心分離機上に配置された観察領域と定期的に光学的に連絡するように配列される。一実施形態では、光源および二次元検出器は、分離チャンバの光学セルが回転して周期的に観察領域から出入りするように配列される。光源は、密度遠心分離機の少なくとも一部分、好ましくは回転式分離チャンバの光学セルを照明する入射光線ビームを提供し、それによって分離されている血液成分によって透過した、散乱した、もしくは両方の光線を発生することができる。好ましい光源は、可視光線、赤外線および／または紫外線を含むがそれらに限定されない選択された波長範囲を有する光線を備える入射光線ビームを発生することができる。一実施形態では、分離チャンバの光学セルの複数の側面を照明できる複数の光源が提供される。

40

【0025】

集光要素は、観察領域から光線を集光することができる。一実施形態では、観察領域から集光される光線は、分離されている血液成分によって透過および／または散乱した光線

50

、分離チャンバなどの遠心分離装置のコンポーネントによって透過および／または散乱した光線、もしくは両方に対応する。集光要素は、集光した光線を二次元検出器上へ方向付ける。二次元検出器は集光要素から受光した光線を検出し、透過光線および／または散乱光線のパターンに対応する透過光線および／または散乱光線の強度の二次元分布を測定する。一実施形態では、集光要素および二次元検出器は、観察領域から散乱および／または透過した光線の相対空間分布が集光および検出中に保存されるように配列される。好ましい実施形態では、二次元検出器はさらにまた観察領域から透過および／または散乱した光線の強度の二次元分布に対応する1つ以上の出力信号を生成することもできる。一実施形態では、出力信号は、強度の二次元分布を表示する、強度の二次元分布を保存する、および／または強度の二次元分布を処理することのできるコンピュータなどの装置へ送信される。あるいは、出力信号は、密度遠心分離機の動作設定を制御できるコンピュータなどの装置へ送信される。好ましい実施形態では、出力信号は取得された強度の二次元分布からの多数の重要な動作パラメータを確認する装置コントローラへ送信される。本発明の装置コントローラは、光学的に弁別可能な血液成分間の界面の位置、分離チャンバ外への細胞性物質および非細胞性物質の流速、抽出した血液成分の組成、ヘマトクリット、および血液サンプル中の溶血度を決定することができる。一実施形態では、装置コントローラは、さらにまた散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布から確認された動作パラメータにおける不確実性をリアルタイムで定量することができる。

10

【0026】

ダイナミック観察領域を有する一実施形態では、血液処理装置上の観察領域の位置を選択的に調整できる。典型的な実施形態では、観察領域の位置は集光要素の位置および／または視野を変動させることによって調整される。例えば、一実施形態では集光要素および二次元検出器は、それらが中心回転軸に直交させて配置された検出軸に沿って選択的に配置できるように配列される。この実施形態では、検出軸に沿った集光要素および二次元検出器の平行移動は、遠心分離装置の分離軸に沿った観察領域の位置の選択的調整を許容する。また別の実施形態では、観察領域のサイズは、例えば観察領域の長さ、幅、もしくは半径、またはこれらのいずれかの組み合わせを調整することによって選択的に調整できる。例えば、観察領域のサイズは、集光要素を備える1枚以上のレンズまたはレンズシステムの視野を変化させることによって調整できる。一実施形態では、処理前、処理中および処理後に観察領域の位置、サイズ、もしくは両方を選択的に調整する能力は、複数の重要な装置動作条件を観察および制御できる多機能光学的監視システムを提供する。

20

30

【0027】

また別の態様では、本発明は光学的に弁別可能な血液成分間の界面の位置を測定できる光学的監視および制御システムを備える。この実施形態では、観察領域は、光学的に弁別可能な成分間の界面が、例えば遠心分離機の回転1回につき1回視認できるように配置される。例えば、一実施形態では、界面領域は分離チャンバが回転すると観察領域内に定期的に回転させられる。本発明における界面領域についての言及は、2つ以上の分離層を視認できる分離チャンバの1領域を意味する。典型的な界面領域は、例えば光学セルなどの分離された血液成分を通して光線を透過させるための1つ以上のウィンドウを有する分離チャンバの1領域を意味する。例えば、好ましい実施形態では、界面領域は、赤血球と軟膜層との界面および軟膜層と血漿との界面などの光学的に弁別可能な血液成分間の界面を視認できる光学セルによって規定される。典型的な実施形態では、軟膜層などの混合相内の界面を視認できる。例えば、本発明は白血球含有相と多血小板血漿相との界面を監視する手段を提供する。

40

【0028】

好ましい実施形態では、分離チャンバの照明は界面領域内の分離された血液分画から透過および／または散乱した光線のパターンを生成する。光学的に弁別可能な血液成分は相異なる強度の透過光線もしくは散乱光線を発生する。このため、観察領域に対応する透過光線、散乱光線、もしくは両方のパターンの検出は、密度遠心分離機の実分離軸に沿った界面の位置の直接測定を提供する。好ましい実施形態では、光学的に弁別可能な成分は、相

50

対強度単位が約30相違する透過光線および／または散乱光線の強度を有しており、このとき相対強度単位は0から255の範囲の強度単位を反映しており、数値0は検出された光線なしに対応し、そして数値255は検出器を飽和させる強度に対応する。典型的な実施形態では、観察領域には少なくとも1つの校正マーカーが用意される。本発明の校正マーカーは、吸収係数、散乱断面、長さおよび幅などのよく知られる光学特性を有しており、分離軸に沿った光学的に弁別可能な血液成分の位置を解像するための空間的基準点を提供する。校正マーカーは、集光要素の収束を最適化するため、そして測定した光線の強度を校正するための輝度および／または色指数を提供するための基準をさらに提供する。

【0029】

本発明における散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布の測定は、分離軸に沿った1つ以上の界面の位置の高感受性測定値を提供するために有益である。例えば、0.2から0.4インチ²の観察領域から散乱および／または透過した光線の強度の二次元分布の取得は、約0.0005±0.0002インチ²以内までの精度で界面の位置の測定値を提供する。

【0030】

また別の好ましい実施形態では、本発明は、抽出された血液成分などの密度遠心分離機内で処理されている1つ以上の血液成分の組成のインサイチュー測定を提供できる光学的監視システムを備える。本明細書における組成についての言及は、赤血球、白血球および血小板などの細胞性物質、ならびに抽出された成分などの所定の血液成分中の血漿タンパク質などの非細胞性物質の量、同一性および純度を意味する。選択された血液成分の組成の測定には、細胞のタイプおよび濃度の測定、ならびに所定の分離分画もしくは混合分画の純度の測定が含まれるが、それらに限定されない。組成測定値は、収率および品質を予測するために使用できる。典型的な組成測定値は、さらにまた1つ以上の抽出された成分の所望の組成を達成するための分離および抽出条件を最適化するための制御信号の基礎でもある。本発明の一実施形態では、観察領域は少なくとも1つの分離された血液成分を視認できるように配置される。例えば、一実施形態では、組成監視領域は分離チャンバが中心回転軸を中心に回転するにつれて周期的に観察領域内に回転させられる。本発明における組成監視領域についての言及は、分離チャンバの光学セルの抽出ポートなどの少なくとも1つの分離された成分によって占められる分離チャンバの一部分を意味する。一実施形態では、分離チャンバは、照明されると光線が少なくとも1つの分離成分を通して透過して組成の測定を提供するように配列される。透過光線は、集光要素によって集光され、二次元検出器によって検出される。一実施形態では、観察領域は分離軸に沿って組成の連続的測定を提供するように配置される。あるいは、集光要素および検出器は、遠心分離機が回転するにつれて1つ以上の抽出ポートが定期的に観察領域内に回転するように配置される。二次元光学イメージングの使用は、感受性を増強する望ましい信号雑音比の平均化を可能にする、複数の分離軸に沿ったサンプル組成の正確な特性付けを可能にする。

【0031】

血液もしくは血液成分によって透過した光線の強度は、細胞性および非細胞性成分の濃度および光学特性ならびに分離チャンバを通る光線の光路長に依存する。したがって、分離チャンバを通して透過した光線の強度のパターンの測定は、選択された血液成分の組成の複数の測定値を提供する。本発明における散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布の測定は、従来型の一次元光学的検出もしくは走査方法とは対照的に、抽出かつ分離された分画の純度および／または流速を測定する方法を提供するために有益である。

【0032】

また別の態様では、本発明は、光学セルの抽出ポートなどの分離チャンバの抽出ポートから流出する1つ以上の細胞性血液成分の流速および／または組成を測定できる光学的監視システムを備える。この実施形態では、観察領域は、分離チャンバの少なくとも1つの抽出ポートを視認できるように密度遠心分離機上に配置される。例えば、一実施形態では、少なくとも1つの抽出ポートは分離チャンバが中心回転軸を中心に回転するにつれて定期的に観察領域内に回転させられる。好ましい実施形態では、分離チャンバは、光線が少

なくとも1つの抽出ポートを通して透過するような方法で照明される。細胞性成分が抽出ポートを通過するにつれて、光線は所定の成分によって吸収および／または散乱させられる。透過光線および／または散乱光線の強度の二次元分布および時間的プロフィールを監視することによって、分離チャンバから流出する細胞性物質を時間に応じて定量してタイプを特性付けることができる。一実施形態では、本発明の観察領域は、分離チャンバから外への細胞性および非細胞性物質の通過を示している、好ましくは一部の用途のためには分離チャンバの光学セルから外への細胞性および非細胞性物質の通過を示している散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布が取得されるように配置される。細胞性物質が入射光線ビームを吸収する、および／または散乱させるにつれて、選択された抽出ポートを通過する細胞性物質の流速は時間に応じて透過光面積強度を測定することによって決定される。例えば一部の例では、より大きな透過光線および／または散乱光線の強度はより小さな透過光線および／または散乱光線の強度よりも高濃度の細胞性物質に対応する。本発明は、観察領域の少なくとも一部分が、赤血球、白血球、多血小板血漿および／または血漿に対応する分離された分画と接触している抽出ポートが定期的に観察領域内に回転させられるように配置される実施形態を含んでいる。

10

【0033】

また別の態様では、本発明は血液処理前に血液サンプルの組成を監視できる光学的監視システムを備えている。例えば、本発明の光学的監視システムは、密度遠心分離機の注入口などの、血液処理装置の1つ以上の注入口から散乱および／または透過した光線の強度の二次元分布を生成する。注入口を通して流入する血液サンプルによって透過および／または散乱した光線のレベルは、血液サンプル中の溶血度、ヘマトクリット、血液サンプル中の脂質の富裕度、および血液組成の他の測定値などの流入する血液サンプルの重要な性質のリアルタイム測定を提供する。本発明のこの態様の利点は、処理前の血液サンプルの組成の測定値が血液処理中および処理後に入手された血液サンプルおよび血液成分の組成測定値と相関するために選択された血液処理方法または療法のより明確な理解を提供する点にある。

20

【0034】

本発明は、複数の遠心分離機動作パラメータが測定され、散乱光線および／または透過光線の強度の各二次元分布が取得されると分析される実施形態を含んでいる。一実施形態では、例えば、本発明は少なくとも2つの光学的に弁別可能な血液成分間の少なくとも1つの界面の位置、少なくとも1つの分離された血液成分の組成ならびに分離チャンバの抽出ポートから流出する1つ以上の細胞性血液成分の流速および／または組成を同時に決定できる光学的監視システムを備えている。この実施形態では、観察領域は、光学的に弁別可能な成分間の界面、1つ以上の分離された成分、1つ以上の注入口および少なくとも1つの抽出ポートが各々、分離チャンバが中心回転軸を中心に回転するにつれて視認できるように密度遠心分離機上に配置される。典型的な分離チャンバは、例えば、界面、抽出ポート、注入口および分離された成分を分離チャンバから散乱および／または透過した光線の強度の単一の二次元分布によって提供された画像内で容易に観察できるように設計される。本発明のこの機能的態様は、2つ以上の動作パラメータ間の相関を分析して正確な装置制御のために使用することを可能にする、血液処理システムの複数の動作条件の同時の監視を提供する。さらに、本発明の方法は、血液処理システムが密度遠心分離機の複数の動作条件のリアルタイム測定に対応する出力信号を用いて制御される、装置制御方法を含んでいる。この機能的な能力は、従来型の一次元走査もしくはイメージング技術によって提供される制御に比較して改良された装置制御を提供する。

30

40

【0035】

本発明の観察領域は、分離チャンバ内の分離された血液成分を視認するために選択された領域以外の領域も含んでいる。一実施形態では、観察領域は、バーコードもしくは他のサンプル名称などの血液サンプルを識別する領域を含んでいる。この実施形態は、処理された血液製剤の効率的な識別および追跡を可能にする。あるいは、観察領域は密度遠心分離装置内の血液の漏出を検出するための領域または血液の処理前、処理中もしくは処理後

50

の分離チャンバの不適正もしくは適正なアライメントを検出するためのアライメント領域を含んでいる。さらに、本発明はまた別の血液成分の採取ポート内への1つの血液成分の溢出を検出することができる。この状況では、溢出は、分離された層が相違する分離された成分に対応する抽出ポートの開口部に接触するように、それによって分離チャンバ内の分離された相の位置が変化するプロセスを意味する。

【0036】

また別の態様では、本発明は密度遠心分離装置のための制御システムを備えている。この実施形態では、本発明の光学的監視システムは1つ以上の遠心分離装置コントローラへ操作可能に接続されている。一実施形態では、本発明の遠心分離装置コントローラは二次元検出器からの出力信号を受信し、リアルタイムで出力信号を処理し、所望の分離程度および抽出された血液成分の所望の組成を達成するために前記遠心分離装置の動作条件を調整する。フィードバック装置コントローラを備えるまた別の実施形態では、装置コントローラおよび光学的監視システムは、それによって1つ以上の界面および／または1つ以上の抽出ポートを含んでいる界面領域から散乱および／または透過した光線の強度の二次元分布に対応する出力信号が分離チャンバ外への1つ以上の分離された血液成分の流量を調整できるコントローラへ送信される方法で操作可能に結合されている。この実施形態では、コントローラは選択された抽出ポートが単一血液成分と流体連絡しているように分離軸に沿って1つ以上の界面の位置を選択的に調整する方法で個別血液成分の流量を調整する。同様に、本発明は、1つ以上の抽出ポートから散乱および／または透過した光線の強度の二次元分布に対応する出力信号が分離チャンバ外への1つ以上の分離された血液成分の流量を調整できるコントローラに送信されるフィードバック装置コントローラを含んでいる。この実施形態では、コントローラは抽出された血液成分の所望の組成を達成する方法で個別血液成分の流量を調整する。

【0037】

また別の態様では、本発明は、抽出ポートの領域などの1つ以上の血液成分によって占められた分離チャンバの領域の三次元画像を備える散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布を測定することができる。この実施形態では、観察領域が照明されると発生する光線が集光かつ検出される。一実施形態では、監視される分離チャンバの領域内の相違する層に位置する細胞性成分によって光線の散乱をモデリングすることによって三次元画像が統計学的に生成される。三次元画像の生成は、分離チャンバ内の深さに対応する第3軸に沿って分離された血液成分の組成の測定を提供するために有益である。この測定は、分離チャンバ内および／または様々な分離チャンバの深さに配置された出口ポートを通しての様々な血液成分の流れを特性付けるために有用である。また別の実施形態では、本発明は分離チャンバ内に存在する蛍光物質からの光線強度の二次元分布を測定することができる。本発明のこの態様は、蛍光の光線強度の取得された二次元分布から二次元もしくは三次元画像を生成することができる。この実施形態では、蛍光は励起ビームを用いた照明によって励起される。発生した蛍光は次に、二次元もしくは三次元画像を生成する方法で集光および検出される。この実施形態は、蛍光標識細胞もしくは血中タンパク質などの蛍光的に標識した物質の分離を監視および制御するために特に有用である。

【0038】

また別の実施形態では、本発明は血液のバッチサンプル、好ましくは全血サンプルもしくは容器もしくはバッグ内に含有される1つ以上の血液成分を備える血液サンプルの遠心分離血液処理の制御システムを提供する。バッチサンプルを処理するための典型的な方法および装置は、米国特許出願第10／413890号に記載されている。一実施形態では、最初の流体包含容器内に存在する1つ以上の血液サンプルは、中心回転軸を中心とする血液サンプルの回転を許容する方法で密度遠心分離機のロータへ接続される。遠心分離機の回転は、中心回転軸に直交させて方向付けた回転分離軸に沿って密度にしたがってサンプルの成分を分離する遠心分離力を生成する。血液サンプルが分離されると、個別成分は最初の流体包含容器から複数の物理的に分離された流体収容容器へ操作可能に接続された1つ以上の出口ポートを通して連続的に抽出される。個別成分は、ポンピングによって、

または分画化されたサンプルが流体包含容器から流出するように推進できる不活性流体の導入によって抽出される。好ましい実施形態では、本発明は抽出された成分に対応する選択された流体収容容器への血液成分の流量および流路を監視および制御する手段を提供する。

【0039】

一実施形態では、本発明の光学的監視システムおよび制御システムは、光学的に弁別可能な物質間の界面、抽出された成分の純度および組成ならびに抽出された成分の流速が処理中にリアルタイムで監視されるような方法でバッチサンプル遠心分離機と操作可能に接続されている。さらに、本発明は、個別分画を個別流体収容容器内に別々に収集できるように分離された血液成分の取り出しを制御する手段を提供する。例えば、回転している最初の流体包含容器の画像を備える散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布は、選択された成分だけが選択された流体収容容器へ方向付けられることを保証する方法で、最初の流体包含容器内からのポンピング速度または流体包含容器内への不活性流体の流量を選択するために使用される。好ましい実施形態では、本発明の監視システムは、光学的に弁別可能な成分間の界面に対応する、または1つ以上の抽出ポートに対応する分離チャンバから散乱および／または透過した光線の強度の二次元分布を測定することによって、所定の成分が抽出されるにつれて所定の成分の容器内の変化を監視することができる。本発明の光学的監視および制御システムは、さらに選択された成分が実質的に完全に抽出されると最初の流体包含容器と流体連絡している流体収容容器へ切り替えることができる。あるいは、本発明の光学的監視および制御システムは、隣接成分が同一流体収容容器内へ収集されないことを保証するために抽出されている成分のポンピング速度を調整することができる。好ましい実施形態では、本発明の光学的監視および制御システムは、隣接成分に対応するサンプルの流れを別個の流体収容容器内へ迂回させるためにマルチチャンネル弁もしくはクランプを始動させる出力信号を生成することができる。

【0040】

観察領域の画像に対応する散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布の収集および処理は、血液サンプルの遠心分離に適用される従来型一次元光学的監視もしくは走査方法より優れた多数の長所を有している。第1に、観察領域の画像を備える散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布は、一次元測定に比較して光学的に弁別可能な血液成分間を識別する、そしてこれらの成分間の界面の位置を測定するための実質的に改良された手段を提供する。一次元光学的走査もしくは監視は、単一光学軸に対応する光線強度の単一プロフィールを提供する。これとは対照的に、本発明によって提供される散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布は、複数の光学軸に対応する光線強度のパターンを備える。このため、散乱光線および／または透過光線の強度の各二次元分布は、分離軸に沿った界面の位置の複数の多重測定を提供する。監視された各光学軸からの光線強度を平均すると、一次元測定値に由来する測定に比して信号雑音比を係数約10まで改善する。本発明において観察される信号雑音比における改善は、界面の相対位置のより再現性の測定を提供し、絶対界面位置のより正確な校正を提供する。さらに、改良された信号雑音比は、従来型の一次元走査およびイメージング法とは対照的に、本発明のシステムに血液サンプルのいずれかの部分の組成および純度、詳細には所定の個別血液成分の組成および純度の直接的測定を提供する能力を与える。

【0041】

第2に、二次元領域にわたる光線強度の測定は、分離された血液成分における不均質性から発生する問題を減少させる。血液の様々な細胞性成分は、細胞のタイプ、サイズ、形状ならびに例えば吸収定数および散乱係数などの光学特性の分布を示す。結果として、分離軸に沿った様々な点での散乱光線および／または透過光線の強度のプロフィールは、分離チャンバの様々な領域に対する実質的程度の変動性を示す。複数の光学軸に結び付けて光線を集光すると、様々な細胞性成分内の不均質性の作用を統計的に処理することを可能にする。本発明の一態様では、散乱光線および／または透過光線の強度の各二次元分布は、所定の血液成分の平均光学特性の尺度を提供するために統計的に分析される。さらに、

本発明の装置および方法は分離チャンバに沿って置かれた血液成分の組成に結び付いた不確か性の定量的測定を提供するが、これは抽出された成分の達成された純度レベルにおける再現性の正確な特性付けを可能にする。達成された純度レベルにおける不確か性を特性付ける能力は、規制官庁の承認を確立するために有用な品質保証の定量的評価を可能にする。

【0042】

第3に、二次元領域に対応する散乱光線の集光および検出は、分離チャンバの抽出ポートからの細胞性物質の組成および流速の直接的測定を可能にする。分離されている血液の細胞性成分は、分離軸に沿って選択された距離にわたり伸びるチューブを備える抽出ポートを通して分離チャンバから抽出される。抽出ポートを通る細胞性成分の流速は、空間的に一様ではない。むしろ、細胞性成分の流れは、通常は実質的な空間的不均質性を示す。このため、所定の時間に分離チャンバから流出する細胞性物質の流速を正確に測定するためには、流出する細胞性成分の流れに垂直な領域を通る透過光線の強度のプロフィールが必要とされる。散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布は、分離チャンバから外への物質の流れに垂直な複数の軸に対応する測定を提供する。これは、分離チャンバから外への細胞性物質の流速および組成を測定する高感受性手段を提供する。二次元検出は、分離チャンバから流出する細胞性物質の流速および組成を特性付けるために極めて重要であるが、それはそのような物質が典型的には抽出ポートを通して不均質に分散するためである。

【0043】

第4に、二次元領域に対応する光線の検出は、血液処理を制御するために重要な複数の動作条件を同時に監視できる光学システムをさらに提供する。従来型の光学的監視技術とは対照的に、本発明の方法および装置は多機能動作を実施できるが、それは散乱光線および／または透過光線の強度の測定された二次元分布が複数の相違する光学軸に対応するからである。本発明での多機能動作についての言及は、密度遠心分離機の光学的動作にとって重要な複数の動作条件もしくは実験条件を監視および／または制御するための光学的監視システムの能力を意味する。散乱光線および／または透過光線の強度の単一の二次元分布からの複数の測定値を同時に生成かつ分析する能力は本発明において有益であるが、それはこの能力は血液処理中の遠心分離機の動作条件についてのより明確な理解を提供するために様々な測定値を組み合わせて相関かつ分析することを許容するからである。例えば、本発明の光学的方法は、界面の位置、抽出された成分の組成、抽出ポートからの複数の成分の流速、血液サンプルの同一性、分離チャンバ外への血液成分の漏出の存在またはこれらのいずれかの組み合わせを同時に監視することができる。さらに、観察領域の位置およびサイズを選択的に調整する能力は本発明の光学的監視システムの機能的能力を拡大する。多機能動作を実施できる光学的監視および制御システムは、それらが血液処理装置を監督する職員に結び付いた時間、労力および費用を実質的に削減させるために有益である。さらに、本発明の装置および方法は、明確に特性付けられて高度に再現性の組成物、つまり純度を有する分離された血液成分を生成できる高度に再現性の分離条件を提供する。さらに、多機能監視および制御システムは、血液分離条件における急速な変化を取り扱うことができ、そして例えば治療手技中に遭遇するサンプルなどの異型の組成を有する血液サンプルの処理を監督するために明確に設計されている。

【0044】

また別の態様では、本発明は、例えば形状、サイズ、沈降速度、拡散速度、表面化学的特性に基づいた分離などの純粋密度遠心分離以外の分離方法またはこれらの技術のいずれかの組み合わせを利用して血液処理の光学的監視および制御システムを提供する。例えば、本発明は多段階処理によって血液処理を監視および制御することができる。多段階処理の好ましい実施形態では、血液サンプルは最初に密度遠心分離によって個別血液成分に分離される。次に、1つ以上の選択された血液成分が密度遠心分離機から抽出され、さらに形状およびサイズ濾過、遠心溶離、アフィニティクロマトグラフィまたはこれらの方法のいずれかの組み合わせによって分離される。この実施形態では、本発明の光学的監視お

よび制御システムは両方の段階で達成される分離度を制御する。

【0045】

好ましい実施形態では、2段階血液処理が密度遠心分離法および遠心溶離方法の組み合わせによって達成される。遠心溶離による血液処理の典型的な方法および装置は、米国特許第6,334,842号に記載されている。好ましい実施形態では、血液サンプルは第1段階で密度遠心分離によって複数の成分に分離され、選択された血液成分もしくは複数の血液成分が抽出されて遠心溶離によるその後の処理を受ける。好ましい実施形態では、選択された成分が液状溶離パuffaの流れの中に導入され、回転式遠心分離機内に配置された漏斗形分離チャンバ内へ通過させられる。液状パuffaが分離チャンバを流れて流れるにつれて、液体はサイズの小さな、より緩徐に沈降する細胞をチャンバ内の溶離境界へ向かって押し流す。しかしより大きな、急速に沈降する細胞は、最大の遠心分離力を有するチャンバの領域に向かって移動する。漏斗形分離チャンバを通る適正な流体流量を選択することによって、より急速に沈降する細胞およびより緩徐に沈降する細胞は分離チャンバから個別に抽出され、続いて収集される。このため、密度遠心分離および遠心溶離の組み合わせは、密度および沈降速度の両方に基づいて血液成分を分離する方法を提供する。

10

【0046】

本発明の方法、装置および装置コンポーネントは、多段階血液処理を監視および制御することができる。詳細には、本発明の光学的監視および制御システムは、血液処理装置の第1および第2段階における血液分離の画像を備える散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布を生成することができる。第1に、本発明の監視システムは、密度遠心分離機の分離チャンバから散乱および／または透過した光線の強度の二次元分布を測定することができ、これは遠心溶離による追加の処理のために選択される血液成分の組成、純度および抽出速度を特性付ける。さらに、本発明の一態様では、散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布は、第2段階における追加の処理のための所望の組成を達成するために第1段階における分離および抽出条件を最適化するために使用される。例えば一実施形態では、第1段階における界面位置は、第2段階における追加の処理のために選択された血小板含有血液成分中の赤血球および／または白血球の存在を最小限に抑える方法で選択および維持される。第2に、本発明の光学的監視および制御システムは、それが遠心分離機の中心軸を中心に回転するにつれて溶離チャンバの画像を備える散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布を測定することができる。溶離チャンバから散乱および／または透過した光線の強度の二次元分布は、追加の処理を受ける血液成分の組成の直接測定を提供するが、これは抽出中に達成される分離度を評価するために第1段階において達成された分離を監視することによって取得された測定値と比較できる。例えば、溶離チャンバから散乱および／または透過した光線の強度の二次元分布の輝度もしくは色は、例えば溶離チャンバ内の赤血球の富裕度などのそれ以後の処理のために選択された血液成分の組成の測定値を提供する。

20

30

【0047】

さらに、本発明によって生成された散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布は、第2段階において分離された副成分の組成、および流速の直接測定を提供する。選択された副成分の組成の特性付けは、収集された副成分が輸血もしくは注入療法に使用するために適正であることを保証するので有益である。例えば、本発明の方法は、望ましくない免疫反応およびウイルス伝播に関連する注入後の合併症を回避できるように白血球のレベルが十分に低いことを保証するために血小板含有副成分を光学的に特性付けることによる白血球除去方法のために有用である。あるいは、本発明の方法は、抽出された白血球含有副成分を特性付けるため、および精製した副成分中の赤血球および血小板のレベルを最小限に抑える、または特定の白血球タイプを収集する目的で第2段階における分離条件を最適化するために免疫療法において有用である。

40

【0048】

本発明の方法、装置および装置コンポーネントは、血液を成分に分離する以外の血液処理を監視および制御するために有用である。本発明によって監視および制御できる典型的

50

な処理の用途には、血液成分の洗浄、病原体の減少および病原体の除去、赤血球の脱グリセリン処理ならびに血液サンプルへの血液成分および／または血液処理剤の添加が含まれるが、それらに限定されない。

【0049】

また別の態様では、本発明は血液処理中、詳細には遠心分離中の赤血球の溶血の発生および程度を検出する方法を提供する。溶血は、血液サンプルの運動がヘモグロビンの遊離を引き起こす赤血球の変性を生じさせる場合に血液処理中に発生することがある。この遊離が発生すると、ヘモグロビンは例えば血漿含有成分などのより低密度の血液成分へ移動する。遊離ヘモグロビンの遊離および低密度血液成分への移動は、本発明において光学的に監視することができるが、それはヘモグロビンがスペクトルの可視領域、詳細には約500nmから約600nmにわたる波長範囲において光線を強度に吸光し、したがって検出される光線強度を減少させるためである。したがって、散乱光線および／または透過光線の強度の測定された二次元分布は、血液処理中の溶血の程度を特性付けるためにこの波長範囲にわたる吸光を測定するために使用できる。これらの測定では、500nmから600nmの波長範囲にわたる大きな吸光は実質的な溶血を生じさせる分離条件に対応する。さらに、一実施形態では、そのような測定値が溶血の発生を最小限に抑えるために血液処理装置内の流動条件を最適化するための制御信号の基礎として使用される。一実施形態では、低密度血液成分は緑色光線および赤色光線の両方を用いて照明され、そして透過光線、散乱光線、もしくは両方が各照明色に対応して集光および検出される。各照明色に対応する散乱光線および／または透過光線の強度の比較は、サンプル中の溶血の程度の正確な測定値を提供する。

【0050】

また別の態様では、本発明は、流体の少なくとも2つの光学的に弁別可能な成分を分離することができ、中心回転軸を中心に回転する分離チャンバを有し、遠心分離チャンバ内の前記成分は中心回転軸を中心に回転する分離軸に沿って分離する密度遠心分離を監視および制御する方法であって、(1)光源によって提供された入射光線ビームを用いて密度遠心分離機を照明するステップと、(2)密度遠心分離機上の観察領域から光線を集光して前記光線を二次元検出器へ方向付けるステップと、(3)界面を視認できるように前記観察領域の少なくとも一部分を配置するステップと、および(4)前記観察領域から散乱および／または透過した光線の強度の二次元分布を生成する前記二次元検出器を用いて前記光線を検出するステップと、(5)前記分離軸に沿って前記成分間の少なくとも1つの界面の位置を測定するステップと、を備える方法を提供する。任意で、本発明の方法は抽出ポートを通して分離チャンバから流出する成分の組成を測定するステップをさらに備える。任意で、本発明の方法には、前記光学的に弁別可能な成分の実質的な分離を達成するために前記遠心分離装置の動作条件を調整するステップがさらに含まれる。

【0051】

以下では、下記の詳細な説明、実施例、図面および特許請求の範囲によってさらに詳細に説明する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0052】

図面を参照すると、同様の数字は同様の要素を示しており、2つ以上の図面に記載された同一番号は同一要素を意味している。さらに、以下では、下記の用語の定義が該当する。

用語「光線」および「電磁放射線」は同義語として使用され、粒子状挙動も示す電界波および磁界波を意味する。本発明の方法のために有用な光線には、 γ 線、X線、紫外線、可視光線、赤外線、マイクロ波、電波もしくはこれらのいずれかの組み合わせが含まれる。

【0053】

「被写界深度」は、被写体の平面の正面および背部に伸びる写真および／または画像内の容認可能な鮮明度帯域を意味する。被写界深度は、これの全体では画像の最も鮮明な部

10

20

30

40

50

分より容認不能なほど鮮明度が小さくない写真および／または画像内で再現される距離の範囲として定量的に特性付けることができる。用語「被写界深度」は、当業者によって理解されるこの用語の意味と一致すると理解されることが意図されている。集光要素は、これの被写界深度に関して特性付けることができる。

【0054】

「光学的に弁別可能な」とは2つ以上の照明された物質の光学的特性における相違を意味する。光学的に弁別可能な物質は、相違する吸収係数、吸光係数、散乱断面、蛍光励起波長、燐光励起波長、発光波長もしくはこれらの特性のいずれかの組み合わせを有する可能性がある。大多数の物質の光学的特性は波長に依存するので、物質は選択された波長範囲を有する光線によって照明すると光学的に弁別することができる。本発明において使用

10

【0055】

「分離チャンバから流出する細胞性物質の流量」は、単位時間当たりの、例えば密度遠心分離機、溶離分離チャンバもしくは濾過分離装置などの血液処理装置の抽出ポートの断面積などの規定面積を横断する赤血球、白血球、血小板もしくはこれらの組み合わせなどの細胞の量を意味する。細胞性物質の流量は、(細胞数) cm^{-2} / 秒の単位で表示することができる。

20

【0056】

「光学的な連絡」は、光線が1つの要素から別の要素へ伝播できるように2つ以上の要素の方向付けを意味する。要素は、例えば反射鏡、レンズ、光ファイバーカプラ、導波管またはこれらの組み合わせなどの1つ以上の追加の要素によって光学的に連絡してよい。本発明の一実施形態では、1つ以上の光源および集光要素は、密度遠心分離機などの血液処理装置上の観察領域と光学的に連絡させて配置することができる。この実施形態では、一方または両方の光源からの光線の少なくとも一部分が観察領域へ方向付けられ、集光要素は、観察領域から散乱した、透過した、もしくは両方の光線の少なくとも一部分を集光できるように配置される。

【0057】

「集光要素」は、所望の方法で光線を集光して集光した光線を分配する装置もしくは装置コンポーネントを意味する。本発明において使用できる集光要素は、血液処理装置上の観察領域が照明されると生成する透過光線、散乱光線、もしくは両方の少なくとも一部分を集光することができる。本発明の典型的な集光要素は、二次元検出器上の観察領域の画像を生成する方法で光線を集光することができる。本発明の集光要素には、固定焦点レンズ、球面レンズ、円柱レンズ、非球面レンズ、広角レンズ、ズームレンズ、凹レンズ、凸レンズ、両凹レンズ、両凸レンズ、複数のレンズを備えるレンズシステム、導波管、光ファイバーカプラ、反射鏡、球面ミラー、非球面ミラー、プリズム、アパーチャ、レンズ、またはいずれかの組み合わせもしくはこれらの同等物が含まれるが、それらに限定されない。本発明の集光要素は、例えば二次元検出器などのまた別の光学装置もしくは装置コンポーネント上に集光した光線を方向付けることができる。集光要素には、選択的に調整可能な視野および／または焦点距離を有する少なくとも1つのレンズシステムが含まれる。集光要素は、中心回転軸に対して垂直である検出軸に沿って平行移動させることができる。

30

40

【0058】

「視野」とは、二次元検出器と光学的に連絡している集光要素などの光学的検出システムによって集光および検出される光線の角分布を意味する。本発明の二次元イメージングシステムの視野は、二次元画像において表示される照明された対象または複数の対象の部分である。本発明の光学的検出システムは、固定視野または選択的に調整可能である視野を有してよい。

50

【0059】

「血液処理」とは、組成における変化を明確に理解するための血液サンプルもしくはこれの成分の操作を意味する。血液処理には、血液もしくはこれの成分の成分もしくは副成分への分離、白血球減少、病原体不活化、血液濾過、血液および血液成分の酸素付加、透析、血液の精製もしくは浄化、病原体除去、血液および血液成分の加温、血液成分の洗浄、ならびに赤血球の脱グリセリン処理の方法が含まれる。本発明は、血液サンプルもしくはこれの成分が密度、サイズ、拡散速度、沈降速度、表面化学的特性もしくはこれらの特性の組み合わせに基づいて成分もしくは副成分に分離される、改良された血液処理方法を提供する。

【0060】

「観察領域」は、これの少なくとも一部分が集光要素によって集光されて二次元検出器によって検出される透過光線、散乱光線もしくは両方を生成する対象もしくは複数の対象の照明された部分を意味する。本発明の好ましい実施形態では、観察領域は、血液処理装置、例えば光学セルなどの血液処理装置のコンポーネント、または血液サンプル容器上に配置される。観察領域のサイズおよび位置は、集光要素の視野、血液処理装置からの集光要素の位置、二次元検出器の領域および集光要素と比較した二次元検出器の位置によって決定される。一実施形態では、観察領域のサイズ、形状および位置は血液処理装置および集光要素の視野に対して集光要素の位置を制御することによって選択的に調整可能である。本発明の一実施形態では、光学的に弁別可能な成分間の1つ以上の界面を観察領域内で視認できる。また別の好ましい実施形態では、観察領域では少なくとも1つの分離した成分を視認できる。また別の好ましい実施形態では、観察領域では少なくとも1つの抽出ポートを視認できる。

【0061】

「界面領域」は、2つ以上の光学的に弁別可能な相を視認できる血液分離装置の領域を意味する。例えば、一実施形態では、赤血球含有成分および血漿含有成分間の界面を視認できる界面領域は分離チャンバの領域によって規定される。また別の実施形態では、界面領域は赤血球含有成分と白血球および血小板を含有する成分の混合相間の界面ならびに白血球および血小板を含有する成分の混合相と血漿含有成分との界面を視認できる分離チャンバの領域によって規定される。また別の実施形態では、白血球含有成分と血小板含有成分との界面を視認できる。本発明では、界面領域から散乱および／または透過した光線の強度の二次元分布は、複数の分離軸に沿った1つ以上の界面の位置の測定値を提供する。典型的な実施形態では、界面領域は分離チャンバの光学セルである。

【0062】

「組成監視領域」は、少なくとも1つの分離相によって占められる血液処理装置の一部分を意味する。例えば、組成監視領域は、入射光線ビームによって照明されると光線が分離チャンバ内の1つ以上の個別の相を通して透過される、密度遠心分離機内の分離チャンバの1つの領域によって規定できる。分離された化合物を通しての光線の透過は細胞性および非細胞性物質の同一性および濃度に依存するので、組成監視領域から散乱した、透過した、もしくは両方の光線を監視するステップは、少なくとも1つの成分の同一性、濃度、細胞タイプ、純度またはこれらの組み合わせの測定値を提供する。典型的な実施形態では、組成監視領域は分離チャンバの光学セル内の抽出ポートである。

【0063】

「血液サンプル」および「血液」は、同義語として全血、1つ以上の血液成分、1つ以上の血液製剤、またはこれらの組み合わせを意味するために使用する。本明細書で使用する「血液成分」および「血液製剤」には、血液の細胞性成分、非細胞性成分ならびに血液の細胞性および非細胞性成分の組み合わせが含まれる。典型的な細胞性成分には、赤血球、白血球、および血小板ならびにこれらの物質の組み合わせが含まれるが、それらに限定されない。白血球は、単球、顆粒球、無顆粒球、リンパ球を備える。典型的な非細胞性成分には、血漿、溶解した塩類および無機質類ならびに血漿タンパク質が含まれるが、それらに限定されない。血液成分は、血液副成分にさらに分画化できる。

【0064】

「二次元検出器」は、血液処理システムの一部もしくはコンポーネントの画像に対応する散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布などの散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布を測定できる検出器を意味する。典型的な二次元検出器は、血液処理システムの分離チャンバ上の観察領域の画像を備える散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布を測定する。任意で、二次元検出器は入力信号としてまた別の装置コンポーネントによって受信される1つ以上の出力信号を生成する。本発明の好ましい二次元検出器には、電荷結合素子（CCD）、二次元光ダイオードアレイ、二次元光導電アレイ、二次元焦電アレイ、デジタルカメラ、相補型金属酸化膜半導体（CMOS）検出器、複数の光ダイオードおよび複数の光電子増倍管が含まれるが、それらに限定されない。二次元検出器は、モノクロ画像もしくはカラー画像に対応する散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布を測定することができる。一実施形態では、本発明の二次元検出器は選択された波長範囲に対応する光線を選択的に検出する能力を有する。一実施形態では、本発明の二次元検出器は、赤色光線、緑色光線および青色光線に対応する波長範囲などの複数の選択された波長範囲に対応する散乱光線および／または透過光線の強度の複数の二次元分布を測定する。

10

【0065】

「分離軸」は、相違する密度を有する血液成分がそれに沿って密度遠心分離機内で分離される軸を意味する。分離チャンバは密度遠心分離機内の中心回転軸を中心に回転するにつれて、遠心力は分離軸に沿って方向付けられる。したがって、複数の軸は密度遠心分離機の中心回転軸を中心に回転する。好ましい実施形態では、本発明の光学的監視方法は分離軸に沿って光学的に弁別可能な成分間の1つ以上の界面の位置を測定することができる。

20

【0066】

「流速」は、細胞性物質、非細胞性物質、もしくは両方が規定平面を横断する速度を意味する。流速は、次の単位、 $(X \text{ の数}) \text{ cm}^{-2} / \text{秒}$ （式中、Xは血液の細胞性もしくは非細胞性成分である）によって表すことができる。好ましい実施形態では、本発明の光学的監視方法は、分離チャンバの抽出ポートを通る赤血球、好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球、血小板もしくはこれらの組み合わせを含むがそれらに限定されない細胞性成分の流速を測定することができる。

30

【0067】

「画像」は、観察領域から始まる光線の1つ以上のパターンの視覚的表示を意味する。本発明の画像は、二次元画像または三次元画像であってよい。本発明は、それによって散乱光線および／または透過光線の強度の測定された二次元分布が分離チャンバ上に配置された観察領域などの観察領域および／または密度遠心分離機の光学セルに対応する画像を提供する方法および装置を提供する。一実施形態では、本発明の方法および装置によって生成された画像は、血液サンプルの成分などの、密度遠心分離されている1つ以上の成分から散乱した、透過した、もしくは両方の光線に対応する。あるいは、本発明の方法および装置によって生成された画像は、分離チャンバの光学セルなどの、密度遠心分離機自体の一領域から散乱した、透過した、もしくは両方の光線に対応する。本発明の方法および装置によって測定された散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布ならびに画像は、分離軸に沿って光学的に弁別可能な成分間の界面の位置、選択された成分の組成、分離チャンバ外への細胞性もしくは非細胞性成分の流速および組成、血液サンプルの同一性ならびに血液サンプルを含有しているキットもしくは容器の同一性を決定するために使用できる。

40

【0068】

「分解能」は一般に、観察領域から始まる光線のパターンを備える画像を例示するために光学的測定の能力を意味する。分解能が高いほど画像は鮮明になる。二次元光学的測定の分解能は、一般に以下の方程式、

【0069】

50

【数 1】

$$\text{水平分解能} = \frac{\left(P_h \right)}{L_h}$$

$$\text{垂直分解能} = \frac{\left(P_v \right)}{L_v}$$

(I)

(II)

10

(式中、 P_h および P_v は各々水平軸および垂直軸に沿って伸びるピクセル数であり、そして L_h および L_v は各々水平軸および垂直軸に沿った画像の長さである) によって水平軸および垂直軸上のピクセル数によって表される。本発明の光学的監視システムは、観察領域の高分解能画像を生成することができる。

20

【0070】

「落射照明」とは、対象の照明および散乱光線の発生を意味する。落射照明では、光線はそれによって散乱光線が集光および検出される光学軸とは相違する照明軸に沿って対象に方向付けられる。

【0071】

「平行」とは、2つの表面がすべての地点で相互から等距離であり、同一方向もしくは湾曲を有する幾何学的配置を意味する。実質的に平行とは、絶対平行からの角偏差が10度未満、および一部の用途のために好ましくは0.5度未満である幾何学的配置を意味する。本発明には、実質的に平行な平面に配置された複数の光学的表面を備える血液処理のための光学セルが含まれる。

30

【0072】

以下の説明では、本発明の正確な本質の完全な説明を提供するために、本発明の装置、装置コンポーネントおよび方法についての多数の明確な詳細を記載する。しかし当業者には、本発明がこれらの明確な詳細を知らなくても実施できることは明白であろう。本明細書における「好ましい実施形態」、「より好ましい実施形態」または「典型的な実施形態」との言及は、実施形態の中に、または実施形態と結び付けて記載された特定の機能、構造、または特徴が本発明の少なくとも一実施形態に含まれることを意味している。本明細書における様々な場所での「好ましい実施形態」、「より好ましい実施形態」または「典型的な実施形態」についての言及は、必ずしも同一実施形態を意味していない。

40

【0073】

本発明は、好ましくは密度遠心分離、遠心溶離および／または濾過によって血液処理を監視および制御するための方法、装置および装置コンポーネントを提供する。詳細には、本発明は、血液の個別成分への効果的分離および分離成分のその後の収集を達成するために特に有用である、観察領域に対応する画像を備える散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布を測定できる多機能光学的監視システムを提供する。

【0074】

図1は、分離チャンバ上の観察領域から始まる光線パターンに対応する散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布を測定できる本発明の光学的監視システムの典型的

50

な実施形態を略図で示している。図示した監視システム100は、光源110、集光要素120、および二次元検出器130を備える。光源110は、中心回転軸160を中心に回転する分離チャンバ150を備える密度遠心分離機140と光学的に連絡している。中心回転軸160を中心とする回転は、中心回転軸160に直交させて方向付けた複数の回転分離軸に沿って分離チャンバ内の血液サンプルの個別血液成分への分離を生じさせる。好ましい実施形態では、分離チャンバ150は、同様に中心回転軸160を中心に回転することができる円形充填材（図1には示していない）内に保持される。本発明の一実施形態では、充填材はこれの中に分離チャンバが配置かつ固定される内部円形溝を有するディスクを備える。密度遠心分離機の動作中、充填材は、充填材および分離チャンバの両方が中心回転軸160を中心に回転するように、回転手段へ操作可能に接続されている。図1に示した略図では、血液サンプルは赤血球成分170に対応する高密度外相、白血球および血小板含有成分（例、軟膜）に対応する中間密度相180および多血小板血漿成分に対応する低密度内相190に分離される。

10

【0075】

光源110は、好ましくは分離されている血液サンプルから散乱光線および／または透過光線が発生させる方法で、分離チャンバ150上の観察領域220を照明する入射光線ビーム200を提供する。一実施形態では、光源110は、入射光線ビームが発生することができ、これの一部分が分離チャンバ150内で分離されている少なくとも1つの血液成分を通して透過される。観察領域220から散乱および／または透過した光線210の少なくとも一部分は、集光要素120によって集光される。集光要素120は、集光された光線210の少なくとも一部分を二次元検出器130上へ方向付けることができる。二次元検出器130は、観察領域から散乱および／または透過した光線210のパターンを検出し、それによって散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布を測定する。典型的な実施形態では、散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布は、観察領域220から始まる光線パターンに対応する画像を備える。一実施形態では、本発明の画像は、分離軸に沿って分離された血液成分の輝度の測定値を提供するモノクロ画像である。あるいは、本発明の画像は、分離軸に沿って分離された血液成分の色の測定値を提供するカラー画像である。

20

【0076】

観察領域220は、密度遠心分離機140の一部分、好ましくは分離チャンバ150の上に配置される。図1に例示した典型的な実施形態では、分離された血液成分および光学的に弁別可能な血液成分間の界面は観察領域220において視認できる。一実施形態では、観察領域は処理されている血液サンプルを通して入射光線ビームを透過させるためのウィンドウを有する分離チャンバの光学セル上に配置される。また別の好ましい実施形態では、観察領域220において1つ以上の抽出ポート（図1には示していない）を視認できる。また別の実施形態では、観察領域220は、血液サンプルの漏出および／または分離チャンバもしくは充填材の不適切なアライメントを視認できるように分離チャンバ150の上部に配置される。あるいはまた別の実施形態では、観察領域220は、分離された血液成分の組成を直接的に監視できるように、分離チャンバの一部分の上に配置される。例えば、本発明の監視システムは、時間に応じて、収集された細胞性成分のタイプを特性付け、そして分離チャンバから抽出した細胞の量を計数する方法を提供する。あるいは、監視システムは、血漿タンパク質などの非細胞性血液成分の濃度が直接的に測定されるように配列される。一実施形態では、観察領域220は、複数の測定値が測定された各散乱および／または透過した光線強度の二次元分布から入手されるように配列される。

30

40

【0077】

任意で、観察領域220は、分離チャンバの集光要素および二次元検出器と同側に配置された落射照明光源230によって照明することもできる。落射照明光源230は、それが血液サンプルおよび／または遠心分離機によって散乱した入射光線ビーム240を発生させるように配置される。落射照明光源230からの光線の一部分は分離チャンバによって散乱させられ、集光要素120によって集光されて二次元検出器130によって検出さ

50

れ、それによって散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布が測定される。

【0078】

一実施形態では、二次元検出器130は、測定された散乱光線および／または透過光線の強度の二次元分布および／または画像に対応する出力信号を生成することもできる。図1に例示した典型的な実施形態では、二次元検出器130は出力信号を受信できる遠心分離装置コントローラ225へ操作可能に接続されている。一実施形態では、遠心分離装置コントローラ225は測定した強度分布を表示し、測定した強度分布を記憶し、測定した強度分布をリアルタイムで処理し、監視システムおよび遠心分離機の様々な光学および機械的コンポーネントまたはこれらの組み合わせへ制御信号を送信する。好ましい実施形態では、遠心分離装置コントローラ225は遠心分離機140へ操作可能に接続されており、分離チャンバ外への細胞性および非細胞性成分の流量、分離軸に沿った1つ以上の界面の位置、中心回転軸160を中心とする分離チャンバの回転速度、血液サンプルへの抗凝固剤もしくは他の血液処理剤の注入、またはこれらの組み合わせなどの密度遠心分離機

10

【0079】

図1に示したように、遠心分離装置コントローラ225は、光源110および／または落射照明光源230に操作可能に接続することもできる。この実施形態では、遠心分離装置コントローラ225および／または二次元検出器130は照明条件を制御するために出力信号を生成することができる。例えば、二次元検出器からの出力信号は、照明パルスのタイミング、照明強度、照明波長の分布および／または光源110および／または落射照明光源230の位置を制御するために使用することができる。同様に図1に例示した実施形態に示したように、遠心分離装置コントローラおよび二次元検出器は二方向連絡している。この実施形態では、遠心分離装置コントローラは検出器露光時間、検出器利得を選択的に調整し、そしてモノクロイメージングとカラーイメージングとを切り替えるために二次元検出器130へ制御信号を送信する。

20

【0080】

図2は、本発明の集光要素120および二次元検出器130の側面図の略図を示している。二次元検出器は、光学軸313に沿って配置されているデジタルカメラ300、アパーチャ310、および近接焦点レンズシステム312を備える。観察領域から始まる光線、例えば光学イメージング軸313に実質的に平行に伝播する光線は、近接焦点レンズシステム312によって集光され、デジタルカメラ300上に方向付けられる。図2に示した典型的な実施形態では、近接焦点レンズシステム312は、ズームレンズ要素315、近接焦点レンズ要素320、および焦点レンズ要素325を備える。近接焦点レンズシステム312の使用は、広範囲の視野が提供されるために有益である。任意で、集光要素120および二次元検出器130は1つ以上のスペーサ330をさらに備える。

30

【0081】

この実施形態でのアパーチャ310の使用は、分離チャンバが回転するにつれて透過光線もしくは散乱光線へのカメラの露光が選択的にオン・オフしてゲートされることを許容するために有益である。さらに、アパーチャの使用は、検出器の露光時間を制御するために有用であるために有益である。本発明ではアパーチャのサイズを変化させることができる。分離チャンバは既知の回転速度で回転するので、アパーチャのタイミングの正しい選択は、分離チャンバ上の観察領域の位置を高度の精度、好ましくは0.1mm未満以上で選択的に調整することを許容する。アパーチャの使用は、観察領域の高品質画像を備える透過光線および／または散乱光線の強度の二次元分布を測定するために必要とされる検出器露光時間についての正確な制御を提供するためにさらに有益である。

40

【0082】

再び図1に例示した実施形態を参照すると、集光要素120、二次元検出器130、もしくは両方は、それらが移動可能である、例えば遠心分離装置の中心回転軸に直交させて方向付けられている第1検出軸250に沿って移動可能であるように配列できる。検出軸250に沿った方向への集光要素120の移動は、密度遠心分離機上の観察領域220の

50

位置を調整する。また別の実施形態では、集光要素 120 はさらにまた第 1 検出軸 250 に対して直交する第 2 検出軸（図示していない）に沿った方向に移動することもできる。本発明は、光源 110、落射照明光源 230、もしくは両方が照明およびその後の選択的に調整可能な観察領域から透過および／または散乱した光線の検出を最適化する方法で移動することもできる実施形態をさらに含んでいる。

【0083】

図 3（一定縮尺では図示していない）は、検出軸 250 に沿って平行移動できる集光要素 120 および二次元検出器 130 を有する典型的な実施形態の切取図を示している。図 3 に例示した実施形態では、二次元検出器 130 および集光要素 120 は電動式フライングクレーン組立体 400 によって支持される。監視システム 395 は密度遠心分離機へ取り付けるためのスライドラール 405 を有しており、密度遠心分離機から観察システムのコンポーネントを分離する透光性ガラス底板 407 を装備している。光学的ガラス底板 407 は、観察領域から始まる光線に対して実質的に透明であり、塵埃、挫滅片および漏出した血液成分から集光要素 120 および二次元検出器 130 を保護する。任意で、二次元検出器 130 および集光要素 120 のミスアライメントを引き起こすことがある遠心分離機の回転から始まる振動を減衰させるために、取り付けカラー 397 を用意することができる。

【0084】

電動式フライングクレーン組立体 400 の組み込みは、検出軸 250 に沿った二次元検出器 130 および集光要素 120 の平行移動を許容する。図 3 に示したように、クレーン組立体 400 は、仕切壁 420 の上部に取り付けられているホイールガイド支持レール 410 上を移動する。仕切壁 420 はクレーン組立体 400 のためのサポートを提供し、さらにバックグラウンド光線の望ましくない検出を最小限に抑えるために機能する。クレーン組立体 400 は、選択的に調整可能なステッピングモータ 430 および高分解能位置増分、例えば約 10 μm 以下の増分を提供できるデジタル式回転エンコーダ 435 によって駆動させられる。

【0085】

監視システムには、密度遠心分離機を照明するための照明光源 110 もまた装備されている。図 3 に示した実施形態では、光源 110 はフライングクレーン組立体 400 によって支持されている。入射光線ビームは光源 110 によって発生させられ、ガラス底板 407 を通して密度遠心分離機に向かって方向付けられる。あるいは、光源 110 は密度遠心分離機の下から照明を提供するために 1 つ以上の反射鏡（図示していない）をさらに含んでいる。入射光線ビームは密度遠心分離機によって透過および／または散乱させられ、光学イメージング軸 313 に対して実質的に平行に平行移動する光線の一部は集光要素 120 によって集光されて検出される。好ましい実施形態では、光源 110 は複数の発光ダイオード源を備える。

【0086】

図 4 は、集光要素 120 および二次元検出器 130 の移動を提供するまた別の取り付け構成を例示している。図 4 に例示したように、集光要素 120 および二次元検出器 130 は、操作可能にアクチュエータ 610 へ接続されるアーム 600 上に取り付けられている。アーム 600 は、アクチュエータ 610 が作動すると弧状経路 620 に沿って回転することができる。図 4 に示したように、弧状経路 620 に沿った移動は集光要素 120 および二次元検出器 130 を分離チャンバ 150 のある範囲の領域を越えて平行移動させる。任意で、集光要素 120 および二次元検出器 130 は、分離チャンバを適所に保持する充填材（図示していない）へ操作可能に接続された低摩擦支持表面によって支持することができる。充填材もしくはバケットもしくは容器上への取り付けは、バッグもしくは他の容器内でのバッチ処理または分離のために特に有益である。集光要素 120 および二次元検出器 130 は、遠心分離機のカバー上に取り付けることもできる。図 4 に示した取り付け構成の長所は、それが集光要素および検出器の平行移動を提供する他の取り付けシステムよりも平行移動したときに導入される振動および空間的歪みに対して感受性が低いことで

ある。

【0087】

図5は、密度遠心分離機700の中心回転軸に対して垂直に方向付けた検出軸313に沿って平行移動できる集光要素および二次元検出器を有する本発明の光学的監視システムによって提供される複数の観察領域を示している。図5に示した四角形は、検出軸313に沿った集光要素および二次元検出器の様々な位置に対応する本発明によって提供される様々な視野を表している。同一面積を有するが中心点が相違する四角形は、検出軸に沿った集光要素および検出器の様々な位置に対応する。面積は相違するが同一中心点を有する四角形は、検出軸に沿った集光要素および検出器の様々な視野に対応する。一部の用途には、観察領域のより高分解能画像を提供するためにより小さな視野が好ましい。あるいは、一部の用途には、提供される観察領域がより拡大されるためにより大きな視野が好ましい。斜線領域704は、分離チャンバが中心回転軸を中心に回転すると照明タイミングおよび検出器露光時間を選択的に調整することによって光学的に特性付けることのできる密度遠心分離機700の追加の領域を表している。

10

【0088】

四角形705、706および707は、集光要素および二次元検出器が密度遠心分離機700の中心710の遠位に位置している第1検出構成のために達成できる相違する視野を表している。視野705は密度遠心分離機700の小さな領域を捕捉する画像を提供するが、視野705はより幅広い視野706および707より高分解能を有する画像を提供する。四角形710、711および712は、集光要素および二次元検出器が密度遠心分離機700の中心710の近位に位置している第2検出構成に対応する視野である。四角形715、716および717は、集光要素および二次元検出器が検出軸313に沿って配置され、密度遠心分離機700の中心710から中間距離に位置している第3検出構成に対応する視野である。

20

【0089】

適切な検出器の光線露光タイミング、視野の位置および視野の面積の選択は、血液処理装置上の観察領域の位置全体に及ぶ選択的制御を提供する。検出器露光タイミングとの言及は、検出器が透過光線および／または散乱光線へ露光されている時間を意味する。検出器露光タイミングは、透過光線および／または散乱光線の強度の二次元分布が測定される時点での回転式分離チャンバの角方向を決定する。一実施形態では、検出器の露光タイミングはアパーチャの開口および閉鎖をトリガするステップ、パルス式照明をトリガするステップ、および／またはデジタルカメラ自体における検出器ゲート設定によって制御される。図5に示したように、二次元検出器の使用は密度遠心分離機の大きな領域を監視できる監視システムを提供する。

30

【0090】

本発明の光源は、密度遠心分離機上の観察領域を照明するために1本以上の入射光線ビームを発生させることのできる装置を備える。本発明の典型的な光源は、密度遠心分離機の1つの側面もしくは複数の側面を照明するために配置された単一ランプもしくは複数のランプを備える。本発明において使用できる光源には、発光ダイオードおよび発光ダイオード光源のアレイ、キセノンフラッシュランプ、白熱電球、パルスレーザー、連続発振レーザーおよび蛍光灯が含まれるがそれらに限定されない。発光ダイオード光源の使用は、一部の用途には精密な時限式照明パルスを発生させることができるために好ましい。キセノンフラッシュランプの使用は、一部の用途には極めて高い光線強度を提供するために好ましい。好ましい光源は、実質的に均質な強度を有する入射光線ビームを発生させる。一実施形態では、本発明の光源は選択された波長範囲および選択された強度を有する入射光線ビームを発生させる。一実施形態では、本発明の光源は血液処理装置上の照明領域を制御できる光ファイバー光導体もしくは光導波管をさらに備える。

40

【0091】

好ましい実施形態では、本発明の光学的監視システムは、各々が相違する波長範囲を有する入射光線ビームを発生させることのできる複数の光源を備える。例えば一実施形態で

50

は、本発明の光学的監視システムは次のいずれかの組み合わせを備える。白色光源、赤色光源、緑色光源および青色光源。相違する波長範囲を有する光源の組み合わせの使用は、血液の細胞性および非細胞性成分の吸光定数および散乱係数が波長に伴って変動するために、分離された血液分画を識別かつ特性付けるために有益である。例えば、赤血球含有成分は、約500nmから約600nmの範囲にわたる選択された波長を有する光線を用いた照明によって多血小板血漿含有成分から容易に識別されるが、それは赤血球成分がこの波長範囲にわたって多血小板血漿含有成分より有意に強度に吸光するためである。さらに、照明のための複数の着色光源の使用は、抽出された血液成分中の白血球のタイプを特性付ける手段を提供する。相違する白血球タイプは様々な波長で相違する吸収および散乱断面積を有するので、白血球含有血液成分から透過および／または散乱した光線を観察するステップは血液成分中の相違する白血球タイプを識別して各細胞タイプの富裕度を定量する手段を提供する。

10

【0092】

本発明の光源は、連続入射光線ビームまたはパルス入射光線ビームを提供する。パルス光源は、センサ、スイッチもしくは知られている他の協働するタイプを用いて実質的に固定された位置を有する観察領域に対応する透過光線および／または散乱光線の強度の二次元分布を提供するために分離チャンバの回転と同期する方法でスイッチをオン・オフすることができる。あるいは、本発明のパルス光源は、各完全回転のために相違する観察領域に対応する透過光線および／または散乱光線の強度の二次元分布を提供して分離チャンバの回転と非同期する方法でスイッチをオン・オフできるように構成できる。このまた別の実施形態は、観察領域の位置を選択的に調整し、さらにそれによって分離チャンバの相違する領域を調査する方法を提供する。一実施形態では、照明パルスのトリガは遠心分離機の回転速度に基づいている、または当技術分野においてよく知られている光学もしくは電気的方法によって検出されるような分離チャンバの角位置に基づいてよい。好ましい実施形態では、トリガリングは遠心分離装置コントローラおよび／または二次元検出器によって発生させられるトリガパルスによって提供される。

20

【0093】

本発明の照明システムには、血液処理装置もしくはこれのコンポーネント上の選択された照明領域を提供できる1つ以上のアパーチャプレートがさらに含まれる。好ましい実施形態では、アパーチャプレートは光源と分離されている血液サンプルとの間に配置されている。この実施形態では、アパーチャプレートは、光線への露光が望ましくない散乱光線を引き起こす分離チャンバの領域を遮蔽する。一部の例では、二次元検出器によって検出される望ましくない散乱光線の減少は雑音を減少させるので、このため信号雑音比および画像品質を向上させる。アパーチャプレートは、典型的には回転中に適所に分離チャンバを保持する充填材に一体化される。この実施形態では、アパーチャプレートは分離チャンバと一緒に回転する。本発明の照明システムには、例えば強度、出力、波長範囲および偏光状態などの選択された光学特性を有する照明光線ビームを提供するために光学的フィルタおよび偏光器もまた組み込むことができる。本発明の照明システムには、当技術分野においてよく知られているような空間的に均質な照明光線ビームを提供するためにディフューザもまた組み込むことができる。

30

40

【0094】

本発明の集光要素には、観察領域から透過および／または散乱した光線の強度の二次元分布を発生させる方法で光線を集光および透過させることのできるいずれかの装置が含まれる。好ましい集光要素は、観察領域の画像を備える透過光線および／または散乱光線の強度の二次元分布を発生させる方法で光線を集光および透過させる。一実施形態では、集光要素には、少なくとも1つの固定焦点レンズシステムが含まれる。あるいは、集光要素には選択的に調整可能な焦点長を提供し、それによって選択的に調整可能な視野を提供する少なくとも1つの可変焦点長レンズシステムが含まれる。調整可能な焦点長を提供するレンズシステムを用いた集光は、観察領域のサイズおよび形状を選択的に調整できる観察システムを提供する。典型的な実施形態では、本発明の集光要素は約1cm²から約10

50

cm^2 の範囲にわたって選択可能な視野を提供できる。視野を調整する能力は、生成された画像の分解能を所定の用途もしくは測定に対して変更かつ最適化できる光学的監視システムを提供する。

【0095】

本発明の二次元検出器は、二次元領域もしくは三次元領域から始まる光線の1つ以上のパターンを検出できるいずれかの装置もしくは装置コンポーネントを備える。最も基本的なレベルでは、本発明の二次元検出器は二次元領域に渡って分布した複数の個別光線検出器を備える。好ましい実施形態では、本発明の二次元検出器は高品質画像を備える透過光線および／または散乱光線の強度の二次元分布を測定することができる。本発明における高品質画像との言及は、例えば一部の用途には10を超える、およびより好ましくは一部の用途には100を超える高い信号雑音比を示す、良好な再現性で、好ましくは一部の用途には1mmにつき20ピクセル超およびより好ましくは一部の用途には1mmにつき50ピクセル超の観察領域の高分解能画像を発生させる能力を意味する。一実施形態では、本発明の画像品質は照明強度、検出器露光時間、検出器利得および光源の位置、集光要素ならびに検出器の選択的調整によって最適化される。

10

【0096】

一実施形態では、本発明の二次元検出器は密度遠心分離機、または他の血液処理装置もしくは装置コンポーネント上の観察領域の輝度に対応するモノクロ画像を発生させることができる。典型的な実施形態では、二次元検出器は照明のために使用された全波長範囲にわたり光線を検出することができる。あるいは、本発明の検出器は選択した波長分布の光線を透過させることのできる、そして他の波長を有する光線の透過を防止できる1つ以上の光学フィルタをさらに備える。光学的フィルタリングの使用は、望ましくないバックグラウンド散乱光線的作用を減少させ、そして分離された血液成分を弁別および／または特性付けるために有益である。本発明は、イメージングが感光性フィルムを用いて提供される方法を含んでいる。

20

【0097】

一実施形態では、本発明の二次元検出器は密度遠心分離機、または他の血液処理装置上の観察領域に対応するカラー画像を発生することができる。例えば、カラーイメージングは、ヘモグロビンが500nmから600nmの波長範囲にわたって強力かつ特徴的な吸収を有するために、血液処理中の溶血度を特性付けるために有用である。さらに、カラーイメージングは分離および／または抽出された血液成分中の赤血球もしくは白血球の濃度を決定する際に有用である。一実施形態では、本発明の二次元検出器は、好ましくは一部の用途にはフレームベースでカラーイメージングとモノクロイメージングとを切り替えることができる。

30

【0098】

本発明の典型的な遠心分離チャンバは、連続流動チャンバまたは一定用量の静的ディスポーザブルチャンバである。典型的な流動分離チャンバは透過光線のための1つ以上の光学表面を備える光学セルを有しており、選択した血液成分を抽出するための1つ以上の抽出ポートを有することができる。最適には、本発明の抽出ポートは集光要素の焦平面の近く、または焦平面内に存在する。焦平面内への抽出ポートの配置は、分離チャンバ外への細胞性および非細胞性物質の流速の測定を改善するために好ましい。本発明の分離チャンバは、隣接成分から発生する不純物を減少させて分離された血液成分の選択的抽出を促進するために抽出ポートの近位に配置された1つ以上のダムを含むことができる。密度遠心分離による血液処理におけるダムの使用は当技術分野においてよく知られており、米国特許第6,053,856号、第6,334,842号および第6,514,189号に記載されている。

40

【0099】

本発明の分離チャンバは、分離軸に沿った界面の絶対位置を定量するための1つ以上の校正マーカーをさらに含むことができる。校正マーカーは、好ましくは集光要素の焦平面内に位置しており、二次元検出器上へイメージングしたときに容易に認識および特性付け

50

できるいずれかの対象または表面であってよい。校正マーカの使用は、回転誘導性振動および機器ジッタによって引き起こされる光学的アライメントにおける変化を補正することができる。本発明の校正マーカは、コンピュータアルゴリズムが観察領域の生成された画像もしくは要素に対応する観察領域の正確な場所および物理的寸法を決定することを可能にすることによって画像処理を促進する。例えば、校正マーカは観察領域内の分離された血液成分間の界面の絶対位置を示す。校正マーカは、高品質画像が入手されることを保証するために集光要素の正確な集束を確立および維持する手段をさらに提供する。さらに、校正マーカは、二次元画像内のピクセルの絶対輝度または色を校正する手段をさらに提供する。典型的な実施形態では、校正マーカは分離チャンバのエッジまたは分離チャンバを適所に固定する充填材装置コンポーネントのエッジである。あるいは、校正マーカは知られている太さ、輝度および／または色を有する一連のバーである。

10

【0100】

本発明において使用できる分離チャンバは、遠心分離されているサンプルの効率的照明を可能にするために十分に透明な物質から製造することができる。一部の用途に有用な分離チャンバは、透過光線のための1つ以上の光学表面を有する光学セルを備える。好ましい実施形態では、分離チャンバはポリ塩化ビニルなどのポリマー物質から製造される。好ましい分離チャンバは、大きな空間的均質性を備える照明光線ビームを透過させることのできるウィンドウなどの高度に研磨された光学表面を有する。分離チャンバは、柔軟性容器または環状ディスポーザブル分離容器であってもよい。

【0101】

20

本発明のまた別の実施形態では、光学的監視システムには複数の集光要素および二次元検出器が含まれる。例えば、典型的な実施形態では、相違する観察領域を監視するために複数の対の集光要素および検出器が配置される。あるいは、同一観察領域から始まる相違する波長範囲を有する光線を検出するために複数の対の集光要素および検出器を構成することができる。

【0102】

一実施形態では、本発明の遠心分離装置コントローラは二次元検出器からの出力信号を受信でき、そして密度遠心分離機の分離条件に影響を及ぼすことのできるコンピュータもしくはプロセッサなどの装置もしくは装置コンポーネントを備える。好ましい実施形態では、遠心分離装置コントローラは、分離軸に沿った1つ以上の界面の位置を選択的に調整できる。一実施形態では、例えば、本発明の遠心分離装置コントローラは、分離チャンバ外への1つ以上の選択した血液成分の流量を変化させることによって界面の位置を調整する。これは、チュービングを通しての移動を実現するために蠕動ポンプなどのポンプを使用して達成できる。分離チャンバから外へ物質を推進できる入口ポンプを用意できる。また別の実施形態では、遠心分離装置コントローラは分離チャンバ外への血液成分の漏出、分離チャンバのミスアライメント、抽出ポート内のクロット（凝血塊）または類似の状態を示す画像を備える光線強度の二次元分布を受信すると遠心分離機を停止させることができる。また別の実施形態では、遠心分離装置コントローラは処理されている血液サンプルへの抗凝固剤などの血液用薬剤の注入を調節することができる。あるいは、遠心分離装置コントローラは抽出ポート内でクロットを吹き飛ばせる方法で分離チャンバ外への物質のポンピング速度を制御するための手段を備える。例えば、血漿抽出ポート内での血小板クロットを示す画像を備える光線強度の二次元分布に対応する出力信号を受信すると、本発明の遠心分離装置コントローラは血漿ポンプのポンピング速度を減少させ、次に抽出ポートからクロットを外へ押出すために血漿ポンプのポンピング速度を急速に加速することにより赤血球レベルを低下させることによって自動的にクロットを除去することができる。あるいは、遠心分離装置コントローラは遠心分離機の回転速度を選択的に調整することができる。

30

40

【0103】

本発明の光学的監視システムは、米国特許第5,653,887号に記載されたシステムなどの血液処理システムに一体化することができる。一実施形態では、監視システムは

50

、システムコントローラに血液処理または治療手技に関連する情報をリアルタイムで提供するように機能する。本発明の監視システムは、最高品質の光学画像に対応する光線強度の二次元分布を達成するために必要な照明および検出条件を調整することができる。一実施形態では、監視システムは、装置コントローラと二方向連絡しており、選択された血液処理方法または治療を受けている患者を規定する入力データを受信できる。そのようなデータには、分離および抽出される血液成分の純度、収集される血液成分の同一性、患者に戻される血液成分の同一性、収集される特定血液成分の量またはこれらの組み合わせを含むことができる。入口流体組成データは、所望の収集もしくは処理についての予想収率および予想時間などの他の所望の情報を計算するためにも使用できる。

【0104】

本発明は、特に密度遠心分離により血液を処理するために有用である血液処理装置のための光学的監視および制御システムを提供する。当業者であれば認識できるように、すべての装置、装置要素および装置同等物は本発明の範囲内に含まれる。本発明は、従来型の一次元光学的監視方法に比較して向上した感受性を備える回転式分離チャンバ内の界面の位置を監視および制御するための典型的な方法、装置および装置コンポーネントを提供する。さらに、本発明は密度遠心分離機の様々な動作条件を監視および制御することのできる多機能光学的監視および制御システムを提供する。本発明の光学的監視および制御システムのこれらや他の変形は、本発明の精神および範囲内に含まれる。したがって、本明細書に記載した詳細な説明、実施形態、図面および実施例は単に例示することを企図しており、決して本発明の範囲に関する制限を表していないと理解されなければならない。

【0105】

本出願において言及したすべての参考文献は、これにより本出願における開示と一致する程度までこれらの全体を参照して組み込まれる。当業者には、本明細書に詳細に記載した以外の方法、装置、装置要素、物質、手順および技術が、無用な実験に頼らずに本明細書に広範に開示したように本発明の実践に適用できることは明白であろう。本明細書に詳細に記載した方法、装置、装置要素、物質、手順および技術のあらゆる種類の知られている機能的同等物は、本発明によって包含されることが企図されている。

【0106】

(実施例1：密度遠心分離されている光学的に弁別可能な血液成分間の界面の位置を監視する)

本発明の方法および装置が光学的に弁別可能な血液成分間の界面の位置を監視および制御する能力を実験的な研究によって検証した。詳細には、本発明の目的は、密度遠心分離血液処理装置の分離チャンバの分離軸に沿って1つ以上の界面の位置を正確に測定できる光学的監視および制御システムを提供することである。さらに、本発明の目的は、血液成分の最適な分離および抽出を達成するために分離チャンバの分離軸に沿って1つ以上の界面の位置を選択的に調整できる光学的監視および制御システムを提供することである。

【0107】

上記の目的を達成するために、密度遠心分離されているヒト血液を含有する光学セルの画像を供える透過光線および／または散乱光線の強度の二次元分布を様々な抽出流動条件について測定した。評価した光学的監視および制御システムは、図1および2に例示したように配列された光源、近接焦点レンズシステム、およびデジタルカメラを備えている。分離チャンバの窓付き光学セルを通して方向付けられる白色光線を備える入射光線ビームを提供する光源は、キセノンランプと発光ダイオードとの組み合わせである。この構成は、窓付き光学セルの上方および下方両方の照明を提供した。デジタルカメラは、DVT社によって製造された業界標準の1/3インチDVTカメラである。デジタルカメラおよびレンズセットは、光学セルが観察領域内に回転させられるにつれて光学的に弁別可能な血液成分間の界面を視認できるように分離チャンバの上方に配置されている。分離チャンバの1回おきの回転毎に二次元カラー画像を備える透過および散乱光線の二次元分布が取得された。使用した照明および検出器の構成は、およそ32mmの水平視野、およそ24mmの垂直視野、およそ19.4ピクセル/mm⁻¹の水平分解能およびおよそ19.4ピ

クセル／ mm^{-1} の垂直分解能を提供した。当業者には明白であるように、上記に記載した典型的な光学的成分および形状は、しかし観察領域に対応する光線のパターンを発生させる、収集するおよび検出する1つの手段に過ぎず、機能的に同等のレンズおよび検出器の配列は本発明の範囲内に含まれることが企図されている。

【0108】

遠心分離機は、複数の透過性抽出ポートを有する光学セルを備える単段型分離チャンバを装備している。分離チャンバは分離チャンバ上の相違する位置で抽出ポートを備える二段型であってもよいと理解されたい。さらに分離チャンバはチュービングによって接続された複数のチャンバから形成することもできよう。当業者には明白であるように、他の知られている遠心分離装置も使用できよう。分離チャンバには、分離軸に沿った絶対界面位置を定量するための、そして分離された血液成分に対応する透過光線の強度を定量するための校正マーカーも装備されている。分離チャンバは、密度遠心分離機の中心軸を中心に回転する円形充填材によって適所に保持される。充填材にもまた校正マーカーが用意される。光学セルには、分離チャンバ内の分離軸に沿って選択された距離で終了する3つの抽出ポートが装備される。3つの抽出ポートは、血漿成分、軟膜層および赤血球成分に対応する。血漿成分および軟膜層に各々対応する第1および第2抽出ポートは、操作可能に、約 $0.1 \text{ cm}^3/\text{m}^{-1}$ から約 $250 \text{ cm}^3/\text{m}^{-1}$ の範囲にわたり選択された分離チャンバ外への抽出流量を確立できる蠕動ポンプへ接続されている。密度遠心分離機に接続された蠕動ポンプは、デジタルカメラと二方向連絡しているコンピュータによって制御される。赤血球は、遠心力および入口ポンプによって確立された流動によって抽出ポートから流出する。

【0109】

図6は、図6Aおよび6Bに例示した拡大領域1101を示している分離チャンバの光学セル1100の平面図である。図6Aは、本発明の方法によって生成された、これの中に血液成分に分離されたヒト血液サンプルを有する拡大領域1101の画像の略図を示している。分離チャンバへの血液サンプルの入口流量は $75 \text{ mL}/\text{分}$ であり、分離チャンバ外への赤血球成分および血漿成分の流量は各々 $53 \text{ cm}^3/\text{分}$ および $20 \text{ cm}^3/\text{分}$ であった。図6Aの画像は、界面監視領域725、校正領域726および開口部を有する抽出ポート727を含んでいる。界面監視領域725において視認できるのは、赤血球含有成分730、血漿成分732ならびに白血球および血小板の両方を有する混合相軟膜層734である。赤血球含有成分730と軟膜層734との間の第1安定性界面736および軟膜層734と低密度血漿成分732との間の第2安定性界面738は、どちらも界面監視領域725内で視認できる。校正領域726において視認できるのは光学セルのエッジ740を備える第1校正マーカーおよび太さが 1 mm の一連のバーを備えて既知の吸収および散乱特性を有する第2校正マーカー742である。第1および第2校正マーカーは、集光要素の集束を最適化するため、界面監視領域725の部分の位置および物理的寸法を示すため、そして、赤血球含有成分、軟膜層および血漿成分間の界面の位置を測定するための基準を提供する。

【0110】

図6Aの画像の分析は、リアルタイムで実施され、第1および第2界面の位置の測定値を提供した。各血液成分に対応する透過光線の平均強度もまた決定され、透過した赤色光線、緑色光線および青色光線の強度に関して分析された。赤血球含有成分730と中間軟膜層734と間の第1安定性界面736の位置は、第1校正マーカー740に比較して、 $9.8 \pm 0.1 \text{ mm}$ であると決定された。軟膜層734と低密度血漿成分732との間の第2安定性界面738の位置は、第1校正マーカー740に比較して $7.7 \pm 0.1 \text{ mm}$ であると決定された。各血液成分に対応する透過光線の平均強度は透過光線の赤色光、緑色光および青色光成分について0から100相対強度スケールを用いて決定したが、このとき0は検出光なしを示し、100の数値は検出器を飽和させる透過光線の強度に対応する。赤血球含有成分730の透過光線の平均強度レベルは、赤色光、緑色光および青色光成分について各々9、7および8であると決定された。軟膜層734の透過光線の平均強

度レベルは、赤色光、緑色光および青色光成分について各々26、23および19であった。血漿成分732の透過光線の平均強度レベルは、赤色光、緑色光および青色光成分について各々63、48および27であった。

【0111】

図6Bは、分離チャンバ外への血漿成分の流量を22mL/分に等しくなるように増加させ、そして赤血球含有成分の流量を51mL/分に等しくなるように減少させた場合の分離チャンバの画像の略図を示している。血液サンプルの分離チャンバへの入口流量は、75mL/分で一定に保持された。図6Bの画像の分析はリアルタイムで実施され、第1および第2界面の位置の測定値ならびに修正流動条件についての透過した赤色光線、緑色光線および青色光線の平均強度も提供した。赤血球含有成分730と中間軟膜層734との間の第1安定性界面736の位置は、第1校正マーカ740に比較して9.2±0.1mmであると決定された。中間軟膜層734と低密度血漿成分732との間の第2安定性界面738の位置は、第1校正マーカ740に比較して7.4±0.1mmであると決定された。赤血球含有成分730の透過光線の平均強度レベルは、赤色光線、緑色光線および青色光線成分について各々11、8および6であると決定された。軟膜層734の透過光線の平均強度レベルは、赤色光線、緑色光線および青色光線成分について各々24、20および17であった。血漿成分732の透過光線の平均強度レベルは、赤色光線、緑色光線および青色光線成分について各々63、46および27であった。

10

【0112】

図6Aおよび6Bは、本発明が分離された血液成分間の界面の位置をリアルタイムで監視できることを示している。さらに、図6Aおよび6Bの比較は、分離チャンバ外への1つ以上の選択した血液成分の流量の調整が分離軸に沿って分離された血液成分間の界面の位置における変化を生じさせることを証明している。詳細には、分離チャンバ外への血漿成分の流量を増加させるステップおよび分離チャンバ外への赤血球含有成分の流量を減少させるステップは、第1校正マーカに向かう赤血球含有成分と軟膜層との間の第1界面の位置の変位を生じさせた。

20

【0113】

図6Aおよび6Bの画像は、光学的監視および制御システムが分離された血液成分間の複数の界面の位置を解像する能力を証明している。さらに、図6Aおよび6Bに示した画像は、さらに光学的監視および制御システムが分離された血液成分間の界面の位置にわたる制御を提供する方法で抽出された血液成分の流量を調整する能力も例示している。本発明の監視および制御システムが分離された血液成分間の界面の位置を選択的に調整する能力は、所望の組成および純度を有する抽出成分を提供するために界面の位置を最適化することを可能にする。詳細には、本発明は、単一血液成分だけが選択した抽出ポートの末端に隣接するように光学的に弁別可能な血液成分間の界面の位置を制御する手段を提供する。

30

【0114】

(実施例2：密度遠心分離機から外に向かう細胞性物質の組成および流速の測定)

本発明の目的は、血液処理装置の複数の動作条件を監視できる多機能光学的監視システムを提供することである。詳細には、本発明の目的は、密度遠心分離機の分離チャンバ外への白血球、血小板および赤血球などの細胞性物質の界面位置および流速の同時測定を提供する監視および制御システムを提供することである。さらに、本発明の目的は、分離、抽出および収集された物質の細胞タイプを特性付けることのできる光学的監視システムを提供することである。本発明の光学的監視システムが分離チャンバ内の界面の位置ならびに抽出ポートを通る細胞性血液成分の組成および流速を同時に監視する能力を実験的試験によって検証した。

40

【0115】

上記の目的を達成する目的で、光学的に弁別可能な血液成分間の界面位置ならびに分離チャンバ外への細胞性物質の組成および流速の同時測定を提供するために密度遠心分離機内の回転式分離チャンバの光学セルの分離および抽出領域の二次元画像を備える透過およ

50

び散乱光線の強度の二次元分布がリアルタイムで測定および分析された。評価した光学的監視および制御システムは、図1および2に例示して実施例1に記載したように配列された光源、近接焦点レンズシステム、およびデジタルカメラを備えている。照明は、光学セルの白血球抽出ポートを通して光線を方向付けることのできる、分離チャンバの下方に配置された光源によって提供される。照明は、光学セルの上部にも提供される。光学セルを通して透過して、光学セルによって散乱した光線は、近接焦点レンズシステムによって集光され、デジタルカメラによって検出された。透過および散乱光線の強度の二次元分布は、1490回転/分の回転速度で分離チャンバの1回毎の回転について取得された。

【0116】

図7は、ヒト血液サンプルの分離および分離された白血球含有血液成分の抽出に対応する本発明の方法によって生成された画像を示している。図7の画像は、光学セルの界面監視領域800および白血球抽出ポート監視領域805を含んでいる。界面監視領域800において視認できるのは、赤血球含有成分810、血漿成分820ならびに白血球および血小板の両方を有する混合相軟膜層830である。数個の校正マーカは、図7の画像においても明白である。光学セルのエッジ840は、光学的に弁別可能な血液成分間の界面の絶対位置を決定するための第1校正マーカを備える。太さが1mmであって既知の散乱および吸収特性を有する一連のバー850は、集光要素の集束を最適化するため、ならびに界面監視領域800および白血球抽出ポート監視領域805の位置および物理的寸法を指示するために有用である第2校正マーカを備える。界面監視領域800を通して透過した光線の強度は、赤血球含有成分810と軟膜層830との間の界面855および軟膜層830と血漿成分820との間の界面857の位置の測定を提供するために時間に応じてリアルタイムで取得および分析された。全部の界面の位置は、光学セルのエッジ840に比較して測定された。

【0117】

白血球抽出ポート監視領域805は、光学セルの白血球抽出ポート865上に配置された第1流速監視領域860および第2流速監視領域863を含んでいる。この実施例では、開口部727を有する抽出ポート865はヒト血液サンプル中の白血球を収集するように構成されており、それが回転式分離チャンバ内の軟膜層に隣接して終了するような距離にわたって分離軸に沿って伸びる。第1および第2流速監視領域860および863を通して透過した光線の強度の二次元分布は、分離チャンバから流出する細胞性物質の濃度、ならびに空間的分布および細胞タイプに依存する。第1および第2流速監視領域860および863を通して透過した光線の強度は、分離チャンバ外への細胞性物質の組成および流速を特性付けるために時間に応じて取得および分析された。例えば白血球および赤血球などの細胞性物質は光源からの光線を吸収して散乱させるので、抽出ポートを通しての細胞性物質の通過は観察された透過光線の強度を減少させることが観察された。

【0118】

図8は、白血球収集中の光学セル内の界面層の位置および抽出ポート監視領域を通して透過した光線の強度の時間的挙動を示している。時間に応じての赤血球含有成分810および軟膜層830を分離する界面の位置は黒色菱形マーカ（さらに図8ではRBCピクセルと明示した）によって、そして時間に応じての血漿層から軟膜層を分離する界面の位置は白色四角形マーカ（さらに図8では血小板ピクセルと明示した）によって示されている。図8Aは、これらのパラメータの時間的挙動をより明確に例示するために赤血球含有成分と軟膜層とを分離する界面の位置（図8AでのRBCピクセルと明示した）および軟膜層を血漿層から分離する界面の位置（図8Aにおける血小板ピクセルと明示した）に対応する50ポイント移動平均を示している。図8および8Aに示したように、相違する界面に対応するプロットは交差しない。この観察は、血液サンプルの分離が抽出および収集を通して維持されたことを示している。図8および8Aに示したように、相違する界面に対応するプロットは、ほぼ同一時点に発生する極大値を備える類似の周期的挙動を示している。図8および8Aに示したプロットの周期的性質は、蠕動ポンプのポンピング特徴および分離チャンバから流出する細胞性物質の表面張力から発生する。

【0119】

時間に応じての第1流速監視領域を通しての透過光線のメジアン強度のプロットもまた図8において黒色三角形マーカー（さらに図8および8Aでは抽出ポートツール#1として明示した）ならびに時間に応じての第2流速監視領域を通しての透過光線のメジアン強度のプロットもまた図8においてXマーカー（および図8および8Aでは抽出ポートツール#2として明示した）としても示されている。図8Aは、第1および第2流速監視領域に対して対応する50ポイント移動平均を示している。透過光線のメジアン強度の両方のプロットは、界面測定値において証明されている周期的挙動に類似する周期的挙動を示している。図8および8Aにおけるプロット各々における極大値と極小値との相関は、抽出および収集を通して分離が有効であって維持されることを示唆している。

10

【0120】

時間に応じての第1および第2流速監視領域を通しての透過光線のメジアン強度についての図8におけるプロットの統合は、抽出期間中に収集された細胞性物質の正味重量の測定を提供する。本発明のこの態様を検証するために、抽出した物質の組成の補完的測定を提供するために、白血球抽出ポートを通過する血液成分のアリコートが分析された。抽出された物質のアリコートを3分間のサンプリング期間にわたり収集し、引き続いて当技術分野においてよく知られているフローサイトメトリー法を用いて分析した。図9は、第2流速監視領域を通して透過した光線のメジアン強度の関数として観察された白血球濃度の一連のプロット（Xマーカー、+マーカーおよび—マーカー）を示している。図9はさらに、所定アリコートについて収集された白血球の濃度は観察された透過光線のメジアン強度と逆相関していることが示されている。図9における逆相関は、本発明の方法が分離チャンバから抽出した物質の細胞組成のリアルタイム測定を提供する実験的検証を提供する。図9はさらに、第2流速監視領域を通して透過した光線のメジアン強度の関数としての抽出された物質のヘマトクリットのプロット（菱形マーカー、四角形マーカーおよび三角形マーカー）を示している。

20

【0121】

図10は、凡例に示した回転速度（RPM）についての赤血球含有成分および軟膜層の界面の位置の関数としての抽出された物質中の白血球の濃度のプロットを示している。図10に示した線形関係は、抽出した白血球の所望の濃度を提供する方法で監視および制御システムのオペレータが赤血球含有成分と軟膜層との界面を設定することを可能にする有用な指数を提供する。

30

【0122】

（実施例3：リアルタイムの画像処理および装置制御方法）

本発明は、重要な動作パラメータのリアルタイム測定を提供するために、透過光線および／または散乱光線の強度の二次元分布に対応する光学監視システムからのデータを処理するための様々な方法をさらに含んでいる。本発明においては、血液処理を監視および制御するために有用な入力信号を生成するために光学的データを組織化、処理および分析する方法が使用される。本発明は、データ取得、データ分析および装置制御プロセスを管理および同期化するための数種のコンピュータ使用アプローチを含んでいる。

【0123】

40

（A．血液処理を制御するためのマスタースマート・スレーブ（Master-Slave）プロセス制御システム）

情報伝達のためのコンピュータ科学用語を用いると、本発明のプロセス制御システムは、それが光学ロボット／スマートセンサからの特定情報を要求するので、データ「クライアント」として概念化することができる。同様に、光学ロボット／スマートセンサは、プロセス制御システムが要求する特定情報を提供するのでデータ「サーバ」として概念化することができる。このため、本発明は「クライアント／サーバ」デザインの所定の態様を含んでいる。命令および制御についての工学技術用語を用いると、プロセス制御システムはそれが光学ロボット／スマートセンサに指令するので「マスター」成分として概念化することができ、そして光学ロボット／スマートセンサはプロセス制御システムの命令に応

50

答するので「スレーブ」成分として概念化することができる。

【0124】

一態様では、本発明は、血液処理装置の全自動制御または血液処理手順の全自動制御を提供するために特に有用であるマスタースマート・スレーブプロセス制御システムを有する血液処理コントローラを提供する。本発明における用語「マスタースマート・スレーブプロセス制御システム」の使用は、マスタープロシージャコントロールシステムがスマート・スレーブデータ取得および分析システムから特定情報を要求する制御信号を生成するハードウェアおよびソフトウェア・アーキテクチャを意味する。本発明のスマート・スレーブデータ取得および分析システムは、マスタープロシージャコントロールシステムから要求された情報を保証するための測定を実施することができる。さらに、本発明のスマート・スレーブデータ取得および分析システムは、マスタープロシージャコントロールシステムへ最善の情報を返送することを達成するために測定条件を最適化することができる。しかし手順中のあらゆる時点に、マスタープロシージャコントロールシステムはモードを切り替えてスマート・スレーブデータ取得および分析システムが相違するパラメータセットを試験するように命令できる。相違する基準点を利用して相違する試験セットを送達することにより監視されている領域もしくはパラメータを動的に変化させるこの能力は、より良好な誤差検出および装置管理を提供するために有益である。

10

【0125】

本発明のマスタースマート・スレーブプロセス制御システムの主要な長所は、それが極めて短い時間尺度で、好ましくは約50ミリ秒未満の時間尺度で血液処理装置の重要な動作パラメータの光学的測定値を抽出および分析する能力を提供することにある。本発明の典型的なデータ分析方法は、処理されている血液サンプルの組成の最良の測定するため、および／または選択された血液処理手順を最適化するために、複数の測定値をリアルタイムで相関付けることができる制御システムを提供する。さらに、本発明のデータ分析方法は、プロセス制御システムが血液処理条件またはサンプル組成における変化へ迅速にตอบสนองすることを可能にする、重要な測定においてリアルタイムでトレンドを監視できる予測データ分析アルゴリズムをさらに含んでいる。さらに、本発明のデータ分析方法は、生成物の妥当性確認および品質制御評価についての重要な指数を提供する、光学的測定値における不確実性をリアルタイムで評価することができる。

20

【0126】

図11は、血液処理を制御できる本発明の典型的なマスター・スレーブプロセス制御システムの略図を示している。図11に示した典型的な制御システム900は、スマート・スレーブデータ取得および分析システム910と二方向連絡しているマスタープロシージャコントロールシステム905を備えている。マスタープロシージャコントロールシステム905は、選択された血液処理手順、処理されているサンプルおよび／または治療されている患者に対応する入力信号を受信することができる。これらの入力信号に基づいて、マスタープロシージャコントロールシステム905は、手順要求および手順命令915を生成してスマート・スレーブデータ取得および分析システム910へ送信する。好ましい実施形態では、マスタープロシージャコントロールシステム905はさらに一連の試験命令920を生成してスマート・スレーブデータ取得および分析システム910へ送信する。スマート・スレーブデータ取得および分析システム910は、制御システム900が十分に機能的であること、そしてスマート・スレーブデータ取得および分析システム910によって識別された患者もしくは血液サンプルが選択された血液処理手順もしくは療法と正確に関連付けられていることを検証する試験命令920を受信して試験応答信号922を生成することができる。

30

40

【0127】

スマート・スレーブデータ取得および分析システム910は、分割処理アーキテクチャを有しており、第2コンピュータプロセッサ926と二方向連絡している第1コンピュータプロセッサ924を備えている。第1コンピュータプロセッサ924は、マスタープロシージャコントロールシステム905からの手順要求および手順命令915を受信し、処

50

理命令932を第2コンピュータプロセッサ926へ送信するように構成されている。第2コンピュータプロセッサ926は、処理命令932を分析して、適正な露光時間、カメラおよび集光要素の位置、視野、カラーもしくはモノクロイメージングならびに血液処理装置の高品質画像を取得するために必要な他のパラメータを確立することに関連する情報を提供するカメラ設定命令934をCCDカメラおよび集光要素928へ送信する。第1コンピュータプロセッサ924は、さらに光源およびカメラトリガリングハードウェア937へ照明制御およびトリガリング命令936を送信するように構成される。遠心分離機の位置に関するエンコーダデータを用いて、トリガリングハードウェア937は電子トリガ信号を光源ドライバ回路936およびカメラトリガ940へ送信する。カメラおよび集光要素928は、血液処理装置上の観察領域または処理されている血液サンプルの画像を備える透過光線および／または散乱光線の強度の二次元分布を測定する。生画像データは、画像フォーマット処理およびリアルタイム画像処理のために第2コンピュータプロセッサ926へ送信される。プロセス制御システムが密度遠心分離機へ操作可能に接続されている典型的な実施形態では、分離チャンバの1回おきの回転毎に1枚の画像が取得される。1分当たり3000回転の回転速度については、これは40ミリ秒毎に画像1枚の取得に対応する。

10

【0128】

フォーマット処理された画像データは、各々が相違する所望の測定値または複数の測定値に対応する1つ以上の画像処理アルゴリズムを用いて第2コンピュータプロセッサ926によって動作させられる。画像処理アルゴリズムは、画像データからの測定値を抽出し、処理されている血液成分の物理的および化学的特性ならびに血液処理装置自体の動作についての極めて重要かつ顕著な情報を決定する。画像処理アルゴリズムは空間ドメインおよび頻度ドメインの両方において画像データを試験して定量する。画像処理方法には、次の業界標準技術が含まれる。2D重畳、2D変換、ヒストグラム、閾値処理、エッジ／ライン検出、分割、計測、形態学的フィルタ、空間フィルタ、周波数ドメインフィルタ、非線形フィルタ、適応フィルタ、ベイズフィルタ、グラフィックスおよびカラー画像処理アルゴリズム。フォーマット処理された画像データ上での画像処理アルゴリズムの動作は、引き出された画像対象のデータフィールドを格納するために使用される数値測定データ943を生成する。このため、少なくとも1つの画像データ対象は、新規画像データが画像データ取得アルゴリズムによって受信される毎に作製される。さらに、それが例示されるところのこの対応するタイムスタンプが画像データ対象へ送り込まれる。タイムスタンプ情報は、遠心分離機の回転速度を追跡するため、および当該パラメータについての速度および加速値を計算する際に利用されるサンプリング速度情報を生成するために使用される。追加のタイムスタンプは、データ取得、分析および取り扱いプロセスにおける相違する状態に対応する画像データ対象へ指定することができる。しかし、ここで画像データ対象が実際のグラフィカル画像データを含有していないことを言及することが重要である。むしろ、画像データ対象は画像処理アルゴリズムの動作によって抽出された1つ以上の測定値を含有する。

20

30

【0129】

新規の画像データ対象を作製した直後、それは画像データリスト944と明示された画像データ対象のリンクリスト上に置かれる。このリストは、過去に遡って画像データ情報を保存してエンキューする。1秒当たり25フレームの取得速度については、25個の画像データ対象が画像データリスト上に1秒毎に挿入される。画像データ対象の有限集合に限定された画像データリストを維持することは、システムメモリの過剰消費を防止してコンピュータ資源の過剰消費に起因するシステムの故障を回避するために有益である。このため、画像データリストは、リストの先頭に新しく取得した画像データを挿入しながらリストの末端から最も古い画像データを削除することによって、管理されたサーキュラ・バッファとして機能する。典型的な実施形態では、協同リストマネージャアルゴリズムは画像データリスト内への画像データ対象の保存および除去を管理する。重要なことに、入力ー出力ボトルネックは、画像データ対象が第1コンピュータプロセッサ924によってメ

40

50

メモリ内に保存されて定期的に試験されるために、本発明のデュアルプロセッサ設計を用いることによって回避される。このプロセス制御システムの態様は、好ましくは一部の用途には50ミリ秒未満という極めて短い時間尺度でのデータ処理、分析および評価を可能にする。

【0130】

画像データリスト内の画像データ対象は、第1コンピュータプロセッサ924によって定期的に試験されて、血液処理を監視および制御するために重要なデータセットを提供する。第1コンピュータプロセッサ924は、複数の画像データ対象分析および評価アルゴリズムを用いて画像データリスト内の画像データ対象上で動作する。例えば、適用された画像データ分析アルゴリズムは、単一画像データ対象もしくは短い一連の画像データ対象を評価して、取得された画像の分解能、取得された画像の輝度レベル、観察領域の視野または監視および制御システムの他の態様を決定する。画像データ分析アルゴリズムの動作から生成された測定値は、マスタープロセッサコントロールシステム905へ送信される画像情報出力信号948の基礎を確立する。画像情報出力信号は、マスタープロセッサコントロールシステム905によって要求される情報を提供する。例えば、情報出力信号948は抽出された血液成分の純度または収集された物質の量に関連する可能性がある。画像情報出力信号はさらにまた、血液処理システムもしくは画像処理システムが予測とおり機能していないことを示す、または処理されている血液サンプルの組成における急速な変化を示す警報信号を提供することもできる。

【0131】

画像データ分析アルゴリズムおよびプロセス制御アルゴリズムの動作から生成された測定値は、さらに取得および分析された画像の品質を最適化するために、カメラおよび集光要素928、光源およびカメラトリガリングハードウェア937へ送信される出力信号の基礎としても機能する。例えば、出力信号は照明光線ビームの強度を調整する、照明光線ビームの色を変化させる、またはカメラの利得もしくは露光時間を調整することができる。この方法で、スマート・スレーブデータ取得および分析システム910は、マスタープロセッサコントロールシステム905によって要求される測定の品質を動的に最適化できるスマートセンサとして機能する。

【0132】

一実施形態では、リストマネージャアルゴリズムはリンクリストの長さがどのくらいであるかを決定するためのプロセス制御および画像データ分析アルゴリズムと連絡している。リストマネージャアルゴリズムは、相互排除域、セマホア域もしくは危険域のいずれかを利用することによってリストへの同時アクセスも管理できる。これは、リスト上へ画像データ対象を挿入するアルゴリズムおよび画像データ対象の一連のフレームを読み取るアルゴリズムが一般に非同期複数スレッドであるために重要な機能である。

【0133】

典型的な実施形態では、第1コンピュータプロセッサ924は画像データパラメータ内の1つ以上のトレンドを試験するための予測画像データ分析アルゴリズムを用いて画像データリスト上で動作する。特異的予測アルゴリズムは対象データリストを定期的に読み取り、所定の時間間隔中に取得された一連の画像データ対象を試験し、そして当該の複数の選択されたパラメータにおける一連の変化を分析する。例えば、特定の予測制御アルゴリズムは分離軸に沿った界面の位置における変化および／または分離チャンバから流出する血液成分の組成における変化を試験できる。典型的な実施形態では、予測画像データ分析アルゴリズムは新しい画像が取得される時点毎に対象データリストを分析し、次に対象データリストは次に比較分析のために対の年代順フレームとして分析される。これらのフレームは、現在フレームおよび先行フレームとして示される。現在フレームは最も最近取得した画像データ対象、および規定数の最も最近取得されたデータ対象の直前の年代順のデータ対象を含有している。先行フレームは、現在フレーム内の最も古い画像データ対象の直前に配列された画像データ対象から始まって、適合する数の年代順の画像データ対象を含有している。予測画像データ分析アルゴリズムは、所望の抽出された画像データ情報に

関連する変化情報の位置的、方向的、特徴的、および関連速度を引き出すために2つのフレームから複数のパラメータを比較して相関付ける。対応する個別時間間隔の関数として複数のパラメータにおける個別の変化の大きさは、当該の特異的パラメータに対して速度および加速情報を引き出すために使用される。この速度情報は、特定の関連する位置的もしくは定量的特徴的データと一緒に、マスタープロシージャコントロールシステム905へ送信される画像情報データパケット948を生成するために使用される。典型的な実施形態では、マスタープロシージャコントロールシステム905は個別データ閉ループ伝達関数への入力として個別抽出ポンプ流動データと一緒に第1コンピュータプロセッサ924によって定期的に送信される画像情報データを使用する。順に、個別データ伝達関数の出力値は、分離チャンバ外への血漿流量、回転速度、収集流量などの遠心分離機の動作条件を自動で操作するために使用される。

10

【0134】

本発明の画像処理および制御システムの主要な目的は、特定血液処理用途もしくは療法のための最適な分離条件の自動追跡および維持を提供することである。例えば、典型的なデータ処理システムは、望ましくない細胞タイプを収集することによる汚染を最小限に抑えながら、システムが特異的な所望の細胞タイプだけを取ることを許容することによって白血球収集の効率を最大化するように設計されている。本発明の自動データ処理方法の有意な長所は、看護師もしくは医師が患者介護に集中するために血液処理装置を操作する時間から開放されることにある。さらに、本発明の全自動データ処理方法は収集された血液成分の粘度および品質を向上させる。

20

【0135】

一実施形態では、本発明のデータ処理方法は分離軸に沿った赤血球と低密度血液成分との間の界面の位置を監視および追跡することができる。典型的な実施形態では、界面の測定された位置が規定制御値を超える規定制御値を確定でき、赤血球レベルを制御値未満へ回復させることのできる方法で血漿流量を急速に減速させる信号が生成される。

【0136】

また別の好ましい実施形態では、本発明のデータ処理方法は所定の抽出ポート内へ流入する、および抽出ポートから外へ流出する細胞を特性付けて追跡する。この方法では、1つ以上の抽出ポートに対応する画像が取得および処理され、分離チャンバから流出する細胞性物質の数および細胞タイプのリアルタイム測定を提供する。

30

【0137】

本発明の光学的監視システムおよびデータ処理方法の重要な長所は、複数の重要な動作パラメータが同時に監視され、これらの測定値の組み合わせに基づいた動的調整をリアルタイムで実施できる点である。人工知能アルゴリズムは、生成したデータを取り上げてそれを動的に変数意思決定マトリックスにおいて利用できる。重要なことに、本システムは血液成分収集プロセスおよび収集した血液成分の品質を最適化かつ管理するために相違するデータセット上で様々な相関付けを実施する。例えば、典型的な実施形態では、赤血球レベルおよび収集した血液成分濃度は本発明の方法を用いて同時に試験される。両方の測定値の組み合わせは、血液処理を制御するための従来型システムよりはるかに完全な血液処理システムについての記述を提供する。例えば、分離チャンバ内の容認可能な赤血球レベルおよび収集された赤血球の極めて低い濃度の検出は、赤血球抽出ポート内のクロットの存在の指標である可能性がある。このため、この測定値の組み合わせが観察されると、血漿ポンプを減少させて血漿ポンプおよび収集ポンプが抽出ポートからクロットを吹き飛ばすことを加速させる出力信号を生成することができる。

40

【0138】

また別の実施形態では、白血球を備える軟膜層の厚さがリアルタイムで監視される。白血球が血液サンプルから除去されるにつれて、軟膜層はどんどん薄くなり、それにより抽出ポートの入口に比較した界面の位置を変化させる。本発明がリアルタイムでこれらの変化を追跡する能力は、除去された白血球分画のより良好な収集および高純度を可能にする。例えば、統計的モデルを適用すると、望ましくない赤血球の収集を最小限に抑えながら

50

白血球の収集を最適化するために赤血球成分と軟膜層との界面の位置に結び付けて制御値を調整することができる。

【0139】

好ましい実施形態では、スマート・スレーブデータ取得および分析システムはマスタープロシージャコントロールシステムにとってのスレーブロボットとして機能する。マスタープロシージャコントロールシステムは、オペレータが要求した特定治療手順を選択する。次に、マスタープロシージャコントロールシステムは手順について対応するソフトウェアモジュールをロードして手順を開始させる。この時点で、特定手順はスマート・スレーブデータ取得および分析システムとの連絡を確立するであろう。次にマスタープロシージャコントロールシステム内の手順はスマート・スレーブデータ取得および分析システムに照会し、それがマスタープロシージャコントロールシステムにロードされた治療手順と適切にマッチするイメージング手順アルゴリズムを有するかどうかを決定する。適切なマッチが見いだされると、次にマスタープロシージャコントロールシステムはスマート・スレーブデータ取得および分析システムに適切なソフトウェアモジュールをロードするようにスマート・スレーブデータ取得および分析システムに命令し、これの実行を開始する。マスタープロシージャコントロールシステム内の治療手順がスマート・スレーブデータ取得および分析システム内のイメージング手順とリンクすると、イメージング手順に特定手順と結び付いた特定監視およびデータ分析ルーチンに進むように命令するであろう。マスタープロシージャコントロールシステムは、さらにまた事前構成された定期的速度で画像情報およびデータパケットを折り返し報告するように命令するであろう。画像情報およびデータパケットは、特定手順に関連する重要なパラメータを制御することに関連する重要な情報を含んでいる。マスタープロシージャコントロールシステムは、所定の測定にとって必要な限り画像データ情報を利用することができる。

【0140】

(B. 血液処理を制御するための部分分割ソフトウェア実行方法)

本発明は、密度遠心分離による血液処理を監視および制御するためのソフトウェア実行方法を提供する。本発明の方法には、シングルフロッセッサもしくはマルチプロセッサ計算システム上で実行される部分分割ソフトウェアシステムを備える全自動制御システムが含まれる。本発明の代表的方法は、血液処理装置もしくは装置コンポーネントの画像を備える透過光線および／または散乱光線の強度の1つ以上の二次元分布から抽出された情報量を最適化する。さらに、これらの方法は、複数の予測システム制御アルゴリズムに基づいてリアルタイムデータ分析、エラー検出および装置制御を提供する。本発明の方法がリアルタイムで大量の光学データを効果的に分析して動作条件を選択的に調整する能力は、治療を受けている患者、および処理中に患者の血液組成の重大な変化が一般に発生する治療用途において一般に遭遇する血液サンプルなどの高度に可変性の組成を示す血液サンプルを処理するために特に有益である。

【0141】

(3B(i). 制御システムの概観)

図12は、密度遠心分離血液処理装置のための全自動コンピュータ制御プロセス制御システムを示している略図によるフローチャートである。例示したプロセス制御システムは、密度遠心分離機の分離チャンバ内での血液成分処理を監視するデジタルイメージングに基づくスマートセンサである。図12に提供した概観は、装置の監視および制御をリアルタイムで提供するために有用なプロセス制御システムの主要なソフトウェアコンポーネントおよび重要なデータ経路を示している。

【0142】

例示したプロセス制御システムは、コントロールサブシステムおよび自動化プロセスコントロール(APC)サブシステムを備える。プロセス制御システムはコントロールサブシステム上で実行されるコンポーネントを有するソフトウェア・アーキテクチャを使用するので、これは部分分割ソフトウェアモデルとして概念化することができる。本発明における部分分割ソフトウェアモデルの使用は、大量の画像データを取得する、処理す

る、分析する、そして使用する効率的な方法を提供するために、一部の用途には好ましい。

【0143】

A P Cサブシステムおよびコントロールサブシステム間の物理的境界は図12では波線によって示されている。図12には、プロセス制御システムの要素が本発明の方法および装置において有用である追加の装置コンポーネントとどのようにインターフェースしているのかを例示するために、デジタルカメラおよび同期化タイミングコントローラ（S T C）などの追加の装置コンポーネントもまた示されている。これらの追加の要素コンポーネントは、プロセス制御システムと連絡している独立型要素またはA P Cサブシステムの一体化パーツと見なすことができる。例えば、デジタルカメラおよびS T Cは、A P CサブシステムのA P Cドライバコンポーネントを通して制御および監視される内蔵型（ファームウェアベース）マイクロコントローラを備えることができる。

10

【0144】

再び図12を参照すると、プロセス制御システムのソフトウェア・アーキテクチャ内には2つの主要データループが見られる。第1に、A P Cサブシステム内に完全に含有されている画像アナリシスループが用意されている。このデータループは、密度遠心分離血液分離装置と光学的に連絡しているC C Dカメラによって提供される画像データの取得、処理および分析に対して責任を担う。第2に、A P Cサブシステムとコントロールサブシステムとの間に割り当てられたコントロールループが用意されている。このデータループは、血液処理システム上で実行される手順を制御および最適化するために分析された

20

【0145】

画像アナリシスループでは、A P Cエグゼクティブが実施すべき画像分析のタイプを決定してA P C処理指令をA P Cドライバへ送信する。これらの処理指令は、カメラ露光設定、S T Cトリガ設定、および選択された分析のために必要とされる1枚以上の画像のシーケンスについての画像処理指令を含むがそれらに限定されない選択された情報を含有している。一実施形態では、1セットの指令がA P Cドライバへ送信されると、A P Cドライバは通常はまた別の指令セットを受信するまでそれらの指令を連続的に実行するであろう。A P Cドライバは、重要なハードウェアコンポーネントへ所望の画像または複数の画像を取得するためにハードウェアを適切に準備する開始および命令情報を提供する。A P Cドライバは次に結果として生じた画像データを受信し、このデータをS T Cおよびカメラ設定のコピー、ならびに画像処理指令と一緒に画像プロセッシングエンジンへ転送する。補完的命令および装置設定データを用いて画像データに注釈を付けることによるパッケージングは、A P Cドライブが画像データと画像を生成するために使用された設定および画像を処理するために必要な指令とを同期化するために必要とされるすべての時間が重要な動作のすべてを取り扱うことを可能にする。さらに、この方法でのパッケージングは、他のA P Cソフトウェアおよびハードウェアコンポーネント間の緊密な時間結合にとっての要件を排除する。画像プロセッシングエンジンは各画像に対して要求された動作を実行し、そして各画像フレームについて分析されたデータを画像データリストコンテナへ挿入する。画像プロセッシングエンジンによって提供される処理は、画像自体に含有される大量のデータを小セットの測定されたパラメータへ効果的に減少させる。A P Cエグゼクティブは画像データリストコンテナから分析されたデータを入手し、このデータを必要に応じてローカルバッファ内へコピーし、複数のデータフレームを必要とする分析動作を実行することを可能にする。本発明のこの態様は、数フレームのデータ内でトレンドを抽出して重要な予測装置制御アルゴリズムにおける入力として使用することを可能にする。

30

40

【0146】

画像アナリシスループに関して、この順序で動作を列挙することが、単一画像フレームが完了するまで処理され、その後初めて次のフレームが開始されることを意味しているのではないことを言及することが重要である。むしろ、各ステップは同時に実行されるので、より高速の画像スループット速度が可能になる。本発明の制御システムの機能的な能力

50

は、相違するデータセットについて極めて多数の独立計算を実施できる計算パイプラインの動作であると概念化することができる。例えば画像プロセッシングエンジンが1枚の画像を分析することに従事している間に、A P Cドライバはカメラから次の画像についてのデータを読み取り、画像プロセッシングエンジンのために次のデータパケットを準備することができる。

【0147】

コントロールループでは、A P Cエグゼクティブは分析された画像データおよび状態をコントロールドライバへ送信する。コントロールドライバは画像データを使用して、入口および抽出ポンプ流量、弁の位置、ならびに密度遠心分離機の回転速度を含むがそれらに限定されない密度遠心分離機の適切な動作設定を決定する。コントロールドライバは、この状態をさらにまた機械状態データを通してプロシージャコントロールに利用できるようにする。プロシージャコントロールは、現行手順に関する情報ならびにA P C状態情報およびデータを用いて1つ以上のA P C指令を決定し、そしてコントロールドライバによって使用されるパラメータを調整する。A P Cエグゼクティブはプロシージャコントロールから指令および手順状態を受信し、この情報を使用して選択された血液処理手順または装置構成についての適切なA P C処理指令を決定する。

【0148】

本発明の制御システムの能力を詳細に例示するため、そしてこれの設計および使用に関する制限を意味することを企図せずに、以下では本発明のプロセス制御システムの動作を詳細に明らかにするために実施例を提示する。この実施例では、A P Cサブシステムは単核球(MNC)収集のための定常状態測定モードにある。このモードに最初に入ると、A P Cエグゼクティブは必要とされるフレームシーケンスのための指令を書き、A P Cドライバは他に指令されない限りこのシーケンスを反復する。A P Cエグゼクティブが指令したことを前提に、一連の11枚の画像フレームは収集される透過光線もしくは散乱光線の強度の二次元分布に対応する。最初から10枚のフレームは、収集ポートに対応する抽出ポート内での流体の赤血球界面位置および光学密度を測定するステップを規定する。最後のフレームは、収集されている画像の品質に関連するそして他のフレーム内で収集された測定値の信頼性に関連する画像データを監視することが意図された、いくらか他より長い画像分析を規定する。

【0149】

この実施例では、A P Cドライバは各フレームを順々に収集し、画像データおよび画像処理指令を画像プロセッシングエンジンへ転送する。画像プロセッシングエンジンは各フレームを分析し、各画像フレームについて分析したデータを画像データリストコンテナ内へ格納する。A P Cエグゼクティブは分析されたデータを受信し、それを2つのデータストリームへ分割する。測定フレームについての第1データストリームおよび画像品質評価フレームについての第2データストリーム。

【0150】

品質評価フレームからの情報は、A P Cエグゼクティブによって測定値の信頼性を決定するために使用される。信頼性情報は、測定値データと一緒にコントロールサブシステムへ送信される。品質評価フレームはさらにまたA P Cエグゼクティブが画像品質を改善するために装置パラメータを微調整するために使用することもできる。しかし、A P Cエグゼクティブは潜在的に測定値バイアスを導入しないパラメータを独自に調整することしか許容されていない。例えば、画像のために使用される光線の量を増加させると赤血球界面をより明確にするが、しかし界面位置における見かけの変位を引き起こす可能性がある。一実施形態では、画像品質を改善するための重大な調整(画像品質を再最適化するための照明および露光線の再校正)はプロシージャコントロールによって指令されなければならない。

【0151】

光学密度測定値は、次に集光の現在効率を決定するために処理される。これらの測定値は、コントロールドライバへ送信され、次に機械状態データへ送信される。プロシージャ

10

20

30

40

50

コントロールは、これらの測定値を使用して、コントロールドライバによって集光を最適化するために使用される命令された界面位置を調整する。一実施形態では、現行界面位置測定値はA P Cエグゼクティブによってフィルタリングされ、そしてA P Cエグゼクティブはフィルタリングした数値をトレンド情報と一緒にコントロールドライバへ報告する。このデータは、コントロールドライバによって、命令された界面位置を維持するために必要とされる蠕動ポンプの流量および遠心分離機の回転速度などの動作パラメータを調整するために内部的に使用される。

【0152】

図12に例示した典型的な制御システムは、マルチプロセッサ計算システムを用いて実行できる。本発明の制御システムの選択されたコンポーネントは、個別のプロセッサ上で分割方法で実行できる。一実施形態では、プロシージャコントロールおよびコントロールドライバは第1プロセッサ上でランし、画像プロセッシングエンジンは第2プロセッサ上でランし、そしてA P Cエグゼクティブは第3プロセッサ上でランする。本発明における複数の処理計算方法の使用は、測定値を大量の生画像データから抽出することを可能にし、そしてこれらの測定値を使用して例えば50ミリ秒未満の時間尺度などの極めて短い時間尺度で柔軟性の動的装置制御を提供することを可能にする。

【0153】

A P Cサブシステムおよびコントロールサブシステムは、イーサネット（登録商標）接続などの当技術分野において知られているいずれかの手段による二方向連絡で構成することができる。A P Cサブシステムまたはコントロールサブシステムいずれかのコンポーネントは、共有メモリの使用によって二方向または一方向連絡するように構成することができるが、しかし典型的な実施形態においては、A P Cサブシステムおよびコントロールサブシステムは共有メモリを用いて連絡しない。

【0154】

本発明のプロセス制御システムは、さらに生画像データ、処理された画像データおよび装置設定の有効なデータ保管を提供するように構成することができる。本発明のこの機能性は、ユーザが収集された血液成分の組成または所定の療法の有効性に関連する情報などの追加の情報を抽出するために選択された手順後に血液処理データを再調査することを可能にする。本発明では、データ保管は、A P Cサブシステム、コントロールサブシステムもしくは両方によって達成できる。測定された動作パラメータなどの取得された透過光線の強度の二次元分布から抽出されたデータの少なくとも一部分は、任意でオペレータもしくはサービス技術者へ表示される。

【0155】

(2B(i i)). コントロールドライバおよびA P Cサブシステムの関係)

図13は、本発明の方法において有用である典型的なコントロールドライバとA P Cサブシステムの構造的関係を示している略図である。明確にするために、図13にはA P C関連メッセージ経路および対象だけが含まれている。

【0156】

図13に例示した実施形態では、コントロールドライバ内のA P Cプロキシタスクは、プロシージャコントロールによって規定されたプロセス制御目標を達成するために遠心分離機のポンプ流量、弁の位置、および回転速度を含むがそれらに限定されない動的に重要な遠心分離装置の設定を決定する閉ループ伝達関数を含有している。伝達関数は、エラー信号と所望の基準パラメータとの相違を最小限に抑えるためにハードウェア調整を実施する。プロシージャコントロールはA P C状態情報を使用してA P Cの動作を検証するために、A P Cデータを使用して総合的処理、予測もしくはトレンド情報を入手する。プロシージャコントロールは特定パターンについてのトレンドリングデータを定期的に分析し、分析結果を適応型プロセス制御決定の基礎として使用する。

【0157】

(3B(i i i)). プロシージャコントロールおよびA P Cサブシステムの関係)

図14は、本発明の方法において有用である典型的なプロシージャコントロールとA P

10

20

30

40

50

Cサブシステムの構造的関係を示している略図である。明確にするために、図14にはA P C関連メッセージ経路および対象だけが含まれている。

【0158】

プロシージャコントロールはA P Cサブシステムをスマートリアルタイム情報サーバとして利用し、A P Cサブシステムに対する監督制御を行う。図14に例示した実施形態では、プロシージャコントロールはA P Cサブシステムの動作モードを選択する。動作モードにしたがって、A P Cはコントロールドライバおよびプロシージャコントロールへ定期的センサデータ分析 packets を転送し戻す。A P Cサブシステムに特定分析モードを命令するステップと結合して、プロシージャコントロールはコントロールドライバに特定タイプの閉ループ伝達関数モードに入るように命令する。コントロールドライバは、この閉ループフィードバック伝達関数へのエラー信号入力として時間が重要なA P Cセンサデータを受信するように構成されている。プロシージャコントロールは、所望の手順性能を達成するために長期間にわたってトレンドイングもしくは統計的挙動データを分析し、そしてコントロールドライバの伝達関数セットポイントを調整するステップによって適応型プロセス制御を実行する。

10

【0159】

(3B(iv). A P Cエグゼクティブ)

A P Cエグゼクティブは、コントロールサブシステムへのリアルタイムプロセス制御情報を提供しながらA P Cサブシステムを管理するように構成されている。図15は、本発明の方法において有用であるコントロールサブシステム内のA P CエグゼクティブとA P Cドライバ、画像データリストコンテナ、およびA P Cコンポーネントとの典型的な構造的関係を示している。

20

【0160】

A P Cエグゼクティブのタスクは、選択されたプロシージャコントロールの指令にしたがってA P Cサブシステムの画像取得、画像分析、およびストリーミングデータ出力を制御することについて責任を担う。エグゼクティブタスクはA P C指令を評価し、適切な作用過程を決定する。A P Cサブシステムがこれの血液成分処理の監視もしくは分析モードを変化させることをプロシージャコントロールが要求する場合は、その後のエグゼクティブタスクは以下の動作を実施できる。(1) 処理命令対象によってA P CドライバコンポーネントへA P C処理(画像取得/処理)指令を送信する、(2) 画像分析およびデータ送信指令を画像データアナライザへ送信する、(3) 画像データアナライザの状態およびデータ送信出力を監視し、そして次にA P C(変更モード)状態をプロシージャコントロールへ送信し戻す。所望の動作モードを確立した後、A P Cエグゼクティブは要求された情報がコントロールサブシステムへ戻る流れを維持するために自動的にA P Cサブシステムを監視および制御することができる。画像データアナライザへ送信された指令は、スナップショットアナライザが実施すべき多変量リアルタイム分析のタイプおよび画像データアナライザがコントロールドライバへスプールバックすべきデータパケットのタイプを規定する。これらの指令は、さらに画像データアナライザが実施すべきエラー管理およびデータフィルタリングのタイプおよびレベルを規定することもできる。画像プロセッシングエンジンが新規データをリストへ挿入すると、画像データコンテナは画像データアナライザへ通知する。次に画像データアナライザは、多数の先行対象と一緒に新規の画像データ対象をスナップショット分析する。図16は、画像データアナライザのタスクについての状態図を提供している略図である。

30

40

【0161】

A P Cエグゼクティブは、さらにまたA P Cサブシステム内の校正およびエラー処理についての責任を担う。一実施形態では、A P Cエグゼクティブは、規定の非回復限度値まで校正およびエラー処理を独立して管理する。あるいは、A P Cエグゼクティブはプロシージャコントロールからのエラー回復および校正指令に常に応答するように構成されている。指向性もしくは独立したエラー回復/校正のどちらかの場合には、コントロールサブシステムは適切な状態情報を受信するように構成される。プロシージャコントロール

50

は、いったんエラー状態を認識するとA P Cエグゼクティブからエラー状態メッセージを受信するが、他方コントロールドライバはデータおよびエラーもしくは低下した性能情報の両方を備えるトレンドング packets を同時に受信する。A P Cサブシステムは、A P Cエグゼクティブが画像データアナライザへ送信するために規定された妥当性確認パラメータを用いて校正およびエラー処理を管理することができる。本発明の一実施形態では、プロシージャコントロールは、A P Cサブシステムが正確に機能していて要求されたコントロールループおよび適応型プロセス制御情報をコントロールドライバへ送信しているかどうかを決定するための最終アービトラータである。

【0162】

(3B(v). A P Cドライバ)

10

図17は、本発明のA P Cドライバコンポーネントの典型的な構造を示した図である。図17に示したように、A P Cドライバは2つのアクティブタスクからなる。A P CドライバのタスクはA P Cエグゼクティブへのインターフェースの責任を担っており、A P Cエグゼクティブからの処理命令を読み取り、それらの命令を実行するためにカメラおよびS T Cを適正に設定するように構成されている。A P Cドライバは、さらにまたA P Cエグゼクティブによって使用されるためのA P Cドライバ動作と結び付いている状態についてライトバック（返答）するように構成されている。

【0163】

画像変換タスクは、カメラから生画像データを受信すること、そしてこの画像データ、S T Cおよびカメラ設定、ならびに特定画像に結び付いている処理指令を含んでいる情報 packets を画像プロセッシングエンジンへ生成することについて責任を担っている。新規画像を入手できると、画像プロセッシングエンジンへ新規画像データの入手可能性について通知するために信号が送信される。画像変換タスクはさらにまた、カメラから生画像データを受信するために使用されるバッファおよびデータを画像プロセッシングエンジンへ送信するために使用されるバッファを管理することについても責任を担う。画像プロセッシングエンジンは、それがもはや特定対象を必要としない場合のシグナリングすることについて責任を担う。

20

【0164】

図18は、本発明の方法のために有用であるA P Cドライバタスクについての典型的な高レベル状態図である。表1は、図18に提供した状態各々について説明している。

30

【0165】

【表 1】

表1 APCドライバのタスク状態の説明

状態	説明
待機中	立ち上がりイベントのために待機中。立ち上がりイベントは、APCエグゼクティブから送信された新規指令から、またはAPCドライバのタスク状態マシンを通して以前のスキャン上で計画された立ち上がり時間から発生させることができる。
遠心分離機の状態のアップデート中	APCドライバのタスクはSTCを通して遠心分離機の位置および速度を監視する。このデータを使用して、トリガイベントが予想されるタイミングが計算される、そして新規ハードウェア設定を保留中のトリガイベント前に安全に書き込めるかどうかが決定される。
新規処理命令についてチェック中	この状態では、APCエグゼクティブからの新規の処理命令についてチェックする。新規命令を入手できる場合は、APCドライバのタスクが画像取得のために使用すべき新規セットの内部指令を発生させる。
次の画像のために必要とされる新規指令についてのチェック中	APCエグゼクティブは、処理すべき1枚以上の画像のシーケンスを命令できる。例えば、10枚の画像について血液界面位置を追跡し、その後1枚の画像を使用して定期的に画像品質を評価することを命令できる。この状態中に、ドライバは取得すべき次の画像が現行STCおよびカメラ設定内の何らかの変更を必要とするかどうかを決定する。
新規指令の処理中	次の画像のために新規ハードウェア設定が必要とされる場合は、ドライバは次に、次のトリガイベント前にこれらの設定を書き込むために十分な時間を利用できるかどうかを決定しなければならない。この決定には、現在の遠心分離機の位置および速度、位置もしくは次のトリガイベント、および変更すべき特定ハードウェア設定(例、STC上のストップ時間だけを変更するステップは、カメラ露光設定を変更するステップより速い場合がある)を使用する。
ハードウェアへの新規設定の書き込み中	新規設定がハードウェアへ書き込まれ、そして現行画像設定対象は、画像が画像変換タスクによって受信されると、これの画像に対応する正しい設定が利用可能になるようにアップデートされる。
予測トリガイベントのチェック中	画像設定と画像データとの正確な同期化を保証するために、APCドライバのタスクは画像データが規定時間に画像変換タスクによって受信されることをチェックしなければならない。間違ったカメラトリガ(何も予測されない場合に画像データが送信される)もしくは失敗したカメラトリガ(新規画像を取得すべき場合に画像データが送信されない)のどちらかが現行画像設定データとカメラから受信した画像データとの同期化が失われる可能性がある。
エラー処理中	同期化エラーが検出されると、ハードウェアは既知の状態に再設定され、そして受け入れ画像データを用いてドライバのタスクが再同期化されなければならない。
次の立ち上がりの計画	APCドライバのタスクは、(現在の遠心分離機の位置および速度に基づいて)次の予測トリガイベントまでの時間に次の立ち上がりイベントを計画する。しかし、この時間が10ミリ秒を超えると、次の立ち上がりは、遠心分離機の変速変化を適切に追跡することを保証するために、10ミリ秒先に計画される。

(3B(vi)) 画像プロセッシングエンジン

図19は、本発明のAPC画像プロセッシングエンジンコンポーネントの典型的な構造を示した図である。明確にするために、この図にはすべてのデータおよびメッセージ経路が含まれている訳ではなく、下記に関連するデータおよびメッセージ経路だけが含まれている。

10

20

30

40

50

【0166】

一実施形態では、画像アナライザのタスクは、連続的ストリーミング・スチール型デジタル画像（フレーム）のリアルタイム分析の責任を担っている。新規画像フレームに対して、画像アナライザのタスクは画像から特定血液成分処理測定値を抽出するために1組のセンサアルゴリズム（画像アナライザツール）を適用する。各フレームが分析された後、抽出されたセンサ測定値、画像露光パラメータ（カメラ、STC設定）、および時間／シーケンススタンプを使用して新規画像データ対象が構築される。画像アナライザは次に新規データ対象を画像データリストコンテナ（年代順に配列されたサーキュラ・バッファ）へ挿入する。アナライザのタスクは、APCドライバコンポーネントから各新規の画像フレームを受信するように構成される。各新規フレームサイクルに対して、APCドライバは分析可能な画像構造を指定のメモリバッファ内へロードし、アナライザが命令する対象をアップデートし、次に画像バッファ準備完了信号を用いて新規画像を処理する準備が整っていることを画像アナライザのタスクへ通知する。画像アナライザのアーキテクチャはエグゼクティブタスクから遠心分離機のppmによって規定された非同期リアルタイム画像露光および処理間隔を部分的に分断する。APCエグゼクティブは、APCドライバおよび画像データリストコンテナを通して画像アナライザを間接的に制御および監視する。APCエグゼクティブのタスクがAPCドライバへ処理指令を送信すると、APCドライバはAPCエグゼクティブの処理指令内に含有される画像処理指令をアナライザ命令対象へ転送する。画像処理指令は、アナライザの動作モードおよびそれが実行する分析のタイプを決定するために使用される。APCエグゼクティブは画像データリストコンテナへの出力を評価することによってアナライザの画像処理状態を監視するように構成されている。図20は、本発明の方法において有用な画像アナライザのタスクについての典型的な状態図である。

10

20

【0167】

一実施形態では、アナライザのタスクは各フレームについてアナライザ命令対象の読み取りバッファからこれの処理指令を受信する。アナライザのタスクが新規画像が処理される準備が整っているAPCドライバによって信号されると、アナライザ命令読み取りバッファから画像バッファ位置、画像処理指令、および画像露光設定を入手する。アナライザのタスクは次に、アナライザ命令対象によって規定された画像分析ツールを選択し、画像を分析する。分析後、アナライザのタスクは抽出された測定データ、画像タイムスタンプ、画像シーケンス数、およびSTC／カメラ露光イベント設定を使用して新規画像データ対象を作製する。新規画像データ対象を作製した後、アナライザのタスクは次にそれを画像データリストコンテナへ挿入する。アナライザ命令対象が画像データのロギングを可能にすると、画像構造を画像ログバッファ内へコピーし、新規ロギングデータを利用できるというロギングプロキシを信号する。

30

【0168】

（3B(vii)．画像データリストコンテナ）

画像データリストコンテナは、抽出された画像センサデータの年代順に配列したシーケンス（サーキュラバッファ）へ管理されたアクセスを提供するように構成されている。画像プロセッシングエンジンは、新規画像フレームを処理するたびに画像データ対象を画像データリストコンテナへ挿入する。APCエグゼクティブは、新規データが画像データリストコンテナからリストコンテナに挿入されつつあるという通知を受信するように構成されている。

40

【0169】

（C．画像処理アルゴリズム）

一態様では、本発明は、血液処理システムのコンポーネントおよび／または処理されている血液サンプルの画像を備える透過光線および／または散乱光線の強度の二次元分布からの測定値を抽出するために有用な画像処理アルゴリズムを提供する。本発明の方法のために有用な画像処理アルゴリズムは、（1）直接測定と、（2）統計的測定と、および（3）周波数に基づく測定と、を含む幾つかの基本的測定カテゴリーに分類することができ

50

る。

【0170】

直接測定は、血液処理システムにおいて既知の装置コンポーネントからの距離の評価、および光学的に弁別可能な分離された血液成分の界面の位置などの重要な特徴を決定するためにベストフィットアルゴリズムを実施することを意味する。本発明の方法のために有用な典型的な直接測定および対応する画像処理アルゴリズムには、(1) 分離された血液成分間の界面に比較した検出されたエッジ領域に沿った測定ベクター、(2) 分離された血液成分間の界面の位置の正確な測定値を自動的に決定するための適応型閾値エッジ検出および／または勾配に基づくエッジ検出技術、(3) 既知の装置コンポーネントもしくは既知の装置コンポーネントの要素の位置、方向、および物理的寸法を決定するためのパターンマッチングアルゴリズム、(4) 光学セル上のリブの上部からRBC-軟膜層の界面まで、軟膜層-血漿界面または血小板-血漿界面の距離などの、既知の装置コンポーネントもしくは既知の装置コンポーネントの要素からの距離測定、(5) 既知の装置コンポーネントもしくは既知の装置コンポーネントの要素から当該領域までの距離測定が含まれるが、それらに限定されない。

10

【0171】

統計的測定とは、当該領域にわたる強度値を調査して、1つ以上の抽出ポートもしくは入口から透過および／または散乱した光線などの重要な装置コンポーネントに対応する観察領域から透過および／または散乱した光線の平均強度および／または光線強度の空間的分布を決定するために統計的ツールを使用する測定値を意味している。この方法で、抽出ポートなどの当該領域内の分離された血液成分の流量および組成がリアルタイムで決定される。本発明の方法のために有用な典型的な統計的測定および対応する画像処理アルゴリズムには、(1) 当該領域(例、抽出ポート)から透過および／または散乱した光線の平均強度の測定、(2) 当該領域(例、抽出ポート)から透過および／または散乱した光線のメジアン強度の測定、(3) 当該領域(例、抽出ポート)から透過および／または散乱した光線の最小および／または最大強度の測定、(4) 当該領域(例、抽出ポート)の画像内のコントラスト率の測定、(5) 当該領域(例、抽出ポート)から観察された透過光線および／または散乱光線の強度の相違および標準偏差の測定、(6) 測定された、当該領域(例、抽出ポート)から透過および／または散乱した光線の強度のエントロピー分布が含まれるが、それらに限定されない。

20

30

【0172】

周波数測定は、高周波数および低周波数成分間の相違を同定するために、測定された光線強度の光線強度の二次元分布を翻訳する。例えば一実施形態では、高速フーリエ変換(FFT)または出力スペクトルシリーズ(FFT)²を使用して、抽出されて分離された血液成分の組成を評価するために有用な抽出ポートを通る細胞性物質の流速の均質もしくは不均質な性質が評価される。

【0173】

本発明の方法のために有用な、典型的な周波数測定および対応する画像処理アルゴリズムには、(1) 方程式：

$$\text{最小周波数分解能} = 1 / (\text{当該領域の長さ}) \quad (\text{III})$$

40

によって提供される最小周波数分解能の決定、

(2) 方程式：

$$\text{周波数分解能} = (\text{周波数サンプルの数}) / (\text{当該領域の長さ}) \quad (\text{IV})$$

によって提供される周波数分解能の決定、

(3) 選択された範囲内での最大周波数対最小周波数の比率の決定、

(4) 出力スペクトルの半径の関数としての出力スペクトルの分布もしくは他の特徴の決定、が含まれるが、それらに限定されない。

【0174】

画像処理アルゴリズムは、血液処理装置を制御するために有用な動作条件を決定するために装置コンポーネントおよび／または血液サンプルの画像に対応する透過光線および／

50

または散乱光線の強度の単一二次元分布上で動作する。画像データの単一フレームから抽出できる測定には、光学的に弁別可能な分離された血液成分の界面の位置、抽出ポートを通過する抽出されて分離された血液成分の組成および流速、ならびに分離チャンバ上の入口を通過する血液の組成が含まれるが、それらに限定されない。これらの測定における不確実性は、さらにまた本発明の画像処理アルゴリズムによって分析された画像データの単一フレームからリアルタイムで突き止めることができる。測定されたパラメータにおける不確実性の評価は、トレンドニングにおいて使用すべきデータに関連する重要なデータを提供するために、本発明の方法において重要である。

【0175】

あるいは、画像処理アルゴリズムは、装置コンポーネントおよび／または血液サンプルの複数の画像に対応する透過光線および／または散乱光線の強度の複数の二次元分布上で動作することもできる。画像データの多数のフレーム上で動作する画像処理アルゴリズムは、光学的に弁別可能な分離された血液成分の界面の位置および抽出ポートを通過する抽出されて分離された血液成分の組成および流速などの重要な動作条件の時間的挙動を分析および予測するために有用である。画像データの複数フレーム上で動作する典型的な画像処理アルゴリズムは、重要な測定におけるトレンドをリアルタイムで監視できる予測データ分析アルゴリズムを備えている。そのようなデータ分析アルゴリズムは、所定の手順もしくは療法を最適化するために血液処理条件もしくはサンプル組成における変化に応答して1つ以上の装置設定を極めて迅速に調整できるプロセス制御システムを提供する。

【0176】

本発明の画像処理アルゴリズムは、経験的に、透過光線および／または散乱光線の平均強度もしくは透過光線および／または散乱光線の光線強度の二次元分布などの測定されたパラメータを抽出されて分離された血液成分の観察された組成と相関させることによって決定することができ、一実施形態では、そのような相関はアルゴリズムを個別画像データセットまたは複数の画像データセットへ適合させる動作によって決定される。本発明の画像処理アルゴリズムについての適切な相関は、処理されている血液の組成またはドナーもしくは治療を受けている患者の他の特性に依存することがある。あるいは、また別の実施形態では、相関は当技術分野において知られているニューラルネットワークおよび機械学習アルゴリズムを用いて決定される。例えば、そのような機械学習アルゴリズムは、保管された画像データ上への動作によって画像処理アルゴリズムを連続的に洗練するために使用される。

【0177】

血液処理装置を制御するための典型的な方法は、(1)第1回に対応する前記血液処理装置の動作条件の第1回測定を実施することと、(2)第2回に対応する前記血液処理装置の前記動作条件の第2回測定を実施することと、(3)予測データ分析アルゴリズムを用いて前記動作条件の前記第1回および第2回測定を分析することであって、このとき前記予測データ分析アルゴリズムの動作が前記血液処理装置の将来の時点の予測動作条件を発生させることと、および(4)前記将来の時点の前記血液処理装置の前記予測動作条件に基づいて前記血液処理装置の少なくとも1つの設定を調整し、それにより前記血液処理装置を制御することと、の各ステップを備える。

【0178】

(実施例4：血液処理を監視および制御するための光学セル)

本発明は、広範囲の血液処理技術を用いて血液処理を監視および制御する際に使用するための光学セルを含んでいる。本発明の光学セルは、入射光線ビームの少なくとも一部分および／または光学セル内の1つ以上の流体成分によって散乱した光線を透過することができる。任意で、本発明の光学セルは、入射光線ビームまたは光学セル内の1つ以上の流体成分によって散乱した光線を選択的に操作できる吸収領域、反射領域、散乱領域、視準領域および／または集束領域を選択的に備えることができる。さらに、本発明の光学セルは固定焦点レンズシステムを装備した定位置のCCDまたはCMOSカメラを用いて視認および光学的に特性付けられる血液分離システムの領域を最大化する。本発明の光学セル

のこの特徴は、分離された血液成分の組成、抽出されて分離された血液成分の流速および光学的に弁別可能な分離された成分間の界面の位置などを含む複数の血液処理条件を同時に監視および制御できる多機能血液処理システムを提供する。

【0179】

図21Aは、密度遠心分離による血液処理を監視するために有用な本発明の光学セルの略回転側面図である。例示した光学セル1100は、血液成分抽出チャンバ1105、第1抽出ポート1110、第2抽出ポート1115および第3抽出ポート1117を備える。抽出チャンバ1105は、血液分離領域1126を規定する第1側壁1120および第2側壁1125を備えており、このとき血液成分は密度遠心分離によって遠心分離野が形成されると密度に基づいて分離軸1127に沿って分離される。図21Aに例示した実施形態では、抽出チャンバ1105、第1抽出ポート1110および第2抽出ポート1115は各々、実質的に入射光線ビーム軸1140に平行である分離軸に沿って伝搬する光などの入射光線ビームの少なくとも一部分、ならびに血液分離領域1126、第1抽出ポート1110、および／または第2抽出ポート1115内の血液もしくは血液成分によって散乱した光線が通過することができる。任意で、光学セル1100はさらに構造的完全性を強化して良好な機械的丈夫さを提供するためにリブ1141を備えることができる。

10

【0180】

図21Aに示したように、第1抽出ポート1110、第2抽出ポート1115および第3抽出ポート1117は、血液分離領域1126と流体連絡している管状要素である。本発明の一実施形態では、第1抽出ポート1110は第1側壁1120と第2側壁1125との間のほぼ中間に位置する開口部で終了し、第2抽出ポート1115は第1側壁1120の近位に配置された開口部で終了し、そして第3抽出ポート1117は第2側壁1125の近位に配置された開口部で終了する。この配列は、第1、第2および第3抽出ポート1110、1115および1117が血液処理中に血液分離領域1126の相違する領域と流体連絡するために、相違する密度の血液成分を相違する抽出ポートを通して抽出することを可能にする。本発明の一実施形態では、光学セル1100は、第1抽出ポート1110を通して白血球を抽出でき、第2抽出ポート1115を通して血漿および／または血小板を抽出でき、そして第3抽出ポート1117を通して赤血球を抽出できるように構成される。

20

【0181】

光学セル1100は、処理されている血液が光学セル1100を通して流動するように、そして選択された血液成分に対応する個別分画が第1、第2および第3抽出ポート1110、1115および1117を通して抽出されるように血液分離チャンバ（図21Aには示していない）へ結合できるように構成される。一実施形態では、光学セル1100は血液処理チャンバの一体化要素である。また別の実施形態では、光学セル1100は分離チャンバと流体連絡している血液処理システムの別個のコンポーネントである。一実施形態では、光学セル1100は、密度遠心分離機の分離チャンバが回転するにつれて本発明の光学的監視および制御システムの観察領域内に周期的に回転したり、観察領域外へ周期的に回転するように構成される。この方法で、光学セル1100の画像を備える透過光線、散乱光線もしくは両方の強度の二次元分布は、各回転または選択された回転について測定される。光学セル1100は、血液処理システムのディスプレイブルコンポーネントを備えることができる、またはリユーザブルコンポーネントであってよい。

30

40

【0182】

抽出チャンバ1105、第1抽出ポート1110、第2抽出ポート1115および第3抽出ポート1117は、さらに入射光線ビームまたは血液もしくは血液成分から散乱した光線などの光線を透過することのできる1つ以上の光学表面を備えることができる。抽出チャンバ1105、第1抽出ポート1110、第2抽出ポート1115および第3抽出ポート1117の光学表面は、処理されている血液と接触しておらず周囲環境へ曝露させられる外側光学表面であってよい。あるいは、抽出チャンバ1105、第1抽出ポート1110、第2抽出ポート1115および第3抽出ポート1117の光学表面は、処理されて

50

いる血液と接触して周囲環境へ曝露させられない内側光学表面であってよい。典型的な実施形態では、抽出チャンバ1105の光学表面は、光学セル1100の上部1113に方向付けた第1平行光線ビームおよび光学セル1100の底部1114に方向付けた第2平行光線ビームを用いて照明すると光学セル1100の少なくとも一部分の高品質光学画像が生成されるように配置される。この構成は、光学セル1100の画像を備える光線強度の二次元分布をリアルタイム測定して分析することを可能にする。

【0183】

本発明における用語「光学表面」の使用は、電磁スペクトルの可視および／または赤外領域にある波長などの選択された波長分布を有する平行の入射光線ビームなどの入射光線ビーム、および／または処理されている血液もしくは血液成分から散乱した光線を効率的に透過できる表面を意味する。本発明の一部の用途のために好ましい本発明の光学表面は、入射光線の強度、波長分布ならびに伝搬方向および視準度などの空間的特性を有意には変化させない。本発明の光学表面は、ダイヤモンド研磨によって提供される平坦度、例えば絶対平坦度からの約0.001インチ未満の偏差を示す平坦度などの実質的に光学的に平坦であってよい。本発明の光学セルにおける光学的に平坦な光学表面の使用は、有意な集束を伴わず、そしてビーム拡散を有意に増加させずに平行光線ビームを透過させるなどの、ビームの空間的特性を実質的に歪曲させることなく平行光線ビームを効率的に透過させることができるために有益である。本発明の光学表面は、ダイヤモンド研磨によって提供される平滑度、例えば絶対平滑度からの約3マイクロインチ未満の偏差を示すダイヤモンド研磨によって提供される平滑度などの光学的に平滑な表面であってよい。本発明の光学セルにおける光学的に平滑な表面の使用は、光学表面からの入射光線の散乱が最小限に抑えられる高度に透過性の表面を提供するために有益である。本発明には、光学セル1100が実質的に平行な平面に配置される複数の光学的表面を備える実施形態がさらに含まれる。平行な光学表面の使用は、光学セル1100を通しての光線の良好な透過を提供するために有益である。

【0184】

図21Aに示した実施形態では、抽出チャンバ1105は、入射光線ビーム軸1140に実質的に平行な光学軸に沿って伝搬する1本以上の平行光線ビームおよび／または血液分離領域1126内の血液もしくは血液成分から散乱した光線を効率的に透過させる第1外側光学表面1130および第2外側光学表面1135を有する。任意で、抽出チャンバ1105はさらに、第1光学表面1130および／または第2光学表面1135各々と反対側に配置されて、血液分離領域1126と接触している第1内側光学表面、第2内側光学表面もしくは両方（図21Aには示していない）をさらに含むことができる。本発明の一部の用途のために好ましくは、抽出チャンバ1105の外側および／または内側光学表面は、入射光線ビームの透過を増加させるために平坦で実質的に平行な平面に方向付けられる。抽出チャンバ1105の外側および／または内側光学表面は、抽出チャンバと光学的に連絡させて配置されたCCDもしくはCMOSカメラへ光学セル1100の上部1113の少なくとも一部分の平坦で歪みのない画像を提供できるように、好ましくは高度に透過性で、光学的に平坦および光学的に平滑である。

【0185】

図21Aに示したように、第1抽出ポート1110および第2抽出ポート1115は、入射光線ビーム軸1140に実質的に平行な光学軸に沿って伝搬する1本以上の平行光線ビームおよび／または抽出ポート内の血液もしくは血液成分から散乱した光線を効率的に透過させることのできる外側光学表面および1146および1147各々を有する。図21Bは、本発明の典型的な抽出ポート設計の断面図を示している。図21Bに示したように、第1抽出ポート1110および第2抽出ポート1115各々は、四角形の断面輪郭を有する軸方向ボア1150を有する。この実施形態では、第1抽出ポート1110および第2抽出ポート1115は、入射光線ビーム軸1140に対して実質的に平行である光学軸に沿って伝搬する1本以上の平行光線ビームを効率的に透過させることができる内側光学表面1155を有する。任意で、第1抽出ポート1110および第2抽出ポート111

5は、集束させる、および光拡散を増加させるなどの透過をさらに増加させて望ましくないビーム歪曲作用を最小限に抑えるために反対側の光学表面1155へ配置された追加の内側光学表面1160を有してよい。さらに、第1抽出ポート1110および第2抽出ポート1115は、第1および第2抽出ポート1110および1115を通る光線の透過を増強するために追加の外側光学表面1161を有してよい。第1抽出ポート1110および第2抽出ポート1115の内側および／または外側光学表面は、それらが抽出チャンバと光学的に連絡させて配置されたCCDもしくはCMOSカメラへ抽出ポートの少なくとも一部分の平坦で歪みのない画像を提供できるように、好ましくは高度に透過性で、光学的に平坦および光学的に平滑である。血液成分が血液分離領域1126から抽出される間に第1および第2抽出ポート1110および1115を通しての光線の透過を監視するステップは、抽出された血液成分の組成を測定する手段を提供する。

10

【0186】

本発明には、例えば長方形輪郭、台形輪郭および湾曲輪郭などの四角形輪郭以外の断面輪郭を有する軸方向ボアを備える抽出ポートを有する光学セル構成がさらに含まれる。図21Cは、第1抽出ポート1110および第2抽出ポート1115各々が長方形の断面輪郭を有する軸方向ボア1150を有する、本発明のまた別の抽出ポート設計の断面図である。側壁1165の幅1158より大きな内側光学表面1155の長さ1157を備える長方形断面輪郭を有する抽出ポートの使用は、抽出ポートにおける細胞性および／または非細胞性物質の組成および／または流速のより良好な測定を提供するので、一部の用途のためには好ましい。例えば、極めて細い軸方向ボア1150（すなわち、幅1158より有意に大きい長さ1157を有する）を提供する長方形断面輪郭の使用は、そのような吸収性物質の空間的分布をより正確に特性付けることを許容する入射光線ビームの伝搬軸に対して直交させて配置されたより大きな断面積を有する層の中に細胞性血液成分などの吸収性物質を分布させるので有益である。さらに、細い軸方向ボア1150の使用は、抽出された成分を通るビームの光路長を減少させ、これは抽出ポート上に方向付けた入射光線ビームの実質的に完全な吸収を回避するために有用であるので有益である。一実施形態では、抽出ポート1110および1115は、約0.1から約0.4の範囲にわたって選択されたアスペクト比（アスペクト比＝（幅）／（長さ））によって特性付けられる長方形断面輪郭を有する。例えば、本発明の抽出ポートは、約0.080インチに等しい長さ1157および約0.030インチに等しい幅1158を有する。本発明の抽出ポートの軸方向ボア1150の断面輪郭および物理的寸法は、所望の抽出ポートを通る流量、光学的透過に関する考察および光イメージングに関する考察に基づいて選択できる。

20

30

【0187】

再び図21Aを参照すると、本発明の一実施形態では、抽出チャンバ1105の第2外側光学表面1135ならびに第1抽出ポート1110および第2抽出ポート1115の外側光学表面は、それが集光要素および二次元検出器（図21Aには示していない）によって提供される被写界深度内にあるように配置されている。抽出チャンバ1105の典型的な第2外側光学表面1135ならびに第1抽出ポート1110および第2抽出ポート1115の外側光学表面は実質的に同一平面1170を占めている。この状況では、「実質的に同一平面」という表現には約0.1インチ以下の絶対的同一平面方向からの偏差が含まれる。一部の用途のために好ましくは、抽出チャンバ1105の第2外側光学表面1135ならびに抽出ポート1110および第2抽出ポート1115の外側光学表面1146および1147は、光学セル1100と光学的に連絡している固定焦点レンズシステムを装備した定位置CCDもしくはCMOSカメラの焦平面に対応する共通平面に配置することができる。この光学的構成は、血液分離領域1126、第1抽出ポート1110および第2抽出ポート1115の同時のイメージングおよび高感受性光学的特性付けを可能にする。この光学的構成の長所は、血液分離領域1126内の界面の位置ならびに第1および第2抽出ポート1110および1115を通して抽出された血液成分の組成の同時測定を可能にする点にある。

40

【0188】

50

光学セル 1100 は、多数の光学的測定を促進するために追加の要素をさらに備えることができる。第 1 に、光学セル 1100 には様々な校正マーカを用意することができる。校正マーカおよび光学表面 1135、1146 および 1147 は、光学セル 1100 と光学的に連絡している固定焦点レンズシステムを装備した定位置 CCD もしくは CMOS カメラの焦平面に対応する平面などの共通平面 1170 内に配置することができる。校正マーカは、光学セル 1100 自体の上、例えば平面 1170 へのリブ 1141 の最も近位に、または充填材装置コンポーネントなどの密度遠心分離機内に光学セル 1100 を保持するための装置もしくは装置コンポーネント上に配置することができる。一実施形態では、校正マーカは、収集された画像の物理的寸法および空間的方向、例えば選択された物理的寸法および間隔を有するバーなどの 1 つ以上の二次元形状を校正するためのマーカを備えている。一実施形態では、校正マーカは収集された画像の強度を校正するためのマーカ、例えば選択された吸収、散乱および反射特性を有する 1 つ以上の二次元形状を備える。一実施形態では、校正マーカは収集された画像の色を校正するためのマーカ、例えば色相環などの 1 つ以上の着色形を備える。

10

【0189】

本発明の光学セルは、1 つ以上の選択的に吸収する、反射する、散乱する、集束する、および／または視準する領域をさらに備えてよい。一実施形態では、本発明の光学セルは入射光線ビームを吸収する、散乱するおよび／または反射することによって光線の透過を実質的に防止することのできる 1 つ以上の遮蔽領域を有する。一実施形態では、本発明の光学セルは例えば入射光線ビームを集束もしくは視準することによって、入射光線ビームの空間的特性を選択的に調整するために 1 つ以上の湾曲表面を有する。

20

【0190】

本発明の光学セルは、ポリマー、プラスチック、熱硬化性樹脂および熱可塑性樹脂を含むがそれらに限定されない広範囲の少なくとも一部には透過性の物質から製造することができる。1 つ以上の無定形ポリマーを備える光学セルは、それらに対応する結晶質物質より優れた入射光線ビームの透過を提供するために、一部の実施形態では好ましい。本発明の光学セルを製造するために有用な典型的な物質には、無定形ポリ塩化ビニル、ポリカーボネートおよびポリエチレンテレフタレートグリコール (PETG) およびポリエチレンテレフタレート (PET 熱可塑性樹脂) が含まれるがそれらに限定されない。

【0191】

(実施例 5：密度遠心分離による血液処理を監視および制御するためのシステム)

本発明には、校正マーカに比較した光学的に弁別可能な血液成分間の界面の位置ならびに分離および抽出された血液成分の組成および／または流速の同時のリアルタイム測定を提供することができる、密度遠心分離による血液処理を監視および制御するためのシステムが含まれる。抜群の感受性、機械的堅牢性および信頼性を示す本発明のシステムは、固定焦点レンズ、上方パルス式 LED (発光ダイオード) 光源および下方パルス式 LED 光源を装備した定位置 CCD カメラを備える。固定焦点レンズシステムを装備する定位置 CCD カメラの使用は、光路長照明および検出ビームの定期的調整の必要を回避する、光学的アライメントを維持することに関する高度の機械的安定性を示すシステムを提供する。さらに、上方および下方パルス式 LED 光源の使用は、血液処理システムへ方向付けられ、引き続いて検出される照明光線ビームの波長分布および強度における相対に大きな柔軟性を提供する。さらに、上方および下方パルス式 LED 光源の使用は、分離チャンバの回転式光学セルの光学的に高品質の画像を生成するために有用な照明パルスの正確かつ再現性の時間的特性も提供する。

40

【0192】

図 22 は、密度遠心分離による血液処理のために良好に適合する本発明の光学的監視および制御システムの平面図である。図 23 は、図 22 に示した切取軸 1200 に対応する切取図である。図 24 は、図 22 および 23 に示した光学的監視および制御システムの側面図である。例示した光学的監視および制御システム 1205 は、固定焦点レンズシステム 1210、光学セル 1220、上方パルス式 LED 光源 1215、および下方パルス式

50

L E D光源 1 2 2 5 を装備した C C D カメラを備える。図 2 3 に例示したように、固定焦点レンズシステム 1 2 1 0 を装備した C C D カメラは光学セル 1 2 2 0 と光学的に連絡しており、光学軸 1 2 3 0 と交差するように配置されている。上方パルス式 L E D 光源 1 2 1 5 は光学セル 1 2 2 0 と光学的に連絡していて、複数の平行の上方照明光線ビーム 1 2 3 5 を方向付け、光学軸 1 2 3 0 と交差する伝搬軸に平行する、光学セル 1 2 2 0 の上側 1 2 3 9 へ伝搬できるように配置されている。下方パルス式 L E D 光源 1 2 2 5 もまた光学セル 1 2 2 0 と光学的に連絡していて、複数の平行の下方照明光線ビーム 1 2 4 0 を方向付け、光学軸 1 2 3 0 と交差する伝搬軸に沿って、光学セル 1 2 2 0 の下側 1 2 5 0 へ伝搬することができるように配置されている。任意で、上方パルス式 L E D 光源、下方パルス式 L E D 光源、もしくは両方は、上方照明光線ビーム 1 2 3 5、下方照明光線ビーム 1 2 4 0、もしくは両方を発生させるために 1 つ以上のパルス式キセノンランプと取り換えることができる。パルス式キセノンランプの使用は、極めて強度の上方および下方照明光線ビームを必要とする用途のためには望ましい。

10

【0193】

光学セル 1 2 2 0 は密度遠心分離機の分離チャンバの一体化コンポーネントであり、充填材 1 2 5 5 による密度遠心分離機の中心回転軸から選択された距離にある位置に保持される。充填材 1 2 5 5 および光学セル 1 2 2 0 は、両方が密度遠心分離機の中心回転軸を中心に自由に回転できるような方法で構成される。図 2 2、2 3、2 4 に示した実施形態では、充填材 1 2 5 5 は下方照明光線ビーム 1 2 4 0 の少なくとも一部分を通過するための選択された寸法のアパーチャ 1 2 5 6 を有する。あるいは、アパーチャ 1 2 5 6 は下方パルス式 L E D 光源 1 2 2 5 と光学セル 1 2 2 0 との間で光学軸 1 2 3 0 に沿って配置された独立式光学要素であってよい、または光学セル 1 2 2 0 自体の一体化コンポーネントを備えてよい。アパーチャ 1 2 5 6 は、円形、四角形、長方形、多角形、菱形、楕円形もしくはこれらの形状の組み合わせを含むがそれらに限定されないいずれかの形状であってよい。本発明におけるアパーチャ 1 2 5 6 の使用は、C C D カメラの感知表面上での多すぎる光線衝突によって引き起こされる検出器飽和を防止するために有用であり、さらに当該領域に関してコントラストを増強させるために有用である。任意で、充填材 1 2 5 5 には光学フィルタ、帯域フィルタ、カットオフフィルタおよび／またはディフューザなどの下方照明光線ビーム 1 2 4 0 の空間的特性もしくは波長分布を調整するための他の光学要素（図示していない）もまた装備できる。

20

30

【0194】

典型的な実施形態では、上方パルス式 L E D 光源 1 2 1 5 は光学セル 1 2 2 0 の上部 1 2 3 9 から約 4 . 2 6 インチの所に配置され、下方 L E D 光源 1 2 2 5 は光学セル 1 2 2 0 の上部 1 2 3 9 から約 7 . 4 7 インチの所に配置される。図 2 3 に示した典型的な実施形態では、固定焦点レンズシステム 1 2 1 0 を備える C C D カメラは、固定焦点レンズシステムの焦平面が界面監視領域、校正マーカー、1 つ以上の抽出ポートおよび 1 つ以上の入口に対応する光学表面などの光学セル 1 2 2 0 の選択された光学表面と実質的に同一平面であるように配置されている。この実施形態では、C C D カメラはさらに、光学軸 1 2 3 0 に沿って固定焦点レンズシステムの中心から光学セル 1 2 2 0 の選択した光学表面に対応する画像が C C D カメラの感知表面上に提供されるような距離だけ離れている。この光学的構成の長所は、回転式光学セル 1 1 0 0 の上部 1 2 3 9 の画像を備える光線強度の二次元分布をリアルタイムで測定して分析することが可能になる点にある。

40

【0195】

固定焦点レンズシステム 1 2 1 0 を備える C C D カメラは、取り付け組立体 1 2 6 0 によって光学セル 1 2 2 0 の上部 1 2 3 9 から光学軸 1 2 3 0 に沿って選択された距離の定位置に保持されている。図 2 2 から 2 4 に示した取り付け組立体は、固定焦点レンズシステム 1 2 1 0 を備える C C D カメラの定位置および方向を維持できるブラケットを備える。取り付け組立体 1 2 6 0 はさらに、任意で 2 軸傾斜メカニズムを備えており、光学セル 1 2 2 0 に対してカメラおよび固定焦点レンズシステムの相対的方向および位置を選択的に調整できる 2 軸ロッキング平行移動段階を備えることができる。

50

【0196】

図22から24に示したように、光学的監視および制御システム1205は、密度遠心分離血液処理装置1265に直接的に一体化されている。光学的監視および制御システム1205の良好な機械的安定性を提供するために、取り付け組立体1260は密度遠心分離血液処理装置1265のハウジング1270を支持しているフレーム部材（図22から24には示していない）へ直接的に固定されている。一実施形態では、下方パルス式LED光源もまた追加の取り付け組立体1261によって密度遠心分離血液処理装置1265のハウジング1270を指示しているフレーム部材（図22から24には示していない）へ固定されている。上方パルス式LED光源1215は、図22から24に示したように、固定焦点レンズシステム1210を備えたCCDカメラに固定されている。あるいは、
10 上方パルス式LED光源1215は追加の取り付け組立体によって密度遠心分離血液処理装置1265のハウジング1270を支持しているフレーム部材（図22から24には示していない）へ直接的に固定することができる。本発明において有用な取り付け組立体は、クランプ、ブラケット、コネクタ、カプラ、追加のハウジング要素および知られているすべての同等物などの当技術分野において知られているいずれかの締め付け手段を備えており、そしてボルト、留め具、クランプ、スクリュー、リベット、シール、ジョイント、カプラもしくは当技術分野において知られているいずれかの同等物の使用を含む当技術分野において知られているいずれかの手段によってハウジング1270を支持しているフレーム部材へ固定することができる。

【0197】

図23に示した断面を参照すると、第1透明板1275が固定焦点レンズシステム1210を備えたCCDカメラと光学セル1220との間に用意されており、そして第2透明板1280が下方パルス式LED光源1225と光学セル1220との間に用意されている。第1および第2透明板1275および1280は、万一分離チャンバからサンプル漏出が発生した際に固定焦点レンズシステム1210を備えたCCDカメラ、上方パルス式LED光源1215および下方パルス式LED光源1225が処理されているサンプルと接触しないようにこれらのコンポーネントを光学セル1220から分離する。さらに、第1および第2透明板1275および1280は、分離チャンバおよび充填材が回転するとシステムに導入される可能性がある粉塵および他の汚染物質の望ましくない沈着に起因する固定焦点レンズシステム1210、上方パルス式LED光源1215および下方パルス式LED光源1225を備えたCCDカメラの劣化を最小限に抑える。さらに、第1および第2透明板1275および1280は、ユーザが分離チャンバ内で血液サンプルに曝露させることなく固定焦点レンズシステム、上方パルス式LED光源および下方パルス式LED光源を備えたカメラのアライメントを最適化することも可能にする。第1および第2透明板1275および1280は、上方および下方照明光線ビーム1235および1240の少なくとも一部分を透過できるあらゆる物質を備えることができる。第1および第2透明板1275および1280のための典型的な物質には、光学品質引っ掻き抵抗性ガラスなどのガラス、透明プラスチックなどの透明ポリマー物質、水晶および無機塩が含まれるがそれらに限定されない。
30

【0198】

図22から24に例示した光学的監視および制御システムにおける上方パルス式LED光源1215および下方パルス式LED光源1225は、それぞれ、LEDアレイ光源などの複数のLEDを備える。上方パルス式LED光源1215は、光線ビーム視準化を提供するために各々が放物面反射鏡を装備した12個のLEDを備える。下方パルス式LED光源1225は、12個のLEDおよび例えば1枚以上のレンズ、放物面反射鏡またはこれらの要素の組み合わせなどの視準光学的要素をさらに備える。図25は、本発明の方法および装置において有用な下方パルス式LED光源1225の拡大側面図の略図である。例示したパルス式LED光源は、LEDアレイの要素1314と光学的に連絡している視準光学的要素1310を備える。図25に示したように、視準光学的要素1310はこれらの各々がLED光源要素1314と光学的に連絡させて配置されている複数の輪郭反射面13
40 50

12を備える多面放物面反射および視準要素である。輪郭反射面1312は、血液処理を監視および制御するために有用な本発明の一実施形態では修正された放物線輪郭プロフィールを有する。輪郭反射面1312のために選択された輪郭プロフィールに依存して、視準光学的要素1310は、ほぼ平行である伝搬軸に沿って伝搬する複数の入射光線ビームまたは平行ではない伝搬軸に沿って伝搬する複数の入射光線ビームを提供するために構成することができる。図25に例示した実施形態は、光学セル1220の下側1250の表面上に方向付けることのできる複数の入射光線ビームを発生させるために有用である。

【0199】

上方および下方パルス式LED光源1215および1225のために有用なLEDは、赤色LED、緑色LED、白色LEDまたはこれらの組み合わせであってよい。典型的な実施形態では、上方および下方パルス式LED光源1215および1225は各々、4個の赤色LED、4個の緑色LEDおよび4個の白色LEDを備える。本発明において有用なLEDは、光学セル1220の画像を備える光線強度の二次元分布の測定を可能にする十分に大きな強度を有する平行ビームを提供する。本発明の一実施形態では、LED駆動回路は、装置性能を最適化するために上方および／または下方LED光源の近位へ任意に配置される。

【0200】

上方パルス式LED光源1215および下方パルス式LED光源1225は、正確に選択できる時間的特性を有する同期化光線パルスを提供することができる。本発明において使用可能な光線パルスのパルス幅は、密度遠心分離機の回転速度に依存する。典型的には、光源のパルス幅が小さいほど、取得された光線強度の二次元分布に対応する光学画像の不鮮明化が小さくなる。しかし、より大きなパルス幅は、より多くの光子をカメラによって検出する、したがって強化された信号雑音比を提供することを可能にする。約3000RPMに等しい回転速度については、約8ミリ秒未満のパルス幅は生成した光学セルの画像の不鮮明化を最小限に抑えるために有用である。本発明の一部の用途のために有用な典型的な光線パルスは、約1ミリ秒から約50ミリ秒の範囲にわたって選択されたパルス幅を有する。

【0201】

一実施形態では、固定焦点レンズシステム1210を備えたCCDカメラは固定焦点レンズシステムから一定の選択された距離において配置されたモノクロもしくはカラーCCDカメラを備える。CCDカメラおよび固定焦点レンズシステムは、これらの要素間の選択された分離距離を維持できる、そしてさらに望ましくない散乱光線の検出を最小限に抑えることもできるハウジング1285内に含有することができる。ハウジング1285には、CCDカメラと固定焦点レンズシステムとの間の選択された距離を確立かつ維持するために1つ以上の固定スペーサまたは選択的に調整可能なスペーサを装備することができる。典型的な固定焦点レンズシステムは複数の球形レンズ、円筒形レンズ、スペーサまたはこれらの要素の組み合わせを備える。典型的なCCDカメラはポイント・グレイ・リサーチ（Point Grey Research）社によって製造された「フリー（Flea）」であり、約1024ピクセル×768ピクセルに等しいピクセル領域を有する。典型的なレンズは、シュナイダー・オプティクス（Schneider Optics）社によって製造された焦点長28mmを有するF2.8固定焦点レンズシステムを備える。この典型的な光学コンポーネントの組み合わせは約3/8インチ×1/2インチに等しい視野および約1/16インチから約1/2インチの範囲にわたって選択された被写界深度を提供する。この視野および被写界深度は、界面領域の界面位置ならびに1つ以上の抽出ポートから流出する細胞性物質の組成を監視および制御するために有用である光学セル1220の画像を備える光線強度の二次元分布の測定を可能にする。固定焦点レンズシステムを備えたCCDカメラの使用はシステムの機械的安定性を増強し、CCDカメラ、固定焦点レンズシステムおよび光学セルの選択された相対的方向および位置を維持するために有用である。本発明のこの態様は、このシステムに界面領域内の光学的に弁別可能な分離された血液成分間の界面層の位置ならびに1つ以上の抽出ポートを通り光学セルから流

10

20

30

40

50

出する分離された血液成分の組成の高度に再現性の測定を実施できる能力を提供する。

【0202】

図23は、本発明の光学的形状によって提供される光路長も示している。上方パルス式LED光源1215は、光学軸1230に交差する伝搬軸に沿って伝搬する複数のパルス式平行な上方照明光線ビーム1235を発生させる。上方照明光線ビーム1235の少なくとも一部分は透明板1275を通過して光学セル1220の上側1239へ方向付けられる。上方照明光線ビーム1235の一部分は光学セル1220、これの中の1つ以上の分離された血液成分および／または充填材1255によって散乱させられる。下方パルス式LED光源1215は、光学軸1230に対して実質的に平行な伝搬軸に沿って伝搬する平行な下方照明光線ビーム1240を発生させる。下方照明光線ビーム1240の少なくとも一部分は透明板1280を通過して光学セル1220の下側1250へ方向付けられる。下方照明光線ビーム1240の一部分は光学セル1220、これの中の1つ以上の分離された血液成分を通して透過させられる。光学セル1220を通して透過した光線は、界面観察領域、1つ以上の入口、1つ以上の抽出ポート、1つ以上の校正マーカまたはこれらの組み合わせに対応する可能性がある。

10

【0203】

光学セル1220によって透過および／または散乱した光線1290は固定焦点レンズシステムによって集光され、CCDカメラの感知表面上へイメージングされる。この方法で、例えば光学セル1220の上部1239などの光学セル1220の少なくとも一部分の画像に対応する光線強度の二次元分布はCCDカメラによって測定される。上方照明光線ビーム1235に対応する散乱光線の検出は、主としてシステムの校正、近接性識別および平行移動によるセンサ追跡のために使用される。下方照明光線ビーム1240に対応する透過光線の検出は、主として光学セル1220内の光学的に弁別可能な分離された血液成分の1つ以上の界面層の位置の測定のため、および光学セル1220の1つ以上の抽出ポートから流出する分離された血液成分の組成および流速の測定のために使用される。上方および下方照明の両方から発生する透過および散乱光線の検出は、取得された光線強度の二次元分布から抽出できる情報量を最大化することができ、そして本発明の光学的監視および制御システムの多機能能力を増強する。

20

【0204】

任意で、光学的監視および制御システム1205は、上方および下方パルス式LED光源1215および1225の光レベルを最適化するために有用な1つ以上の追加の光線検出器をさらに備えることができる。一実施形態では、下方パルス式LED光源1225から散乱した光線を測定できる光ダイオードを備える追加の光線検出器が用意される。下方パルス式LED光源1225から散乱した光線を検出できる追加の光線検出器の使用は、本発明のトラブルシューティングおよびエラー処理態様のために有用である。

30

【0205】

CCDカメラは、測定された光線強度の二次元分布に対応する1つ以上の出力信号を発生させることができる。出力信号は、取得された透過光線および／または散乱光線の強度の二次元分布を分析することができ、そして分離条件および抽出された血液成分の組成に影響を及ぼす重要な動作条件を調整することができるコンピューターまたはプロセッサなどの1つ以上の遠心分離装置コントローラ（図22から24には示していない）へ送信される。選択的に調整可能な動作条件には、遠心分離機の回転速度、1つ以上の入口ポンプの流量、ならびに1つ以上の抽出ポンプの流量、またはこれらの組み合わせが含まれるがそれらに限定されない。

40

【0206】

図22から24に描出した光学的監視および制御システム1205は、密度遠心分離機1265の中心回転軸を中心に回転するにつれてそれによって光学セル1220に対応する二次元強度分布が取得されるパルス式光学システムである。二次元強度分布は光学セル1220が完全に1回回転する毎に取得できる、または1回おきの完全回転毎などの光学セル1220の選択された回転に対して取得できる。光学セル1220の1回おきの回転

50

についての二次元強度分布を取得することは、1秒につき約30フレーム超を収集できる費用のかかるCCDカメラの必要を回避するので、そしてさらに分離チャンバが回転すると観察される再現性の機器ジッタに結び付いた空間的インディケーション、校正および光学的イメージング問題を最小限に抑えるので、一部の用途のためには有益である。

【0207】

光学セル1220の良好な画像に対応する二次元強度分布を生成するためには、上方および下方照明パルス、カメラシャッタおよびゲート設定ならびに密度遠心分離機の分離チャンバの光学セル1220の回転が正確に同期化されなければならない。これらの要素の正確な同期化は、光学セルの高光学品質画像を備える透過光線および／または散乱光線の強度の二次元画像を各完全回転毎に、または選択した回転に対して測定することを可能にする。本発明では、例えば光学セルもしくは分離チャンバなどの密度遠心分離機および／または監視および制御システムのコンポーネントの回転位置は、当業者においてよく知られているようにコード化モータシステムを用いて正確に測定される。典型的な実施形態では、密度遠心分離機1265には密度遠心分離機の回転要素上の複数のマーカーを読み取ることのできるいずれかの光学センサが用意される。この構成は、光学セルの回転位置のリアルタイム測定、好ましくは約0.09度までの精度での回転位置の測定を可能にする。この構成はさらに、密度遠心分離機のスピニング中もしくはスピンドダウン中などの回転速度が変化した場合の光学セルの回転位置のリアルタイム測定を提供する。

10

【0208】

コード化モータシステムは、さらに例えば光学セルもしくは分離チャンバなどの密度遠心分離機および／または監視および制御システムのコンポーネントの回転位置に対応して出力信号をリアルタイムで発生させることもできる。典型的な実施形態では、これらの出力信号は、1つ以上のトリガ信号を上方パルス式LED光源、下方パルス式LED光源およびCCDカメラへ送信できる同期化およびタイミングコントローラへの入力信号として提供される。これらの装置コンポーネントへ同期化およびタイミングコントローラによって提供されるトリガ信号には、トリガ位置（すなわち光線パルスへ開始するための時間もしくは回転位置）、トリガ周波数（すなわち、それに対して回転が光線パルスを発生させる）、パルス幅設定（光線パルスの持続時間）およびディレイ設定（すなわち、トリガ信号が受信されてから光線パルスが開始されるまでの時間）が含まれる。上方および下方パルス式LED光源内のLED要素ならびにカメラシャッタおよびゲート設定は、同期化およびタイミングコントローラによって生成されたトリガ信号を用いて密度遠心分離機の所望の回転位置に対応する時点に正確にトリガすることができる。トリガ信号に対応する回転位置の選択は、本発明において観察領域を選択的に調整することを可能にする。この方法で、密度遠心分離機の光学セル、分離チャンバおよび他のコンポーネントの複数の選択された領域が光学的に調査される。

20

30

【0209】

典型的な実施形態では、CCDカメラの露光時間は、CCDカメラのゲート設定またはシャッタによるのではなく、むしろ上方および下方パルス式LED光源によって発生した光線パルスのパルス幅によって決定される。一実施形態では、CCDカメラのシャッタは、有意なバックグラウンド雑音の影響を生じさせずに光線パルス時間より数桁大きい時間にわたって開いている。LED光源によって発生する光線パルスのパルス幅は極めて正確に制御できるので、本発明のこの態様は短い露光時間に対応する極めて正確なゲーティングを提供する費用のかかるCCDカメラの必要を排除する。

40

【0210】

図26は、上方および下方パルス式LED光源ならびにシャッタおよびゲート設定によって発生する光線パルスを同期化する方法を表した機能的フロー図を示している。図26に例示したように、コード化モータシステム1350は光学セルの回転位置に対応する1つ以上の出力信号1355を発生する。出力信号1355は、同期化およびタイミングコントローラ1360への入力信号として受信される。同期化およびタイミングコントローラ1360もまた、装置コントローラからの制御信号1365を受信するように構成され

50

ている。制御信号1365および出力信号1355は、同期化およびタイミングコントローラ1360によって処理され、上方パルス式LED光源、下方パルス式LED光源およびCCDカメラへ送信される複数のトリガ信号1370の基礎として機能する。任意で、1つ以上のトリガ信号は、ユーザが処理中に密度遠心分離機の状態を視覚的に評価することを可能にする密度遠心分離機のチャンバ内の照明を調整するためにも使用される。本発明のこの態様の長所は、光線パルスおよびカメラ設定のタイミングおよび同期化が、装置コントローラの処理時間などの他のシステム資源の浪費を伴わずに同期化およびタイミングコントローラ1360によって処理される点である。

【0211】

本発明におけるLED光源の使用は、これらの光源は多数の従来型の非LED光源と比較して小さく、軽量であり、そして出力消費量が比較的少ないために有益である。LED光源は、長い動作寿命および均質な放射出力も示す。さらに、LED光源は、パルス幅および開始時間などの正確に選択可能な時間的特性を有する個別のパルスを発生するパルス動作を実行できる。パルス式LED光源はさらに、実質的に均質な強度および波長分布を有するパルスを発生させることができる。LEDの使用は、上方および／または下方照明光線ビームの波長分布の良好な制御を提供するので、本発明の一部の用途のためにも好ましい。本発明には、赤色、緑色および白色LEDなどの相違する色を有するLEDの出力を混合することによって上方および／または下方照明光線ビームの波長分布を選択的に調整可能である実施形態が含まれる。これらの実施形態では、上方および下方照明光線ビームの波長分布は、例えば光学的に弁別可能な分離された血液成分間の界面の位置および／または抽出ポートを通過する抽出された血液成分の組成の測定などの、所望の光学的測定を最適化するために1ショットベースで独立して選択される。

【0212】

定位置カメラおよび固定焦点レンズシステムを有する本発明の光学的監視および制御システムは、光学的に弁別可能な血液成分間の界面の位置の極めて高感受性測定を提供できる。例えば、定位置カメラおよび固定焦点レンズシステムを有する本発明のシステムは、0.0005±0.0002インチ以内までの精度で、赤血球含有成分と軟膜層との界面の位置および血漿含有成分と軟膜層との界面の位置を測定できる。

【0213】

定位置カメラおよび固定焦点レンズシステムを有する本発明の光学的監視および制御システムは、抽出ポートを通る分離された血液成分の組成および流速の極めて高感受性測定を提供できる。定位置カメラおよび固定焦点レンズシステムを有する本発明のシステムは、約1%以内までの精度で、抽出ポートを通過する白血球含有成分などの抽出された血液成分のヘマトクリットを測定できる。さらに、抽出セルを通して透過した光線の強度の二次元分布はさらに、抽出された血液成分の細胞性組成の正確な測定を提供する。図27は、測定された、抽出ポート上の観察領域を通して透過した光線の平均強度の関数としての抽出ポートを通過する分離された血液成分の白血球濃度（四角形マーカー）およびヘマトクリット（菱形マーカー）の測定値のプロットを示した図である。プロット図によって例示したように、透過光線の平均強度は白血球濃度およびヘマトクリットの両方と強度に逆相関している。図27におけるプロット図の統計的分析は、白血球濃度およびヘマトクリットへ透過光線の平均強度を関連付ける以下のアルゴリズムを生じる。

【0214】

【数 2】

$$\text{ヘマトクリット濃度}(\%) = 297.8 \times (I)^{-1.0666};$$

(V)

$$\text{濃WBC} = 8796 \times (I)^{-1.3988}$$

(VI)

10

(式中、Hct (%) はヘマトクリット濃度である。WBC は 1 μL 当たりの数の単位で白血球濃度に係数 1000 を掛けたものであり、I は抽出ポートを通した透過光線の平均強度である。)

【0215】

(実施例 6：血液を処理するための密度遠心分離方法)

本発明は、血液および血液成分を処理するための方法を提供する。本発明の方法は、広範囲の組成を有する血液および血液成分を処理するために適用でき、しばしば広範囲の血液組成を示す患者プールを特に治療手技に適合するようにさせる。さらに、本発明の方法は、患者の抽出された血液の組成が選択された手順中に重大に変動させられる血液処理用途のために特に良好に適合する。

20

【0216】

(1. 抽出された血液成分の組成の光学的特性付けに基づく血液処理)

一実施形態では、本発明は選択された組成を有する抽出された血液成分を提供できる血液を処理する方法を提供する。本発明では、用語「組成」は抽出された血液成分中の細胞性および／または非細胞性血液成分の純度、細胞タイプ、濃度および／または種分化を意味する。本発明のこの態様の長所は、血液成分減少療法（例、白血球搬出療法もしくは治療的血小板除去法）などの特定血液処理療法を最適化できる、または注入療法などの特定治療用途のために最適化された組成を有する血液成分を提供できる点にある。

【0217】

30

一実施形態では、ユーザは分離および抽出すべき所望の血液成分を選択し、そして企図される治療用途のために抽出された血液成分の最適な組成もしくは組成範囲を選択する。選択された血液成分のタイプおよび組成は、次に本発明の装置コントローラへ入力として提供される。装置コントローラは、所望の組成を有する血液成分を製造するために必要な分離および抽出条件を達成するために血液処理装置を構成かつ適応させる。例えば密度遠心分離による血液処理では、光学的監視および制御システムは抽出血液成分の濃度およびタイプをリアルタイムで測定し、抽出された血液成分の所望の組成を達成および維持するために、入口ポンプの流量、抽出ポンプの流量および遠心分離機の回転速度などの動作条件を反復して調整する。しかし本発明のこの態様の方法は密度遠心分離による血液処理に限定されず、広範囲の濾過および拡散に基づく分離技術による処理にも適用できる。

40

【0218】

本発明のこの態様は、密度遠心分離を用いて血液の白血球成分を分離および抽出するために特に有用である。本発明を使用すると、抽出された成分の純度の測定を提供するために分離された白血球成分に対応する抽出ポートの画像がリアルタイムで取得され、分析される。測定された組成は、次に白血球の選択された濃度もしくは純度などのユーザが選択した組成と比較される。測定された組成が選択された組成の所望の範囲内にある場合は、密度遠心分離の動作条件は、抽出部分の組成が所望範囲から外れるように変化しない限り維持される。測定された組成が選択された組成の所望の範囲内でない場合は、動作条件は観察された組成を選択された組成に近づける方法で反復して調整される。一実施形態では、抽出された白血球成分中の赤血球の濃度がリアルタイムで測定され、選択された白血球

50

濃度に対応する計算された赤血球濃度と比較される。この典型的な方法は、密度遠心分離によって精製する白血球含有成分中の赤血球の富裕度と観察された白血球濃度とのよく知られた関係を利用する。また別の方法では、白血球の濃度は本発明の光学的監視方法を用いて直接的に測定され、血液処理を制御するために使用される。赤血球の不在下で白血球の直接的監視および特性付けを促進するために、遠心分離機の動作条件は、中間密度の流体の添加による、または適切な回転速度の選択によるなどの分離軸に沿ってより高粘度を示す軟膜層を提供するように変更できる。

【0219】

(2. 密度遠心分離による血液処理のコアースおよびファイン制御)

本発明のまた別の態様では、(1) 2つ以上の光学的に弁別可能な血液成分間の界面の位置と、および(2) 抽出された血液成分の組成と、の同時測定が密度遠心分離血液処理システムにおける血液処理条件を確立し、最適化し、そして維持するために組み合わせて使用される。典型的な方法では、2つ以上の光学的に弁別可能な血液成分間の界面の位置は本方法を用いて直接的に測定され、入口ポンプの流量、1つ以上の抽出ポンプの流量、遠心分離機の回転速度またはこれらの組み合わせに対応する密度遠心分離機の1組の初期動作条件を選択的に調整および確立するために使用される。これらの初期条件は、組成の粗最適化に対応する選択された組成の第1範囲内にある抽出された成分の組成を提供する。

10

【0220】

選択された組成の第1範囲内の組成を達成すると、抽出ポートを通して流れる1つ以上の抽出された成分の組成の直接的測定が取得され、密度遠心分離機の動作条件を選択的に調整するために使用される。詳細には、システム動作条件は、組成の精最適化に対応する選択された組成の第2範囲内の抽出された成分の組成を提供するために反復して調整される。本発明のこの実施形態では、第2範囲は第1範囲より狭い。選択された組成の第2範囲内の組成を達成すると、抽出ポートを通して流れる1つ以上の抽出された成分の組成の直接的測定が連続的に取得され、選択された組成と比較される。必要であれば、動作条件は抽出された成分の組成を第1範囲内に維持するために再調整される。何らかの理由から抽出された成分の組成が第1および第2範囲の両方を越えた場合は、粗最適化手順が繰り返され、その後精最適化手順が続けられる。

20

【0221】

(3. 白血球を収集するバイアス収集方法)

本発明の光学的監視および制御方法は界面領域における界面の位置を極めて正確に測定して、1つ以上の抽出ポートを通して分離チャンバから流出する分離された血液成分を光学的に特性付けることができる。白血球、赤血球および血小板などのほとんどのクラスの細胞性血液成分は、密度に基づいてさらにサブクラスに弁別することができるので、本発明の方法はさらに選択された成分サブクラスが実質的に富裕な血液成分が抽出および集出される血液成分のバイアス収集を行うこともできる。一実施形態では、所定の分離された血液成分のサブクラスが分離チャンバ内の所定の分離層内の空間的分布に基づいて弁別される。あるいは、特異的サブクラスの細胞性物質が、例えば蛍光もしくは燐光標識化によって、光学的弁別を可能にするために選択的に光輝性で標識される。

30

40

【0222】

例えば、白血球は、赤血球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球および顆粒球などの複数の光学的に弁別可能なサブクラスを備える。これらのサブクラスは、回転式密度遠心分離機内の分離された軟膜層中でのこれらの細胞タイプの分布に基づいて弁別できる。本発明の光学的監視方法によって提供される界面の位置を測定するための大きな信号雑音比および高感受性は、抽出ポートと比較して、高密度副成分に対応する上方領域もしくは低密度副成分に対応する下方領域などの所定の分離層の選択された領域の極めて正確なポジショニングを可能にする。この機能的能力は順に、本発明の方法を用いて選択された白血球タイプのサブクラスが富裕な流体成分に対応する抽出された成分を抽出および収集することを可能にする。例えば、軟膜層の上方の近位に抽出ポートを配置するとリンパ球が富裕

50

な白血球含有成分が生じ、そして軟膜層の下方の近位に抽出ポートを配置すると顆粒球が富裕な白血球含有成分が生じる。

【0223】

本発明の方法を用いると、例えば光学的に弁別可能な白血球サブクラス間の界面の位置を約0.005インチの範囲内まで直接測定して制御することができる。したがって、界面層の位置は、所望の白血球サブクラスが富裕な抽出成分を提供するために抽出ポートに対して近位の位置を達成するように選択的に調整できる。さらに、一部の実施形態では、抽出された白血球成分の組成は様々なサブクラスの集団に関して直接的に監視および光学的に分類される。抽出ポートを通過する物質の光学的特性付けに基づく遠心分離機の動作条件の繰り返しの調整は、さらに選択された白血球サブクラスが富裕な白血球成分の抽出および収集も可能にする。

10

【0224】

本発明のこの態様は、赤血球含有成分および血小板含有成分にも適用できる。例えば、分離された血液成分中の赤血球もしくは血小板は、これらの物質の相違する密度を生じさせる非定型の形状およびサイズを有する。したがって、分離された赤血球含有層もしくは血小板含有層内への抽出ポートの選択的配置は、非定型の形状およびサイズを有する分離された血液成分中の赤血球もしくは血小板が富裕な流体成分の抽出および収集を可能にする。さらに、この考え方は選択された密度および／または分子量を有する血漿タンパク質が富裕な血漿含有成分を収集するためにも使用できる。

20

【0225】

(4. 血液処理中の溶血度を監視する方法)

溶血は、赤血球が損傷してヘモグロビンの少なくとも一部分を遊離した場合に発生する。溶血は、血液成分が、血液成分をポンピングするステップ、血液成分を分離チャンバに通してこれの外へ流動させるステップおよび／または遠心野を適用するステップによって誘発されるストレスなどの、遠心分離血液処理によって誘発されたストレスを受けると発生する。溶血が遠心分離血液処理中に発生すると、遊離ヘモグロビンの少なくとも一部分は分離された低密度血漿含有血液成分へ移動する。

【0226】

本発明は、密度遠心分離技術によって血液処理中に発生する溶血度を直接的に監視および制御するための手段を提供する。この方法では、分離された血漿成分によって透過光線の強度が時間に応じて監視される。感知できる溶血が発生すると、分離された血漿成分へ移動する遊離ヘモグロビンは、詳細には電磁スペクトルの500nmから600nmの範囲内にある光線を吸収するであろう。詳細には500nmから600nmの波長範囲にわたる透過光線の強度における減少の測定値は、血液処理中に発生した溶血度を定量するために使用される。一部の実施形態では、1つ以上の緑色LEDによって提供される光などの500nmから600nmの間のピークを備える波長分布を有する入射光線ビームの使用、または選択的透過性光学フィルタの使用は、これらの測定値の感受性を増強する。本発明には、血液処理中の溶血度を制御し、それによって感知できる溶血度が観察されると入口および抽出流量が低下させられる方法も含まれる。

30

【0227】

(5. 強化された分離プロトコル)

本発明の光学的監視および制御方法および装置は、詳細には密度遠心分離機の回転速度が時間に応じて選択的に調整される血液処理方法のために良好に適合する。増強された分離プロトコルには、正確な動作条件およびトリガポイントを必要とする複雑なステップのために、アルゴリズムに基づくシステムを用いても可能ではないレベルの制御を必要とするプロトコルが含まれる。典型的な実施形態には、各々が相違する画像分析データおよび相違する当該領域を必要とする複数プロトコル段階が含まれる。例えば、本発明の方法は遠心分離機の回転速度における変化および／または被験者の流入血液における変化によって誘発される光学的に弁別可能な血液成分間の界面の位置における変化の同時測定を提供する。

40

50

【0228】

本発明の一実施形態では、強化された分離プロトコルは3つの主要段階を備える。第1段階では、血液処理システムは光学セルおよびそれに結び付いた流体を備える第2分離チャンバを始動させる。

【0229】

このプロトコルの第2段階であるビルドアップ段階では、監視および制御システムは赤血球含有成分と軟膜層との界面の位置および軟膜層と血漿含有成分との界面の位置を測定する。さらに、監視および制御システムは光学セルの抽出ポートの開口部に近位の軟膜層の位置を確定する。監視および制御システムが抽出ポートの開口部に近位の軟膜層の位置を確定した後、軟膜層中に含有される血小板、血漿、白血球および少数の赤血球がすべて抽出され、溶離チャンバなどの第2チャンバへ通過させられ、さらに抽出された血液成分が分離され、選択された成分の純度が強化される。選択されなかった成分は患者に戻され、白血球などの選択された成分は第2チャンバ内に収集される。第2段階中、監視および制御システムは、最適の性能および分離条件を維持するために、第2チャンバ内に流入する細胞の細胞性流速、軟膜層と血漿含有層との界面の位置、軟膜層と赤血球含有層との界面の位置および抽出ポートに対する軟膜層の位置を同時に測定する。監視および制御システムが複数の当該領域を視認して光学的に特性付ける能力の結果として、本システムはチャンバがいったいでシステムの第3段階に入る準備が整っているかどうかを決定するのに役立つように、第2チャンバ自体から散乱光線もしくは透過光線の二次元画像を収集できる。

【0230】

本プロトコルの第3段階では、監視および制御システムは第2チャンバの状態を評価する。第2チャンバが選択された物質でいっぱいになっている場合は、光学的監視および制御システムは第2チャンバ外へのフラッシュアウトをトリガする。例えば第2チャンバからフラッシュするために、監視および制御システムは同時に、軟膜層と血漿含有層との界面の位置を抽出ポートが排他的に血漿層と接触している位置へ同時に調整できる。この手順は、抽出ポートを通しての細胞性物質の流速が最小限に抑えられることを保証する。監視および制御システムは、さらにまた遠心分離機の回転速度を低下させ、第2チャンバから収集容器内へ選択された細胞をフラッシュするために弁の位置を変化させる。本発明の方法によって提供される同期化およびタイミングコントローラは、本システムにプロトコルのフラッシュステップを達成するために必要とされる正確な界面位置を維持させる。監視および制御システムは、第2処理チャンバから透過および／または散乱した光線の強度を監視することによってまた別のビルドアップ段階へ戻すためにチャンバが十分にフラッシュされたかどうかを決定するためにも重要である。

【0231】

一実施形態では、血液処理システムは、少なくとも一部には細胞性流速測定に基づいて所望のエンドポイントを達成するためにまた別のビルドアップ段階およびフラッシュ段階を繰り返す。

【0232】

本発明の強化された血液分離プロトコルは、白血球、血小板、および血漿タンパク質を含むがそれらに限定されない広範囲の細胞性および非細胞性血液成分を分離および収集するために使用できる。一実施形態では、本発明は、(1)密度遠心分離血液処理システムおよび溶離血液処理システムを備える2段階血液処理システムを提供するステップ、(2)2段階血液処理システムへ血液を流入させるステップであって、血液が密度遠心分離血液処理システム内で少なくとも1つの所望の成分および血漿含有成分を含む複数の成分に分離されるステップと、(3)溶離血液処理システムが充填された動作状態になるまで溶離血液処理システムに所望の成分を充填するステップと、および(4)充填された動作状態にあるときに血漿含有成分を溶離血液処理システム内に流入させることによって溶離血液処理システムをフラッシュし、それによって血液を処理するステップと、を備える血液を処理する方法を提供する。本発明のこの態様の方法は、容器内の所望の成分の少なくと

も一部分を収集するステップをさらに備えてよい。

【0233】

本発明のこの態様の方法は、装置コンポーネントおよび／または処理されている流体成分が本発明の方法および装置を用いてリアルタイムで光学的に特性付けられる追加のステップをさらに備えることができる。任意で、本発明の方法は、密度遠心分離血液処理システムの抽出ポートを通して溶離血液処理システム内へ通過する血液成分の組成を光学的に測定するステップをさらに備える。任意で、本発明の方法は、密度遠心分離血液処理システムの分離チャンバおよび密度遠心分離血液処理システムの抽出ポート内の所望の成分の位置を光学的に測定するステップをさらに備える。任意で、本発明の方法は溶離血液処理システム内の流体成分の組成および／または位置を光学的に測定するステップをさらに備える。

10

【0234】

本発明のこの態様の方法は、溶離血液処理システムの動作状態が光学的測定を通して直接的に評価される追加のステップをさらに備える。任意で、本発明の方法は溶離血液処理システム内の流体成分の組成および／または位置を光学的に測定するステップによって溶離血液処理システムが充填された動作状態にある時点を決断するステップをさらに備える。任意で、本発明の方法は密度遠心分離血液処理システムの抽出ポートを通して溶離血液処理システム内に通過する血液成分の組成、流速もしくは両方を光学的に測定するステップによって溶離血液処理システムが充填された動作状態にある時点を決断するステップをさらに備える。

20

【図面の簡単な説明】

【0235】

【図1】本発明の光学的監視および制御システムを示している略図である。

【図2】本発明において使用できる集光要素および二次元検出器の側面図を示している略図である。

【図3】本発明において使用できる集光要素および二次元検出器の正面切取図を示している略図である。

【図4】集光要素および二次元検出器の位置の選択的調整を提供する取り付け構成の平面図を示している略図である。

【図5】本発明の監視システムの観察領域を示している略図である。

30

【図6】図6Aおよび6Bに示した拡大領域を示している分離チャンバの光学セルの平面図である。

【図6A】本発明の方法によって生成された、その中に血液成分に分離されたヒト血液サンプルを有する図6に示した拡大領域の画像の略図である。画像は、本発明の方法および装置が分離された血液成分間の界面の位置を監視および制御する能力を示している。三角形は白血球および血小板を図解的に表しており、円は赤血球を図解的に表しており、線を有する領域は血漿を図解的に表している。

【図6B】図6Aと同様な図。

【図7】本発明の方法により生成された密度遠心分離機の回転式分離チャンバの画像である。図7の画像は、界面監視領域および白血球抽出ポート監視領域を含んでいる。画像7の画像の分析は、分離チャンバ外への細胞性物質の組成および流速の測定値を提供する。図7では、三角形は白血球および血小板を図解的に表しており、円は赤血球を表し、そして線を有する領域は血漿を図解的に表している。

40

【図8】白血球収集中の測定された界面位置（下方2本の曲線）および抽出ポート監視領域を通して透過した光線の強度（上方2本の曲線）の時間的挙動を示した図である。

【図8A】図8Aは、対応する50ポイント移動する平均値を示した図である。黒色菱形（RBCピクセルと明示した）は赤血球含有成分と軟膜層との界面の位置に対応し、白色四角形（血小板ピクセルと明示した）は血小板含有成分と軟膜層との界面の位置に対応し、黒色三角形（抽出ポートツール#1と明示した）は第1流速監視領域を通して透過した光線のメジアン強度に対応しXマーカー（抽出ポートツール#2と明示した）は第2流速

50

監視領域を通して透過した光線のメジアン強度に対応する。

【図 9】凡例に示した回転速度 (RPM) に対応する第 2 流速監視領域 (X マーカー、+ マーカーおよびー マーカー) を通って透過した光線のメジアン強度の関数としての観察された白血球濃度の一連のプロットを示した図である。さらに図 9 には、凡例に示した回転速度 (RPM) に対応する第 2 流速監視領域 (菱形マーカー、四角形マーカーおよび三角形マーカー) を通して透過した光線のメジアン強度の関数としての抽出された物質のヘマトクリットのプロットを示している。

【図 10】凡例に示した回転速度 (RPM) に対応する赤血球含有成分と軟膜層との界面 (収集された画像のピクセル高さに関して) の位置の関数としての抽出された物質中の白血球の濃度のプロットを示した図である。

10

【図 11】血液処理を制御できる本発明の典型的なマスター・スレーブ制御システムの略図である。

【図 12】密度遠心分離血液処理装置のための全自動コンピュータ制御プロセス制御システムを示している略図によるフローチャートである。

【図 13】本発明の方法において有用である典型的なコントールドライバと APC サブシステムとの構造的関係を示している略図である。

【図 14】本発明の方法において有用である典型的なプロシージャコントロールと APC サブシステムとの構造的関係を示している略図である。

【図 15】本発明の方法において有用であるコントロールサブシステム内の APC エグゼクティブと APC ドライバ、イメージデータリストコンテナ、および APC コンポーネントとの典型的な構造的関係を示した図である。

20

【図 16】画像データアナライザのタスクについての状態図を提供している略図である。

【図 17】本発明の APC ドライバコンポーネントの典型的な構造を示した図である。

【図 18】本発明の方法のために有用である APC ドライバのタスクについての典型的な高レベル状態図である。

【図 19】本発明の APC 画像プロセッシングエンジン要素の典型的な構造を示した図である。

【図 20】本発明の方法において有用な画像アナライザのタスクについての典型的な状態図である。

【図 21A】密度遠心分離による血液処理を監視するために有用な本発明の光学セルの回転側面図の略図である。

30

【図 21B】本発明の典型的な抽出ポート設計の断面図である。

【図 21C】第 1 抽出ポートおよび第 2 抽出ポート各々が長方形の断面輪郭を有する軸方向ボアを有する、本発明のまた別の抽出ポート設計の断面図である。

【図 22】密度遠心分離による血液処理のために良好に適合する本発明の光学的監視および制御システムの平面図である。

【図 23】図 22 に示した切取軸 1200 に対応する切取図である。

【図 24】図 22 および 23 に示した光学的監視および制御システムの側面図である。

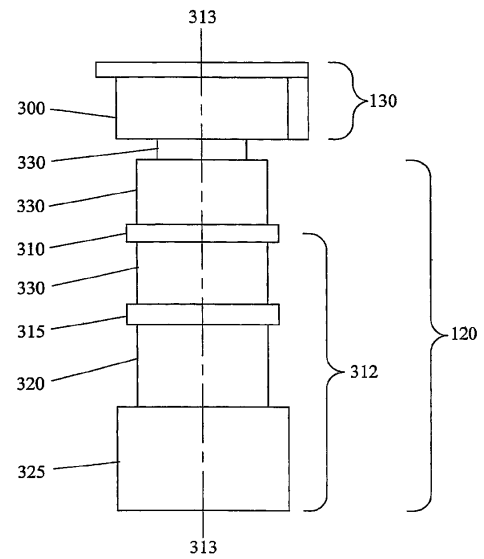
【図 25】本発明の方法および装置において有用な下方パルス式 LED 光源の拡大側面図の略図である。

40

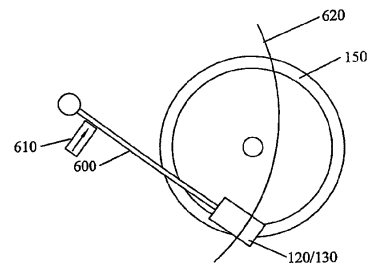
【図 26】上方および下方パルス式 LED 光源のトリガおよびトリガディレイ設定によって発生した光線パルス同期化する方法を表している機能的フロー図である。

【図 27】測定された、抽出ポートを通して透過した光線の平均強度の関数としての抽出ポートを通過する分離された血液成分の白血球濃度 (四角形マーカー) およびヘマトクリット (菱形マーカー) の測定値のプロットを示した図である。

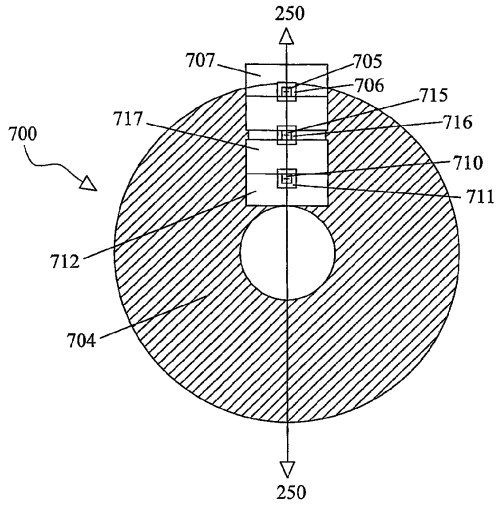
【図 2】



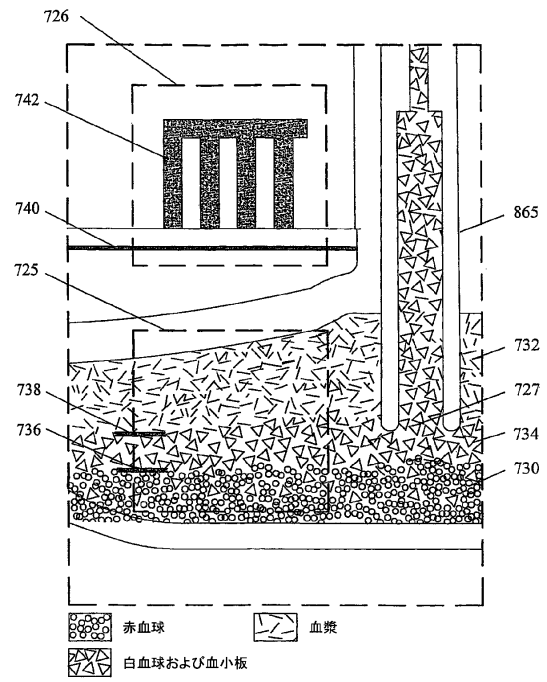
【図 4】



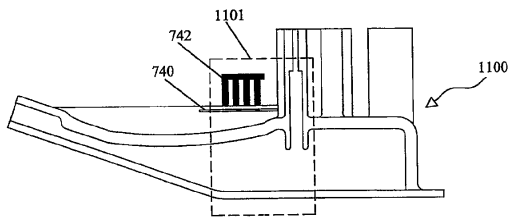
【図 5】



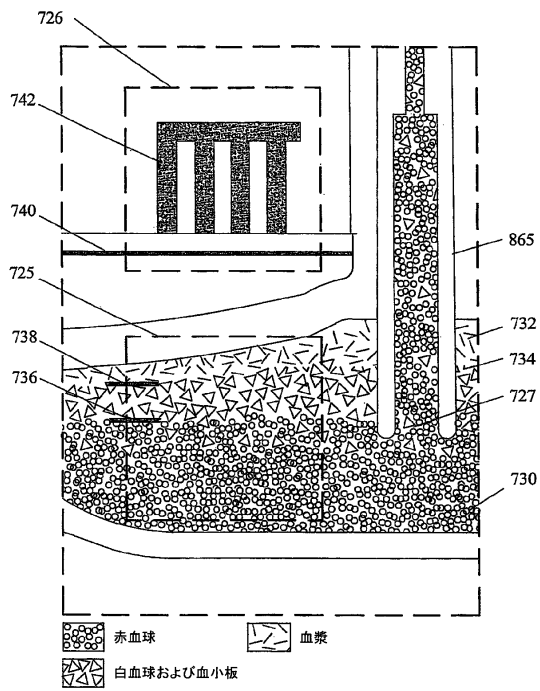
【図 6 A】



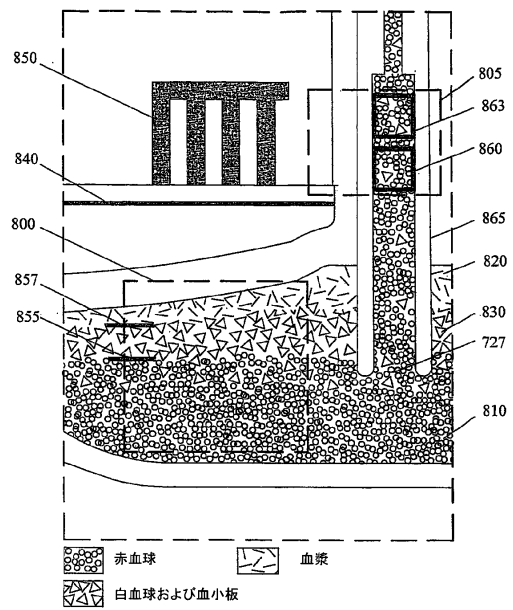
【図 6】



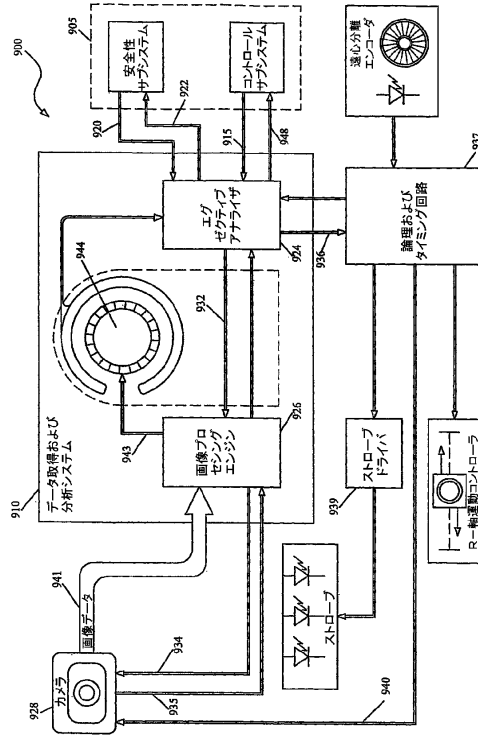
【図 6 B】



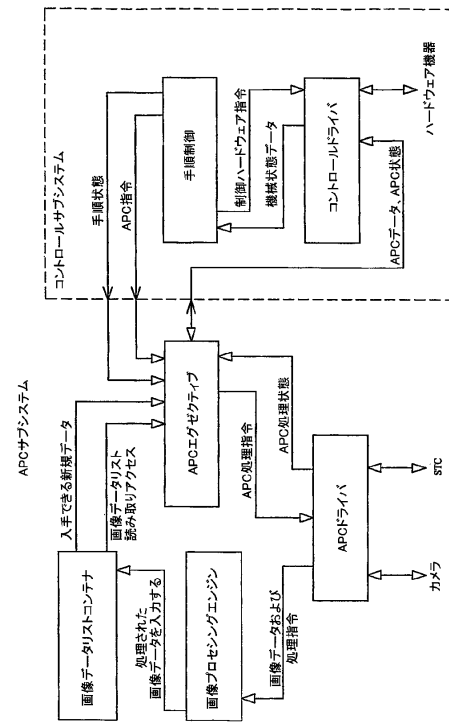
【図 7】



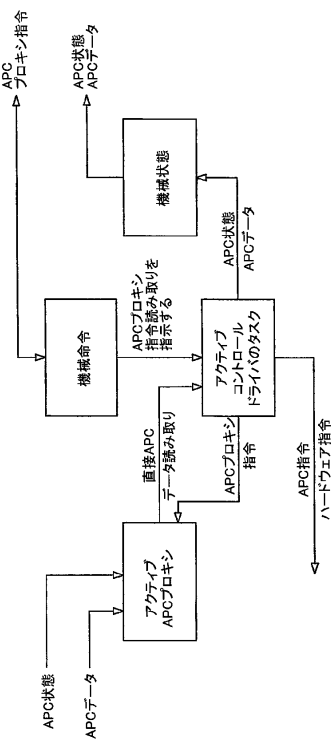
【図 1 1】



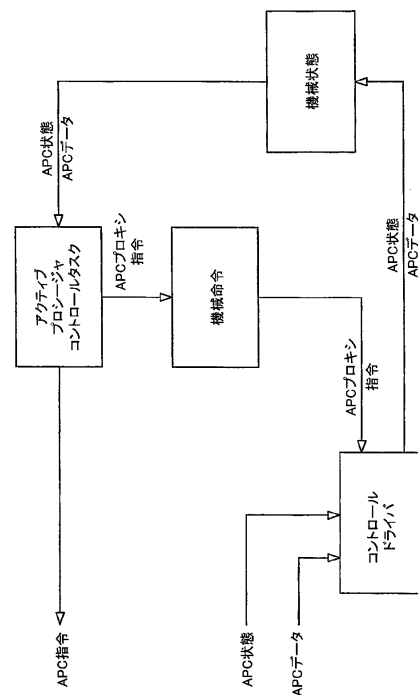
【図 1 2】



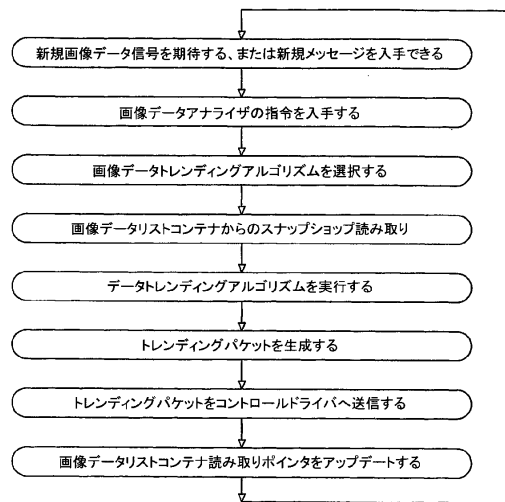
【図 1 3】



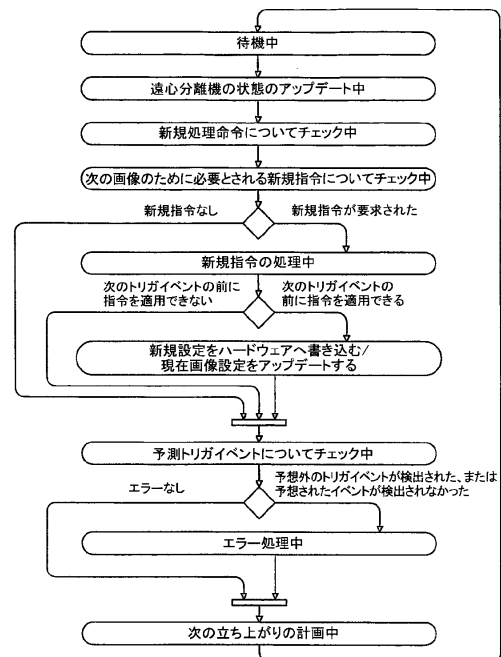
【図 14】



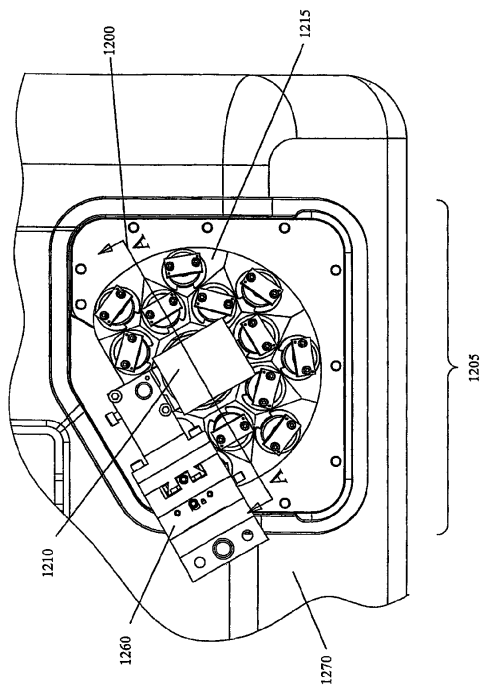
【図 16】



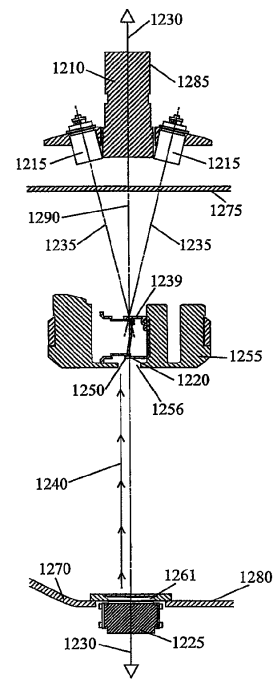
【图 18】



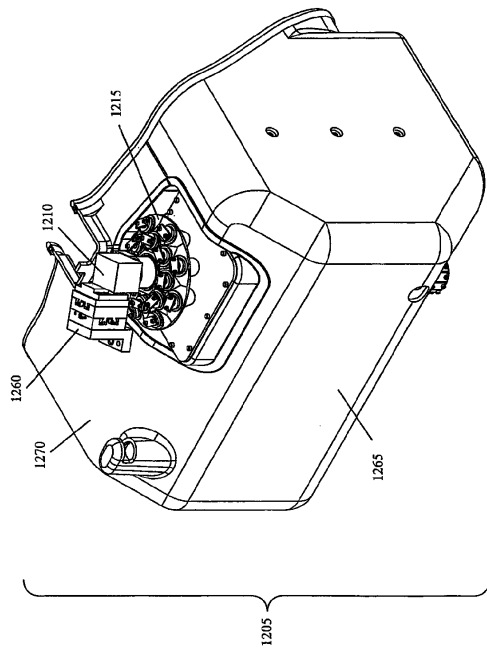
【図 2 2】



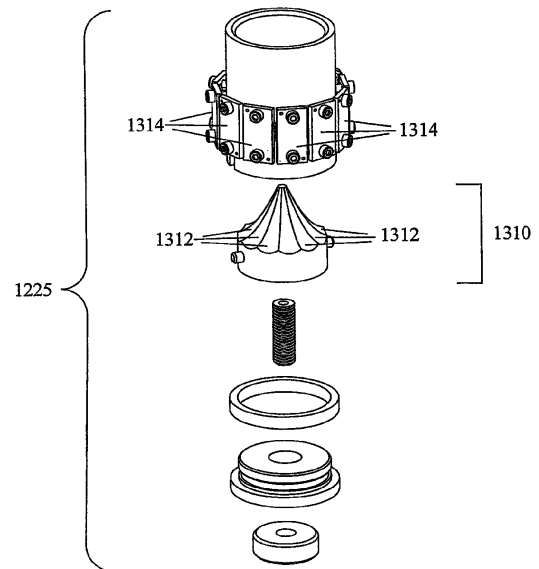
【図 2 3】



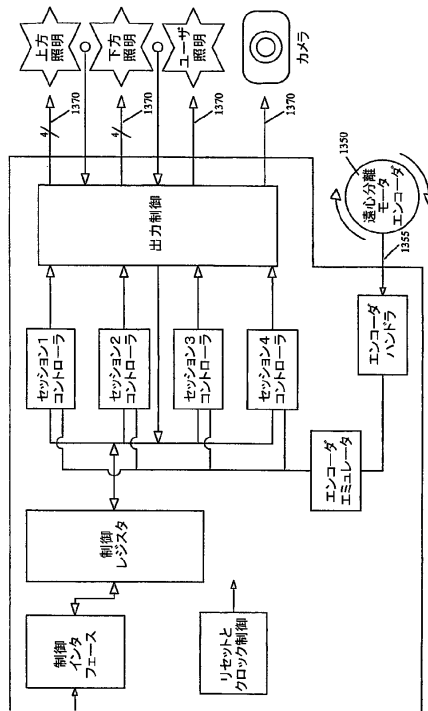
【図 2 4】



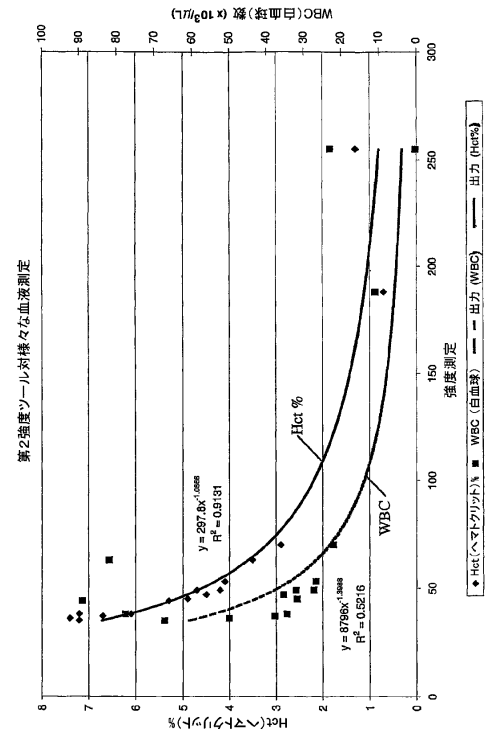
【図 2 5】



【図 26】



【図 27】



フロントページの続き

- (74)代理人 100088683
弁理士 中村 誠
- (74)代理人 100108855
弁理士 蔵田 昌俊
- (74)代理人 100075672
弁理士 峰 隆司
- (74)代理人 100109830
弁理士 福原 淑弘
- (74)代理人 100095441
弁理士 白根 俊郎
- (74)代理人 100084618
弁理士 村松 貞男
- (74)代理人 100103034
弁理士 野河 信久
- (74)代理人 100140176
弁理士 砂川 克
- (74)代理人 100092196
弁理士 橋本 良郎
- (74)代理人 100100952
弁理士 風間 鉄也
- (72)発明者 カーター、リー・エフ.
アメリカ合衆国、コロラド州 80227、レイクウッド、13-101、エス・アモンス・ストリート 3334
- (72)発明者 コレンブランダー、ジェレミー・ピー.
アメリカ合衆国、コロラド州 80602、ブライトン、イー・ワンハンドレッドサートィーエイス・シーティ、9000
- (72)発明者 ラドトコウ、ジェームス・アール.
アメリカ合衆国、コロラド州 80020、ブルームフィールド、ノースモア・ドライブ 1142
- (72)発明者 サイボナ、ジョセフ・エー.
アメリカ合衆国、コロラド州 80128、リトルトン、ダブリュ・コール・マイン・ピーエル・6185
- (72)発明者 スチュワード、ジェフレイ・エー.
アメリカ合衆国、コロラド州 80228、レイクウッド、ダブリュ・エキスポジション・ドライブ 13735
- (72)発明者 フレッチャー、クリストファー
アメリカ合衆国、コロラド州 80027、スーペリアー、エルドラド・ドライブ 847

審査官 渡▲辺▼ 純也

- (56)参考文献 特開平07-313588 (JP, A)
特表平11-506828 (JP, A)
特開平10-253625 (JP, A)
特開2002-310886 (JP, A)
特表平10-510362 (JP, A)
特開平08-323241 (JP, A)
米国特許第06790371 (US, B1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

G01N 15/00 ~ 15/14

B04B 13/00

G01N 33/48

G01N 33/49