



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101983900000189
Data Deposito	29/07/1983
Data Pubblicazione	29/01/1985

Priorità	403832
Nazione Priorità	US
Data Deposito Priorità	30-JUL-82

Titolo

IMPIANTI A RESA SUPERIORE PER LA RACCOLTA DI COMPONENTI DEL SANGUE IN FLUSSO CONTINUO

DOCUMENTAZIONE RILEGATA

"IMPIANTI A RESA SUPERIORE PER LA RACCOLTA DI COMPONENTI DEL SANGUE IN
FLUSSO CONTINUO"

BAXTER TRAVENOL LABORATORIES INC., a

Deerfield, Illinois (U.S.A.)

POSTILLA 1

Inventori designati: Peter A. BLOOM e Roger A. WILLIAMS.

Depositata il

al N°

RIASSUNTO

Un impianto per la raccolta di componenti del sangue è impiegabile in combinazione con un dispositivo di trattamento del sangue a flusso continuo, extra-corporeo, per massimizzare la resa dei componenti nel corso di un'unica prassi in flusso continuo pur assicurando il più lungo tempo di conservazione possibile per ciascun componente raccolto.

DESCRIZIONE

La presente domanda riguarda in generale gli impianti e i procedimenti che consentono la raccolta e la separazione di sangue intero nei suoi componenti terapeutici. La presente domanda riguarda inoltre, in via generale, gli impianti ed i procedimenti di raccolta e di separazione del sangue intero che consentono di conservare il sangue intero ed i suoi vari componenti terapeutici per il massimo periodo consentito. La presente domanda concerne inoltre, sempre in linea generale, impianti e procedimenti di trattamento extra-corporeo del sangue a flusso continuo.

Invece di prevedere trasfusioni regolari di sangue intero in un paziente, il consenso medico è attualmente in favore della cura del paziente mediante fornitura dei soli componenti terapeutici del sangue in-

"IMPIANTI A RESA SUPERIORE PER LA RACCOLTA DI COMPONENTI DEL SANGUE IN
FLUSSO CONTINUO"

BAXTER TRAVENOL LABORATORIES INC., a

Deerfield, Illinois (U.S.A.)

POSTILLA 1

Inventori designati: Peter A. BLOOM e Roger A. WILLIAMS.

Depositata il

al N°

RIASSUNTO

Un impianto per la raccolta di componenti del sangue è impiegabile in combinazione con un dispositivo di trattamento del sangue a flusso continuo, extra-corporeo, per massimizzare la resa dei componenti nel corso di un'unica prassi in flusso continuo pur assicurando il più lungo tempo di conservazione possibile per ciascun componente raccolto.

DESCRIZIONE

La presente domanda riguarda in generale gli impianti e i procedimenti che consentono la raccolta e la separazione di sangue intero nei suoi componenti terapeutici. La presente domanda riguarda inoltre, in via generale, gli impianti ed i procedimenti di raccolta e di separazione del sangue intero che consentono di conservare il sangue intero ed i suoi vari componenti terapeutici per il massimo periodo consentito. La presente domanda concerne inoltre, sempre in linea generale, impianti e procedimenti di trattamento extra-corporeo del sangue a flusso continuo.

Invece di prevedere trasfusioni regolari di sangue intero in un paziente, il consenso medico è attualmente in favore della cura del paziente mediante fornitura dei soli componenti terapeutici del sangue in-



1x nd/o

"IMPIANTI A RESA SUPERIORE PER LA RACCOLTA DI COMPONENTI DEL SANGUE IN FLUSSO CONTINUO"

BAXTER TRAVENOL LABORATORIES INC., a

Deerfield, Illinois (U.S.A.)

Inventori designati: Peter A. BLOOM e Ronald A. WILLIAMS.

Depositata il 29 luglio 1983 al N° 22320 A/83

RIASSUNTO

Un impianto per la raccolta di componenti del sangue è impiegabile in combinazione con un dispositivo di trattamento del sangue a flusso continuo, extra-corporeo, per massimizzare la resa dei componenti nel corso di un'unica prassi in flusso continuo pur assicurando il più lungo tempo di conservazione possibile per ciascun componente raccolto.

DESCRIZIONE

La presente domanda riguarda in generale gli impianti e i procedimenti che consentono la raccolta e la separazione di sangue intero nei suoi componenti terapeutici. La presente domanda riguarda inoltre, in via generale, gli impianti ed i procedimenti di raccolta e di separazione del sangue intero che consentono di conservare il sangue intero ed i suoi vari componenti terapeutici per il massimo periodo consentito. La presente domanda concerne inoltre, sempre in linea generale, impianti e procedimenti di trattamento extra-corporeo del sangue a flusso continuo.

Invece di prevedere trasfusioni regolari di sangue intero in un paziente, il consenso medico è attualmente in favore della cura del paziente mediante fornitura dei soli componenti terapeutici del sangue in-

interessato

Allegato A - Rettifiche alla descrizione della domanda di brevetto
n. 22320 A/83 contenute in n. 1 postilla richiesta con
istanza depositata il 7 marzo 1984.

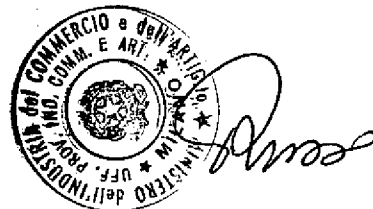
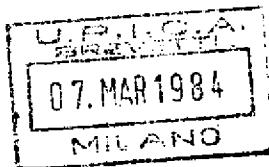
POSTILLA 1 - A pag. 1 riga riga 5 correggasi il nome dell'inventore
da " Roger A. WILLIAMS " a "Ronald A. WILLIAMS."

Approvasi postilla.

Il Mandatario:

~~Dr. Ing. G. MODIANO~~

Milano, 7 marzo 1984



Allegato A - Rettifiche alla descrizione della domanda di brevetto

n. 22320 A/83 contenute in n. 1 postilla richiesta con

istanza depositata il 7 marzo 1984.

POSTILLA 1 - A pag. 1 riga riga 5 correggasi il nome dell'inventore

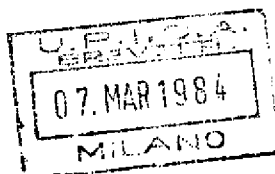
da " Roger A. WILLIAMS " a "Ronald A. WILLIAMS."

Approvasi postilla.

Il Mandatario:

~~Dr. Ing. G. MODIANO~~

Milano, 7 marzo 1984



proie pinto
net 22320 A/83



02413

76002/ts

On.le MINISTERO INDUSTRIA COMMERCIO ED ARTIGIANATO

Ufficio Centrale Brevetti R O M A

Oggetto: domanda di brevetto per invenzione industriale

n. 22320 A/83 depositata il 29.7.83 a nome:

7165461

BAXTER TRAVENOL LABORATORIES, INC., a Deerfield,

Illinois (U.S.A.)

Il sottoscritto Dr. Ing. Guido MODIANO - S. Lara MODIANO-Vera MODIANO (disgiuntamente) ed elettivamente domiciliato in Milano, via Meravigli 16, quale mandatario della richiedente la domanda di brevetto in oggetto formula ai sensi dell'art. 26 del R.D. 5.2.1940 n. 244 come riveduto dal D.P.R. n. 338 del 22.6.1979

ISTANZA DI CORREZIONE

della descrizione, della domanda, del verbale e di tutti i documenti presentati.

Più particolarmente la correzione proposta è la seguente:

a pag. 1 riga 5 correggasi il nome dell'inventore da "Roger A. WILLIAMS" a "Ronald A. WILLIAMS".

Pertanto, si allega alla presente autentica notarile debitamente firmata dall'inventore, con rispettiva legalizzazione rilasciata dal Segretario dello Stato dell'Illinois.

Si allegano:

- 1) Foglio in duplice copia, in cui la correzione risulta evidenziata mediante postilla numerata

2) Pagina 1 del testo primitivo, in duplice copia, contenente il rinvio alla predetta postilla.

3) Pagina 1, ritrascritta così da incorporare la correzione per la stampa.

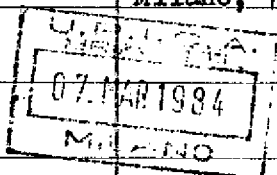
Poiché l'entità della correzione è tale da non modificare lo scaglione di tasse di stampa, la richiedente si ritiene dispensata dal ritrascrivere altre pagine del testo come depositato in origine.

Ringraziando, si firma con osservanza.

Il Mandatario:


Dr. Ing. G. MODIANO

Milano, 7 marzo 1984



"IMPIANTI A RESA SUPERIORE PER LA RACCOLTA DI COMPONENTI DEL SANGUE IN
FLUSSO CONTINUO"

BAXTER TRAVENOL LABORATORIES INC., a

Deerfield, Illinois (U.S.A.)

Inventori designati: Peter A. BLOOM e Roger A. WILLIAMS.

Depositata il **29 LUG. 1983** al N° **223204/83**

RIASSUNTO

Un impianto per la raccolta di componenti del sangue è impiegabile in combinazione con un dispositivo di trattamento del sangue a flusso continuo, extra-corporeo, per massimizzare la resa dei componenti nel corso di un'unica prassi in flusso continuo pur assicurando il più lungo tempo di conservazione possibile per ciascun componente raccolto.

DESCRIZIONE

La presente domanda riguarda in generale gli impianti e i procedimenti che consentono la raccolta e la separazione di sangue intero nei suoi componenti terapeutici. La presente domanda riguarda inoltre, in via generale, gli impianti ed i procedimenti di raccolta e di separazione del sangue intero che consentono di conservare il sangue intero ed i suoi vari componenti terapeutici per il massimo periodo consentito. La presente domanda concerne inoltre, sempre in linea generale, impianti e procedimenti di trattamento extra-corporeo del sangue a flusso continuo.

Invece di prevedere trasfusioni regolari di sangue intero in un paziente, il consenso medico è attualmente in favore della cura del paziente mediante fornitura dei soli componenti terapeutici del sangue in-



tero necessari per il trattamento della malattia specifica. Questa prassi viene definita generalmente terapia a ovvero dei componenti sanguigni

Dato l'accoglimento favorevole della terapia dei componenti sanguigni da parte della comunità medica, la richiesta dei componenti terapeutici di sangue intero cresce continuamente. Analogamente, cresce anche la richiesta di impianti e procedimenti sicuri ed efficaci per raccogliere, separare e conservare i componenti terapeutici del sangue intero.

Per esempio, l'impiego di piastrine umane per trattate la trombocitopenia è aumentato in modo spettacolare nell'arco degli ultimi dieci anni. L'impiego di plasma fresco congelato, che contiene virtualmente tutti i fattori coagulanti del sangue, nel trattamento di pazienti con malattie del fegato, si è anch'esso diffuso largamente. Esistono numerose altre frazioni a base di plasma, come ad esempio l'albumina, la frazione proteinica, la gammaglobulina e l'AHP (fattore coagulante VIII), i quali tutti sono stati riconosciuti utili ai fini di terapie specifiche. Analogamente, si impiegano comunemente globuli rossi del sangue per trattare l'anemia cronica.

Una caratteristica desiderabile di un impianto e di un procedimento per la raccolta e separazione del sangue è la sua capacità di massimizzare, nella massima misura possibile, la resa di componenti sanguigni clinicamente provati nel corso di un'unica prassi di raccolta. L'importanza di questa caratteristica deriva in larga misura dal numero tradizionalmente limitato di donatori che forniscono regolarmente globuli rossi e/o componenti a base di plasma di sangue intero.

L'importanza di questa caratteristica deriva anche dalla natura

periodica delle prassi di raccolta del sangue stesse. Negli Stati Uniti, per esempio, la raccolta da un singolo donatore di un'unità di sangue intero (approssimativamente 450 ml) per la separazione nei suoi vari componenti può essere intrapresa soltanto una volta ogni 8 settimane se i globuli rossi del donatore vengono trattenuti per la conservazione. Se i globuli rossi vengono restituiti al donatore e vengono trattenute soltanto le frazioni a base di plasma (come ad esempio durante la plasmaferesi o la piastroferesi), la prassi di raccolta può essere di solito ripetuta più spesso, cioè due volte nell'arco di 7 giorni. Tuttavia, anche in tal caso, negli Stati Uniti, esistono limiti imposti al volume di plasma totale che può essere raccolto da un donatore durante un'unica prassi. Attualmente, il limite massimo consentito del volume di plasma per prassi (ad esclusione di anti-coagulante) è approssimativamente di 720 ml di plasma per donatori che pesano meno di 175 libbre (79,45 kg) ed approssimativamente di 875 ml di plasma per donatori che pesano 175 libbre (79,45 kg) o più.

L'importanza di questa caratteristica deriva anche dalle dosi relativamente grandi di certi componenti richiesti per ottenere l'effetto terapeutico desiderato. Per esempio, una singola dose terapeutica di piastrine è tipicamente di circa $35-45 \times 10^{10}$ piastrine. Ciò corrisponde all'incirca ad otto volte il numero di piastrine che può essere raccolto da un'unità di sangue intero. In altre parole, l'equivalente di 8 unità di sangue intero si rende indispensabile per venire incontro alle necessità di un unico paziente che abbisogni di piastrine.

Impianti atti a massimizzare la resa di componenti per ciascuna prassi possono giovare a ovviare a questi fattori che limitano congiunta-



mente la fornitura di sangue disponibile per scopi terapeutici.

Un'altra caratteristica desiderabile, sebbene strettamente legata alla prima, per un impianto e procedimento di raccolta e separazione del sangue è la sua capacità di essere impiegato in combinazione con una prassi di trattamento extra-corporeo del sangue "a flusso continuo". In tale prassi, sangue intero proveniente da un donatore viene fatto circolare in continuità attraverso l'impianto di separazione, una porzione dei componenti venendo raccolta (ovvero "vendemmiata"), mentre il resto viene restituito al donatore. Si minimizza in tal modo il depauperamento del sangue del donatore ad un qualsiasi istante dato durante la prassi. Di conseguenza, è possibile trattare in una prassi a flusso continuo volumi totali di sangue intero significativamente più grandi di quanto sia possibile con una prassi di raccolta a lotto unitario singolo. Ciò determina rese superiori di frazioni a base di plasma. Per esempio, in una prassi di raccolta a un lotto unitario singolo, è possibile "vendemmiare" approssimativamente 5×10^{10} ; in una prassi a flusso continuo, è possibile raccogliere fino a 60×10^{10} piastrine. Il vantaggio dell'impiego di un impianto a flusso continuo è evidente.

Un'altra caratteristica desiderabile di un impianto e procedimento per la raccolta e separazione del sangue è la sua capacità di dare componenti che siano idonei alla conservazione per periodi prolungati. Questa caratteristica, che giova anche ad ovviare alla limitata disponibilità di sangue intero, è legata strettamente al grado di sterilità che un dato impianto di raccolta del sangue è in grado di assicurare.

Per esempio, negli Stati Uniti, sangue intero e componenti che



vengono raccolti e trattati in un impianto non sterile, ovvero "aperto", sia secondo una prassi ad unità singola che in una prassi a flusso continuo, debbono essere trasfusi entro ventiquattro (24) ore dalla raccolta. D'altra parte, negli Stati Uniti, sangue intero e globuli rossi che siano stati raccolti in un impianto sterile, ovvero "chiuso", sia con prassi ad unità singola che in flusso continuo, possono essere conservati fino a trentacinque giorni a seconda del tipo di anti-coagulante e di mezzo di immagazzinamento impiegati. Analogamente, negli Stati Uniti, piastrine che siano raccolte in un impianto sterile, ovvero "chiuso", possono essere conservate fino a cinque giorni, eventualmente anche oltre, a seconda della capacità del contenitore di conservazione di mantenere le condizioni di conservazione prescritte.

Negli Stati Uniti, i regolamenti federali [Titolo 21 C.F.R. §640.16(b)] definiscono impianto di raccolta del sangue "chiuso" un impianto in cui i contenitori inizialmente sterili di raccolta e travaso del sangue sono fissati solidalmente fra di loro e non risultano aperti in comunicazione con l'atmosfera. Inoltre, affinché negli Stati Uniti un impianto di raccolta del sangue sia considerato "chiuso", l'impianto non può essere reso "accessibile" in modo non sterile dopo la raccolta del sangue. Secondo le norme statunitensi, l'accesso ad un impianto di raccolta del sangue che presenti una probabilità di non sterilità superiore ad uno su un milione (per esempio maggiore di 10^{-6}) costituisce un accesso "non sterile". Un accesso non sterile "apre" un impianto prima d'allora "chiuso" ed impone periodi di conservazione del sangue e dei componenti raccolti e trattati nell'ambito dell'impianto significativamente abbreviati.



Tenendo presenti le considerazioni fornite più sopra, uno degli scopi principali della presente invenzione è quello di mettere a disposizione un impianto ed un procedimento per la raccolta di componenti sanguigni che massimizzi, nella massima misura possibile, la resa di componenti sanguigni ottenuti durante una prassi di raccolta in modo da assicurare anche il massimo periodo di conservazione ammissibile per ciascuno dei componenti raccolti.

Un altro degli scopi principali della presente invenzione è quello di mettere a disposizione l'impianto di raccolta dei componenti sanguigni testè descritto, in grado id essere impiegato nel contesto di una prassi a flusso continuo.

In aggiunta alle considerazioni che precedono, un'altra caratteristica desiderabile di un impianto e procedimento per la raccolta e separazione del sangue è quella di costituire un impianto compatto e facilmente manovrabile che può essere fabbricato efficientemente, immagazzinato e utilizzato dall'operatore.

Alla luce di quanto precede, un altro degli scopi principali della presente invenzione è quello di mettere a disposizione un impianto per la raccolta di componenti sanguigni che sia costituito da due o più sottosistemi chiusi, inizialmente separati, i quali si presentano compatti e facili da manovrare e possono essere uniti assieme sequenzialmente senza compromettere l'integrità della sterilità di uno qualsiasi dei sottosistemi o del sistema od impianto nel suo complesso.

Per il conseguimento di questi ed altri scopi, l'invenzione prevede un impianto per la raccolta di componenti sanguigni a resa superiore, il quale



massimizza, nella massima misura possibile, la resa di componenti sanguigni ottenuta durante una prassi di raccolta del sangue extra-corporea a flusso continuo, in un modo che garantisce anche il massimo periodo di conservazione ammissibile per ciascuno dei componenti raccolti.

L'impianto presentante le caratteristiche dell'invenzione comprende un primo ed un secondo contenitore di centrifugazione, ciascuno dei quali è atto ad essere posto all'interno della camera di separazione centrifuga di un dispositivo di separazione del sangue extra-corporeo. Lo impianto include inoltre un primo ed un secondo contenitore di travaso in cui parte dei componenti separati nei contenitori centrifughi può essere raccolta per la conservazione.

L'impianto include inoltre mezzi a condotta per stabilire una pluralità di cammini fluidi che sono chiusi alla comunicazione con l'atmosfera e che interconnettono solidalmente le parti dell'impianto testè descritte.

Più particolarmente, i mezzi a condotto includono primi mezzi a diramazione atti ad introdurre sangue intero da un donatore in un primo contenitore di centrifugazione per la separazione in primo e secondo componente (per esempio, globuli rossi e plasma ricco di piastrine). I mezzi a condotto includono inoltre secondi mezzi a diramazione atti a restituire il primo componente (per esempio globuli rossi) dal primo contenitore di centrifugazione al donatore.

I mezzi a condotto includono inoltre terzi mezzi a diramazione in comunicazione con il primo contenitore di centrifugazione ed il secondo contenitore di centrifugazione. Il secondo componente (per esempio, il pla-

sma ricco di piastrine) viene travasato tramite i terzi mezzi a diramazione nel secondo contenitore di centrifugazione. Colà, il secondo componente viene ulteriormente separato in terzi e quarti componenti (per esempio, piastrine e plasma depauperato di piastrine).

I mezzi a condotto includono inoltre quarti mezzi a diramazione in comunicazione con il secondo contenitore di centrifugazione ed il primo contenitore di travaso. I quarti mezzi a diramazione sono atti a travasare il terzo componente (per esempio le piastrine) nel primo contenitore di travaso. Quinti mezzi a diramazione comunicano inoltre con il secondo contenitore di centrifugazione ed il secondo contenitore di travaso per il travaso del quarto componente (per esempio, il plasma depauperato di piastrine) nel secondo contenitore di travaso. Sesti mezzi a diramazione sono inoltre previsti per allontanare il quarto componente dal secondo contenitore di travaso per la sua restituzione al donatore.

In una forma di attuazione, l'impianto include inoltre un terzo contenitore di travaso. In questa disposizione, i mezzi a condotto includono settimi mezzi a diramazione in comunicazione con i secondi mezzi a diramazione ed il terzo contenitore di travaso per deviare il primo componente (per esempio, i globuli rossi) dal donatore ed entro il terzo contenitore di travaso.

In una forma di attuazione, l'impianto include anche una sorgente di soluzione anti-coagulante sterile ed una sorgente di soluzione salina sterile. In questa forma di attuazione, i mezzi a condotto includono ulteriori mezzi a diramazione per l'introduzione di queste soluzioni sterili nell'impianto.



L'impianto consente la raccolta, nel corso di un'unica prassi a flusso continuo, di fino a circa 60×10^{10} piastrine (sospese in circa 200 ml di plasma); di fino a circa 500 ml di plasma depauperato di piastrine; e di (facoltativamente) fino a circa 250 ml di globuli rossi impaccati. L'ordine di grandezza del volume totale che può essere raccolto dall'impianto nell'arco di una data prassi dipenderà in ultima analisi dalla fisiologia del donatore e dai massimi volumi totali ammissibili che i regolamenti governativi concedono.

Dato che l'impianto, una volta sterilizzato, costituisce un impianto chiuso, tutti i componenti raccolti risultano idonei al massimo periodo di conservazione ammissibile.

Per esaltare ulteriormente le possibilità di conservazione dei componenti raccolti, in una forma di attuazione, a ciascun contenitore di travaso viene conferita una caratteristica fisica prefissata che risulta giovare alla conservazione a lungo termine del componente sanguigno travasato in esso.

Per esempio, il contenitore di travaso che riceve le piastrine presenterà preferibilmente la caratteristica fisica di una migliore trasmissione dei gas, che ha dimostrato di giovare alla viabilità delle piastrine. Analogamente, il contenitore di travaso che riceve il plasma depauperato di piastrine è ricavato di preferenza da materiale dotato di resistenza relativamente elevata alle basse temperature per agevolare il congelamento del plasma per periodi di conservazione prolungati. In modo analogo, il contenitore di travaso che riceve i globuli rossi è ricavato di preferenza da un materiale noto per la sua capacità di sopprimere l'emolisi dei



globuli rossi durante la conservazione a lungo termine. In alternativa, questo contenitore include una soluzione nutriente e di conservazione dei globuli rossi nota per ottenere lo stesso risultato.

In una forma di attuazione dell'impianto, tutti o alcuni dei contenitori associati all'impianto comprendono entità fisicamente separate che possono essere unite selettivamente a formare l'impianto senza implicare l'integrità sterile di uno qualsiasi dei contenitori o del sistema risultante nel suo complesso.

Altre caratteristiche e vantaggi dell'invenzione verranno puntualizzati, o si renderanno evidenti, nel corso della descrizione e nell'ambito delle rivendicazioni, come pure varianti ovvie alle forme di attuazione illustrate nei disegni.

Nei disegni:

- la figura 1 è una vista schematica funzionale di un impianto di raccolta di componenti sanguigni a resa superiore, presentante varie delle peculiarità della presente invenzione;

- la figura 2 è una vista prospettica di un dispositivo di trattamento del sangue extra-corporeo a flusso continuo, con porzioni in spaccato ed in sezione, con il quale può essere associato l'impianto di raccolta mostrato in figura 1;

- la figura 3 è una vista in pianta di una forma di attuazione dell'impianto di raccolta a resa superiore illustrato in figura 1, in combinazione con il dispositivo di trattamento mostrato nella figura 2;

- la figura 4 è una vista in pianta, parzialmente in forma schematica funzionale, di un'altra forma di attuazione dell'impianto di rac-



colta a resa superiore mostrato in figura 1;

- la figura 5 è una vista ingrandita di una porzione dell'impianto di raccolta a resa superiore mostrato in figura 4;

- la figura 6 è un'ulteriore vista ingrandita, con porzioni in spaccato ed in sezione, di una porzione dell'impianto mostrato in figura 5, rappresentante mezzi connettori associati all'impianto in relazione di disaccoppiamento;

- la figura 7 è una vista ingrandita, con porzioni in spaccato ed in sezione, dei mezzi connettori mostrati in figura 6, in relazione di accoppiamento e esposti ad un'apparecchiatura di fusione indotta ad energia radiante per aprire in essi un cammino per il fluido; e

- la figura 8 è una vista ingrandita, con porzioni in spaccato ed in sezione, dei mezzi connettori mostrati in figura 7, dopo che in essi sia stato aperto il cammino per il fluido.

Prima di illustrare le forme di attuazione dell'invenzione nei loro dettagli, bisogna sottolineare che l'invenzione non si limita nella sua applicazione ai dettagli strutturali ed alla disposizione dei componenti esposti nella descrizione che segue o illustrati negli annessi disegni. L'invenzione è suscettibile di altre forme di realizzazione e di essere attuata in modi diversi. Inoltre, si intende che la fraseologia e la terminologia qui impiegate hanno puro scopo descrittivo e non devono essere interpretate in senso restrittivo.

Un impianto di raccolta di componenti sanguigni a resa superiore 10 compare illustrato in figura 1. L'impianto 10 è concepito in modo particolare per l'impiego in combinazione con un dispositivo di trattamento



extra-corporeo del sangue 12 presentante una camera di separazione centrifuga 14, essendo entrambi illustrati schematicamente in figura 1.

L'impianto 10 include un primo ed un secondo contenitore, rispettivamente 20 e 22. Ciascuno dei contenitori 20 e 22 è ricavato da un materiale atto a sopportare centrifugazione ad alta velocità. Ciascun contenitore 20 e 22 risulta pertanto idoneo alla collocazione entro la camera di separazione 14 del dispositivo 12.

Per trattenere certi componenti del sangue a fine di conservazione, l'impianto 10 include due e, facoltativamente, tre contenitori di travaso, rispettivamente 26, 28 e 30.

Per stabilire la comunicazione fluida fra i vari elementi dell'impianto 10, l'impianto 10 include mezzi a condotto 34. I mezzi a condotto 34 stabiliscono una pluralità di cammini del fluido, ciascuno dei quali risulta intercettato nei confronti dell'atmosfera. A motivo di ciò, l'impianto 10, una volta sterilizzato, costituisce un impianto chiuso secondo i criteri di misurazione previsti dalle norme statunitensi.

Più particolarmente, e sempre con riferimento soprattutto alla figura 1, i mezzi a condotto 34 includono primi mezzi a diramazione 36 che comunicano in corrispondenza di un'estremità con il primo contenitore centrifugo 20. I primi mezzi a diramazione 36 comunicano in corrispondenza dell'altra estremità con un ago 16 per flebotomia. I primi mezzi a diramazione 36 sono perciò atti a introdurre sangue intero estratto dal donatore 18 nel primo contenitore di centrifugazione 20.

Il sangue intero che viene introdotto nel contenitore 20 viene sottoposto ad un campo di forza centrifuga sviluppato nell'ambito della



camera 14. Come verrà chiarito più dettagliatamente in seguito, a motivo di differenze di densità, primi e secondi componenti del sangue intero si separano e si aggregano all'interno del contenitore 20 in zone diverse distanziate radialmente dall'asse di rotazione 24 della camera 14.

I mezzi a condotto 34 includono inoltre secondi mezzi a diramazione 38 che comunicano in corrispondenza di una estremità con il primo contenitore centrifugo 20. I secondi mezzi a diramazione 38 comunicano in corrispondenza dell'altra loro estremità con un altro ago 32 per flebotomia. I secondi mezzi a diramazione 38 sono atti a restituire al donatore uno prescelto dei componenti che sono stati separati entro il primo contenitore 20.

Ciascun ago di flebotomia 16 e 32 può essere collegato solidalmente ai mezzi a condotto di diramazione associati 36 e 38 ed essere normalmente sigillato contro ogni comunicazione con l'atmosfera mediante un convenzionale coperchio o fodero dell'ago (non mostrati), che siano amovibili al momento della venopuntura.

In alternativa, ciascuno dei mezzi a condotto di diramazione 36 e 38 può includere un convenzionale adattatore d'ago (come quello fornito nelle Serie Recipienti di Sangue FENWAL, poste in vendita dalla Fenwal Laboratories, divisione della Travenol Laboratories, Inc., Deerfield, Illinois). L'adattatore dell'ago riceve gli aghi 36 e 38 prima della venopuntura.

Anche se in figura 1 sono stati rappresentati singoli aghi 16 e 32 per flebotomia, apparirà evidente come i primi e secondo mezzi a diramazione 36 e 38 possano comunicare ciascuno con un unico ago a luci mul-



tipile di struttura convenzionale (non mostrata).

I mezzi a condotto 34 includono inoltre terzi mezzi a diramazione 40 che si estendono fra il primo contenitore di centrifugazione 20 ed il secondo contenitore di centrifugazione 22. I terzi mezzi a diramazione 40 sono atti a travasare il componente separato rimanente dal primo contenitore di centrifugazione 20 nel secondo contenitore di centrifugazione 22. Nel secondo contenitore 22, questo componente viene ulteriormente separato, come conseguenza della centrifugazione, in un terzo componente e quarto componente.

I mezzi a condotto 34 includono quarti mezzi a diramazione 42 che si estendono fra il secondo contenitore centrifugo 22 ed il primo contenitore di travaso 26. I quarti mezzi a diramazione 42 sono atti a travasare il terzo componente dal secondo contenitore centrifugo 22 nel terzo contenitore di travaso 26.

Analogamente, quinti mezzi a diramazione 44 sono previsti fra il secondo contenitore di centrifugazione 22 ed il secondo contenitore di travaso 28. I quinti mezzi a diramazione 44 sono atti a travasare il quarto componente dal secondo contenitore 22 nel secondo contenitore di travaso 28.

I mezzi a condotto 34 includono inoltre sesti mezzi a diramazione 46 che si estendono fra i quinti mezzi a diramazione 44 ed i secondi mezzi a diramazione 38. I sesti mezzi a diramazione 46 sono atti ad allontanare tutto o parte del quarto componente portato dai quarti mezzi a diramazione 44 dal secondo contenitore di travaso 28 per la restituzione al donatore, allorchè desiderato.

L'impianto 10 può includere facoltativamente un terzo contenitore di travaso 30. In questa disposizione, i mezzi a condotto includono inoltre settimi mezzi a diramazione 48 che si estendono tra i secondi mezzi a diramazione 38 ed il terzo contenitore di travaso 30. I settimi mezzi a diramazione 48 sono atti ad allontanare una porzione del primo componente portato dai secondi mezzi a diramazione 38 dal donatore ed entro il terzo contenitore di travaso 30, se si desidera la ritenzione di questo componente.

Nella forma di attuazione illustrata e preferita, l'impianto 10 include inoltre una sorgente 50 di soluzione anti-coagulante sterile ed una sorgente 52 di soluzione salina sterile.

In questa disposizione, i mezzi a condotto 34 includono ottavi mezzi a diramazione 54 che sono atti ad introdurre la soluzione anti-coagulante nell'impianto per prevenire il coagulamento del sangue del donatore nel corso della prassi.

In questa disposizione, i mezzi a condotto 34 includono noni mezzi a diramazione, indicati con 56a e 56b nella figura 1, che sono atti ad introdurre soluzione salina o salino nel sistema 10 per spurgare aria dall'impianto 10 prima della prassi e per lavare i componenti dall'impianto 10 dopo la prassi.

Nella disposizione particolarmente preferita mostrata in figura 1, il salino entra nell'impianto 10 tramite i mezzi a condotto di diramazione 56a, che comunicano con i primi mezzi a diramazione 36. Il salino viene infine restituito, ovvero sfiatato, alla sorgente di salino 52 tramite i mezzi a condotto di diramazione 56b, che comunicano con i secondi mezzi a diramazione 38.

In una disposizione alternativa (non mostrata), i mezzi a condotto di diramazione di restituzione 56b possono essere eliminati, ed il volume di innesco del salino può essere sfiatato direttamente attraverso

l'ago di flebotomia 32 di restituzione.

In un'altra disposizione alternativa, i mezzi a condotto di diramazione di restituzione 56b possono essere eliminati ed un contenitore di raccolta del salino 53 (mostrato a linee tratteggiate in figura 1) può essere messo in comunicazione con i secondi mezzi a diramazione 38 tramite mezzi a condotto di diramazione ausiliari 57 (anch'essi mostrati a linee tratteggiate nella figura 1). Il volume di innesco del salino viene perciò raccolto nel contenitore 53.

Per controllare e dirigere il flusso di sangue intero e dei suoi componenti nell'impianto 10, sono previsti mezzi valvolari 58 in linea con i primi, secondi, quarti, quinti, sestimi, settimi, ottavi, noni e (in una forma di attuazione alternativa) mezzi a diramazione ausiliari, rispettivamente 36, 38, 42, 44, 46, 48, 54, 56a e 56b, nonché 57. I mezzi valvolari 58 possono essere realizzati in vario modo. Per esempio, i mezzi valvolari 58 possono assumere la forma di un meccanismo di serraggio azionabile manualmente, come ad esempio un morsetto a rullo oppure un emostato. In alternativa, tutti o parte dei mezzi valvolari 58 possono essere valvole ad azionamento elettrico interconnesse alla circuiteria di controllo del dispositivo di trattamento 12.

L'impianto 10, come descritto più sopra, è in grado di raccogliere i massimi volumi ammissibili di fino a tre componenti terapeutici. Inoltre, e significativamente, dato che l'impianto 10 nel suo complesso costituisce, dopo la sterilizzazione, un impianto chiuso (secondo le valutazioni previste dalle norme negli Stati Uniti), il tempo massimo ammissibile di conservazione viene conseguito per ciascuno dei componenti raccolti.

Per esaltare ulteriormente le possibilità di conservazione dei componenti raccolti con l'impianto 10, almeno una porzione di ciascuno dei contenitori di travaso 26, 28 e 30 viene appositamente dotata di una caratteristica fisica prefissata che risulta vantaggiosa ai fini della funzione di conservazione desiderata dei contenitori 26, 28 e 30. Quest'aspetto verrà chiarito meglio più avanti.

Per un impiego efficace dell'impianto 10 ai fini della resa superiore prevista, il dispositivo di trattamento 12 è un dispositivo in grado di trattare sangue in flusso continuo attraverso l'impianto 10 senza compromettere l'integrità sterile dell'impianto 10. Un esempio di dispositivo siffatto si ritrova nei brevetti statunitensi Nn. 4.146.172 e 4.185.629 a nome Cullis ed altri. Un esempio di dispositivo reperibile in commercio, con il quale l'impianto 10 si rende particolarmente idoneo all'uso, è il Separatore di Cellule Sanguigne CS-3000[®], prodotto e posto in vendita dalla Fenwal Laboratories. Questo particolare dispositivo di trattamento 12 compare illustrato nel suo complesso nella figura 2.

L'impianto 10 mostrato in figura 3 è idoneo ad una stretta interfaccia operativa con il dispositivo 12 mostrato in figura 2 ed è realizzato generalmente secondo i criteri divulgati nella domanda di brevetto statunitense parallela 100.975 (depositata in data 6 dicembre 1979), a nome DeVries, intitolata MONITOR AND FLUID CIRCUIT ASSEMBLY (MONITORE E GRUPPO CIRCUITALE DI FLUIDO), che costituisce un completivo alla domanda di brevetto statunitense 843.223 (depositata in data 18 ottobre 1977), a nome DeVries, attualmente abbandonata.

Nell'impianto 10 mostrato in figura 3, i mezzi a condotto 34 as-

sumono la forma di una pluralità di condotti di diramazione flessibili, preferibilmente realizzati in un materiale di cloruro di polivinile plastificato. Questi condotti verranno identificati con gli stessi numeri di riferimento dei mezzi a condotto di diramazione corrispondenti nella figura 1.

Come mostrato più chiaramente in figura 3, le diramazioni dei mezzi a condotto 34 sono supportate da un alloggiamento compatto 60. Mezzi 62 sono previsti sulle pareti laterali 64 dell'alloggiamento 60 per supportare certe diramazioni dei mezzi a condotto 34 nell'ambito dei limiti dell'alloggiamento 60, mentre si dà sostegno a diramazioni prescelte fra queste in configurazioni a cappio od arcuate prefissate che si inarcano verso l'esterno a partire da una delle pareti laterali 64 e che sono spinte resilientemente verso una posizione di verticalità in erezione libera, genericamente perpendicolare ad una parete laterale 64. Come si può notare nelle figure 2 e 3, questa configurazione a cappio consente la desiderata interfaccia operativa stretta fra l'impianto 10 e i rotori 66 e 68 di pompe peristaltiche associati al dispositivo di trattamento 12.

Sempre nella presente disposizione, l'alloggiamento 60 include vari dispositivi di monitoraggio 76, 78, 90, 92 e 96 (vedere, in particolare, la figura 3) che sono atti ad interfacciarsi cooperativamente con meccanismi sensori associati sul dispositivo di trattamento 12 per sorvegliare il flusso di componenti attraverso l'impianto 10.

Inoltre, nella disposizione illustrata, le porzioni dei mezzi a condotto 34 che comunicano con il primo e secondo contenitore di centrifugazione 20 e 22 sono combinati in un ombelico 70. Secondo i principi discussi nel brevetto statunitense RE 29.738 a nome Adams, questo ombelico

70 viene messo in rotazione ad una velocità pari alla metà della velocità dei contenitori 20 e 22. La torsione dell'ombelico 70 fra le porzioni dell'impianto 10 situate all'interno e all'esterno della camera 14 viene perciò evitata e la comunicazione fluida attraverso l'ombelico 70 viene mantenuta in continuità senza dover ricorrere a guarnizioni rotanti. L'integrità sterile chiusa dell'impianto 10 non viene perciò compromessa.

E' da notare che l'impianto 10 può essere facilmente adattato all'impiego con un dispositivo che si avvale di una disposizione a guarnizioni rotanti o simile, purchè la disposizione a guarnizioni rotanti o suo equivalente non comprometta l'integrità sterile dell' impianto 10.

Si fa ora riferimento alla particolare disposizione dei mezzi a condotto 34 della forma di attuazione illustrata nelle figure 2 e 3.

Il primo condotto a diramazione 36 include un adattatore 17 che si collega operativamente all'ago di flebotomia 16 d'entrata. Il condotto 36 si estende entro ed attraverso l'alloggiamento 60 e quindi attraverso l'ombelico 70. Il condotto 36 è collegato solidalmente ad una luce d'entrata 72 sul primo contenitore di centrifugazione 20 tramite un separatore d'aria 74 in linea.

Una porzione 37 del primo condotto a diramazione 36 si estende verso l'esterno dell'alloggiamento 60 nella configurazione a cappio in erezione libera descritta più sopra. Ciò consente la desiderata interfaccia operativa con la sola pompa 66 portata dal dispositivo 12. L'entrata in funzione di questa pompa 66 immette sangue intero estratto dal donatore nel primo contenitore di centrifugazione 20.

Come si può notare in figura 3, nell'ambito dell'alloggiamento

60, il primo condotto a diramazione 36 passa attraverso un sensore di vena occlusa 76. Il sensore 76 rivela un'interruzione o limitazione al flusso di sangue dal donatore, quale può verificarsi in conseguenza di una vena collabita, di un coagulo sanguigno o di uno schiacciamento nel condotto 36.

All'interno dell'alloggiamento 60, il primo condotto di diramazione 36 passa anche attraverso un sensore di linea bloccata 78. Il sensore 78 rivela un'occlusione provocata da pinzatura o dalla presenza di aria nel condotto 36.

Entrambi i sensori 76 e 78 cooperano con una circuiteria di rilevamento (non mostrata) portata dal dispositivo 12 per far suonare allarmi e interrompere il dispositivo 12 qualora dovesse verificarsi la rivelazione di condizioni indesiderabili.

Il primo contenitore di centrifugazione 20 include una prima luce di uscita 80 in corrispondenza del suo centro. Questa luce 80 comunica con una zona 82 in cui plasma ricco di piastrine del sangue intero del donatore si concentra durante la centrifugazione del primo contenitore 20 entro la camera 14.

Il contenitore 20 include anche una seconda ed una terza luce di uscita 84 ed 86, distanziate diametralmente. Queste luci 84 ed 86 comunicano con una zona 88 in cui globuli rossi del sangue intero del donatore si concentrano durante la centrifugazione.

Il secondo condotto di diramazione 38 è collegato solidalmente a ciascuna della seconda e terza luce di uscita 84 ed 86 del primo contenitore 20. Il secondo condotto di diramazione 38 si estende attraverso



l'ombelico 70, entro ed attraverso l'alloggiamento 60, e di qui all'ago di flebotomia di restituzione 32. Analogamente al primo condotto di diramazione 36, il secondo condotto di diramazione 38 include un adattatore 33 che riceve l'ago 32.

Come si può notare nella figura 3, nell'ambito dell'alloggiamento 60, il secondo condotto a diramazione 38 passa attraverso un sensore di linea di ritorno 90 e un separatore di bolle 92.

Il sensore della linea di ritorno 90 rileva sia condizioni d'allarme di pressione positiva che negativa. Una pressione positiva elevata indica la presenza di un'ostruzione nel condotto a diramazione 38 o nell'ago 32. Una pressione negativa sta ad indicare perdita.

Il separatore di bolle 92 rileva la presenza di bolle d'aria.

Sia il sensore 90 della linea di ritorno che il separatore di bolle 92 cooperano con una circuiteria di rilevamento (non mostrata) portata dal dispositivo 12 per far suonare allarmi e interrompere il dispositivo 12 qualora dovesse verificarsi la rivelazione delle condizioni indesiderabili.

Il secondo condotto a diramazione 38 si rende perciò atto a portare globuli rossi dalla zona 88 del primo contenitore 20 per restituirli al donatore.

Il terzo condotto a diramazione 40 è collegato solidalmente alla prima luce di uscita 80 del primo contenitore di centrifugazione 20. Il condotto 40 si estende attraverso l'ombelico 70, entro ed attraverso l'alloggiamento 60, per tornare quindi attraverso l'ombelico 70 ad una luce d'entrata 94 del secondo contenitore di centrifugazione 22.

Una porzione 41 del terzo condotto di diramazione 40 si estende nella configurazione a cappio liberamente eretta descritta in precedenza. Questa porzione 41 è distanziata dalla porzione a cappio 37 del primo condotto a diramazione 36 di una distanza prefissata. La porzione a cappio 41 del terzo condotto a diramazione 40 si inserisce perciò soltanto sulla pompa 68 portata dal dispositivo 12.

Il terzo condotto a diramazione 40 risulta quindi atto a trasportare plasma ricco di piastrine dalla zona 82 del primo contenitore 20 nel secondo contenitore 22, in risposta all'entrata in funzione della pompa 68.

Nell'ambito dell'alloggiamento 60, il terzo condotto a diramazione 40 passa attraverso un rivelatore d'interfaccia 96. Il rivelatore 96 rileva la presenza di globuli rossi del sangue nel terzo condotto a diramazione 40. Se compaiono globuli rossi, ciò sta ad indicare che l'interfaccia 87 (vedere figura 3) fra i globuli rossi e il plasma ricco di piastrine nel primo contenitore 20 è stata raggiunta. Ciò indica, a sua volta, che tutto il plasma ricco di piastrine è stato rimosso dal contenitore 20.

Come mostrato in figura 3, durante la centrifugazione del secondo contenitore di raccolta 22 nell'ambito della camera 14, le piastrine che sono portate nel plasma ricco di piastrine si separano e si concentrano in una zona 98 nella regione di fondo del contenitore 22. Il rimanente componente, definito plasma depauperato di piastrine o fresco, si raccoglie in una zona 100 nella regione superiore del contenitore 22. Una luce 102 comunica con la zona superiore 100 del secondo contenitore di raccolta 22.



In questa disposizione, il quarto condotto a diramazione 42 è collegato solidalmente alla luce 102 del secondo contenitore centrifugo 22. Il condotto 42 si estende, tramite l'ombelico 70, ad una luce di entrata 104 sul primo contenitore di travaso 26, cui il condotto 42 è collegato solidalmente.

Il quinto condotto a diramazione 44 si estende in comune al quarto condotto a diramazione 42 dalla luce di uscita 102 del secondo contenitore 22 ed attraverso l'ombelico 70. Per questo motivo, il prolungamento comune del condotto viene indicato con i numeri 42/44 nella figura 3. Il quinto condotto a diramazione 44 diverge quindi dal quarto condotto a diramazione 42 per collegarsi solidalmente ad una luce di entrata 106 sul secondo contenitore di travaso 28.

Grazie a questa disposizione, dopo che un volume desiderato di plasma depauperato di piastrine sia stato travasato, tramite il quinto condotto a diramazione 44, nel secondo contenitore di travaso 28, le piastrine restanti (sospese nel plasma) possono essere trasferite dalla zona di fondo 98 del secondo contenitore di centrifugazione 22 attraverso il quarto condotto a diramazione 42, entro il primo contenitore di travaso 26.

Il sesto condotto a diramazione 46 si unisce solidalmente al passaggio 44 della quinta diramazione. Il sesto condotto a diramazione 46 si estende da questa giunzione entro l'alloggiamento 60, dove si unisce al già descritto secondo condotto a diramazione 38, a monte del sensore 90 della linea di ritorno e del separatore di bolle 92.

Il sesto condotto a diramazione 46 serve quindi, allorchè desi-

derato, a deviare la raccolta di plasma depauperato di piastrine in allontanamento dal secondo contenitore di travaso 28 verso l'ago di flebotomia di ritorno 32, tramite il sensore 90 della linea di ritorno ed il separatore di bolle 92. Durante la restituzione al donatore, il plasma depauperato di piastrine si frammischia ai globuli rossi che vengono restituiti tramite il secondo condotto a diramazione 38.

La sorgente 50 di soluzione anti-coagulante include un sacchetto 108 realizzato in materiale di cloruro di polivinile plastificato o simile, il quale contiene l'anti-coagulante sterile. Un opportuno involucro esterno 110 è previsto per prevenire l'evaporazione dal sacchetto 108 verso il salino durante la conservazione.

L'ottavo condotto a diramazione 54 è collegato solidalmente al sacchetto 108 e si estende (tramite una camera di gocciolamento 112) entro ed attraverso l'alloggiamento 60 e si collega all'ago di flebotomia d'entrata 17.

Come si può notare più chiaramente in figura 3, una porzione 55 dell'ottavo condotto a diramazione 54 si stende a cappio concentricamente alla porzione a cappio 37 del primo condotto a diramazione 36 per un'interfaccia operativa comune con la pompa 66. Variando il diametro interno della porzione 55 dell'ottavo condotto a diramazione rispetto al diametro interno della porzione 37 del primo condotto a diramazione, è possibile ottenere i desiderati rapporti di portata del fluido.

La sorgente 52 di salino sterile include analogamente un sacchetto 114 presentante un involucro esterno 116 opportuno. Il nono condotto a diramazione 56a e 56b è collegato solidalmente al sacchetto 114. La por-



zione di uscita 56a del nono condotto a diramazione prosegue tramite una camera di gocciolamento o spurgo 118 per unirsi al condotto 36 a monte del sensore 76 di occlusione della vena, e comunica perciò con l'ago di flebotomia d'entrata 16. La porzione di ritorno 56b prosegue tramite una camera di gocciolamento o spurgo 120 per unirsi al separatore di bolle 92.

Come già chiarito in precedenza, il salino entra nell'impianto 10 tramite la porzione 56a e viene ritornato, ovvero sfiatato, al sacchetto 114 tramite la porzione 56b.

Il collegamento solidale fra i sacchetti sovrapposti 108 e 114 di anti-coagulante e di salino e dei loro condotti a diramazione associati può essere realizzato in vario modo. Nella forma di attuazione illustrata si fa uso di un gruppo a blocchetto di luci 122, come quello descritto nella domanda di brevetto statunitense N° di serie 282.894, depositata in data 13 luglio 1981 a nome Boggs ed altri.

Il settimo condotto a diramazione 48 è collegato solidalmente ad una luce 107 del terzo contenitore di travaso 30 ed al secondo condotto a diramazione 38 a monte dell'ago di flebotomia 33 di ritorno.

La desiderata distribuzione del flusso di fluido attraverso il primo, secondo, quarto, quinto, sesto, ottavo, e nono condotto a diramazione (rispettivamente 36; 38; 42; 44; 46; 54; e 56a e 56b) è controllata dai morsetti motorizzati 124 associati a, e controllati da, il dispositivo 12 in sequenza con la prassi di separazione desiderata. Sono inoltre previsti ulteriori morsetti a rullo 126 azionati manualmente ed esterni, nei punti indicati nella figura 3. Secondo una disposizione alternativa, i morsetti a rullo 126 possono sostituire tutti o parte dei morsetti moto-

rizzati 124.

Si può notare che, coordinando la disposizione di serraggio, è possibile stabilire gli andamenti di flusso del fluido desiderati attraverso l'impianto 10.

Più particolarmente, dopo che l'impianto 10 mostrato in figura 3 sia stato opportunamente adescato con salino dal sacchetto 114, l'operatore può stabilire un andamento di flusso del fluido per raccogliere sangue intero dal donatore (tramite il primo condotto a diramazione 36) nel primo contenitore di centrifugazione 20. Durante la centrifugazione del contenitore 20, plasma ricco di piastrine si separa dai globuli rossi nel primo contenitore centrifugo 20. Il plasma ricco di piastrine può essere travasato (tramite il terzo condotto a diramazione 40) dalla zona 82 nel secondo contenitore di centrifugazione 22. Al tempo stesso, l'andamento del flusso di fluido può consentire la restituzione dei globuli rossi nella zona 88 al donatore tramite il secondo condotto a diramazione 38.

Mano a mano che la centrifugazione prosegue, le piastrine possono essere raccolte nella zona di fondo 98 del secondo contenitore di centrifugazione 22. Il plasma depauperato di piastrine si raccoglie nella zona superiore 100 e può essere ritornato al donatore tramite il percorso fluido stabilito collettivamente dal quarto, sesto e secondo condotto a diramazione 42, 46 e 38.

Una volta che la concentrazione desiderata di piastrine si sia raccolta nella zona di fondo 98 del secondo contenitore 22 (approssimativamente da 30×10^{10} a 60×10^{10} piastrine in 200 ml circa di plasma), l'operatore può modificare l'andamento del flusso di fluido per raccogliere



plasma depauperato di piastrine nel secondo contenitore di travaso 28, fino al massimo volume consentito (cioè, 500 ml, se si raccolgono approssimativamente da 100 a 200 ml di volume di concentrazione delle piastrine).

Se desiderato, l'andamento del flusso di fluido può essere modificato in modo che anche 200-250 ml di globuli rossi possano essere deviati a questo punto tramite il settimo condotto a diramazione 48 nel terzo contenitore di travaso 30.

La quantità totale in volume dei componenti, che possono essere raccolti nell'impianto 10 durante una prassi data, dipenderà dalla fisiologia del donatore e dai massimi volumi totali ammissibili secondo i regolamenti governativi.

Dopo che il plasma depauperato delle piastrine sia stato raccolto nel secondo contenitore di travaso 28, la concentrazione di piastrine che rimane nel secondo contenitore centrifugo 22 può essere espulsa quindi manualmente o altrimenti pompata nel primo contenitore di travaso 26.

Per sopportare le forze centrifughe sviluppate nella camera 14, il primo e secondo contenitore di centrifugazione 20 e 22 sono realizzati di preferenza in un robusto materiale di cloruro di polivinile plastificato.

Per massimizzare il tempo di conservazione ammissibile di cui si dispone, il primo contenitore di travaso 26, entro il quale il concentrato di piastrine viene travasato durante la prassi, presenta di preferenza una caratteristica di travaso dei gas vantaggiosa ai fini di una conservazione prolungata delle piastrine. Più particolarmente, il primo contenitore di travaso 26 presenta di preferenza una caratteristica di travaso dei gas che supera quella del cloruro di polivinile plastificato con di-2-etilesil-



ftalato (DEHP).

Per esempio, il primo contenitore di travaso 26 può includere un contenitore di tipo poliolefinico, come divulgato nel brevetto statunitense 4.140.162 a nome Gajewski ed altri, oppure un contenitore di cloruro di polivinile che sia stato plastificato con tri-2-etilesil trimellitato (TEHTM) come divulgato nel brevetto statunitense 4.280.497, a nome Warner ed altri.

In alternativa, od in aggiunta a quanto sopra, il secondo contenitore di travaso 28 può includere un mezzo di conservazione delle piastrine che sia idoneo a mantenere la viabilità delle piastrine durante la conservazione.

Analogamente, il secondo contenitore di travaso 28, entro il quale viene travasato plasma depauperato di piastrine durante la prassi, è ricavato di preferenza da un materiale dotato di una relativamente elevata resistenza alle basse temperature per poter sopportare il congelamento del plasma depauperato di piastrine durante la conservazione.

Materiali che si candidano a questo fine includono vari materiali poliolefinici, come ad esempio polietilene a bassa densità e copolimeri di polietilene e polipropilene, ivi inclusi quelli contenenti una quantità prevalente di polipropilene.

Per migliorare la conservazione dei globuli rossi che possono essere raccolti nel terzo contenitore di travaso 30, il terzo contenitore di travaso 30 è realizzato di preferenza in un materiale noto per sopprimere l'emolisi dei globuli rossi durante la conservazione, come ad esempio cloruro di polivinile plastificato con DEHP.

In alternativa, od in aggiunta a quanto sopra, il contenitore

di travaso 30 può includere una soluzione isotonica di conservazione dei globuli rossi che sia idonea a sopprimere l'emolisi durante la conservazione. Una soluzione siffatta potrebbe includere ingredienti quali salino, adenina, mannitolo e glucosio, come la soluzione divulgata nel brevetto statunitense 4.267.269 a nome Grode ed altri, oppure nella domanda di brevetto statunitense N° , depositata in data 11 maggio 1982 a nome Grode ed altri ed intitolata RED CELL STORAGE SOLUTION AND METHOD (SOLUZIONE E PROCEDIMENTO PER LA CONSERVAZIONE DI GLOBULI ROSSI).

L'uso dell'impianto 10 permette, nel corso di un'unica prassi a flusso continuo, la raccolta delle massime quantità ammissibili di virtualmente tutti i componenti terapeutici a base di plasma e, facoltativamente, di un'unità di globuli rossi. Dato che l'impianto 10 è costituito da un sistema chiuso secondo le norme vigenti negli Stati Uniti, tutti i componenti raccolti si rendono idonei alla conservazione per il massimo periodo consentito.

Se l'operatore non raccoglie l'unità facoltativa di globuli rossi, la prassi sopra descritta può essere ripetuta generalmente due volte alla settimana. Se i globuli rossi vengono raccolti, la prassi può essere ripetuta generalmente una volta ogni otto settimane.

Si richiama ora l'attenzione sull'impianto di raccolta del sangue 11 mostrato in figura 4. Questo impianto 11 condivide molte delle caratteristiche associate all'impianto 10 mostrato in figura 3. Componenti comuni sono stati indicati con gli stessi numeri di riferimento usati nella figura 3.

Analogamente all'impianto 10 mostrato in figura 3, l'impianto 11 include il primo e secondo contenitore di centrifugazione 20 e 22, come pu-

re il primo, secondo e terzo contenitore di travaso 26, 28 e 30. Al pari dell'impianto 10, tutti o parte dei contenitori 26, 28 o 30 possono essere dotati di caratteristiche vantaggiose ai fini delle loro funzioni di conservazione.

Mezzi a condotto 34 servono inoltre ad intercollegare i vari elementi dell'impianto 11 in un modo che esclude l'impianto 11 dalla comunicazione con l'atmosfera.

L'impianto 11, analogamente all'impianto 10, è atto a costituire una stretta interfaccia operativa con il dispositivo 12 mostrato in figura 2.

Diversamente dal sistema 10 mostrato in figura 3, tuttavia, in cui i contenitori 26, 28, 30, 108 e 114 sono tutti collegati solidalmente all'impianto 10, nella figura 4, tutti o, se desiderato, alcuni dei contenitori di travaso 26, 28 e 30 e dei contenitori del salino e dell'anticoagulante 108 e 114 possono costituire entità normalmente separate fisicamente dal resto dell'impianto 11.

In questa disposizione, ciascun contenitore fisicamente separato 26, 28, 30, 108 e 114 include di preferenza un involucro esterno protettivo a strappo 127 che viene tolto al momento dell'uso. L'involucro 127 impedisce inoltre, preferibilmente, l'evaporazione dei fluidi nei contenitori del salino e dell'anti-coagulante 108 e 114 durante la conservazione.

In questa disposizione, l'impianto 11 include inoltre mezzi 128 per stabilire selettivamente un cammino di fluido fra ciascuno dei contenitori normalmente separati ed il resto dell'impianto 10 in modo da non compromettere l'integrità chiusa sterile dei contenitori oppure dell'impianto.



to nel suo complesso.

Più particolarmente, i mezzi 128 includono primi e secondi mezzi a connettore 130 e 132 normalmente chiusi. I primi mezzi a connettore 130 comunicano con ciascuno dei contenitori normalmente separati 26, 28, 39, 108 e 114 e sono portati entro i confini dell'involucro a strappo 127 prima dell'uso. I secondi mezzi a connettore 132 comunicano con ciascuno dei corrispondenti condotti a diramazione, rispettivamente 42, 44, 48, 54, 54a e 54b.

Come si può notare più chiaramente nelle figure da 5 a 8, ciascuno dei mezzi connettori 130 e 132 include mezzi 134 per accoppiare meccanicamente e selettivamente assieme le coppie associate dei primi e secondi mezzi connettori 130 e 132 con una porzione 136 di ciascuno in contatto d'affacciamento. Le porzioni affacciate 136 includono mezzi 138 atti a fondere per formare un percorso di fluido attraverso le coppie congiunte dei mezzi connettori 130 e 132, aprendo così la comunicazione fluida fra il contenitore ed il condotto a diramazione associato, ma soltanto in risposta all'esposizione ad una sorgente di energia di per se stessa efficiente ai fini di un'efficace sterilizzazione dei mezzi 138 mentre questi fondono. Ciò costituisce una fase di sterilizzazione attiva che si verifica simultaneamente alla formazione del percorso del fluido.

Inoltre, durante la fusione, i mezzi 138 sono preferibilmente atti a fondere assieme per formare una tenuta ermetica attorno alla periferia del percorso del fluido. Il collegamento risultante risulta perciò internamente sterile e chiuso alla comunicazione con l'atmosfera.

I mezzi connettori 130 e 132 possono essere realizzati in vario



modo ed impiegare mezzi operativi diversi. Tuttavia, per venire incontro ai desiderati obiettivi di aumento della resa dell'impianto 10, i mezzi connettori 130 e 132 debbono soddisfare ciascuno certi requisiti operativi.

Più particolarmente, ciascuno dei mezzi connettori 130 e 132 deve (1) chiudere normalmente la porzione associata dell'impianto 10 nei confronti della comunicazione con l'atmosfera; (2) essere aperto soltanto in concomitanza con una fase di sterilizzazione attiva che serve a sterilizzare le regioni adiacenti al cammino del fluido mano a mano che viene formato il cammino del fluido; e (3) essere in grado di sigillare ermeticamente il cammino del fluido nell'istante in cui viene formato.

E' stato stabilito che il connettore sterile descritto generalmente nei brevetti statunitensi 4.157.723 e 4.265.280, a nome Granzow ed altri, soddisfa tutti i requisiti sopra citati e, per questa ragione, detto connettore compare nella forma di attuazione qui illustrata.

La struttura ed il funzionamento di un connettore siffatto si possono dedurre più chiaramente dalle figure 5-8. Più particolarmente, ciascuno dei mezzi connettori 130 e 132 include un alloggiamento 140 che definisce un interno cavo 142 comunicante con la parte dell'impianto 10 ad esso associata. I mezzi fusibili 138 descritti più sopra ed associati alle porzioni affacciate 136 dei mezzi connettori 130 o 132 assumono la forma di mezzi a parete fusibile, ciascuno dei quali normalmente sigilla o chiude l'interno associato 142 nei confronti della comunicazione con la atmosfera.

L'alloggiamento 140 include inoltre una porzione di condotto tubolare 144 che comunica con l'interno 142 e che serve ad intercollegare i



primi mezzi connettori 130 con l'estremità di una tubolatura 146 applicata solidalmente al contenitore associato e i secondi mezzi connettori 132 con l'estremità del condotto a diramazione associato.

Anche se i mezzi connettori 130 e 132 possono essere applicati in vario modo all'estremità della tubolatura 146 o ai condotti di diramazione, nella forma di attuazione illustrata, si prevede un accoppiamento in attrito, ermetico, fra la porzione di condotto tubolare 144. Una fascia elastica 147, per esempio ricavata da un materiale di lattice, circonda preferibilmente la periferia esterna della giunzione per assicurare un accoppiamento ermetico a tenuta di fluido fra la porzione tubolare 144 e le rispettive tubolature 146 o condotti di diramazione.

Per prevenire normalmente la comunicazione del flusso di fluido con l'interno 142 dei mezzi connettori 130 in questa disposizione, è possibile prevedere un organo valvolare 148 in linea (indicato a linee tratteggiate nella figura 5). Una disposizione di tal genere si rende particolarmente desiderabile in associazione ai contenitori di anti-coagulante salino 108 e 114 riempiti di fluido.

Anche se l'organo valvolare 148 può essere realizzato in vario modo, nella forma di attuazione illustrata esso assume la forma di un organo valvolare 148 frangibile in linea, come quello divulgato nei brevetti statunitensi Nn. 4.181.140 e 4.294.247, a nome Bayham ed altri.

In alternativa, l'organo valvolare frangibile 148 può fare parte integrante dell'alloggiamento del connettore 140, come illustrato nel brevetto statunitense 4.265.280 a nome Granzow ed altri.

Nella forma di attuazione illustrata, i mezzi a parete 138 sono

ricavati da un materiale assorbente energia radiante. Essi risultano perciò atti a fondere in risposta all'esposizione ad una sorgente di energia radiante. Inoltre, il materiale dal quale sono ricavati i mezzi a parete 138 viene appositamente prescelto in modo da fondere soltanto a temperature che determinano la rapida distruzione di eventuali contaminanti batterici sulla superficie del materiale (cioè, superiore a 200°C). Per permettere la trasmissione di energia radiante attraverso l'alloggiamento 140 fino ai mezzi a parete fusibile 138, l'alloggiamento 140 è realizzato in un materiale che non assorbe il particolare tipo di energia radiante scelto.

Nella forma di attuazione preferita, i mezzi a parete 138 sono realizzati in un materiale derivato da poli(4-metil-1-pentene) posto in commercio con il marchio TPX dalla Mitsui Chemical Company. Questo materiale presenta un punto di fusione cristallina di circa 235°C e viene ulteriormente discusso nel brevetto statunitense 4.325.417 a nome Boggs ed altri. Il materiale dei mezzi a parete 138 è di color nero in modo da assorbire radiazione infrarossa. L'alloggiamento 140 è di un materiale di TPX chiaro che risulta generalmente trasparente al passaggio della radiazione infrarossa.

Come si nota più chiaramente in figura 5, i mezzi di collegamento 134 assumono la forma di meccanismi di accoppiamento combacianti del tipo a baionetta, i quali servono a impegnare reciprocamente i mezzi connettori 130 e 132 con i loro mezzi a parete assorbente energia radiante 138 in contatto d'affacciamento (vedere figura 7). Allorchè esposti ad una apparecchiatura di fusione indotta mediante luce 150 che, nella forma di attuazione illustrata, è costituita da una lampada di quarzo 151 ad incan-

denscenza messa a fuoco sui mezzi a parete opachi 138 assorbitori di luce, i mezzi a parete assorbenti energia radiante 138 colano e fondono assieme, come si può notare nella figura 8. Nel processo di fusione, i mezzi a parete 138 formano un'apertura 152 ermeticamente sigillata che stabilisce, attraverso i mezzi connettori 130 e 132, un cammino di fluido che è al tempo stesso sterile e chiuso ad ogni comunicazione con l'atmosfera.

Come dimostra l'esempio che segue, l'utilizzazione dei mezzi connettori illustrati 130 e 132 garantisce una probabilità di non sterilità che supera 10^{-6} .

ESEMPIO

E' stata preparata una sospensione in metanolo di $1,5 \times 10^8$ spore di Bacillus subtilis varietà niger (globiguii) per millilitro. Questi organismi sono stati scelti a motivo della loro elevata resistenza al calore secco (vedere Angelotti ed altri, "Influence of Spore Moisture Content on the Dry Heat Resistance of Bacillus subtilis var niger", Appl. Microbiol., v 16 (5): 735-745, 1968).

Ottanta (80) organi connettori sterilizzati disaccoppiati (cioè, quaranta (40) coppie) identici ai mezzi connettori 130 e 132 mostrati nelle figure da 5 ad 8, sono stati inoculati con 0,01 ml della sospensione di B subtilis var niger (globiguii). Ciò ha rappresentato l'esposizione dei mezzi a parete 138 associati di ciascun organo connettore 130 e 132 approssimativamente ad un milione (cioè, 10^6) spore degli organismi.

Quaranta (40) dei connettori inoculati disaccoppiati sono stati applicati ciascuno a contenitori sterili vuoti. Gli altri quaranta (40) sono stati applicati ciascuno a contenitori contenenti un mezzo di coltura

microbiologia sterile (brodo di digestione di caseina di soia (SCD)). Queste coppie inoculate di organi connettori verranno definite in seguito Connettori Prova.

Sedici (16) ulteriori organi connettori sterilizzati e disaccoppiati (cioè, otto (8) coppie) sono stati inoculati con solo metanolo. Otto (8) dei connettori sono stati applicati ciascuno a contenitori sterili vuoti, mentre otto (8) sono stati applicati ciascuno a contenitori sterili contenenti il brodo SCD. Questi verranno in seguito definiti Connettori di Confronto Negativi.

I Connettori Prova sono stati accoppiati assieme, formando quaranta (40) collegamenti fra i contenitori vuoti ed i contenitori di brodo SCD. I Connettori di Confronto Negativi non inoculati sono stati anch'essi accoppiati assieme, formando otto (8) collegamenti fra i contenitori vuoti ed i contenitori di brodo SCD. Ciascun collegamento è stato posto entro l'apparecchiatura di fusione indotta da luce 90, come descritto più sopra, per fondere assieme le membrane ed aprire un percorso del fluido. Il mezzo è stato quindi fatto passare attraverso i collegamenti.

Otto (8) ulteriori organi connettori già fusi sono stati inoculati come Confronti Positivi. Due di questi collegamenti sono stati inoculati con una presenza teorica di 10^6 spore di B subtilis var niger (globiguii) per collegamento; due sono stati inoculati con una presenza teorica di 10^4 spore per collegamento; due sono stati inoculati con una presenza teorica di 10^2 spore per collegamento; e due sono stati inoculati con una presenza teorica di 10^1 . Mezzo è stato fatto passare attraverso il cammino fluido di questi Connettori di Confronto Positivi.

Tutte le unità sono state incubate approssimativamente a 32-37°C per un massimo di sette giorni. Dopo l'incubazione, tutti i brodi torbidi sono stati subcolturali ad agar SCD ed incubati per 18-24 ore a circa 32-37°C. Le subcolture sono state esaminate per la presenza di colonie arancio, che sono caratteristiche dell'organismo indicatore.

Esaminando i quaranta (40) Connettori Prova, non si sono osservati brodi torbidi.

Tutti ed otto (8) i Confronti Negativi rimanevano negativi anche durante l'incubazione.

Tutti ed otto (8) i Confronti Positivi hanno dimostrato sviluppo dell'organismo indicatore a tutti i livelli di inoculazione.

L'impianto 11 mostrato in figura 4 comprende una serie di sottogruppi inizialmente separati che possono essere facilmente fabbricati, imballati, sterilizzati, spediti e magazzinati. L'impianto 11 così concepito fornisce all'operatore la possibilità di adattare convenientemente la configurazione dell'impianto 11 agli obiettivi di raccolta della particolare prassi. Questi vantaggi significativi vengono conseguiti senza sostanziale probabilità di non sterilità nell'impianto.

Gli impianti 10 ed 11, ciascuno dei quali si caratterizza secondo l'invenzione, permettono la massima resa ed il massimo tempo di conservazione ammissibile per i componenti raccolti.

Varie delle peculiarità dell'invenzione vengono puntualizzate nelle annesse rivendicazioni.

RIVENDICAZIONI

1. Impianto a resa superiore per la raccolta di componenti del

sangue atto all'impiego con un dispositivo di trattamento del sangue extra-corporeo dotato di una camera di separazione centrifuga, detto impianto comprendendo un primo ed un secondo contenitore di centrifugazione, idonee ciascuno ad essere posto entro la camera di separazione del dispositivi di trattamento per subire centrifugazione, un primo ed un secondo contenitore di travaso, e mezzi a condotto per stabilire una pluralità di percorsi del fluido che sono chiusi alla comunicazione con l'atmosfera e che includono primi mezzi a diramazione in comunicazione con detto primo contenitore di centrifugazione ed atti ad introdurre sangue intero da un donatore entro detto primo contenitore di centrifugazione per esservi separati in un primo ed un secondo componente in risposta a forze centrifughe, secondi mezzi a diramazione in comunicazione con detto primo contenitore di centrifugazione ed atti a restituire il primo componente da detto primo contenitore di centrifugazione al donatore, terzi mezzi a diramazione in comunicazione con detto primo contenitore di centrifugazione e detto secondo contenitore di centrifugazione per travasare il secondo componente in detto secondo contenitore di centrifugazione al fine di un'ulteriore separazione in un terzo e quarto componente in risposta a forze centrifughe, quarti mezzi a diramazione in comunicazione con detto secondo contenitore e detto primo contenitore di travaso per il travaso del terzo componente entro detto primo contenitore di travaso, quinti mezzi a diramazione in comunicazione con detto secondo contenitore di centrifugazione e detto secondo contenitore di travaso per il travaso del quarto componente entro detto secondo contenitore di travaso, e sesti mezzi a diramazione in comunicazione con detti quinti mezzi a diramazione per allontanare il quarto



componente da detto secondo contenitore di travaso allo scopo di ritornarlo al donatore.

2. Impianto secondo la rivendicazione 1 includente inoltre un terzo contenitore di travaso, ed in cui detti mezzi a condotto includono settimi mezzi a diramazione in comunicazione con detti secondi mezzi a diramazione e detto terzo contenitore di travaso per allontanare il primo componente dal donatore allo scopo di travasarlo in detto terzo contenitore di travaso.

3. Impianto secondo la rivendicazione 1 o 2, includente inoltre una sorgente di soluzione sterile anticoagulante ed una sorgente di soluzione salina sterile, ed in cui detti mezzi a condotto includono ottavi mezzi a diramazione per l'introduzione della soluzione anti-coagulante in detto impianto, e noni mezzi a diramazione per l'introduzione del salino in detto impianto.

4. Impianto secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui detto primo e detto secondo contenitore di centrifugazione sono ricavati da un materiale atto a sopportare una centrifugazione ad alta velocità.

5. Impianto secondo la rivendicazione 4, in cui detto materiale è cloruro di polivinile plastificato.

6. Impianto secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui almeno una porzione di ciascuno di detti contenitori di travaso include un materiale che conferisce una caratteristica fisica prefissata atta a coadiuvare la conservazione a lungo termine del componente sanguigno trasferito in esso.

7. Impianto secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il terzo componente include piastrine, ed in cui detto primo contenitore di travaso è



realizzato in un materiale presentante la caratteristica fisica di caratteristiche di trasmissione del gas superiori per una più lunga sopravvivenza delle piastrine.

8. Impianto secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il terzo componente include piastrine, ed in cui detto primo contenitore di travaso è ricavato da un materiale avente caratteristiche di trasmissione dei gas che superano quelle del cloruro di polivinile plastificato con di-2-etilesilftalato.

9. Impianto secondo la rivendicazione 8, in cui detto materiale è un materiale poliolefinico.

10. Impianto secondo la rivendicazione 8, in cui detto materiale è cloruro di polivinile plastificato con tri-2-etilesil trimetillato.

11. Impianto secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il quarto componente include plasma depauperato di piastrine, ed in cui detto secondo contenitore di travaso è realizzato in un materiale presentante una resistenza alle basse temperature relativamente elevata per agevolare il congelamento del plasma depauperato di piastrine.

12. Impianto secondo la rivendicazione 11, in cui detto secondo contenitore di travaso include un materiale poliolefinico.

13. Impianto secondo la rivendicazione 2, in cui il primo componente include globuli rossi, ed in cui detto terzo contenitore di travaso è realizzato in un materiale presentante la caratteristica fisica di sopprimere l'emolisi dei globuli rossi durante la conservazione.

14. Impianto secondo la rivendicazione 13, in cui detto materiale è cloruro di polivinile plastificato con di-2-etilesilftalato.



15. Impianto secondo la rivendicazione 2, in cui il primo componente include globuli rossi, ed in cui detto terzo contenitore di travaso include una soluzione nutritiva per i globuli rossi.

16. Impianto secondo la rivendicazione 15, in cui detta soluzione include salino, adenina e glucosio .

17. Impianto secondo la rivendicazione 16, in cui detta soluzione include inoltre mannitolo.

18. Impianto secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui ciascuno dei detti mezzi a diramazione include un tratto di tubolatura flessibile collegato solidalmente a detto impianto ed al rispettivo contenitore nel modo definito nella rivendicazione 1 o 2.

19. Impianto secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui almeno uno di detti mezzi a diramazione include primi e secondi mezzi a connettere normalmente chiusi che suddividono detti un mezzo a diramazione in due porzioni, ciascuna delle quali è normalmente sigillata nei confronti della comunicazione con l'atmosfera, ciascuno di detti mezzi connettori includendo mezzi per accoppiare meccanicamente e selettivamente detti primi e secondi mezzi connettori assieme con una porzione di ciascuno in contatto d'affacciamento, dette porzioni affacciate includendo mezzi atti a fondere per formare detto cammino del fluido attraverso dette porzioni affacciate soltanto in risposta all'esposizione ad una sorgente di energia sufficiente a sterilizzare efficacemente detti mezzi fusibili di dette porzioni affacciate.

20. Impianto secondo la rivendicazione 19, in cui detti mezzi fusibili di dette porzioni affacciate sono inoltre atti a fondere assieme



attorno alla periferia di detto cammino del fluido durante la fusione per sigillare ermeticamente detto cammino del fluido.

21. Impianto secondo la rivendicazione 20, in cui ciascuno di detti mezzi fusibili di dette porzioni affacciate è realizzato in un materiale assorbente energia radiante e fonde in risposta all'esposizione ad una sorgente di energia radiante sufficiente a sterilizzare efficacemente detti mezzi fusibili.

2. Impianto secondo la rivendicazione 19, in cui detto cammino del fluido formato attraverso detti mezzi connettori presenta una probabilità di non sterilità nei confronti di detto impianto pari ad almeno 10^{-6} .

23. Impianto secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui detti mezzi a diramazione includono una pluralità di condotti flessibili del fluido, ed includente inoltre mezzi ad alloggiamento presentanti pareti laterali e includenti mezzi su dette pareti laterali per supportare una porzione di almeno uno di detti condotti del fluido entro i confini di detti mezzi ad alloggiamento e per supportare un'altra porzione di detto un condotto del fluido secondo una configurazione arcuata prefissata con inarcamento verso l'esterno a partire da una di dette pareti laterali e spinti resilientemente verso una posizione verticale in erezione libera genericamente perpendicolare a detta una parete laterale per consentire il contatto operativo con un rotore di pompa associato al dispositivo di processo.

24. Impianto secondo la rivendicazione 23, in cui almeno due di detti condotti del fluido sono supportati entro i confini di detti mezzi ad alloggiamento ed in configurazione arcuata prefissata con inarcamento verso l'esterno a partire da una di dette pareti laterali e che sono spinti

resilientemente verso una posizione verticale di erezione libera genericamente perpendicolare a detta una parete laterale, dette porzioni inarcate verso l'esterno di detti due mezzi a condotto del fluido essendo posizionate in relazione di spaziatura non contigua lungo detta una parete laterale per consentire un contatto operativo separato con rotori di pompa distanziati associati al dispositivo di processo.

25. Impianto secondo la rivendicazione 23, in cui almeno due di detti condotti del fluido sono supportati entro i confini di detti mezzi ad alloggiamento e secondo una configurazione arcuata prefissata con inarcamento verso l'esterno a partire da una di dette pareti laterali e che sono spinti resilientemente verso una posizione verticale di erezione libera genericamente perpendicolare a detta una parete laterale, detta porzione inarcata verso l'esterno di uno di detti condotti essendo posizionata concentricamente adiacente alla porzione inarcata verso l'esterno dell'altro di detti condotti per consentire un contatto operativo simultaneo con un rotore di pompa associato al dispositivo di processo.

26. Impianto a resa superiore per la raccolta di componenti del sangue atto all'impiego con un dispositivo di trattamento del sangue extra corporeo dotato di una camera di separazione centrifuga, detto impianto comprendendo mezzi per estrarre sangue intero da un donatore, mezzi per restituire componenti del sangue intero al donatore, un primo ed un secondo contenitore di centrifugazione atto ciascuno ad essere posto entro la camera di separazione del dispositivo di processo per subirvi centrifugazione, un primo contenitore di travaso realizzato in un materiale avente la caratteristica fisica di caratteristiche di trasmissione dei gas supe-

riori, un secondo contenitore di travaso, una sorgente di soluzione anticomagulante sterile, ed una sorgente di soluzione salina sterile, e mezzi a condotto per stabilire una pluralità di cammini del fluido che risultano chiusi alla comunicazione con l'atmosfera e che includono primi mezzi a diramazione fra detti mezzi di estrazione e detto primo contenitore di centrifugazione per l'introduzione di sangue intero entro detto primo contenitore di centrifugazione al fine della separazione in globuli rossi e plasma ricco di piastrine in risposta alle forze centrifughe, secondi mezzi a diramazione fra detto primo contenitore centrifugo e detti mezzi di restituzione per restituire i globuli rossi al donatore, terzi mezzi a diramazione fra detto primo contenitore di centrifugazione e detto secondo contenitore di centrifugazione per il travaso del plasma ricco di piastrine entro detto secondo contenitore di centrifugazione al fine di una ulteriore separazione in piastrine e plasma depauperato di piastrine in risposta alle forze centrifughe, quarti mezzi a diramazione fra detto secondo contenitore di centrifugazione e detto primo contenitore di travaso per travasare le piastrine entro detto primo contenitore di travaso, quinti mezzi a diramazione fra detto secondo contenitore di centrifugazione e detto secondo contenitore di travaso per travasare il plasma depauperato di piastrine entro detto secondo contenitore di travaso, sesti mezzi a diramazione fra detti quinti mezzi a diramazione e detti mezzi di restituzione per allontanare il plasma depauperato di piastrine da detto secondo contenitore di travaso per la restituzione al donatore, ottavi mezzi a diramazione per introdurre la soluzione di anticoagulante in detto impianto, e noni mezzi a diramazione per l'introduzione del salino in detto impianto.

27. Impianto secondo la rivendicazione 26, includente inoltre un terzo contenitore di travaso presentante associato ad esso un materiale con la caratteristica fisica di sopprimere l'emolisi per i globuli rossi durante la conservazione, in cui detti secondi mezzi includono settimi mezzi a diramazione fra detti secondi mezzi a diramazione e detto terzo contenitore di travaso per allontanare i globuli rossi dal donatore allo scopo di travasarli entro detto terzo contenitore di travaso.

28. Impianto secondo la rivendicazione 26 o 27, in cui detto secondo contenitore di travaso è ricavato da un materiale avente una resistenza alla bassa temperatura relativamente elevata per agevolare il congelamento del plasma depauperato di piastrine.

29. Impianto secondo la rivendicazione 28, in cui detto primo contenitore di travaso è realizzato in un materiale avente caratteristiche di trasmissione dei gas che superano quelle del cloruro di polivinile plastificato con di-2-etilesilftalato.

30. Impianto secondo la rivendicazione 29, in cui detto materiale è un materiale poliolefinico.

31. Impianto secondo la rivendicazione 29, in cui detto materiale di detto primo contenitore di travaso è cloruro di polivinile plastificato con tri-2-etilesil trimellitato.

32. Impianto secondo la rivendicazione 28, in cui detto secondo contenitore di travaso include un materiale poliolefinico.

33. Impianto secondo la rivendicazione 28, in cui detto terzo contenitore di travaso include un materiale di cloruro di polivinile plastificato con di-2-etilesiftalato.



34. Impianto secondo la rivendicazione 28, in cui detto terzo contenitore di travaso include una soluzione nutritiva dei globuli rossi del sangue.

35. Impianto secondo la rivendicazione 34, in cui detta soluzione include salino, adenina e glucosio.

36. Impianto secondo la rivendicazione 35, in cui detta soluzione include inoltre mannitolo.

37. Impianto secondo la rivendicazione 26 o 27, in cui ciascuno di detti mezzi a diramazione include un tratto di tubolatura flessibile collegato solidalmente al rispettivo contenitore nel modo definito nella rivendicazione 26 o 27.

38. Impianto secondo la rivendicazione 26 o 27, in cui almeno uno di detti mezzi a diramazione include primi e secondi mezzi connettori normalmente chiusi che suddividono detto un mezzo a diramazione in due porzioni, ciascuna delle quali risulta normalmente sigillata agli effetti della comunicazione con l'atmosfera, ciascuno di detti mezzi connettori includendo mezzi per accoppiare meccanicamente in modo selettivo detti primi e secondi mezzi connettori assieme con una porzione di ciascuno in condotto di affacciamento, dette porzioni affacciate includendo mezzi atti a fondere per formare detto cammino del fluido attraverso dette porzioni affacciate soltanto in risposta all'esposizione ad una sorgente di energia sufficiente a sterilizzare efficacemente detti mezzi fusibili.
di dette porzioni affacciate.

39. Impianto secondo la rivendicazione 38, in cui detti mezzi fusibili di dette porzioni affacciate sono inoltre atti a fondere assieme



attorno alla periferia di detto cammino del fluido durante la fusione per sigillare ermeticamente detto cammino del fluido.

40. Impianto secondo la rivendicazione 39, in cui ciascuno di detti mezzi fusibili di dette porzioni affacciate è ricavato da un materiale assorbente energia radiante e fonde in risposta all'esposizione ad una sorgente di energia radiante sufficiente a sterilizzare efficacemente detti mezzi fusibili.

41. Impianto secondo la rivendicazione 40, in cui detto cammino del fluido formato attraverso detti mezzi connettori presenta una probabilità di non sterilità nei confronti di detto impianto pari ad almeno 10^{-6} .

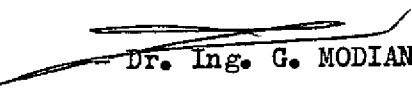
42. Impianto secondo la rivendicazione 26 o 27, in cui detti mezzi a diramazione includono una pluralità di condotti del fluido flessibili, ed includente inoltre mezzi ad alloggiamento dotati di pareti laterali ed includenti mezzi su dette pareti laterali per supportare una porzione di almeno uno di detti condotti del fluido entro i confini di detti mezzi ad alloggiamento e per supportare un'altra porzione di detto un condotto del fluido secondo una configurazione arcuata prefissata con inarcamento verso l'esterno a partire da una di dette pareti laterali e spinti resilientemente verso una posizione verticale di erezione libera genericamente perpendicolare a detta una parete laterale per consentire un contatto operativo con un rotore di pompa associato al dispositivo di processo.

43. Impianto secondo la rivendicazione 42, in cui almeno due di detti condotti del fluido sono supportati entro i confini di detti mez-

zi ad alloggiamento e secondo una configurazione arcuata prefissata con inarcamento verso l'esterno a partire da una di dette pareti laterali e che sono spinti resilientemente verso una posizione verticale di erezione libera genericamente perpendicolare a detta una parete laterale, dette porzioni inarcate verso l'esterno di detti due mezzi a condotto del fluido essendo posizionati in relazione di spaziatura e non contiguità lungo detta una parete laterale per consentire un contatto operativo separato con rotori di pompa distanziati associati al dispositivo di processo.

44. Impianto secondo la rivendicazione 42, in cui almeno due di detti condotti del fluido sono supportati entro i confini di detti mezzi ad alloggiamento e secondo una configurazione arcuata prefissata con inarcamento verso l'esterno a partire da una di dette pareti laterali e che sono spinti resilientemente verso una posizione verticale di erezione libera genericamente perpendicolare a detta una parete laterale, detta porzione inarcata verso l'esterno di uno di detti condotti essendo posizionata concentricamente adiacente alla porzione inarcata verso l'esterno dell'altro di detti condotti per consentire un contatto operativo simultaneo con un rotore di pompa associato al dispositivo di processo.

Il Mandatario:


Dr. Ing. G. MODIANO -



UTILITA' REGOLARE
Formulario PTO-436
(Rev. 8/78)

SERIE NUMERO (Serie del 1979) 403832		DATA DEL BREVETTO		BREVETTO NUMERO	
SERIE NUMERO 06/403.832	DATA DI DEP. 30/7/1982	CLASSE 233	SOTTOCLASSE	GRUPPO N. 242 338	ESAMINATORE F.to Illeg.
PETER A. BLOOM, LIBERTYVILLE, IL.; RONALD A. WILLIAMS, MUNDELEIN, IL.					
++ DATI DI CONTINUAZIONE ++++++ VERIFICATI					
++DOMANDE ESTERE/PCT ++++++ VERIFICATE					
Priorità estera rivendicata ☐ sì ☐ no Rientra nelle condizioni spe- ☐ sì ☐ no cificate nel punto 35 USC 119		COME DEPOSITATA →		STATO O PAESE IL	FOGLI DI DISEGNO 5
RIVENDICAZIONI TOTALI 44		RIVENDICAZIONI INDIPENDENTI 2		TASSA DI DEPOSITO RICEVUTA \$ 211	
				CASO DEL MANDATARIO N. F-1235	
DANIEL D. RYAN BAXTER TRAVENOL LABS., INC. 1 BAXTER PKWY., LAW DEPT. 2-2E DEERFIELD, IL 60015					
IMPIANTI A RESA SUPERIORE PER LA RACCOLTA DI COMPONENTI DEL SANGUE IN FLUSSO CONTINUO					

Col presente si certifica che l'allegato è una copia fedele dagli archivi dell'Ufficio Brevetti e Marchi degli Stati Uniti della domanda come originariamente depositata la quale è qui sopra identificata.

Per autorizzazione del
DIRETTORE DELL'UFFICIO BREVETTI E MARCHI
F.to **H. L. Jackson**
Ufficiale Rogante

Data **7 aprile 1983**

30/7/82

403832

76002/PBI/1m

5P-1235)

"IMPIANTI A RESA SUPERIORE PER LA RACCOLTA DI COMPONENTI DEL SANGUE IN
FLUSSO CONTINUO"

BAXTER TRAVENOL LABORATORIES INC., a

Deerfield, Illinois (U.S.A.)

Inventori designati : Peter A. BLOOM e Roger A. WILLIAMS.

Depositata il

al N°

RIASSUNTO

Un impianto per la raccolta di componenti del sangue è impiegabile in combinazione con un dispositivo di trattamento del sangue a flusso continuo, extra-corporeo, per massimizzare la resa dei componenti nel corso di un'unica prassi in flusso continuo pur assicurando il più lungo tempo di conservazione possibile per ciascun componente raccolto.

CAMPO DELL'INVENZIONE

DESCRIZIONE

La presente domanda riguarda in generale gli impianti e i procedimenti che consentono la raccolta e la separazione di sangue intero nei suoi componenti terapeutici. La presente domanda riguarda inoltre, in via generale, gli impianti ed i procedimenti di raccolta e di separazione del sangue intero che consentono di conservare il sangue intero ed i suoi vari componenti terapeutici per il massimo periodo consentito. La presente domanda concerne inoltre, sempre in linea generale, impianti e procedimenti di trattamento extra-corporeo del sangue a flusso continuo.

BASE E SCOPO DELL'INVENZIONE

Invece di prevedere trasfusioni regolari di sangue intero in un paziente, il consenso medico è attualmente in favore della cura del paziente mediante fornitura dei soli componenti terapeutici del sangue in-

tero necessari per il trattamento della malattia specifica. Questa prassi viene definita generalmente terapia a ovvero dei componenti sanguigni

Dato l'accoglimento favorevole della terapia dei componenti sanguigni da parte della comunità medica, la richiesta dei componenti terapeutici di sangue intero cresce continuamente. Analogamente, cresce anche la richiesta di impianti e procedimenti sicuri ed efficaci per raccogliere, separare e conservare i componenti terapeutici del sangue intero.

Per esempio, l'impiego di piastrine umane per trattate la trombocitopenia è aumentato in modo spettacolare nell'arco degli ultimi dieci anni. L'impiego di plasma fresco congelato, che contiene virtualmente tutti i fattori coagulanti del sangue, nel trattamento di pazienti con malattie del fegato, si è anch'esso diffuso largamente. Esistono numerose altre frazioni a base di plasma, come ad esempio l'albumina, la frazione proteinica, la gammaglobulina e l'AHF (fattore coagulante VIII), i quali tutti sono stati riconosciuti utili ai fini di terapie specifiche. Analogamente, si impiegano comunemente globuli rossi del sangue per trattare l'anemia cronica.

Una caratteristica desiderabile di un impianto e di un procedimento per la raccolta e separazione del sangue è la sua capacità di massimizzare, nella massima misura possibile, la resa di componenti sanguigni clinicamente provati nel corso di un'unica prassi di raccolta. L'importanza di questa caratteristica deriva in larga misura dal numero tradizionalmente limitato di donatori che forniscono regolarmente globuli rossi e/o componenti a base di plasma di sangue intero.

L'importanza di questa caratteristica deriva anche dalla natura

periodica delle prassi di raccolta del sangue stesse. Negli Stati Uniti, per esempio, la raccolta da un singolo donatore di un'unità di sangue intero (approssimativamente 450 ml) per la separazione nei suoi vari componenti può essere intrapresa soltanto una volta ogni 8 settimane se i globuli rossi del donatore vengono trattenuti per la conservazione. Se i globuli rossi vengono restituiti al donatore e vengono trattenute soltanto le frazioni a base di plasma (come ad esempio durante la plasmaferesi o la piastroferesi), la prassi di raccolta può essere di solito ripetuta più spesso, cioè due volte nell'arco di 7 giorni. Tuttavia, anche in tal caso, negli Stati Uniti, esistono limiti imposti al volume di plasma totale che può essere raccolto da un donatore durante un'unica prassi. Attualmente, il limite massimo consentito del volume di plasma per prassi (ad esclusione di anti-coagulante) è approssimativamente di 720 ml di plasma per donatori che pesano meno di 175 libbre (79,45 kg) ed approssimativamente di 875 ml di plasma per donatori che pesano 175 libbre (79,45 kg) o più.

L'importanza di questa caratteristica deriva anche dalle dosi relativamente grandi di certi componenti richiesti per ottenere l'effetto terapeutico desiderato. Per esempio, una singola dose terapeutica di piastrine è tipicamente di circa $35-45 \times 10^{10}$ piastrine. Ciò corrisponde all'incirca ad otto volte il numero di piastrine che può essere raccolto da un'unità di sangue intero. In altre parole, l'equivalente di 8 unità di sangue intero si rende indispensabile per venire incontro alle necessità di un unico paziente che abbisogni di piastrine.

Impianti atti a massimizzare la resa di componenti per ciascuna prassi possono giovare a ovviare a questi fattori che limitano congiunta-

mente la fornitura di sangue disponibile per scopi terapeutici.

Un'altra caratteristica desiderabile, sebbene strettamente legata alla prima, per un impianto e procedimento di raccolta e separazione del sangue è la sua capacità di essere impiegato in combinazione con una prassi di trattamento extra-corporeo del sangue "a flusso continuo". In tale prassi, sangue intero proveniente da un donatore viene fatto circolare in continuità attraverso l'impianto di separazione, una porzione dei componenti venendo raccolta (ovvero "vendemmiata"), mentre il resto viene restituito al donatore. Si minimizza in tal modo il depauperamento del sangue del donatore ad un qualsiasi istante dato durante la prassi. Di conseguenza, è possibile trattare in una prassi a flusso continuo volumi totali di sangue intero significativamente più grandi di quanto sia possibile con una prassi di raccolta a lotto unitario singolo. Ciò determina rese superiori di frazioni a base di plasma. Per esempio, in una prassi di raccolta a un lotto unitario singolo, è possibile "vendemmiare" approssimativamente 5×10^{10} ; in una prassi a flusso continuo, è possibile raccogliere fino a 60×10^{10} piastrine. Il vantaggio dell'impiego di un impianto a flusso continuo è evidente.

Un'altra caratteristica desiderabile di un impianto e procedimento per la raccolta e separazione del sangue è la sua capacità di dare componenti che siano idonei alla conservazione per periodi prolungati. Questa caratteristica, che giova anche ad ovviare alla limitata disponibilità di sangue intero, è legata strettamente al grado di sterilità che un dato impianto di raccolta del sangue è in grado di assicurare.

Per esempio, negli Stati Uniti, sangue intero e componenti che

vengono raccolti e trattati in un impianto non sterile, ovvero "aperto", sia secondo una prassi ad unità singola che in una prassi a flusso continuo, debbono essere trasfusi entro ventiquattro (24) ore dalla raccolta. D'altra parte, negli Stati Uniti, sangue intero e globuli rossi che siano stati raccolti in un impianto sterile, ovvero "chiuso", sia con prassi ad unità singola che in flusso continuo, possono essere conservati fino a trentacinque giorni a seconda del tipo di anti-coagulante e di mezzo di immagazzinamento impiegati. Analogamente, negli Stati Uniti, piastrine che siano raccolte in un impianto sterile, ovvero "chiuso", possono essere conservate fino a cinque giorni, eventualmente anche oltre, a seconda della capacità del contenitore di conservazione di mantenere le condizioni di conservazione prescritte.

Negli Stati Uniti, i regolamenti federali [Titolo 21 C.F.R. §640.16(b)] definiscono impianto di raccolta del sangue "chiuso" un impianto in cui i contenitori inizialmente sterili di raccolta e travaso del sangue sono fissati solidalmente fra di loro e non risultano aperti in comunicazione con l'atmosfera. Inoltre, affinché negli Stati Uniti un impianto di raccolta del sangue sia considerato "chiuso", l'impianto non può essere reso "accessibile" in modo non sterile dopo la raccolta del sangue. Secondo le norme statunitensi, l'accesso ad un impianto di raccolta del sangue che presenti una probabilità di non sterilità superiore ad uno su un milione (per esempio maggiore di 10^{-6}) costituisce un accesso "non sterile". Un accesso non sterile "apre" un impianto prima d'allora "chiuso" ed impone periodi di conservazione del sangue e dei componenti raccolti e trattati nell'ambito dell'impianto significativamente abbreviati.

Tenendo presenti le considerazioni fornite più sopra, uno degli scopi principali della presente invenzione è quello di mettere a disposizione un impianto ed un procedimento per la raccolta di componenti sanguigni che massimizzi, nella massima misura possibile, la resa di componenti sanguigni ottenuti durante una prassi di raccolta in modo da assicurare anche il massimo periodo di conservazione ammissibile per ciascuno dei componenti raccolti.

Un altro degli scopi principali della presente invenzione è quello di mettere a disposizione l'impianto di raccolta dei componenti sanguigni testè descritto, in grado di essere impiegato nel contesto di una prassi a flusso continuo.

In aggiunta alle considerazioni che precedono, un'altra caratteristica desiderabile di un impianto e procedimento per la raccolta e separazione del sangue è quella di costituire un impianto compatto e facilmente manovrabile che può essere fabbricato efficientemente, immagazzinato e utilizzato dall'operatore.

Alla luce di quanto precede, un altro degli scopi principali della presente invenzione è quello di mettere a disposizione un impianto per la raccolta di componenti sanguigni che sia costituito da due o più sottosistemi chiusi, inizialmente separati, i quali si presentano compatti e facili da manovrare e possono essere uniti assieme sequenzialmente senza compromettere l'integrità della sterilità di uno qualsiasi dei sottosistemi o del sistema od impianto nel suo complesso.

RIASSUNTO DELL'INVENZIONE

Per il conseguimento di questi ed altri scopi, l'invenzione prevede un impianto per la raccolta di componenti sanguigni a resa superiore, il quale

massimizza, nella massima misura possibile, la resa di componenti sanguigni ottenuta durante una prassi di raccolta del sangue extra-corporea a flusso continuo, in un modo che garantisce anche il massimo periodo di conservazione ammissibile per ciascuno dei componenti raccolti.

L'impianto presentante le caratteristiche dell'invenzione comprende un primo ed un secondo contenitore di centrifugazione, ciascuno dei quali è atto ad essere posto all'interno della camera di separazione centrifuga di un dispositivo di separazione del sangue extra-corporeo. Lo impianto include inoltre un primo ed un secondo contenitore di travaso in cui parte dei componenti separati nei contenitori centrifughi può essere raccolta per la conservazione.

L'impianto include inoltre mezzi a condotta per stabilire una pluralità di cammini fluidi che sono chiusi alla comunicazione con l'atmosfera e che interconnettono solidalmente le parti dell'impianto testè descritte.

Più particolarmente, i mezzi a condotto includono primi mezzi a diramazione atti ad introdurre sangue intero da un donatore in un primo contenitore di centrifugazione per la separazione in primo e secondo componente (per esempio, globuli rossi e plasma ricco di piastrine). I mezzi a condotto includono inoltre secondi mezzi a diramazione atti a restituire il primo componente (per esempio globuli rossi) dal primo contenitore di centrifugazione al donatore.

I mezzi a condotto includono inoltre terzi mezzi a diramazione in comunicazione con il primo contenitore di centrifugazione ed il secondo contenitore di centrifugazione. Il secondo componente (per esempio, il pla-

sma ricco di piastrine) viene travasato tramite i terzi mezzi a diramazione nel secondo contenitore di centrifugazione. Colà, il secondo componente viene ulteriormente separato in terzi e quarti componenti (per esempio, piastrine e plasma depauperato di piastrine).

I mezzi a condotto includono inoltre quarti mezzi a diramazione in comunicazione con il secondo contenitore di centrifugazione ed il primo contenitore di travaso. I quarti mezzi a diramazione sono atti a travasare il terzo componente (per esempio le piastrine) nel primo contenitore di travaso. Quinti mezzi a diramazione comunicano inoltre con il secondo contenitore di centrifugazione ed il secondo contenitore di travaso per il travaso del quarto componente (per esempio, il plasma depauperato di piastrine) nel secondo contenitore di travaso. Sesti mezzi a diramazione sono inoltre previsti per allontanare il quarto componente dal secondo contenitore di travaso per la sua restituzione al donatore.

In una forma di attuazione, l'impianto include inoltre un terzo contenitore di travaso. In questa disposizione, i mezzi a condotto includono settimi mezzi a diramazione in comunicazione con i secondi mezzi a diramazione ed il terzo contenitore di travaso per deviare il primo componente (per esempio, i globuli rossi) dal donatore ed entro il terzo contenitore di travaso.

In una forma di attuazione, l'impianto include anche una sorgente di soluzione anti-coagulante sterile ed una sorgente di soluzione salina sterile. In questa forma di attuazione, i mezzi a condotto includono ulteriori mezzi a diramazione per l'introduzione di queste soluzioni sterili nell'impianto.

L'impianto consente la raccolta, nel corso di un'unica prassi a flusso continuo, di fino a circa 60×10^{10} piastrine (sospese in circa 200 ml di plasma); di fino a circa 500 ml di plasma depauperato di piastrine; e di (facoltativamente) fino a circa 250 ml di globuli rossi impaccati. L'ordine di grandezza del volume totale che può essere raccolto dall'impianto nell'arco di una data prassi dipenderà in ultima analisi dalla fisiologia del donatore e dai massimi volumi totali ammissibili che i regolamenti governativi concedono.

Dato che l'impianto, una volta sterilizzato, costituisce un impianto chiuso, tutti i componenti raccolti risultano idonei al massimo periodo di conservazione ammissibile.

Per esaltare ulteriormente le possibilità di conservazione dei componenti raccolti, in una forma di attuazione, a ciascun contenitore di travaso viene conferita una caratteristica fisica prefissata che risulta giovare alla conservazione a lungo termine del componente sanguigno travasato in esso.

Per esempio, il contenitore di travaso che riceve le piastrine presenterà preferibilmente la caratteristica fisica di una migliore trasmissione dei gas, che ha dimostrato di giovare alla viabilità delle piastrine. Analogamente, il contenitore di travaso che riceve il plasma depauperato di piastrine è ricavato di preferenza da materiale dotato di resistenza relativamente elevata alle basse temperature per agevolare il congelamento del plasma per periodi di conservazione prolungati. In modo analogo, il contenitore di travaso che riceve i globuli rossi è ricavato di preferenza da un materiale noto per la sua capacità di sopprimere l'emolisi dei

globuli rossi durante la conservazione a lungo termine. In alternativa, questo contenitore include una soluzione nutriente e di conservazione dei globuli rossi nota per ottenere lo stesso risultato.

In una forma di attuazione dell'impianto, tutti o alcuni dei contenitori associati all'impianto comprendono entità fisicamente separate che possono essere unite selettivamente a formare l'impianto senza implicare l'integrità sterile di uno qualsiasi dei contenitori o del sistema risultante nel suo complesso.

Altre caratteristiche e vantaggi dell'invenzione verranno puntualizzati, o si renderanno evidenti, nel corso della descrizione e nell'ambito delle rivendicazioni, come pure varianti ovvie alle forme di attuazione illustrate nei disegni.

DESCRIZIONE DEI DISEGNI

~~Nei disegni:~~

- la figura 1 è una vista schematica funzionale di un impianto di raccolta di componenti sanguigni a resa superiore, presentante varie delle peculiarità della presente invenzione;

- la figura 2 è una vista prospettica di un dispositivo di trattamento del sangue extra-corporeo a flusso continuo, con porzioni in spaccato ed in sezione, con il quale può essere associato l'impianto di raccolta mostrato in figura 1;

- la figura 3 è una vista in pianta di una forma di attuazione dell'impianto di raccolta a resa superiore illustrato in figura 1, in combinazione con il dispositivo di trattamento mostrato nella figura 2;

- la figura 4 è una vista in pianta, parzialmente in forma schematica funzionale, di un'altra forma di attuazione dell'impianto di rac-

colta a resa superiore mostrato in figura 1;

- la figura 5 è una vista ingrandita di una porzione dell'impianto di raccolta a resa superiore mostrato in figura 4;

- la figura 6 è un'ulteriore vista ingrandita, con porzioni in spaccato ed in sezione, di una porzione dell'impianto mostrato in figura 5, rappresentante mezzi connettori associati all'impianto in relazione di disaccoppiamento;

- la figura 7 è una vista ingrandita, con porzioni in spaccato ed in sezione, dei mezzi connettori mostrati in figura 6, in relazione di accoppiamento e esposti ad un'apparecchiatura di fusione indotta ad energia radiante per aprire in essi un cammino per il fluido; e

- la figura 8 è una vista ingrandita, con porzioni in spaccato ed in sezione, dei mezzi connettori mostrati in figura 7, dopo che in essi sia stato aperto il cammino per il fluido.

Prima di illustrare le forme di attuazione dell'invenzione nei loro dettagli, bisogna sottolineare che l'invenzione non si limita nella sua applicazione ai dettagli strutturali ed alla disposizione dei componenti esposti nella descrizione che segue o illustrati negli annessi disegni. L'invenzione è suscettibile di altre forme di realizzazione e di essere attuata in modi diversi. Inoltre, si intende che la fraseologia e la terminologia qui impiegate hanno puro scopo descrittivo e non devono essere interpretate in senso restrittivo.

DESCRIZIONE DELLA FORMA DI REALIZZAZIONE PREFERITA

Un impianto di raccolta di componenti sanguigni a resa superiore 10 compare illustrato in figura 1. L'impianto 10 è concepito in modo particolare per l'impiego in combinazione con un dispositivo di trattamento

extra-corporeo del sangue 12 presentante una camera di separazione centrifuga 14, essendo entrambi illustrati schematicamente in figura 1.

L'impianto 10 include un primo ed un secondo contenitore, rispettivamente 20 e 22. Ciascuno dei contenitori 20 e 22 è ricavato da un materiale atto a sopportare centrifugazione ad alta velocità. Ciascun contenitore 20 e 22 risulta pertanto idoneo alla collocazione entro la camera di separazione 14 del dispositivo 12.

Per trattenere certi componenti del sangue a fine di conservazione, l'impianto 10 include due e, facoltativamente, tre contenitori di travaso, rispettivamente 26, 28 e 30.

Per stabilire la comunicazione fluida fra i vari elementi dell'impianto 10, l'impianto 10 include mezzi a condotto 34. I mezzi a condotto 34 stabiliscono una pluralità di cammini del fluido, ciascuno dei quali risulta intercettato nei confronti dell'atmosfera. A motivo di ciò, l'impianto 10, una volta sterilizzato, costituisce un impianto chiuso secondo i criteri di misurazione previsti dalle norme statunitensi.

Più particolarmente, e sempre con riferimento soprattutto alla figura 1, i mezzi a condotto 34 includono primi mezzi a diramazione 36 che comunicano in corrispondenza di un'estremità con il primo contenitore centrifugo 20. I primi mezzi a diramazione 36 comunicano in corrispondenza dell'altra estremità con un ago 16 per flebotomia. I primi mezzi a diramazione 36 sono perciò atti a introdurre sangue intero estratto dal donatore 18 nel primo contenitore di centrifugazione 20.

Il sangue intero che viene introdotto nel contenitore 20 viene sottoposto ad un campo di forza centrifuga sviluppato nell'ambito della

camera 14. Come verrà chiarito più dettagliatamente in seguito, a motivo di differenze di densità, primi e secondi componenti del sangue intero si separano e si aggregano all'interno del contenitore 20 in zone diverse distanziate radialmente dall'asse di rotazione 24 della camera 14.

I mezzi a condotto 34 includono inoltre secondi mezzi a diramazione 38 che comunicano in corrispondenza di una estremità con il primo contenitore centrifugo 20. I secondi mezzi a diramazione 38 comunicano in corrispondenza dell'altra loro estremità con un altro ago 32 per flebotomia. I secondi mezzi a diramazione 38 sono atti a restituire al donatore uno prescelto dei componenti che sono stati separati entro il primo contenitore 20.

Ciascun ago di flebotomia 16 e 32 può essere collegato solidalmente ai mezzi a condotto di diramazione associati 36 e 38 ed essere normalmente sigillato contro ogni comunicazione con l'atmosfera mediante un convenzionale coperchio o fodero dell'ago (non mostrati), che siano amovibili al momento della venopuntura.

In alternativa, ciascuno dei mezzi a condotto di diramazione 36 e 38 può includere un convenzionale adattatore d'ago (come quello fornito nelle Serie Recipienti di Sangue FENWAL, poste in vendita dalla Fenwal Laboratories, divisione della Travenol Laboratories, Inc., Deerfield, Illinois). L'adattatore dell'ago riceve gli aghi 36 e 38 prima della venopuntura.

Anche se in figura 1 sono stati rappresentati singoli aghi 16 e 32 per flebotomia, apparirà evidente come i primi e secondo mezzi a diramazione 36 e 38 possano comunicare ciascuno con un unico ago a luci mul-

tiple di struttura convenzionale (non mostrata).

I mezzi a condotto 34 includono inoltre terzi mezzi a diramazione 40 che si estendono fra il primo contenitore di centrifugazione 20 ed il secondo contenitore di centrifugazione 22. I terzi mezzi a diramazione 40 sono atti a travasare il componente separato rimanente dal primo contenitore di centrifugazione 20 nel secondo contenitore di centrifugazione 22. Nel secondo contenitore 22, questo componente viene ulteriormente separato, come conseguenza della centrifugazione, in un terzo componente e quarto componente.

I mezzi a condotto 34 includono quarti mezzi a diramazione 42 che si estendono fra il secondo contenitore centrifugo 22 ed il primo contenitore di travaso 26. I quarti mezzi a diramazione 42 sono atti a travasare il terzo componente dal secondo contenitore centrifugo 22 nel terzo contenitore di travaso 26.

Analogamente, quinti mezzi a diramazione 44 sono previsti fra il secondo contenitore di centrifugazione 22 ed il secondo contenitore di travaso 28. I quinti mezzi a diramazione 44 sono atti a travasare il quarto componente dal secondo contenitore 22 nel secondo contenitore di travaso 28.

I mezzi a condotto 34 includono inoltre sesti mezzi a diramazione 46 che si estendono fra i quinti mezzi a diramazione 44 ed i secondi mezzi a diramazione 38. I sesti mezzi a diramazione 46 sono atti ad allontanare tutto o parte del quarto componente portato dai quarti mezzi a diramazione 44 dal secondo contenitore di travaso 28 per la restituzione al donatore, allorchè desiderato.

L'impianto 10 può includere facoltativamente un terzo contenitore di travaso 30. In questa disposizione, i mezzi a condotto includono inoltre settimi mezzi a diramazione 48 che si estendono tra i secondi mezzi a diramazione 38 ed il terzo contenitore di travaso 30. I settimi mezzi a diramazione 48 sono atti ad allontanare una porzione del primo componente portato dai secondi mezzi a diramazione 38 dal donatore ed entro il terzo contenitore di travaso 30, se si desidera la ritenzione di questo componente.

Nella forma di attuazione illustrata e preferita, l'impianto 10 include inoltre una sorgente 50 di soluzione anti-coagulante sterile ed una sorgente 52 di soluzione salina sterile.

In questa disposizione, i mezzi a condotto 34 includono ottavi mezzi a diramazione 54 che sono atti ad introdurre la soluzione anti-coagulante nell'impianto per prevenire il coagulamento del sangue del donatore nel corso della prassi.

In questa disposizione, i mezzi a condotto 34 includono noni mezzi a diramazione, indicati con 56a e 56b nella figura 1, che sono atti ad introdurre soluzione salina o salino nel sistema 10 per spurgare aria dall'impianto 10 prima della prassi e per lavare i componenti dall'impianto 10 dopo la prassi.

Nella disposizione particolarmente preferita mostrata in figura 1, il salino entra nell'impianto 10 tramite i mezzi a condotto di diramazione 56a, che comunicano con i primi mezzi a diramazione 36. Il salino viene infine restituito, ovvero sfiatato, alla sorgente di salino 52 tramite i mezzi a condotto di diramazione 56b, che comunicano con i secondi mezzi a diramazione 38.

In una disposizione alternativa (non mostrata), i mezzi a condotto di diramazione di restituzione 56b possono essere eliminati, ed il volume di innesco del salino può essere sfiatato direttamente attraverso

l'ago di flebotomia 32 di restituzione.

In un'altra disposizione alternativa, i mezzi a condotto di diramazione di restituzione 56b possono essere eliminati ed un contenitore di raccolta del salino 53 (mostrato a linee tratteggiate in figura 1) può essere messo in comunicazione con i secondi mezzi a diramazione 38 tramite mezzi a condotto di diramazione ausiliari 57 (anch'essi mostrati a linee tratteggiate nella figura 1). Il volume di innesco del salino viene perciò raccolto nel contenitore 53.

Per controllare e dirigere il flusso di sangue intero e dei suoi componenti nell'impianto 10, sono previsti mezzi valvolari 58 in linea con i primi, secondi, quarti, quinti, sesti, settimi, ottavi, noni e (in una forma di attuazione alternativa) mezzi a diramazione ausiliari, rispettivamente 36, 38, 42, 44, 46, 48, 54, 56a e 56b, nonché 57. I mezzi valvolari 58 possono essere realizzati in vario modo. Per esempio, i mezzi valvolari 58 possono assumere la forma di un meccanismo di serraggio azionabile manualmente, come ad esempio un morsetto a rullo oppure un emostato. In alternativa, tutti o parte dei mezzi valvolari 58 possono essere valvole ad azionamento elettrico interconnesse alla circuiteria di controllo del dispositivo di trattamento 12.

L'impianto 10, come descritto più sopra, è in grado di raccogliere i massimi volumi ammissibili di fino a tre componenti terapeutici. Inoltre, e significativamente, dato che l'impianto 10 nel suo complesso costituisce, dopo la sterilizzazione, un impianto chiuso (secondo le valutazioni previste dalle norme negli Stati Uniti), il tempo massimo ammissibile di conservazione viene conseguito per ciascuno dei componenti raccolti.

Per esaltare ulteriormente le possibilità di conservazione dei componenti raccolti con l'impianto 10, almeno una porzione di ciascuno dei contenitori di travaso 26, 28 e 30 viene appositamente dotata di una caratteristica fisica prefissata che risulta vantaggiosa ai fini della funzione di conservazione desiderata dei contenitori 26, 28 e 30. Quest'aspetto verrà chiarito meglio più avanti.

Per un impiego efficace dell'impianto 10 ai fini della resa superiore prevista, il dispositivo di trattamento 12 è un dispositivo in grado di trattare sangue in flusso continuo attraverso l'impianto 10 senza compromettere l'integrità sterile dell'impianto 10. Un esempio di dispositivo siffatto si ritrova nei brevetti statunitensi Nm. 4.146.172 e 4.185.629 a nome Cullis ed altri. Un esempio di dispositivo reperibile in commercio, con il quale l'impianto 10 si rende particolarmente idoneo all'uso, è il Separatore di Cellule Sanguigne CS-3000[®], prodotto e posto in vendita dalla Fenwal Laboratories. Questo particolare dispositivo di trattamento 12 compare illustrato nel suo complesso nella figura 2.

L'impianto 10 mostrato in figura 3 è idoneo ad una stretta interfaccia operativa con il dispositivo 12 mostrato in figura 2 ed è realizzato generalmente secondo i criteri divulgati nella domanda di brevetto statunitense parallela 100.975 (depositata in data 6 dicembre 1979), a nome DeVries, intitolata MONITOR AND FLUID CIRCUIT ASSEMBLY (MONITORE E GRUPPO CIRCUITALE DI FLUIDO), che costituisce un completivo alla domanda di brevetto statunitense 843.223 (depositata in data 18 ottobre 1977), a nome DeVries, attualmente abbandonata.

Nell'impianto 10 mostrato in figura 3, i mezzi a condotto 34 as-

sumono la forma di una pluralità di condotti di diramazione flessibili, preferibilmente realizzati in un materiale di cloruro di polivinile plastificato. Questi condotti verranno identificati con gli stessi numeri di riferimento dei mezzi a condotto di diramazione corrispondenti nella figura 1.

Come mostrato più chiaramente in figura 3, le diramazioni dei mezzi a condotto 34 sono supportate da un alloggiamento compatto 60. Mezzi 62 sono previsti sulle pareti laterali 64 dell'alloggiamento 60 per supportare certe diramazioni dei mezzi a condotto 34 nell'ambito dei limiti dell'alloggiamento 60, mentre si dà sostegno a diramazioni prescelte fra queste in configurazioni a cappio od arcuate prefissate che si inarcano verso l'esterno a partire da una delle pareti laterali 64 e che sono spinte resilientemente verso una posizione di verticalità in erezione libera, genericamente perpendicolare ad una parete laterale 64. Come si può notare nelle figure 2 e 3, questa configurazione a cappio consente la desiderata interfaccia operativa stretta fra l'impianto 10 e i rotori 66 e 68 di pompe peristaltiche associati al dispositivo di trattamento 12.

Sempre nella presente disposizione, l'alloggiamento 60 include vari dispositivi di monitoraggio 76, 78, 90, 92 e 96 (vedere, in particolare, la figura 3) che sono atti ad interfacciarsi cooperativamente con meccanismi sensori associati sul dispositivo di trattamento 12 per sorvegliare il flusso di componenti attraverso l'impianto 10.

Inoltre, nella disposizione illustrata, le porzioni dei mezzi a condotto 34 che comunicano con il primo e secondo contenitore di centrifugazione 20 e 22 sono combinati in un ombelico 70. Secondo i principi discussi nel brevetto statunitense RE 29.738 a nome Adams, questo ombelico

70 viene messo in rotazione ad una velocità pari alla metà della velocità dei contenitori 20 e 22. La torsione dell'ombelico 70 fra le porzioni dell'impianto 10 situate all'interno e all'esterno della camera 14 viene perciò evitata e la comunicazione fluida attraverso l'ombelico 70 viene mantenuta in continuità senza dover ricorrere a guarnizioni rotanti. L'integrità sterile chiusa dell'impianto 10 non viene perciò compromessa.

E' da notare che l'impianto 10 può essere facilmente adattato all'impiego con un dispositivo che si avvale di una disposizione a guarnizioni rotanti o simile, purchè la disposizione a guarnizioni rotanti o suo equivalente non comprometta l'integrità sterile dell' impianto 10.

Si fa ora riferimento alla particolare disposizione dei mezzi a condotto 34 della forma di attuazione illustrata nelle figure 2 e 3.

Il primo condotto a diramazione 36 include un adattatore 17 che si collega operativamente all'ago di flebotomia 16 d'entrata. Il condotto 36 si estende entro ed attraverso l'alloggiamento 60 e quindi attraverso l'ombelico 70. Il condotto 36 è collegato solidalmente ad una luce d'entrata 72 sul primo contenitore di centrifugazione 20 tramite un separatore d'aria 74 in linea.

Una porzione 37 del primo condotto a diramazione 36 si estende verso l'esterno dell'alloggiamento 60 nella configurazione a cappio in erezione libera descritta più sopra. Ciò consente la desiderata interfaccia operativa con la sola pompa 66 portata dal dispositivo 12. L'entrata in funzione di questa pompa 66 immette sangue intero estratto dal donatore nel primo contenitore di centrifugazione 20.

Come si può notare in figura 3, nell'ambito dell'alloggiamento

60, il primo condotto a diramazione 36 passa attraverso un sensore di vena occlusa 76. Il sensore 76 rivela un'interruzione o limitazione al flusso di sangue dal donatore, quale può verificarsi in conseguenza di una vena collabita, di un coagulo sanguigno o di uno schiacciamento nel condotto 36.

All'interno dell'alloggiamento 60, il primo condotto di diramazione 36 passa anche attraverso un sensore di linea bloccata 78. Il sensore 78 rivela un'occlusione provocata da pinzatura o dalla presenza di aria nel condotto 36.

Entrambi i sensori 76 e 78 cooperano con una circuiteria di rilevamento (non mostrata) portata dal dispositivo 12 per far suonare allarmi e interrompere il dispositivo 12 qualora dovesse verificarsi la rivelazione di condizioni indesiderabili.

Il primo contenitore di centrifugazione 20 include una prima luce di uscita 80 in corrispondenza del suo centro. Questa luce 80 comunica con una zona 82 in cui plasma ricco di piastrine del sangue intero del donatore si concentra durante la centrifugazione del primo contenitore 20 entro la camera 14.

Il contenitore 20 include anche una seconda ed una terza luce di uscita 84 ed 86, distanziate diametralmente. Queste luci 84 ed 86 comunicano con una zona 88 in cui globuli rossi del sangue intero del donatore si concentrano durante la centrifugazione.

Il secondo condotto di diramazione 38 è collegato solidalmente a ciascuna della seconda e terza luce di uscita 84 ed 86 del primo contenitore 20. Il secondo condotto di diramazione 38 si estende attraverso

l'ombelico 70, entro ed attraverso l'alloggiamento 60, e di qui all'ago di flebotomia di restituzione 32. Analogamente al primo condotto di diramazione 36, il secondo condotto di diramazione 38 include un adattatore 33 che riceve l'ago 32.

Come si può notare nella figura 3, nell'ambito dell'alloggiamento 60, il secondo condotto a diramazione 38 passa attraverso un sensore di linea di ritorno 90 e un separatore di bolle 92.

Il sensore della linea di ritorno 90 rileva sia condizioni d'allarme di pressione positiva che negativa. Una pressione positiva elevata indica la presenza di un'ostruzione nel condotto a diramazione 38 o nell'ago 32. Una pressione negativa sta ad indicare perdita.

Il separatore di bolle 92 rileva la presenza di bolle d'aria.

Sia il sensore 90 della linea di ritorno che il separatore di bolle 92 cooperano con una circuiteria di rilevamento (non mostrata) portata dal dispositivo 12 per far suonare allarmi e interrompere il dispositivo 12 qualora dovesse verificarsi la rivelazione delle condizioni indesiderabili.

Il secondo condotto a diramazione 38 si rende perciò atto a portare globuli rossi dalla zona 88 del primo contenitore 20 per restituirli al donatore.

Il terzo condotto a diramazione 40 è collegato solidalmente alla prima luce di uscita 80 del primo contenitore di centrifugazione 20. Il condotto 40 si estende attraverso l'ombelico 70, entro ed attraverso l'alloggiamento 60, per tornare quindi attraverso l'ombelico 70 ad una luce d'entrata 94 del secondo contenitore di centrifugazione 22.

Una porzione 41 del terzo condotto di diramazione 40 si estende nella configurazione a cappio liberamente eretta descritta in precedenza. Questa porzione 41 è distanziata dalla porzione a cappio 37 del primo condotto a diramazione 36 di una distanza prefissata. La porzione a cappio 41 del terzo condotto a diramazione 40 si inserisce perciò soltanto sulla pompa 68 portata dal dispositivo 12.

Il terzo condotto a diramazione 40 risulta quindi atto a trasportare plasma ricco di piastrine dalla zona 82 del primo contenitore 20 nel secondo contenitore 22, in risposta all'entrata in funzione della pompa 68.

Nell'ambito dell'alloggiamento 60, il terzo condotto a diramazione 40 passa attraverso un rivelatore d'interfaccia 96. Il rivelatore 96 rileva la presenza di globuli rossi del sangue nel terzo condotto a diramazione 40. Se compaiono globuli rossi, ciò sta ad indicare che l'interfaccia 87 (vedere figura 3) fra i globuli rossi e il plasma ricco di piastrine nel primo contenitore 20 è stata raggiunta. Ciò indica, a sua volta, che tutto il plasma ricco di piastrine è stato rimosso dal contenitore 20.

Come mostrato in figura 3, durante la centrifugazione del secondo contenitore di raccolta 22 nell'ambito della camera 14, le piastrine che sono portate nel plasma ricco di piastrine si separano e si concentrano in una zona 98 nella regione di fondo del contenitore 22. Il rimanente componente, definito plasma depauperato di piastrine o fresco, si raccoglie in una zona 100 nella regione superiore del contenitore 22. Una luce 102 comunica con la zona superiore 100 del secondo contenitore di raccolta 22.

In questa disposizione, il quarto condotto a diramazione 42 è collegato solidalmente alla luce 102 del secondo contenitore centrifugo 22. Il condotto 42 si estende, tramite l'ombelico 70, ad una luce di entrata 104 sul primo contenitore di travaso 26, cui il condotto 42 è collegato solidalmente.

Il quinto condotto a diramazione 44 si estende in comune al quarto condotto a diramazione 42 dalla luce di uscita 102 del secondo contenitore 22 ed attraverso l'ombelico 70. Per questo motivo, il prolungamento comune del condotto viene indicato con i numeri 42/44 nella figura 3. Il quinto condotto a diramazione 44 diverge quindi dal quarto condotto a diramazione 42 per collegarsi solidalmente ad una luce di entrata 106 sul secondo contenitore di travaso 28.

Grazie a questa disposizione, dopo che un volume desiderato di plasma depauperato di piastrine sia stato travasato, tramite il quinto condotto a diramazione 44, nel secondo contenitore di travaso 28, le piastrine restanti (sospese nel plasma) possono essere trasferite dalla zona di fondo 98 del secondo contenitore di centrifugazione 22 attraverso il quarto condotto a diramazione 42, entro il primo contenitore di travaso 26.

Il sesto condotto a diramazione 46 si unisce solidalmente al passaggio 44 della quinta diramazione. Il sesto condotto a diramazione 46 si estende da questa giunzione entro l'alloggiamento 60, dove si unisce al già descritto secondo condotto a diramazione 38, a monte del sensore 90 della linea di ritorno e del separatore di bolle 92.

Il sesto condotto a diramazione 46 serve quindi, allorchè desi-

derato, a deviare la raccolta di plasma depauperato di piastrine in allontanamento dal secondo contenitore di travaso 28 verso l'ago di flebotomia di ritorno 32, tramite il sensore 90 della linea di ritorno ed il separatore di bolle 92. Durante la restituzione al donatore, il plasma depauperato di piastrine si frammischia ai globuli rossi che vengono restituiti tramite il secondo condotto a diramazione 38.

La sorgente 50 di soluzione anti-coagulante include un sacchetto 108 realizzato in materiale di cloruro di polivinile plastificato o simile, il quale contiene l'anti-coagulante sterile. Un opportuno involucro esterno 110 è previsto per prevenire l'evaporazione dal sacchetto 108 verso il salino durante la conservazione.

L'ottavo condotto a diramazione 54 è collegato solidalmente al sacchetto 108 e si estende (tramite una camera di gocciolamento 112) entro ed attraverso l'alloggiamento 60 e si collega all'ago di flebotomia d'entrata 17.

Come si può notare più chiaramente in figura 3, una porzione 55 dell'ottavo condotto a diramazione 54 si stende a cappio concentricamente alla porzione a cappio 37 del primo condotto a diramazione 36 per un'interfaccia operativa comune con la pompa 66. Variando il diametro interno della porzione 55 dell'ottavo condotto a diramazione rispetto al diametro interno della porzione 37 del primo condotto a diramazione, è possibile ottenere i desiderati rapporti di portata del fluido.

La sorgente 52 di salino sterile include analogamente un sacchetto 114 presentante un involucro esterno 116 opportuno. Il nono condotto a diramazione 56a e 56b è collegato solidalmente al sacchetto 114. La por-

zione di uscita 56a del nono condotto a diramazione prosegue tramite una camera di gocciolamento o spurgo 118 per unirsi al condotto 36 a monte del sensore 76 di occlusione della vena, e comunica perciò con l'ago di flebotomia d'entrata 16. La porzione di ritorno 56b prosegue tramite una camera di gocciolamento o spurgo 120 per unirsi al separatore di bolle 92.

Come già chiarito in precedenza, il salino entra nell'impianto 10 tramite la porzione 56a e viene ritornato, ovvero sfiatato, al sacchetto 114 tramite la porzione 56b.

Il collegamento solidale fra i sacchetti sovrapposti 108 e 114 di anti-coagulante e di salino e dei loro condotti a diramazione associati può essere realizzato in vario modo. Nella forma di attuazione illustrata si fa uso di un gruppo a blocchetto di luci 122, come quello descritto nella domanda di brevetto statunitense N° di serie 282.894, depositata in data 13 luglio 1981 a nome Boggs ed altri.

Il settimo condotto a diramazione 48 è collegato solidalmente ad una luce 107 del terzo contenitore di travaso 30 ed al secondo condotto a diramazione 38 a monte dell'ago di flebotomia 33 di ritorno.

La desiderata distribuzione del flusso di fluido attraverso il primo, secondo, quarto, quinto, sesto, ottavo, e nono condotto a diramazione (rispettivamente 36; 38; 42; 44; 46; 54; e 56a e 56b) è controllata dai morsetti motorizzati 124 associati a, e controllati da, il dispositivo 12 in sequenza con la prassi di separazione desiderata. Sono inoltre previsti ulteriori morsetti a rullo 126 azionati manualmente ed esterni, nei punti indicati nella figura 3. Secondo una disposizione alternativa, i morsetti a rullo 126 possono sostituire tutti o parte dei morsetti moto-

rizzati 124.

Si può notare che, coordinando la disposizione di serraggio, è possibile stabilire gli andamenti di flusso del fluido desiderati attraverso l'impianto 10.

Più particolarmente, dopo che l'impianto 10 mostrato in figura 3 sia stato opportunamente adescato con salino dal sacchetto 114, l'operatore può stabilire un andamento di flusso del fluido per raccogliere sangue intero dal donatore (tramite il primo condotto a diramazione 36) nel primo contenitore di centrifugazione 20. Durante la centrifugazione del contenitore 20, plasma ricco di piastrine si separa dai globuli rossi nel primo contenitore centrifugo 20. Il plasma ricco di piastrine può essere travasato (tramite il terzo condotto a diramazione 40) dalla zona 82 nel secondo contenitore di centrifugazione 22. Al tempo stesso, l'andamento del flusso di fluido può consentire la restituzione dei globuli rossi nella zona 88 al donatore tramite il secondo condotto a diramazione 38.

Mano a mano che la centrifugazione prosegue, le piastrine possono essere raccolte nella zona di fondo 98 del secondo contenitore di centrifugazione 22. Il plasma depauperato di piastrine si raccoglie nella zona superiore 100 e può essere ritornato al donatore tramite il percorso fluido stabilito collettivamente dal quarto, sesto e secondo condotto a diramazione 42, 46 e 38.

Una volta che la concentrazione desiderata di piastrine si sia raccolta nella zona di fondo 98 del secondo contenitore 22 (approssimativamente da 30×10^{10} a 60×10^{10} piastrine in 200 ml circa di plasma), l'operatore può modificare l'andamento del flusso di fluido per raccogliere

plasma depauperato di piastrine nel secondo contenitore di travaso 28, fino al massimo volume consentito (cioè, 500 ml, se si raccolgono approssimativamente da 100 a 200 ml di volume di concentrazione delle piastrine).

Se desiderato, l'andamento del flusso di fluido può essere modificato in modo che anche 200-250 ml di globuli rossi possano essere deviati a questo punto tramite il settimo condotto a diramazione 48 nel terzo contenitore di travaso 30.

La quantità totale in volume dei componenti, che possono essere raccolti nell'impianto 10 durante una prassi data, dipenderà dalla fisiologia del donatore e dai massimi volumi totali ammissibili secondo i regolamenti governativi.

Dopo che il plasma depauperato delle piastrine sia stato raccolto nel secondo contenitore di travaso 28, la concentrazione di piastrine che rimane nel secondo contenitore centrifugo 22 può essere espulsa quindi manualmente o altrimenti pompata nel primo contenitore di travaso 26.

Per sopportare le forze centrifughe sviluppate nella camera 14, il primo e secondo contenitore di centrifugazione 20 e 22 sono realizzati di preferenza in un robusto materiale di cloruro di polivinile plastificato.

Per massimizzare il tempo di conservazione ammissibile di cui si dispone, il primo contenitore di travaso 26, entro il quale il concentrato di piastrine viene travasato durante la prassi, presenta di preferenza una caratteristica di travaso dei gas vantaggiosa ai fini di una conservazione prolungata delle piastrine. Più particolarmente, il primo contenitore di travaso 26 presenta di preferenza una caratteristica di travaso dei gas che supera quella del cloruro di polivinile plastificato con di-2-etilesil-

ftalato (DEHP).

Per esempio, il primo contenitore di travaso 26 può includere un contenitore di tipo poliolefinico, come divulgato nel brevetto statunitense 4.140.162 a nome Gajewski ed altri, oppure un contenitore di cloruro di polivinile che sia stato plastificato con tri-2-etilesil trimellitato (TEHTM) come divulgato nel brevetto statunitense 4.280.497, a nome Warner ed altri.

In alternativa, od in aggiunta a quanto sopra, il secondo contenitore di travaso 28 può includere un mezzo di conservazione delle piastrine che sia idoneo a mantenere la viabilità delle piastrine durante la conservazione.

Analogamente, il secondo contenitore di travaso 28, entro il quale viene travasato plasma depauperato di piastrine durante la prassi, è ricavato di preferenza da un materiale dotato di una relativamente elevata resistenza alle basse temperature per poter sopportare il congelamento del plasma depauperato di piastrine durante la conservazione.

Materiali che si candidano a questo fine includono vari materiali poliolefinici, come ad esempio polietilene a bassa densità e copolimeri di polietilene e polipropilene, ivi inclusi quelli contenenti una quantità prevalente di polipropilene.

Per migliorare la conservazione dei globuli rossi che possono essere raccolti nel terzo contenitore di travaso 30, il terzo contenitore di travaso 30 è realizzato di preferenza in un materiale noto per sopprimere l'emolisi dei globuli rossi durante la conservazione, come ad esempio cloruro di polivinile plastificato con DEHP.

In alternativa, od in aggiunta a quanto sopra, il contenitore

di travaso 30 può includere una soluzione isotonica di conservazione dei globuli rossi che sia idonea a sopprimere l'emolisi durante la conservazione. Una soluzione siffatta potrebbe includere ingredienti quali salino, adenina, mammitolo e glucosio, come la soluzione divulgata nel brevetto statunitense 4.267.269 a nome Grode ed altri, oppure nella domanda di brevetto statunitense N° , depositata in data 11 maggio 1982 a nome Grode ed altri ed intitolata RED CELL STORAGE SOLUTION AND METHOD (SOLUZIONE E PROCEDIMENTO PER LA CONSERVAZIONE DI GLOBULI ROSSI).

L'uso dell'impianto 10 permette, nel corso di un'unica prassi a flusso continuo, la raccolta delle massime quantità ammissibili di virtualmente tutti i componenti terapeutici a base di plasma e, facoltativamente, di un'unità di globuli rossi. Dato che l'impianto 10 è costituito da un sistema chiuso secondo le norme vigenti negli Stati Uniti, tutti i componenti raccolti si rendono idonei alla conservazione per il massimo periodo consentito.

Se l'operatore non raccoglie l'unità facoltativa di globuli rossi, la prassi sopra descritta può essere ripetuta generalmente due volte alla settimana. Se i globuli rossi vengono raccolti, la prassi può essere ripetuta generalmente una volta ogni otto settimane.

Si richiama ora l'attenzione sull'impianto di raccolta del sangue 11 mostrato in figura 4. Questo impianto 11 condivide molte delle caratteristiche associate all'impianto 10 mostrato in figura 3. Componenti comuni sono stati indicati con gli stessi numeri di riferimento usati nella figura 3.

Analogamente all'impianto 10 mostrato in figura 3, l'impianto 11 include il primo e secondo contenitore di centrifugazione 20 e 22, come pu-

re il primo, secondo e terzo contenitore di travaso 26, 28 e 30. Al pari dell'impianto 10, tutti o parte dei contenitori 26, 28 o 30 possono essere dotati di caratteristiche vantaggiose ai fini delle loro funzioni di conservazione.

Mezzi a condotto 34 servono inoltre ad intercollegare i vari elementi dell'impianto 11 in un modo che esclude l'impianto 11 dalla comunicazione con l'atmosfera.

L'impianto 11, analogamente all'impianto 10, è atto a costituire una stretta interfaccia operativa con il dispositivo 12 mostrato in figura 2.

Diversamente dal sistema 10 mostrato in figura 3, tuttavia, in cui i contenitori 26, 28, 30, 108 e 114 sono tutti collegati solidalmente all'impianto 10, nella figura 4, tutti o, se desiderato, alcuni dei contenitori di travaso 26, 28 e 30 e dei contenitori del salino e dell'anticoagulante 108 e 114 possono costituire entità normalmente separate fisicamente dal resto dell'impianto 11.

In questa disposizione, ciascun contenitore fisicamente separato 26, 28, 30, 108 e 114 include di preferenza un involucro esterno protettivo a strappo 127 che viene tolto al momento dell'uso. L'involucro 127 impedisce inoltre, preferibilmente, l'evaporazione dei fluidi nei contenitori del salino e dell'anti-coagulante 108 e 114 durante la conservazione.

In questa disposizione, l'impianto 11 include inoltre mezzi 128 per stabilire selettivamente un cammino di fluido fra ciascuno dei contenitori normalmente separati ed il resto dell'impianto 10 in modo da non compromettere l'integrità chiusa sterile dei contenitori oppure dell'impianto.

to nel suo complesso.

Più particolarmente, i mezzi 128 includono primi e secondi mezzi a connettore 130 e 132 normalmente chiusi. I primi mezzi a connettore 130 comunicano con ciascuno dei contenitori normalmente separati 26, 28, 39, 108 e 114 e sono portati entro i confini dell'involucro a strappo 127 prima dell'uso. I secondi mezzi a connettore 132 comunicano con ciascuno dei corrispondenti condotti a diramazione, rispettivamente 42, 44, 48, 54, 54a e 54b.

Come si può notare più chiaramente nelle figure da 5 a 8, ciascuno dei mezzi connettori 130 e 132 include mezzi 134 per accoppiare meccanicamente e selettivamente assieme le coppie associate dei primi e secondi mezzi connettori 130 e 132 con una porzione 136 di ciascuno in contatto d'affacciamento. Le porzioni affacciate 136 includono mezzi 138 atti a fondere per formare un percorso di fluido attraverso le coppie congiunte dei mezzi connettori 130 e 132, aprendo così la comunicazione fluida fra il contenitore ed il condotto a diramazione associato, ma soltanto in risposta all'esposizione ad una sorgente di energia di per se stessa efficiente ai fini di un'efficace sterilizzazione dei mezzi 138 mentre questi fondono. Ciò costituisce una fase di sterilizzazione attiva che si verifica simultaneamente alla formazione del percorso del fluido.

Inoltre, durante la fusione, i mezzi 138 sono preferibilmente atti a fondere assieme per formare una tenuta ermetica attorno alla periferia del percorso del fluido. Il collegamento risultante risulta perciò internamente sterile e chiuso alla comunicazione con l'atmosfera.

I mezzi connettori 130 e 132 possono essere realizzati in vario

modo ed impiegare mezzi operativi diversi. Tuttavia, per venire incontro ai desiderati obiettivi di aumento della resa dell'impianto 10, i mezzi connettori 130 e 132 debbono soddisfare ciascuno certi requisiti operativi.

Più particolarmente, ciascuno dei mezzi connettori 130 e 132 deve (1) chiudere normalmente la porzione associata dell'impianto 10 nei confronti della comunicazione con l'atmosfera; (2) essere aperto soltanto in concomitanza con una fase di sterilizzazione attiva che serve a sterilizzare le regioni adiacenti al cammino del fluido mano a mano che viene formato il cammino del fluido; e (3) essere in grado di sigillare ermeticamente il cammino del fluido nell'istante in cui viene formato.

E' stato stabilito che il connettore sterile descritto generalmente nei brevetti statunitensi 4.157.723 e 4.265.280, a nome Granzow ed altri, soddisfa tutti i requisiti sopra citati e, per questa ragione, detto connettore compare nella forma di attuazione qui illustrata.

La struttura ed il funzionamento di un connettore siffatto si possono dedurre più chiaramente dalle figure 5-8. Più particolarmente, ciascuno dei mezzi connettori 130 e 132 include un alloggiamento 140 che definisce un interno cavo 142 comunicante con la parte dell'impianto 10 ad esso associata. I mezzi fusibili 138 descritti più sopra ed associati alle porzioni affacciate 136 dei mezzi connettori 130 o 132 assumono la forma di mezzi a parete fusibile, ciascuno dei quali normalmente sigilla o chiude l'interno associato 142 nei confronti della comunicazione con la atmosfera.

L'alloggiamento 140 include inoltre una porzione di condotto tubolare 144 che comunica con l'interno 142 e che serve ad intercollegare i

primi mezzi connettori 130 con l'estremità di una tubolatura 146 applicata solidalmente al contenitore associato e i secondi mezzi connettori 132 con l'estremità del condotto a diramazione associato.

Anche se i mezzi connettori 130 e 132 possono essere applicati in vario modo all'estremità della tubolatura 146 o ai condotti di diramazione, nella forma di attuazione illustrata, si prevede un accoppiamento in attrito, ermetico, fra la porzione di condotto tubolare 144. Una fascia elastica 147, per esempio ricavata da un materiale di lattice, circonda preferibilmente la periferia esterna della giunzione per assicurare un accoppiamento ermetico a tenuta di fluido fra la porzione tubolare 144 e le rispettive tubolature 146 o condotti di diramazione.

Per prevenire normalmente la comunicazione del flusso di fluido con l'interno 142 dei mezzi connettori 130 in questa disposizione, è possibile prevedere un organo valvolare 148 in linea (indicato a linee tratteggiate nella figura 5). Una disposizione di tal genere si rende particolarmente desiderabile in associazione ai contenitori di anti-coagulante salino 108 e 114 riempiti di fluido.

Anche se l'organo valvolare 148 può essere realizzato in vario modo, nella forma di attuazione illustrata esso assume la forma di un organo valvolare 148 frangibile in linea, come quello divulgato nei brevetti statunitensi Nn. 4.181.140 e 4.294.247, a nome Bayham ed altri.

In alternativa, l'organo valvolare frangibile 148 può fare parte integrante dell'alloggiamento del connettore 140, come illustrato nel brevetto statunitense 4.265.280 a nome Granzow ed altri.

Nella forma di attuazione illustrata, i mezzi a parete 138 sono

ricavati da un materiale assorbente energia radiante. Essi risultano perciò atti a fondere in risposta all'esposizione ad una sorgente di energia radiante. Inoltre, il materiale dal quale sono ricavati i mezzi a parete 138 viene appositamente prescelto in modo da fondere soltanto a temperature che determinano la rapida distruzione di eventuali contaminanti batterici sulla superficie del materiale (cioè, superiore a 200°C). Per permettere la trasmissione di energia radiante attraverso l'alloggiamento 140 fino ai mezzi a parete fusibile 138, l'alloggiamento 140 è realizzato in un materiale che non assorbe il particolare tipo di energia radiante scelto.

Nella forma di attuazione preferita, i mezzi a parete 138 sono realizzati in un materiale derivato da poli(4-metil-1-pentene) posto in commercio con il marchio TPX dalla Mitsui Chemical Company. Questo materiale presenta un punto di fusione cristallina di circa 235°C e viene ulteriormente discusso nel brevetto statunitense 4.325.417 a nome Boggs ed altri. Il materiale dei mezzi a parete 138 è di color nero in modo da assorbire radiazione infrarossa. L'alloggiamento 140 è di un materiale di TPX chiaro che risulta generalmente trasparente al passaggio della radiazione infrarossa.

Come si nota più chiaramente in figura 5, i mezzi di collegamento 134 assumono la forma di meccanismi di accoppiamento combacianti del tipo a baionetta, i quali servono a impegnare reciprocamente i mezzi connettori 130 e 132 con i loro mezzi a parete assorbente energia radiante 138 in contatto d'affacciamento (vedere figura 7). Allorchè esposti ad una apparecchiatura di fusione indotta mediante luce 150 che, nella forma di attuazione illustrata, è costituita da una lampada di quarzo 151 ad incan-

denscenza messa a fuoco sui mezzi a parete opachi 138 assorbitori di luce, i mezzi a parete assorbenti energia radiante 138 colano e fondono assieme, come si può notare nella figura 8. Nel processo di fusione, i mezzi a parete 138 formano un'apertura 152 ermeticamente sigillata che stabilisce, attraverso i mezzi connettori 130 e 132, un cammino di fluido che è al tempo stesso sterile e chiuso ad ogni comunicazione con l'atmosfera.

Come dimostra l'esempio che segue, l'utilizzazione dei mezzi connettori illustrati 130 e 132 garantisce una probabilità di non sterilità che supera 10^{-6} .

ESEMPIO

E' stata preparata una sospensione in metanolo di $1,5 \times 10^8$ spore di Bacillus subtilis varietà niger (globiguii) per millilitro. Questi organismi sono stati scelti a motivo della loro elevata resistenza al calore secco (vedere Angelotti ed altri, "Influence of Spore Moisture Content on the Dry Heat Resistance of Bacillus subtilis var niger", Appl. Microbiol., v 16 (5): 735-745, 1968).

Ottanta (80) organi connettori sterilizzati disaccoppiati (cioè, quaranta (40) coppie) identici ai mezzi connettori 130 e 132 mostrati nelle figure da 5 ad 8, sono stati inoculati con 0,01 ml della sospensione di B subtilis var niger (globiguii). Ciò ha rappresentato l'esposizione dei mezzi a parete 138 associati di ciascun organo connettore 130 e 132 approssimativamente ad un milione (cioè, 10^6) spore degli organismi.

Quaranta (40) dei connettori inoculati disaccoppiati sono stati applicati ciascuno a contenitori sterili vuoti. Gli altri quaranta (40) sono stati applicati ciascuno a contenitori contenenti un mezzo di coltura

microbiologia sterile (brodo di digestione di caseina di soia (SCD)). Queste coppie inoculate di organi connettori verranno definite in seguito Connettori Prova.

Sedici (16) ulteriori organi connettori sterilizzati e disaccoppiati (cioè, otto (8) coppie) sono stati inoculati con solo metanolo. Otto (8) dei connettori sono stati applicati ciascuno a contenitori sterili vuoti, mentre otto (8) sono stati applicati ciascuno a contenitori sterili contenenti il brodo SCD. Questi verranno in seguito definiti Connettori di Confronto Negativi.

I Connettori Prova sono stati accoppiati assieme, formando quaranta (40) collegamenti fra i contenitori vuoti ed i contenitori di brodo SCD. I Connettori di Confronto Negativi non inoculati sono stati anch'essi accoppiati assieme, formando otto (8) collegamenti fra i contenitori vuoti ed i contenitori di brodo SCD. Ciascun collegamento è stato posto entro l'apparecchiatura di fusione indotta da luce 90, come descritto più sopra, per fondere assieme le membrane ed aprire un percorso del fluido. Il mezzo è stato quindi fatto passare attraverso i collegamenti.

Otto (8) ulteriori organi connettori già fusi sono stati inoculati come Confronti Positivi. Due di questi collegamenti sono stati inoculati con una presenza teorica di 10^6 spore di B subtilis var niger (globiguii) per collegamento; due sono stati inoculati con una presenza teorica di 10^4 spore per collegamento; due sono stati inoculati con una presenza teorica di 10^2 spore per collegamento; e due sono stati inoculati con una presenza teorica di 10^1 . Mezzo è stato fatto passare attraverso il cammino fluido di questi Connettori di Confronto Positivi.

Tutte le unità sono state incubate approssimativamente a 32-37°C per un massimo di sette giorni. Dopo l'incubazione, tutti i brodi torbidi sono stati subcolturali ad agar SCD ed incubati per 18-24 ore a circa 32-37°C. Le subcolture sono state esaminate per la presenza di colonie arancio, che sono caratteristiche dell'organismo indicatore.

Esaminando i quaranta (40) Connettori Prova, non si sono osservati brodi torbidi.

Tutti ed otto (8) i Confronti Negativi rimanevano negativi anche durante l'incubazione.

Tutti ed otto (8) i Confronti Positivi hanno dimostrato sviluppo dell'organismo indicatore a tutti i livelli di inoculazione.

L'impianto 11 mostrato in figura 4 comprende una serie di sottogruppi inizialmente separati che possono essere facilmente fabbricati, imballati, sterilizzati, spediti e magazzinati. L'impianto 11 così concepito fornisce all'operatore la possibilità di adattare convenientemente la configurazione dell'impianto 11 agli obiettivi di raccolta della particolare prassi. Questi vantaggi significativi vengono conseguiti senza sostanziale probabilità di non sterilità nell'impianto.

Gli impianti 10 ed 11, ciascuno dei quali si caratterizza secondo l'invenzione, permettono la massima resa ed il massimo tempo di conservazione ammissibile per i componenti raccolti.

Varie delle peculiarità dell'invenzione vengono puntualizzate nelle ammesse rivendicazioni.

RIVENDICAZIONI

1. Impianto a resa superiore per la raccolta di componenti del

sangue atto all'impiego con un dispositivo di trattamento del sangue extra-corporeo dotato di una camera di separazione centrifuga, detto impianto comprendendo un primo ed un secondo contenitore di centrifugazione, idonee ciascuno ad essere posto entro la camera di separazione del dispositivo di trattamento per subire centrifugazione, un primo ed un secondo contenitore di travaso, e mezzi a condotto per stabilire una pluralità di percorsi del fluido che sono chiusi alla comunicazione con l'atmosfera e che includono primi mezzi a diramazione in comunicazione con detto primo contenitore di centrifugazione ed atti ad introdurre sangue intero da un donatore entro detto primo contenitore di centrifugazione per esservi separati in un primo ed un secondo componente in risposta a forze centrifughe, secondi mezzi a diramazione in comunicazione con detto primo contenitore di centrifugazione ed atti a restituire il primo componente da detto primo contenitore di centrifugazione al donatore, terzi mezzi a diramazione in comunicazione con detto primo contenitore di centrifugazione e detto secondo contenitore di centrifugazione per travasare il secondo componente in detto secondo contenitore di centrifugazione al fine di un'ulteriore separazione in un terzo e quarto componente in risposta a forze centrifughe, quarti mezzi a diramazione in comunicazione con detto secondo contenitore e detto primo contenitore di travaso per il travaso del terzo componente entro detto primo contenitore di travaso, quinti mezzi a diramazione in comunicazione con detto secondo contenitore di centrifugazione e detto secondo contenitore di travaso per il travaso del quarto componente entro detto secondo contenitore di travaso, e sesti mezzi a diramazione in comunicazione con detti quinti mezzi a diramazione per allontanare il quarto

componente da detto secondo contenitore di travaso allo scopo di ritornarlo al donatore.

2. Impianto secondo la rivendicazione 1 includente inoltre un terzo contenitore di travaso, ed in cui detti mezzi a condotto includono settimi mezzi a diramazione in comunicazione con detti secondi mezzi a diramazione e detto terzo contenitore di travaso per allontanare il primo componente dal donatore allo scopo di travasarlo in detto terzo contenitore di travaso.

3. Impianto secondo la rivendicazione 1 o 2, includente inoltre una sorgente di soluzione sterile anticoagulante ed una sorgente di soluzione salina sterile, ed in cui detti mezzi a condotto includono ottavi mezzi a diramazione per l'introduzione della soluzione anti-coagulante in detto impianto, e noni mezzi a diramazione per l'introduzione del salino in detto impianto.

4. Impianto secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui detto primo e detto secondo contenitore di centrifugazione sono ricavati da un materiale atto a sopportare una centrifugazione ad alta velocità.

5. Impianto secondo la rivendicazione 4, in cui detto materiale è cloruro di polivinile plastificato.

6. Impianto secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui almeno una porzione di ciascuno di detti contenitori di travaso include un materiale che conferisce una caratteristica fisica prefissata atta a coadiuvare la conservazione a lungo termine del componente sanguigno trasferito in esso.

7. Impianto secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il terzo componente include piastrine, ed in cui detto primo contenitore di travaso è

realizzato in un materiale presentante la caratteristica fisica di caratteristiche di trasmissione del gas superiori per una più lunga sopravvivenza delle piastrine.

8. Impianto secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il terzo componente include piastrine, ed in cui detto primo contenitore di travaso è ricavato da un materiale avente caratteristiche di trasmissione dei gas che superano quelle del cloruro di polivinile plastificato con di-2-etilesilftalato.

9. Impianto secondo la rivendicazione 8, in cui detto materiale è un materiale poliolefinico.

10. Impianto secondo la rivendicazione 8, in cui detto materiale è cloruro di polivinile plastificato con tri-2-etilesil trimetillato.

11. Impianto secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il quarto componente include plasma depauperato di piastrine, ed in cui detto secondo contenitore di travaso è realizzato in un materiale presentante una resistenza alle basse temperature relativamente elevata per agevolare il congelamento del plasma depauperato di piastrine.

12. Impianto secondo la rivendicazione 11, in cui detto secondo contenitore di travaso include un materiale poliolefinico.

13. Impianto secondo la rivendicazione 2, in cui il primo componente include globuli rossi, ed in cui detto terzo contenitore di travaso è realizzato in un materiale presentante la caratteristica fisica di sopprimere l'emolisi dei globuli rossi durante la conservazione.

14. Impianto secondo la rivendicazione 13, in cui detto materiale è cloruro di polivinile plastificato con di-2-etilesilftalato.

15. Impianto secondo la rivendicazione 2, in cui il primo componente include globuli rossi, ed in cui detto terzo contenitore di travaso include una soluzione nutritiva per i globuli rossi.

16. Impianto secondo la rivendicazione 15, in cui detta soluzione include salino, adenina e glucosio .

17. Impianto secondo la rivendicazione 16, in cui detta soluzione include inoltre mannitolo.

18. Impianto secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui ciascuno dei detti mezzi a diramazione include un tratto di tubolatura flessibile collegato solidalmente a detto impianto ed al rispettivo contenitore nel modo definito nella rivendicazione 1 o 2.

19. Impianto secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui almeno uno di detti mezzi a diramazione include primi e secondi mezzi a connettere normalmente chiusi che suddividono detti un mezzo a diramazione in due porzioni, ciascuna delle quali è normalmente sigillata nei confronti della comunicazione con l'atmosfera, ciascuno di detti mezzi connettori includendo mezzi per accoppiare meccanicamente e selettivamente detti primi e secondi mezzi connettori assieme con una porzione di ciascuno in contatto d'affacciamento, dette porzioni affacciate includendo mezzi atti a fondere per formare detto cammino del fluido attraverso dette porzioni affacciate soltanto in risposta all'esposizione ad una sorgente di energia sufficiente a sterilizzare efficacemente detti mezzi fusibili di dette porzioni affacciate.

20. Impianto secondo la rivendicazione 19, in cui detti mezzi fusibili di dette porzioni affacciate sono inoltre atti a fondere assieme

attorno alla periferia di detto cammino del fluido durante la fusione per sigillare ermeticamente detto cammino del fluido.

21. Impianto secondo la rivendicazione 20, in cui ciascuno di detti mezzi fusibili di dette porzioni affacciate è realizzato in un materiale assorbente energia radiante e fonde in risposta all'esposizione ad una sorgente di energia radiante sufficiente a sterilizzare efficacemente detti mezzi fusibili.

2. Impianto secondo la rivendicazione 19, in cui detto cammino del fluido formato attraverso detti mezzi connettori presenta una probabilità di non sterilità nei confronti di detto impianto pari ad almeno 10^{-6} .

23. Impianto secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui detti mezzi a diramazione includono una pluralità di condotti flessibili del fluido, ed includente inoltre mezzi ad alloggiamento presentanti pareti laterali e includenti mezzi su dette pareti laterali per supportare una porzione di almeno uno di detti condotti del fluido entro i confini di detti mezzi ad alloggiamento e per supportare un'altra porzione di detto un condotto del fluido secondo una configurazione arcuata prefissata con inarcamento verso l'esterno a partire da una di dette pareti laterali e spinti resilientemente verso una posizione verticale in erezione libera genericamente perpendicolare a detta una parete laterale per consentire il contatto operativo con un rotore di pompa associato al dispositivo di processo.

24. Impianto secondo la rivendicazione 23, in cui almeno due di detti condotti del fluido sono supportati entro i confini di detti mezzi ad alloggiamento ed in configurazione arcuata prefissata con inarcamento verso l'esterno a partire da una di dette pareti laterali e che sono spinti

resilientemente verso una posizione verticale di erezione libera genericamente perpendicolare a detta una parete laterale, dette porzioni inarcate verso l'esterno di detti due mezzi a condotto del fluido essendo posizionate in relazione di spaziatura non contigua lungo detta una parete laterale per consentire un contatto operativo separato con rotori di pompa distanziati associati al dispositivo di processo.

25. Impianto secondo la rivendicazione 23, in cui almeno due di detti condotti del fluido sono supportati entro i confini di detti mezzi ad alloggiamento e secondo una configurazione arcuata prefissata con inarcamento verso l'esterno a partire da una di dette pareti laterali e che sono spinti resilientemente verso una posizione verticale di erezione libera genericamente perpendicolare a detta una parete laterale, detta porzione inarcata verso l'esterno di uno di detti condotti essendo posizionata concentricamente adiacente alla porzione inarcata verso l'esterno dell'altro di detti condotti per consentire un contatto operativo simultaneo con un rotore di pompa associato al dispositivo di processo.

26. Impianto a resa superiore per la raccolta di componenti del sangue atto all'impiego con un dispositivo di trattamento del sangue extra corporeo dotato di una camera di separazione centrifuga, detto impianto comprendendo mezzi per estrarre sangue intero da un donatore, mezzi per restituire componenti del sangue intero al donatore, un primo ed un secondo contenitore di centrifugazione atto ciascuno ad essere posto entro la camera di separazione del dispositivo di processo per subirvi centrifugazione, un primo contenitore di travaso realizzato in un materiale avente la caratteristica fisica di caratteristiche di trasmissione dei gas supe-

riori, un secondo contenitore di travaso, una sorgente di soluzione anticogulante sterile, ed una sorgente di soluzione salina sterile, e mezzi a condotto per stabilire una pluralità di cammini del fluido che risultano chiusi alla comunicazione con l'atmosfera e che includono primi mezzi a diramazione fra detti mezzi di estrazione e detto primo contenitore di centrifugazione per l'introduzione di sangue intero entro detto primo contenitore di centrifugazione al fine della separazione in globuli rossi e plasma ricco di piastrine in risposta alle forze centrifuge, secondi mezzi a diramazione fra detto primo contenitore centrifugo e detti mezzi di restituzione per restituire i globuli rossi al donatore, terzi mezzi a diramazione fra detto primo contenitore di centrifugazione e detto secondo contenitore di centrifugazione per il travaso del plasma ricco di piastrine entro detto secondo contenitore di centrifugazione al fine di una ulteriore separazione in piastrine e plasma depauperato di piastrine in risposta alle forze centrifughe, quarti mezzi a diramazione fra detto secondo contenitore di centrifugazione e detto primo contenitore di travaso per travasare le piastrine entro detto primo contenitore di travaso, quinti mezzi a diramazione fra detto secondo contenitore di centrifugazione e detto secondo contenitore di travaso per travasare il plasma depauperato di piastrine entro detto secondo contenitore di travaso, sesti mezzi a diramazione fra detti quinti mezzi a diramazione e detti mezzi di restituzione per allontanare il plasma depauperato di piastrine da detto secondo contenitore di travaso per la restituzione al donatore, ottavi mezzi a diramazione per introdurre la soluzione di anticoagulante in detto impianto, e noni mezzi a diramazione per l'introduzione del salino in detto impianto.

27. Impianto secondo la rivendicazione 26, includente inoltre un terzo contenitore di travaso presentante associato ad esso un materiale con la caratteristica fisica di sopprimere l'emolisi per i globuli rossi durante la conservazione, in cui detti secondi mezzi includono settimi mezzi a diramazione fra detti secondi mezzi a diramazione e detto terzo contenitore di travaso per allontanare i globuli rossi dal donatore allo scopo di travasarli entro detto terzo contenitore di travaso.

28. Impianto secondo la rivendicazione 26 o 27, in cui detto secondo contenitore di travaso è ricavato da un materiale avente una resistenza alla bassa temperatura relativamente elevata per agevolare il congelamento del plasma depauperato di piastrine.

29. Impianto secondo la rivendicazione 28, in cui detto primo contenitore di travaso è realizzato in un materiale avente caratteristiche di trasmissione dei gas che superano quelle del cloruro di polivinile plastificato con di-2-etilesilftalato.

30. Impianto secondo la rivendicazione 29, in cui detto materiale è un materiale poliolefinico.

31. Impianto secondo la rivendicazione 29, in cui detto materiale di detto primo contenitore di travaso è cloruro di polivinile plastificato con tri-2-etilesil trimellitato.

32. Impianto secondo la rivendicazione 28, in cui detto secondo contenitore di travaso include un materiale poliolefinico.

33. Impianto secondo la rivendicazione 28, in cui detto terzo contenitore di travaso include un materiale di cloruro di polivinile plastificato con di-2-etilesiftalato.

34. Impianto secondo la rivendicazione 28, in cui detto terzo contenitore di travaso include una soluzione nutritiva dei globuli rossi del sangue.

35. Impianto secondo la rivendicazione 34, in cui detta soluzione include salino, adenina e glucosio.

36. Impianto secondo la rivendicazione 35, in cui detta soluzione include inoltre mannitolo.

37. Impianto secondo la rivendicazione 26 o 27, in cui ciascuno di detti mezzi a diramazione include un tratto di tubolatura flessibile collegato solidalmente al rispettivo contenitore nel modo definito nella rivendicazione 26 o 27.

38. Impianto secondo la rivendicazione 26 o 27, in cui almeno uno di detti mezzi a diramazione include primi e secondi mezzi connettori normalmente chiusi che suddividono detto un mezzo a diramazione in due porzioni, ciascuna delle quali risulta normalmente sigillata agli effetti della comunicazione con l'atmosfera, ciascuno di detti mezzi connettori includendo mezzi per accoppiare meccanicamente in modo selettivo detti primi e secondi mezzi connettori assieme con una porzione di ciascuno in condotto di affacciamento, dette porzioni affacciate includendo mezzi atti a fondere per formare detto cammino del fluido attraverso dette porzioni affacciate soltanto in risposta all'esposizione ad una sorgente di energia sufficiente a sterilizzare efficacemente detti mezzi fusibili.
di dette porzioni affacciate.

39. Impianto secondo la rivendicazione 38, in cui detti mezzi fusibili di dette porzioni affacciate sono inoltre atti a fondere assieme

attorno alla periferia di detto cammino del fluido durante la fusione per sigillare ermeticamente detto cammino del fluido.

40. Impianto secondo la rivendicazione 39, in cui ciascuno di detti mezzi fusibili di dette porzioni affacciate è ricavato da un materiale assorbente energia radiante e fonde in risposta all'esposizione ad una sorgente di energia radiante sufficiente a sterilizzare efficacemente detti mezzi fusibili.

41. Impianto secondo la rivendicazione 40, in cui detto cammino del fluido formato attraverso detti mezzi connettori presenta una probabilità di non sterilità nei confronti di detto impianto pari ad almeno 10^{-6} .

42. Impianto secondo la rivendicazione 26 o 27, in cui detti mezzi a diramazione includono una pluralità di condotti del fluido flessibili, ed includente inoltre mezzi ad alloggiamento dotati di pareti laterali ed includenti mezzi su dette pareti laterali per supportare una porzione di almeno uno di detti condotti del fluido entro i confini di detti mezzi ad alloggiamento e per supportare un'altra porzione di detto un condotto del fluido secondo una configurazione arcuata prefissata con inarcamento verso l'esterno a partire da una di dette pareti laterali e spinti resilientemente verso una posizione verticale di erezione libera genericamente perpendicolare a detta una parete laterale per consentire un contatto operativo con un rotore di pompa associato al dispositivo di processo.

43. Impianto secondo la rivendicazione 42, in cui almeno due di detti condotti del fluido sono supportati entro i confini di detti mez-

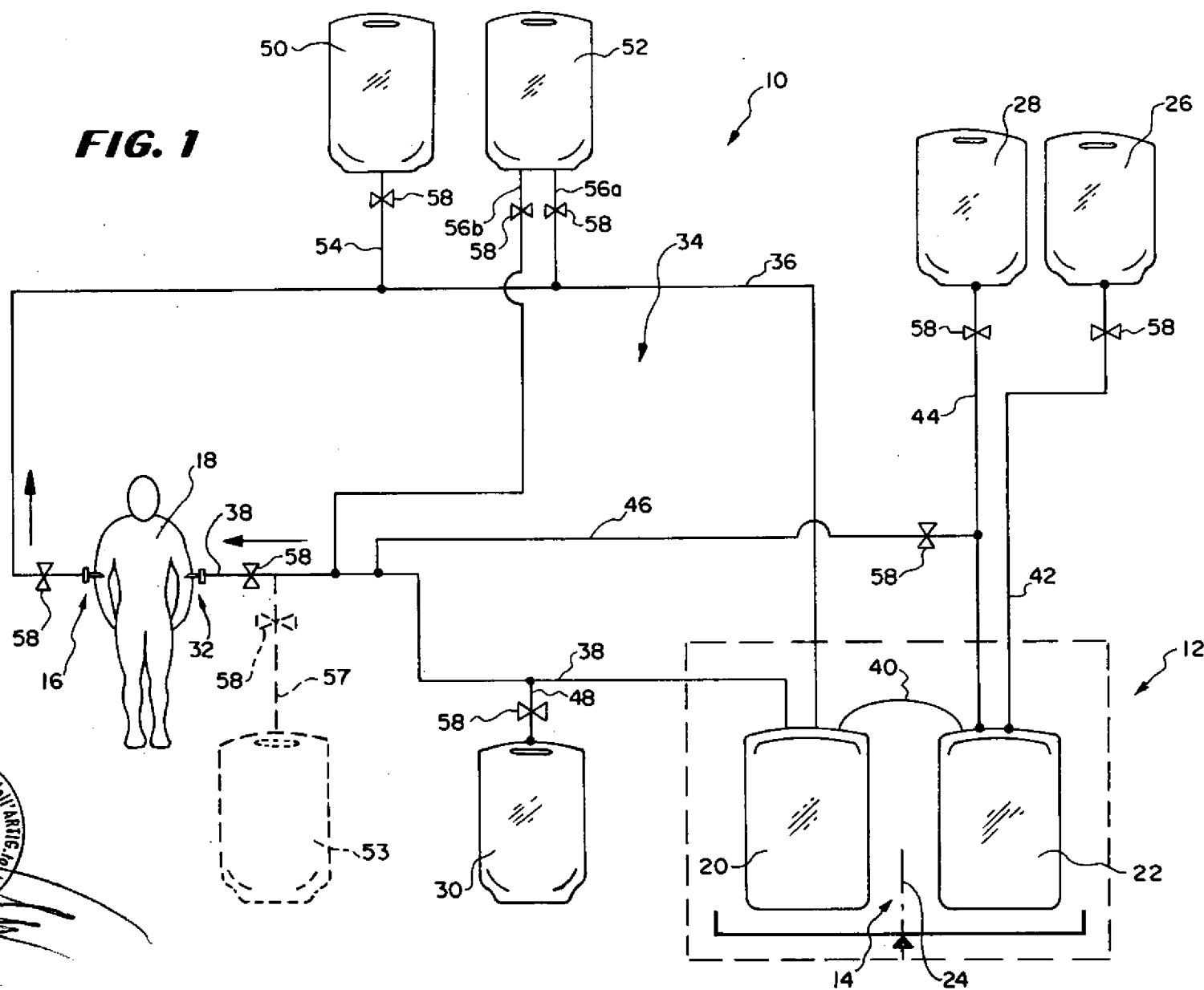
zi ad alloggiamento e secondo una configurazione arcuata prefissata con inarcamento verso l'esterno a partire da una di dette pareti laterali e che sono spinti resilientemente verso una posizione verticale di erezione libera genericamente perpendicolare a detta una parete laterale, dette porzioni inarcate verso l'esterno di detti due mezzi a condotto del fluido essendo posizionati in relazione di spaziatura e non contiguità lungo detta una parete laterale per consentire un contatto operativo separato con rotor di pompa distanziati associati al dispositivo di processo.

44. Impianto secondo la rivendicazione 42, in cui almeno due di detti condotti del fluido sono supportati entro i confini di detti mezzi ad alloggiamento e secondo una configurazione arcuata prefissata con inarcamento verso l'esterno a partire da una di dette pareti laterali e che sono spinti resilientemente verso una posizione verticale di erezione libera genericamente perpendicolare a detta una parete laterale, detta porzione inarcata verso l'esterno di uno di detti condotti essendo posizionata concentricamente adiacente alla porzione inarcata verso l'esterno dell'altro di detti condotti per consentire un contatto operativo simultaneo con un rotore di pompa associato al dispositivo di processo.

Il Mandatario:

- Dr. Ing. G. MODIANO -

FIG. 1



22320483



22320483

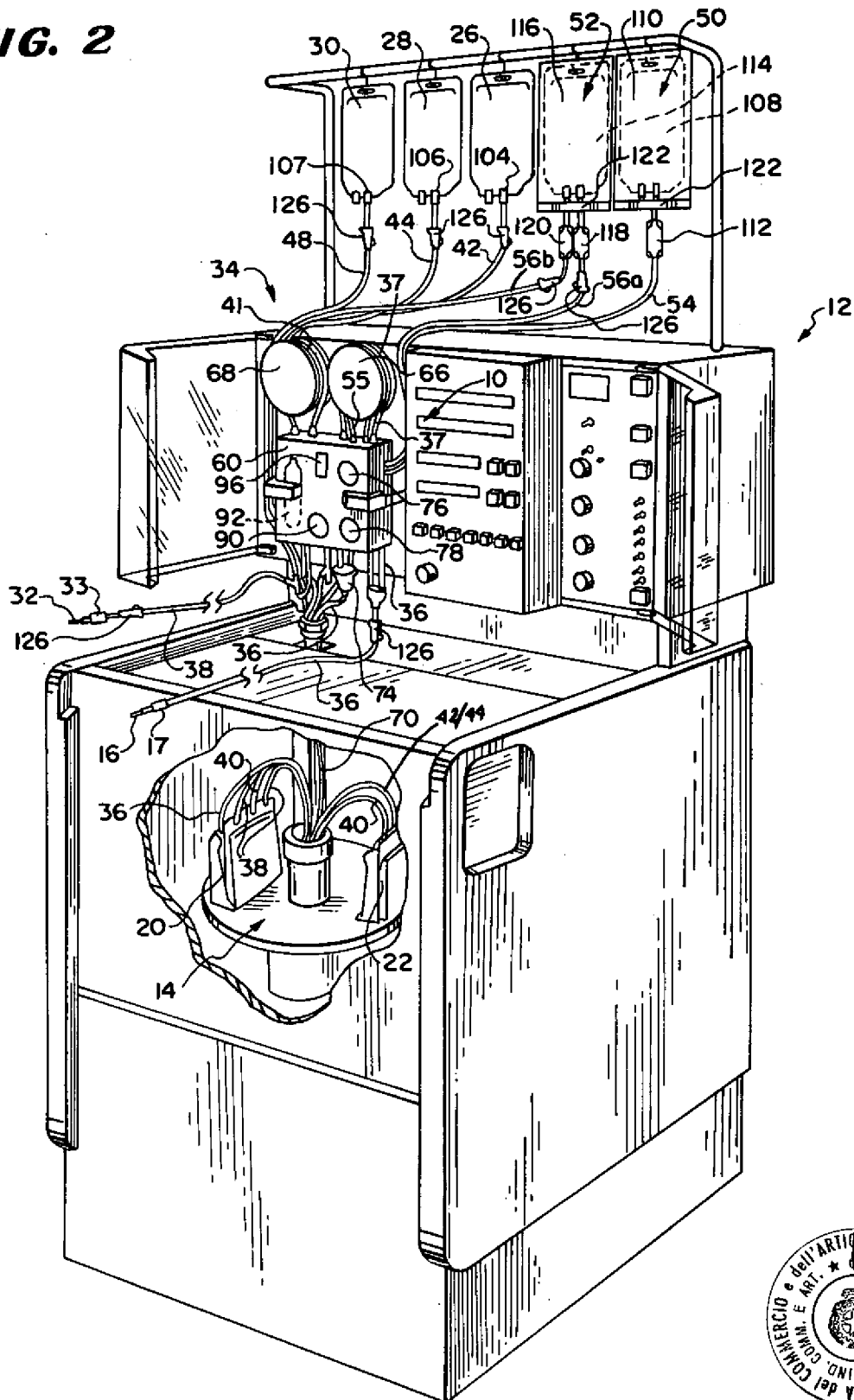
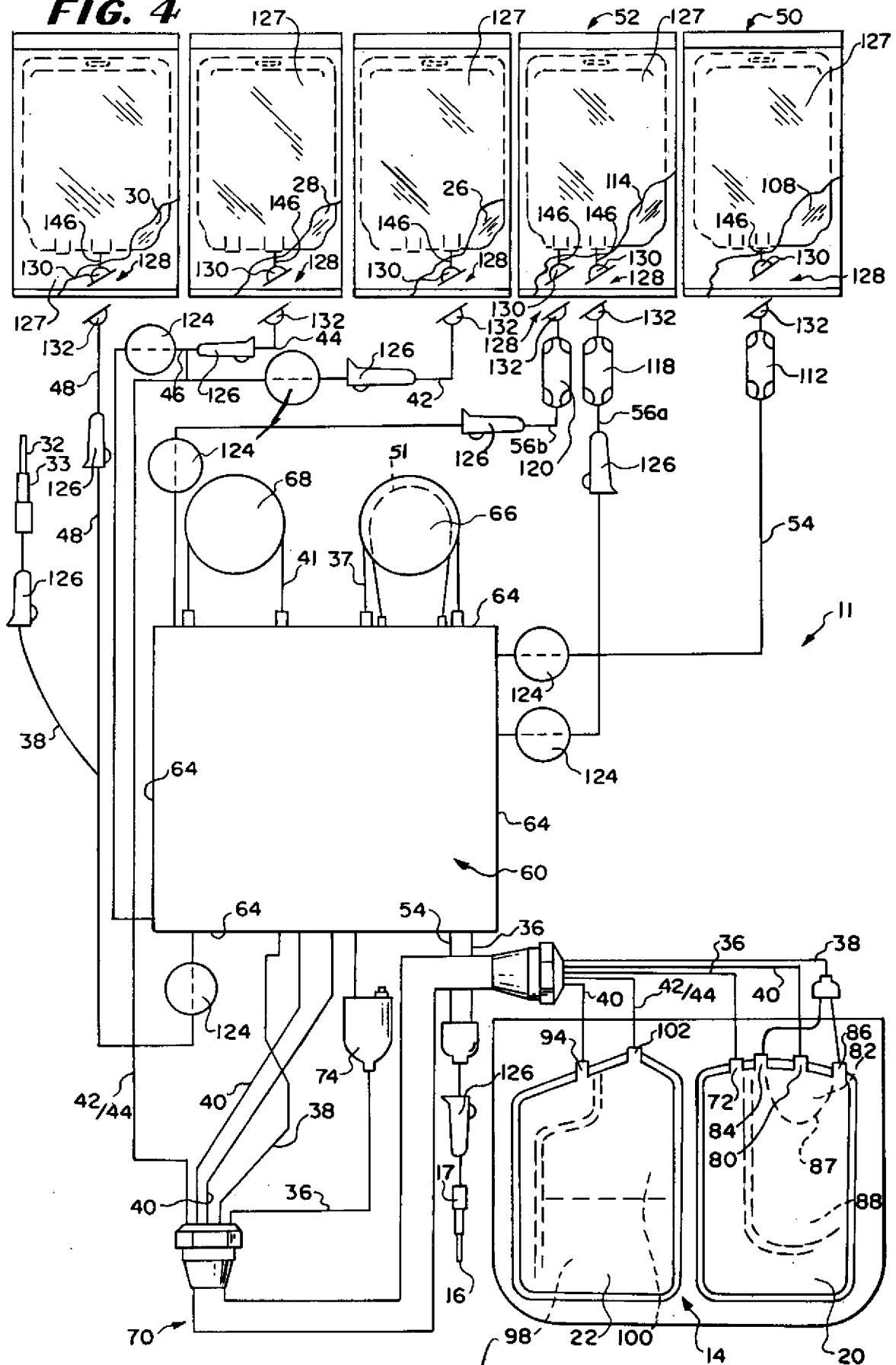
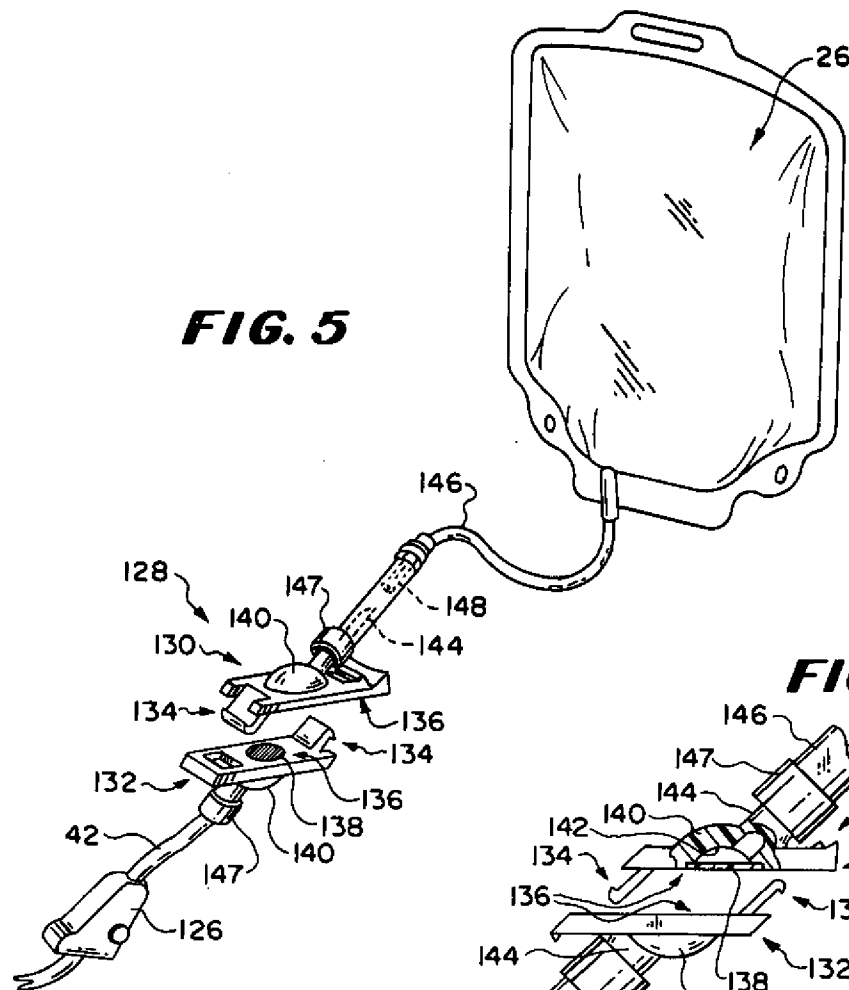
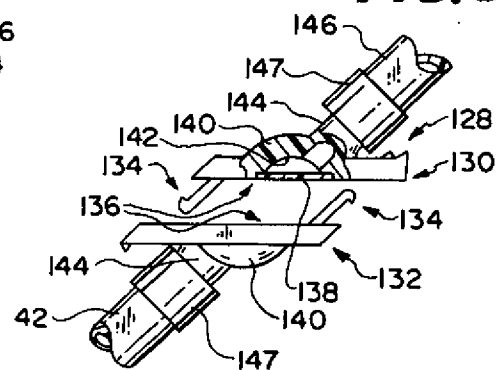
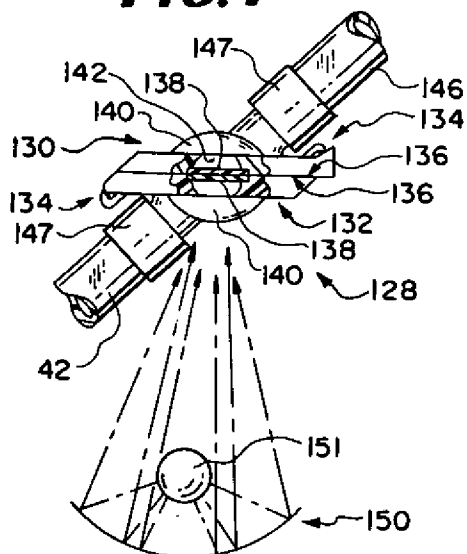
FIG. 2

FIG. 4



223204/83

FIG. 5**FIG. 6****FIG. 7****FIG. 8**