



УКРАЇНА

(19)

(11)

(13) (51)

6G01N33/49

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І
НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПРИСТРІЙ ДЛЯ РОЗДІЛЕННЯ ПРОБИ РІДИНИ ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ФІБРІН-МОНОМЕРА З КРОВІ

(21)94119038

(22)17.11.1994

(24)16.10.2000

(31)155984

(32)19.11.1993

(33) US

(46) 16.10.2000, Бюл. №5, 2000р

(72) Холм Ніпс Ерік, US

(73) БРІСТОЛЬ-МЕЙЕРЗ СКВІББ КОМПАНІ, US

(56) US № 4828716 А, 09.05.89.

RU № 2002265 СІ, 30.10.93.

(57) 1. Устройство для разделения пробы жидкости, имеющей фазовые части с различными плотностями, на фазовые части путем центробежного разделения, имеющее цилиндрическую форму, **отличающееся** тем, что содержит сосуд для разделения фаз, включающий корпус, имеющий концентричные относительно продольной оси внутреннюю и наружную цилиндрические стенки, нижнюю и верхнюю стенки, при этом наружная цилиндрическая стенка, внутренняя цилиндрическая стенка, нижняя и верхняя стенки вместе образуют кольцевую камеру для приема пробы жидкости, поршень, составляющий нижнюю или верхнюю стенку корпуса и выполненный с возможностью перемещения в кольцевой камере из первого положения, при котором в кольцевой камере создается максимальный внутренний объем, во второе положение, при котором в кольцевой камере создается минимальный внутренний объем, и сливной канал, сообщающийся с кольцевой камерой, устройство для подачи пробы жидкости в кольцевую камеру сосуда для разделения фаз при нахождении поршня в первом положении, электродвигатель для вращения сосуда для разделения фаз вокруг продольной оси с частотой вращения, вызывающей разделение пробы жидкости на фазовые части, исполнительный механизм для перемещения поршня в кольцевой камере из первого положения ко второму положению во время вращения сосуда для разделения фаз и вытеснения одной из фазовых частей из кольцевой камеры через сливной канал.

2. Устройство по п.1, **отличающееся** тем, что сливной канал расположен во внутренней цилиндрической стенке или вблизи нее для вытеснения из кольцевой камеры фазовой части с наименьшей плотностью.

3. Устройство по п. 1, **отличающееся** тем, что

сливной канал проходит через нижнюю стенку и снабжен регулируемым запорным клапаном, установленным с возможностью переключения из закрытого положения в открытое положение для обеспечения вытеснения одной из фазовых частей из кольцевой камеры.

4. Устройство по п.1, отличающееся тем, что сливной канал расположен в наружной цилиндрической стенке.

5. Устройство по п.3, отличающееся тем, что регулируемый запорный клапан установлен с возможностью переключения из закрытого положения в открытое положение при воздействии центробежной силы во время вращения сосуда для разделения фаз с частотой вращения, вызывающей разделение пробы жидкости на фазовые части.

6. Устройство по п.1, **отличающееся** тем, что сливной канал проходит через верхнюю стенку.

7. Устройство по п.6, **отличающееся** тем, что сливной канал находится во внутренней цилиндрической стенке.

8. Устройство по п. 6, **отличающееся** тем, что сливной канал находится в наружной цилиндрической стенке.

9. Устройство по любому из пп. 1-8, **отличающееся** тем, что электродвигатель установлен с возможностью обеспечения вращения вокруг продольной оси сосуда для разделения фаз с частотой, достаточной для образования гравитационного поля в кольцевой камере для разделения пробы жидкости на фазовые части в любом месте в кольцевой камере.

10. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что включает в себя приемную камеру для приема фазовой части, вытесненной из кольцевой камеры.

11. Устройство по п. 10, отличающееся тем, что приемная камера с размещенным в ней реагентом для реагирования с одной из фазовых частей, вытесненной из кольцевой камеры для образования продукта реакции, соединена со сливным каналом.

12. Устройство по п. 10, **отличающееся** тем, что приемная камера представляет собой реакционную камеру

13. Устройство по п. 10, **отличающееся** тем, что дополнительная приемная камера, продольная ось которой совпадает с продольной осью кольце-

O

00

v

v

вой камеры, ограничена внутренней цилиндрической стенкой, при этом обе камеры разделены поршнем.

14. Устройство по любому из пп. 1-13, отличающееся тем, что внутренняя цилиндрическая стенка, ограничивающая кольцевую камеру, представляет собой цилиндрическую стенку поршня.

15. Устройство по п. 13, отличающееся тем, что дополнительная приемная камера, ограниченная внутренней цилиндрической стенкой, сообщается с приемной камерой через дополнительный канал для приема продукта реакции из приемной камеры.

16. Устройство по п. 15, отличающееся тем, что дополнительная приемная камера представляет собой отдельный шприц, находящийся внутри внутренней цилиндрической стенки.

17. Способ получения фибрин-мономера из крови, при котором объем крови помещают в первую кольцевую камеру центробежного устройства, которая ограничена цилиндрической наружной и цилиндрической внутренней стенками, причем обе стенки концентрично расположены вокруг общей продольной оси, и верхней и нижней стенками, причем любая из них образована поршнем, который перемещается в первой кольцевой камере, а вторая кольцевая камера ограничена цилиндрической

наружной стенкой, концентрично расположенной вокруг общей продольной оси, отличающийся тем, что вращают центробежное устройство вокруг общей продольной оси для центробежного разделения крови на клеточную и плазменную фракции, перемещают плазменную фракцию во вторую кольцевую камеру под действием поршня при продолжении центрифугирования для поддержания разделения в первой кольцевой камере, подвергают плазменную фракцию во второй кольцевой камере воздействию тромбиноподобного энзима, при этом плазменную фракцию разделяют на жидкую фракцию и фракцию, содержащую «несшитый» фибриновый полимер, удаляют указанную жидкость из второй кольцевой камеры, растворяют «несшитый» полимер для получения раствора, содержащего фибрин-мономер, и удаляют тромбиноподобный энзим из раствора, содержащего фибрин-мономер. 18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что дополнительно заливают повторно растворяющий раствор во вторую кольцевую камеру для повторного растворения «несшитого» фибринового полимера и собирают раствор фибрин-мономера в третью камеру.

Изобретение относится к новым способам, устройствам и аппаратам для центробежного разделения жидкости на её фракции с различными удельными весами и, конкретнее, касается устройства для разделения крови, используемого, например, для получения компонентов для фибринового герметика.

В больницах, лабораториях и промышленно-сти разделение жидкости на её фракции или компоненты с различным удельным весом во многих случаях осуществляется, между прочим, посредством центрифугирования. Например, центрифугирование широко применяется при разделении крови на фракции, содержащие плазму, кровяные пластинки, красные кровяные тельца, белые кровяные тельца и/или образовавшиеся компоненты, например, фибриноген, фибронектин, фактор VIII, фактор XIII и т.п. В самом деле, в устройствах, используемых для такого разделения, более плотные компоненты, например, фракция (фракции) крови, содержащие клетки, под действием центробежной силы отбрасываются к периферической части устройства.

Многочисленные конструкции устройств, в которых используется центрифугирование, могут быть разделены на две группы; к первой группе относятся устройства, в которых сосуд для проб обегает вокруг центральной оси центрифуги, а во второй группе - устройства, в которых камера вращается вокруг своей собственной продольной оси. В первой группе устройств сосуд обычно представляет собой пластмассовый мешок или пробирку, закрытую с одного конца. Такие сосуды обегает вокруг центральной оси центрифуги с тем, чтобы более плотные компоненты отбрасывались ко дну пробирки или к одной стороне мешка. Затем применяется устройство для выборочного отделения менее плотного компонента, как,

например, плазмы, от более плотного компонента, как, например, кровяных клеток и кровяных пластинок или наоборот. Таким устройством обычно является отделитель, который может быть вставлен в удлиненную пробирку, содержащую кровь. Альтернативно, при использовании пластмассового мешка его осторожно сжимают для выдавливания плазмы. В патенте США 3.932.277, выданном Мак-Дермоту и др., описывается устройство, содержащее пробирку для проб и сборную пробирку. Сборная пробирка имеет фильтр и запорный клапан на одном конце, который вставляют в уже подвергнутую центрифугированию пробирку для проб с целью сбора плазмы. Подобным образом в патенте США 3 799.342, выданном Гринспэну, используется отделитель с запорным клапаном, который открывают при создании давления в сосуде для проб, чтобы позволить отделенной плазме пройти в сборную камеру. В патенте США 4.818.386, выданном Бернсу, используется полуплавающий отделитель с удельным весом, промежуточным между удельными весами двух компонентов, на которые должна быть разделена жидкость. При центрифугировании отделитель движется внутри пробирки с кровью к положению, находящемуся, по существу, между более плотными материалами у дна и менее плотными материалами наверху. Эластомерное уплотнительное кольцо, охватывающее отделитель, фиксирует отделитель на месте при прекращении центрифугирования, что облегчает выборочное удаление менее плотного компонента.

Как упоминалось, вторая группа включает в себя устройства, в которых камера, содержащая жидкость, вращается вокруг своей продольной оси. Камера, содержащая жидкость, обычно имеет цилиндрическую или чашеобразную форму, так что при центрифугировании более тяжелые ком-

поненты жидкости, например, кровяные клетки, перемещаются к стенке камеры, а более легкие компоненты, например, плазма, остаются внутри. К этой группе относятся устройства, которые имеют каналы к другим отдельным сосудам, обычно для приема и/или транспортировки жидкости при центрифугировании, и устройства, которые автономны для обработки определенного объема жидкости. К первой разновидности таких устройств относится «чаша Латхама», описанная и усовершенствованная в ряде патентов, включая патенты США 4.086 924, 4.300.717 и др. Чаша Латхама сконструирована таким образом, что менее плотные компоненты, движущиеся к внутренней части вращающейся чаши, вытесняются вверх в сборную зону внутри самой периферийной части чаши. Однако, в этом устройстве необходим постоянный поток крови для вытеснения плазмы наружу, а конструктивная особенность «поток во время центрифугирования» требует применения сложных и дорогостоящих вращающихся уплотнений.

В Европейской заявке EP 592.242 описываются композиции для совершенно нового фибринового клея и способы их получения. В общем, в Европейской заявке EP 592.242 описывается способ образования фибринового герметика, состоящий в контактировании желаемого места с композицией, содержащей фибрин-мономеры, и превращении этого мономера в фибриновый полимер одновременно со стадией контактирования, в результате чего образуется герметик на желаемом месте. Понятно, что термин «фибрин» охватывает фибрин 1, фибрин 11 и фибрин BV. В Европейской заявке EP 592.242 описывается также способ образования композиции с содержанием фибрин-мономера, включающий в себя стадии:

- а) контактирования композиции, содержащей фибриноген, с тромбиноподобным энзимом для образования «несшитого» фибринового полимера;
- б) выделения «несшитого» фибринового полимера из композиции, содержащей фибриноген; и
- в) растворении «несшитого» фибринового полимера для получения композиции, содержащей фибрин-мономер.

Тромбиноподобным энзимом может быть сам тромбин или другой энзим со сходной активностью, например, «анкрод», «ацутин», «вензим», «аспераза», «ботропаза», «кротолаза», «флазоксобин», «габоназа» или «батроксобин», при этом предпочитается «батроксобин».

В качестве прототипа заявляемого изобретения принято устройство для разделения пробы жидкости, имеющей фазовые части с различными плотностями, на фазовые части путем центробежного разделения, имеющее цилиндрическую форму (Патент США 4.828.716, МКМ⁶G01 N33/49, 09.05.1989г.). Согласно этому изобретению в устройстве (устройстве Мак-Ивена) разделяется жидкость, как, например, кровь на её компоненты, как, например, плазму и красные кровяные тельца путем центрифугирования в удлиненной трубке при скоростях, достаточных для создания концентричной поверхности раздела между этими компонентами. То есть, по существу, цилиндрическое устройство вращается вокруг своей центральной или продольной оси, так что более плотные клеточные компоненты движутся к наружной стенке, а менее

плотные компоненты - внутрь от более плотных компонентов. Устройство Мак-Ивена соответственно уменьшает объем рабочей камеры и позволяет собирать менее плотные компоненты плазмы, вытесняя их к центральному сборному отверстию.

Вышеописанное разделение с образованием концентричной поверхности раздела происходит под действием G-силы (центробежной, или силы тяжести), действующей на компоненты, которая зависит от радиуса и которая может быть выражена следующим образом: $G \sim 1,18 \times 10^5 \times \text{радиус} (\text{см}) \times (\text{об/мин})$.

За прототип заявляемого изобретения принят также способ получения фибрин-мономера из крови, при котором объем крови помещают в первую кольцевую камеру центробежного устройства, которая ограничена цилиндрической наружной и цилиндрической внутренней стенками, причем обе стенки концентрично расположены вокруг общей продольной оси, и верхней и нижней стенками, причем любая из них образована поршнем, который перемещается в первой кольцевой камере, а вторая кольцевая камера ограничена цилиндрической наружной стенкой, концентрично расположенной вокруг общей продольной оси (Патент США 4.828.716, МКМ⁶C01 N33/49, 09.05.1989г.).

Для обеспечения хорошего разделения компонентов полезно создавать как можно более «отчетливую» поверхность раздела между компонентами различной плотности.

Таким образом, для каждой жидкости, состоящей из двух или большего числа компонентов, имеется минимальная G-сила, необходимая для поддержания этой концентричной поверхности раздела. Одна возможная трудность, связанная с такими известными устройствами с уменьшенным объемом и с концентричной поверхностью раздела, заключается в том, что становится трудно поддерживать желаемую поверхность раздела, когда при уменьшении объема и сборе плазмы уменьшается также высота рабочей камеры. Как вполне понятно, это приводит к тому, что постоянный объем клеточного (более плотного) материала оттесняется внутрь к уменьшающемуся радиусу. В известных устройствах это действительно должно приводить к выдавливанию плазмы внутрь к сборному отверстию. Однако, как можно понять, когда радиус клеточного материала уменьшается ниже критической величины, необходимой для поддержания концентричной поверхности раздела при данной скорости, поверхность раздела становится намного менее четко определенной, если вообще не существующей, в результате чего происходит сбор нежелательного клеточного материала. При разделении крови по методу Мак-Ивена объем чистой плазмы не является столь крайне необходимым, как в других определенных случаях применения. Кроме того, устройство Мак-Ивена работает при режимах ультрацентрифугирования.

При более современных технологиях становится важным иметь возможность разделять компоненты крови с более надежной чистотой разделения, имеющей результатом более высокую величину гематокрита, то есть отношение красных кровяных телец к общему объему пробы. Также весьма желательно иметь возможность обеспечи-

вать разделение за более короткие периоды времени и с минимальной потребностью в устройствах для детектирования. Кроме того, при центрифугировании на компоненты крови могут действовать чрезмерные срезающие усилия, что может приводить к нежелательным результатам, например, гемолизу. Во многих случаях применения было бы полезно обеспечить вышеуказанные выгоды разделения жидкости, особенно при скоростях центрифуги ниже 20.000 об/мин, предпочтительно при 3.000 -15.000 об/мин., и оптимально при 5.000 -10 000 об/мин. При скоростях центрифуги выше около 10.000 об/мин., обычно возникают серьезные проблемы, связанные с цапфами и подшипниками, особенно в отношении проблемы обеспечения надлежащей смазки.

Т.о. недостаток известного устройства заключается в невозможности обеспечения отчетливой поверхности раздела между компонентами различной плотности, которые подвергаются центробежному разделению, в результате чего клеточный материал частично смешивается, отчего процесс центрифугирования становится неэффективным. Кроме того, скорость центрифугирования в известном устройстве, при которой компоненты крови подвергаются воздействию срезающих усилий, приводит к отрицательным качественным показателям разделяемых фракций крови.

Недостатком известного способа является то, что используемая в нем камера для разделения крови не способна обеспечить разделение ее на отдельные фракции, исключая их смешивание. А ввиду того, что из плазмы (фракции крови, имеющей менее высокую плотность) изготавливают фибриновый экстракт, получение композиции, содержащей фибрин-мономер, в упомянутом способе затруднено из-за сложности отделения плазмы от фракции с более высокой плотностью.

В основу изобретения поставлена задача получения чистых фракций и повышения эффективности работы устройства для разделения пробы жидкости путем усовершенствования конструктивного выполнения его центрифугирующей камеры, в частности, оснащения ее концентричными внутренней и наружной стенками, образующими вместе с нижней и верхней стенками кольцевую камеру, обеспечения взаимодействия последней с поршнем и сливным каналом, а также выбора оптимальной скорости вращения камеры, что обеспечивает образование в кольцевой камере гравитационного поля, достаточного для разделения пробы крови на фазовые части и развитие центробежного усилия, отбрасывающего фракцию, имеющую более высокую плотность, радиально наружу к наружной стенке камеры и вытеснение фракции с меньшей плотностью под воздействием поршня через сливной канал, и тем самым исключает смешивание клеточного материала фракций различной плотности при сохранении их высоких качественных показателей.

В основу изобретения поставлена также задача расширения функциональных возможностей и повышения эффективности способа получения фибрин-мономера из крови "путем осуществления процесса центрифугирования в камере, имеющей возможность разделения на отдельные камеры, и подвержения выделенной в отдельную камеру

плазмы воздействию тромбинового энзима, что обеспечивает образование в кольцевой камере гравитационного поля, достаточного для разделения пробы крови на фазовые части и развитие центробежного усилия, отбрасывающего фракцию, имеющую более высокую плотность, радиально наружу к наружной стенке камеры и вытеснение фракции с меньшей плотностью под воздействием поршня через сливной канал, и тем самым исключает смешивание клеточного материала фракций различной плотности при сохранении их высоких качественных показателей, а также позволяет получить фибрин-мономер в условиях взаимодействия с чистой фракцией плазмы.

Поставленная задача достигается за счет того, что устройство для разделения пробы жидкости, имеющей фазовые части с различными плотностями, на фазовые части путем центробежного разделения, имеющее цилиндрическую форму, согласно изобретению, содержит сосуд для разделения фаз, включающий корпус, имеющий концентричные относительно продольной оси внутреннюю и наружную цилиндрические стенки, нижнюю и верхнюю стенки, при этом наружная цилиндрическая стенка, внутренняя цилиндрическая стенка, нижняя и верхняя стенки вместе образуют кольцевую камеру для приема пробы жидкости, поршень, составляющий нижнюю или верхнюю стенку корпуса и выполненный с возможностью перемещения в кольцевой камере из первого положения, при котором в кольцевой камере создается максимальный внутренний объем, во второе положение, при котором в кольцевой камере создается минимальный внутренний объем, и сливной канал, сообщающийся с кольцевой камерой, устройство для подачи пробы жидкости в кольцевую камеру сосуда для разделения фаз при нахождении поршня в первом положении, электродвигатель для вращения сосуда для разделения фаз вокруг продольной оси с частотой вращения, вызывающей разделение пробы жидкости на фазовые части, исполнительный механизм для перемещения поршня в кольцевой камере из первого положения во второе положение во время вращения сосуда для разделения фаз и вытеснения одной из фазовых частей из кольцевой камеры через сливной канал.

При этом сливной канал может быть расположен во внутренней цилиндрической стенке или вблизи нее для вытеснения из кольцевой камеры фазовой части с наименьшей плотностью, а также проходить через нижнюю стенку, причем он может быть снабжен регулируемым запорным клапаном, установленным с возможностью переключения из закрытого положения в открытое положение для обеспечения вытеснения одной из фазовых частей из кольцевой камеры.

Кроме того, сливной канал может быть расположен и в наружной цилиндрической стенке.

Регулируемый запорный клапан установлен с возможностью переключения из закрытого положения в открытое положение при воздействии центробежной силы во время вращения сосуда для разделения фаз с частотой вращения, вызывающей разделение пробы жидкости на фазовые части.

Сливной канал может также проходить через верхнюю стенку или находиться во внутренней цилиндрической стенке, причем в первом случае он может находиться и в наружной цилиндрической стенке.

В устройстве электродвигатель установлен с возможностью обеспечения вращения вокруг продольной оси сосуда для разделения фаз с частотой, достаточной для образования гравитационного поля в кольцевой камере для разделения пробы жидкости на фазовые части в любом месте в кольцевой камере.

Устройство включает в себя приемную камеру для приема фазовой части, вытесненной из кольцевой камеры, причем приемная камера с размещенным в ней реагентом для реагирования с одной из фазовых частей, вытесненной из кольцевой камеры для образования продукта реакции, соединена со сливным каналом, при этом приемная камера представляет собой реакционную камеру.

Дополнительная приемная камера, продольная ось которой совпадает с продольной осью кольцевой камеры, ограничена внутренней цилиндрической стенкой, при этом обе камеры разделены поршнем.

Внутренняя цилиндрическая стенка, ограничивающая кольцевую камеру, представляет собой цилиндрическую стенку поршня.

Кроме того, дополнительная приемная камера, ограниченная внутренней цилиндрической стенкой, сообщается с приемной камерой через дополнительный канал для приема продукта реакции из приемной камеры, причем дополнительная приемная камера представляет собой отдельный шприц, находящийся внутри внутренней цилиндрической стенки.

Поставленная задача достигается также за счет того, что в способе получения фибрин-мономера из крови, при котором объем крови помещают в первую кольцевую камеру центробежного устройства, которая ограничена цилиндрической наружной и цилиндрической внутренней стенками, причем обе стенки концентрично расположены вокруг общей продольной оси, и верхней и нижней стенками, причем любая из них образована поршнем, который перемещается в первой кольцевой камере, а вторая кольцевая камера ограничена цилиндрической наружной стенкой, концентрично расположенной вокруг общей продольной оси, согласно изобретению, вращают центробежное устройство вокруг общей продольной оси для центробежного разделения крови на клеточную и плазменную фракции, перемещают плазменную фракцию во вторую кольцевую камеру под действием поршня при продолжении центрифугирования для поддержания разделения в первой кольцевой камере, подвергают плазменную фракцию во второй кольцевой камере воздействию тромбиноподобного энзима, при этом плазменную фракцию разделяют на жидкую фракцию и фракцию, содержащую «несшитый» фибриновый полимер, удаляют указанную жидкость из второй кольцевой камеры, растворяют «несшитый» полимер для получения раствора, содержащего фибрин-мономер, и удаляют тромбиноподобный энзим из раствора, содержащего фибрин-мономер.

Кроме того, при осуществлении способа дополнительно заливают повторно растворяющий раствор во вторую кольцевую камеру для повторного растворения «несшитого» фибринового полимера и собирают раствор фибрин-мономера в третью камеру.

Исключительной особенностью настоящего изобретения является то, что в соответствии с новым способом разделения и сбора, согласно настоящему изобретению, проба крови может быть использована для экстракции фибрина, применяемого при приготовлении вещества, способствующего восстановлению тканей, - так называемого фибринового клея, причем разделение крови и получение этого вещества осуществляются в камере, исключающей риск воздействия инфекций на лабораторный персонал и операторов, который возможен из-за контакта с кровью, например, гепатита или синдрома приобретенного иммунодефицита.

Определенным преимуществом настоящего изобретения является новый способ разделения и сбора, который делает возможным осуществлять разделение пробы крови на плазму и кровяные клетки с последующим отделением кровяных пластинок от кровяных клеток и, следовательно, обеспечивает возможность получения плазмы с желаемым высоким или низким содержанием кровяных пластинок путем изменения соответствующих параметров процесса.

Настоящее изобретение обеспечивает более точное и эффективное разделение жидкости на ее отдельные компоненты путем применения улучшенных способов разделения и сбора и новых устройств, пригодных для таких способов.

Разделение, осуществляемое центрифугированием с образованием концентричной поверхности раздела между компонентами жидкости, улучшается благодаря использованию цилиндрического корпуса, имеющего неподвижные наружную и внутреннюю цилиндрические стенки, которые вместе с верхней и нижней стенками ограничивают кольцевую камеру. Радиус внутренней цилиндрической стенки от продольной оси устройства выбирается таким, чтобы при желаемой скорости (скоростях) центрифугирования у внутренней цилиндрической стенки всегда поддерживалась достаточная центробежная сила (G -сила) и чтобы, таким образом, во всей кольцевой камере сохранялась концентричная поверхность раздела между компонентами. Уменьшая объем кольцевой камеры при центрифугировании, можно выборочно удалять желаемый компонент или смеси через сливное устройство.

В результате разделение можно проводить сравнительно быстро и при относительно малых скоростях. Выбирая соответствующим образом внутренний и наружный радиусы, можно, например, приблизительно за 1 минуту и при частоте вращения приблизительно 5.000 об/мин., достигнуть выделения вплоть до 80% плазмы, содержащейся в пробе крови. Благодаря соосной симметричной внутренней стенке камеры, в которой проводится разделение, имеет кольцевую форму. Это, в свою очередь, обеспечивает то, что компоненты в камере всегда подвергаются воздействию G -силы во время уменьшения объема, которая

поддерживает отчетливую поверхность раздела. Кроме того, кольцевая камера позволяет по отношению к данной пробе крови иметь сравнительно небольшое расстояние между внутренней стенкой и наружной стенкой, в результате чего компонентам, отделяемым один от другого, необходимо двигаться только на сравнительно короткое расстояние. Соответственно, разделение происходит быстро при сравнительно высокой частоте отдельных компонентов.

Способ, согласно настоящему изобретению, как и устройство, согласно настоящему изобретению предпочтительно используются для отделения плазмы от пробы крови. Таким образом, устройство для разделения на фазы и способ, согласно настоящему изобретению, полезно и предпочтительно использовать для разделения пробы крови на различные компоненты, как, например, на кровяные клетки и плазму, содержащую по желанию кровяные пластинки, либо альтернативно плазму, свободную от кровяных пластинок.

Наиболее предпочтительно использовать устройство и способы для получения композиции, содержащей фибрин-мономер или «несшитый» фибрин, оптимально подходящий для использования в фибриновом герметике.

Теперь описание настоящего изобретения будет продолжено со ссылкой на чертежи, на которых:

Фиг. 1 - схематическое изображение и разрез первого варианта выполнения сосуда для проб в устройстве для центробежного разделения и обработки, осуществленного в соответствии с признаками настоящего изобретения.

Фиг. 2-Ю - схематические изображения и разрезы, сходные с показанными на фиг.

1, и иллюстрирующие определенные стадии процесса разделения и экстрагирования при использовании первого варианта осуществления изобретения, показанного на фиг. 1.

Фиг. 11 - схематическое изображение и разрез, сходные с показанным на фиг. 1, второго варианта выполнения сосуда для проб в устройстве для центробежного разделения и обработки, осуществленного в соответствии с признаками настоящего изобретения.

Фиг. 12-18 - схематические изображения и разрезы, сходные с показанными на фиг. 2-Ю, и иллюстрирующие определенные стадии процесса разделения и экстрагирования при использовании второго варианта осуществления изобретения, показанного на фиг. 11.

Фиг. 19 - схематическое изображение и разрез третьего варианта или варианта опытного образца сосуда для проб в устройстве для центробежного разделения и обработки, осуществленного в соответствии с признаками настоящего изобретения.

Фиг. 20 - аксонометрическое изображение в разобранном виде составной части третьего варианта осуществления изобретения, показанного на фиг. 19.

Фиг. 21 - схематическое изображение с частичным вырывом устройства для центробежного разделения и обработки, в которое помещен сосуд для проб для проведения процесса разделения и экстрагирования в автоматическом или полуавтоматическом режиме.

Фиг. 22 - 24 - схематические изображения и разрезы механизма для установки и закрепления сосуда для проб относительно устройства для центробежного разделения и обработки, показывающие три стадии процесса установки и закрепления сосуда для проб.

Фиг. 25 - 26 - схематические изображения и разрезы крышки сосуда для проб, показывающие оптические детекторы в соответствии с двумя альтернативными способами их применения.

Фиг. 27 - график зависимости между силой тяжести у внутренней и наружной стенках камеры для разделения фаз в сосуде для проб и частотой вращения сосуда для проб.

Фиг. 23 - график, показывающий процент выхода для определенной пробы крови, когда пробу крови разделяли с помощью сосуда для проб, согласно настоящему изобретению, в зависимости от времени проведения процесса разделения, при этом приводятся две особые кривые выхода, соответствующие выходу плазмы соответственно с высоким и низким содержанием кровяных пластинок.

Фиг. 29 - график зависимости между объемом пробы крови, подлежащей разделению с помощью сосуда для проб устройства для центробежного разделения и обработки, согласно настоящему изобретению, и временем проведения процесса разделения.

На фиг. 1 цифрой 1 в целом обозначен первый вариант выполнения сосуда для проб, осуществленного в соответствии с признаками настоящего изобретения. Сосуд для проб 1 представляет собой целостную конструкцию, предназначенную для использования в нижеописанном устройстве для центробежного разделения и обработки. Хотя в данном случае изобретение везде описывается с точки зрения разделения крови, предпочтительно для получения компонентов, пригодных для фибринового клея, следует принять во внимание, что устройства, аппараты и способы, предложенные здесь, могут быть применены при любом разделении жидкости. Настоящее изобретение особенно подходит для разделения пробы крови на кровяные клетки и плазму и для получения фибринового экстракта из плазмы, например, в соответствии со способом, описанным в международной патентной заявке № PCT/ D K87/OO117, публикации № WO 88/02259 и Европейской заявке № EP 592.242 с названием «Композиции фибринового герметика и способы их применения» («Fibrin sealant compositions and methods for utilizing same»), поданной 18 октября 1993 г., каждая из которых упомянута здесь для справки.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения, описанный ранее процесс получения фибрин-мономера можно быстро, эффективно и безопасно проводить в одном устройстве с двумя (или с большим числом) камерами. Данное устройство обеспечивает такое получение фибрин-мономера менее чем за 30 минут и особенно полезно при получении герметика из однодонорного или предпочтительно из аутологического фибрина.

Композиция из однодонорного или аутогенного фибрин-мономера может назначаться совместно со щелочным буферным раствором или дис-

тиллированной водой, предпочтительно включающей источник ионов кальция

Сосуд для проб 1 имеет корпус 2, состоящий из цилиндрической стенки 3, верхней стенки 4 и нижней стенки 5. Верхняя стенка 4 снабжена центральным сквозным отверстием 6 через которое пропущен поршень 7, уплотняемый относительно центрального сквозного отверстия 6 верхней стенки обычно посредством уплотнения 8 с кольцами круглого сечения

После того, как поршень 7 пропущен через центральное сквозное отверстие 6, стенки 3, 4 и 5 соединяют между собой каким-либо подходящим способом, например, посредством резьбового соединения или склеиванием стенок вместе. Таким образом, цилиндрическая стенка 3 и нижняя стенка 5 могут составлять целостную деталь, которую соединяют, например, на клею или резьбой с верхней стенкой 4. Возможно также, что верхняя стенка 4 и цилиндрическая стенка составляют целостную деталь, которая соединена с отдельной нижней стенкой. Кроме того, возможно, что стенки 3, 4 и 5 представляют собой три отдельных детали, которые соединяют вместе посредством резьбового соединения или любым другим подходящим способом, например, склеиванием или сваркой стенок вместе.

Как можно видеть, внутренняя цилиндрическая стенка 9 и наружная цилиндрическая стенка 3 ограничивают кольцевую камеру, в которой происходит центрифугирование. Радиусы этих стенок от продольной оси сосуда 1 выбраны таким образом, чтобы при желаемой частоте вращения создавалась G-сила, достаточная для поддержания концентричного разделения компонентов жидкости. Конечно, это будет зависеть от жидкости и желаемых скоростей. Например, для разделения крови с использованием данного устройства требуется поддерживать G-силу, равную от около 400 до около 1000 G. Это обеспечивает то, что для скоростей около 5 000-10 000 об/мин, предпочтительно около 5 000 об/мин, радиус внутренней цилиндрической стенки 9 обычно составляет, по крайней мере, от около 1,0 до около 1,5 см в зависимости от скорости и пробы крови. Радиус наружной цилиндрической стенки может варьироваться в зависимости от размера помещаемой пробы. Для разделения компонентов крови в диапазоне скоростей 5 000-10 000 об/мин, подходящими являлись наружные радиусы в размере от около 2,0 до около 3,5 см и более. Отношение радиуса внутренней стенки к радиусу наружной стенки обычно составляет от около 0,3 до около 0,8 и наиболее предпочтительно - около 0,5.

Поршень 7 имеет цилиндрическую стенку 9, которая соприкасается с вышеупомянутым кольцевым уплотнением круглого сечения 8. Цилиндрическая стенка 9 образует одно целое с диском 10, которая относительно внутренней поверхности цилиндрической стенки 3 уплотняется посредством кольцевого уплотнения круглого сечения 11. Кольцевые уплотнения круглого сечения 8 и 11 позволяют поршню 7 подниматься и опускаться для изменения объема внутренних камер, ограниченных внутри сосуда для проб 1, как это будет подробнее объяснено ниже, и для изолирования

внутренних камер относительно одна другой и относительно окружающей среды.

Поршень 7 по существу может ограничивать одну, две или три камеры в корпусе 2 сосуда для проб 1, а именно, первую камеру 12, которая, по существу, имеет кольцевую форму и ограничена цилиндрическими стенками 3 и 9, возможную вторую камеру 13, ограниченную нижней стенкой 5 и диском 10, и возможную третью камеру 14, ограниченную цилиндрической стенкой 9 поршня 7.

От внутренней поверхности нижней стенки 5 отходит вверх необязательный выступ 15, выполненный в виде, одного или большего числа отдельных выступающих элементов или кольцевого выступа, с тем, чтобы внутренний объем второй камеры не уменьшался до нуля. Во второй камере 13 может находиться желаемый первый химический или биохимический агент 16 в любом виде, который может быть использован для обработки или взаимодействия с жидким компонентом, отделенным в первой камере 12 и извлеченным во вторую камеру 13.

Поршень 7 факультативно может быть также снабжен кольцевой крышкой 17, которая служит для приема и поддержки произвольного шприца 18. Шприц 18 по существу может быть обычным шприцем однократного пользования с цилиндрическим корпусом 19. Как описывается ниже в отношении этого предпочтительного варианта осуществления изобретения, шприц 18 полезен для ввода желаемого второго химического или биохимического агента или раствора в указанную вторую камеру 13. В качестве альтернативы шприц 18 может быть заменен ампулой или шприцем несколько другой конструкции и формы для удовлетворения особых требований, как, например, требований, касающихся механической совместимости с диспансерным или шприцевым устройством, в котором должна использоваться ампула или шприц. На самом верхнем конце цилиндрического корпуса 19 имеется выступающий наружу кольцевой фланец 20, а на самом нижнем конце цилиндрического корпуса 19 - трубка с коническим концом 21, которая соединена с цилиндрической наружной стенкой цилиндрического корпуса 19 посредством нижней стенки 22 цилиндрического корпуса 19. Внутри цилиндрического корпуса 19 помещен поршень 23.

Трубка с коническим концом 21 может входить в конический переходник 24, который своим нижним концом сообщается с трубкой 25. Как показано, трубка 25 может иметь значительную длину, что позволяет извлекать шприц 18 из полости третьей камеры 14, не отсоединяя трубку с коническим концом 21 шприца 18 от конического переходника 24. Трубка 25 через центральное отверстие в диске 10 проходит во вторую камеру 13 и через отвод сообщается с другой трубкой 26. Трубка 26 сообщается с впускным патрубком 27 на самом верхнем конце цилиндрической стенки 9 поршня 7, в котором помещен фильтровальный элемент 28. Трубка 26 представляет собой впускную трубку через которую второй химический или биохимический агент 29, показанный на фиг. 2, вводится во внутреннее пространство цилиндрического корпуса 19 шприца 18 под поршнем 23, когда поршень поднят из положения, показанного на

фиг. 1, в положение, показанное на фиг. 2. После ввода агента 29 во внутреннее пространство шприца 18 впускной патрубков 27 предпочтительно закрыт пробкой (не показана на чертеже). В качестве альтернативы впускной патрубков 27 может служить вентиляционным выпускным патрубком для удаления любого избыточного воздуха из трубки 25 и трубки 26 в атмосферу при процессе, описанном ниже со ссылкой на фиг. 2-10.

Вторая камера 13 может сообщаться с трубкой 25 через микропористый фильтр 30, который помещен в выточке на нижней боковой поверхности диска 10. Желаемый биохимический или химический агент может быть также зафиксирован или адсорбирован в указанном фильтре или где-нибудь в другом месте в указанной трубке 25 для обработки первого жидкого компонента, отделенного в первой камере 12 и извлеченного из неё. Первая камера 12 сообщается со второй камерой 13 каналом 31 в цилиндрической стенке 9 и диске 10 поршня 7. Следует учесть, что канал 31 показан радиально расположенным в наружной части цилиндрической стенки 9. Канал 31 при желании может быть расположен где-нибудь в другом месте на верхней поверхности диска 10 поршня в первой камере 12 в зависимости от того, какие жидкие компоненты желательно собирать. Канал 31 обычно перекрыт запорным клапаном 32, который может состоять из закрывающей пробки 33 и пружины 34, надетой на опорный стержень 35 и смещающей уплотнительную пробку 33 в направлении к положению заперения или закрывания. Запорный клапан 32 предпочтается помещать как можно ближе к продольной оси сосуда для проб 1. Так, в альтернативном или измененном варианте выполнения сосуда для проб 1 запорный клапан 32 заключен в отдельную подкамеру, расположенную в третьей камере 14, изолированную от неё отдельной стенкой и сообщаемую с первой камерой 12 по каналу, находящемуся в цилиндрической стенке 9 поршня 7. В качестве альтернативы запорный клапан 32 может быть помещен в отдельную выточку в диске 10. Сообщение со второй камерой 13 по каналу 31 осуществляется через ещё один микропористый фильтровальный элемент, сходный с вышеописанным микропористым фильтровальным элементом 30. Микропористый фильтровальный элемент 36 помещен в выточку на нижней боковой поверхности диска 10 поршня 7.

Первая камера 12 через отверстие 37 в верхней стенке 4 корпуса 2 сообщается с питательной трубкой 38. Эта трубка на своем внешнем конце может быть снабжена переходником для приема иглы шприца (не показан на чертежах), содержащего пробу, предпочтительно пробу крови, которую необходимо ввести в первую камеру 12 сосуда для проб 1.

Первая камера 12 предпочтительно сообщается с окружающей средой через вентиляционную трубку или канал 39, соединяющую полость первой камеры 12 с вентиляционным патрубком 40, который находится противоположно вышеописанному впускному патрубку 27. Первая камера 12 сообщается через вентиляционную трубку или канал 39 обычно тогда, когда поршень 7 находится в самом нижнем положении, показанном на

фиг. 1, тогда как впускное отверстие вентиляционной трубки или канала 39 оказывается выше кольцевого уплотнения круглого сечения 8 при поднятии поршня 7 в положение, показанное, например, на фиг. 4.

В качестве альтернативы вентиляционное устройство можно располагать в любом месте в указанном сосуда 1.

Как упоминалось выше, сосуд для проб 1 предпочтительно использовать для разделения пробы крови на кровяные клетки и плазму, имеющую высокое или низкое содержание кровяных пластинок, и для последующего извлечения компонента крови из плазмы, как это будет описано ниже со ссылкой на фиг. 2-Ю.

На фиг. 2 показана первая стадия первого способа разделения пробы крови 41 на определенные жидкие компоненты и отделения составной части крови от одного из жидких компонентов.

Как показано на фиг. 2, проба крови 41 находится в первой камере 12 и заполняет определенный объем этой камеры, при этом выше пробы крови 41 имеется пространство для остаточного воздуха 42. При предпочтительном варианте осуществления изобретения проба крови в первой камере 12 находится в присутствии противосвертывающего средства. Может быть использовано любое противосвертывающее средство, подходящими примерами которого являются гепарин, ЭДТК, гирудин, цитрат и другие желатные соединения кальция, как, например, НТА, ХЭЭДТА, ЭДДГА, ЭГТА, ДТПА, ДКТА, ГЭПЭС, ГИМОА и т.д. Проба крови 41, находящаяся в первой камере 12, обозначена множеством небольших кружков. Выше пробы крови 41 имеется воздушное пространство 42. На фиг. 2 поршень 23 шприца 18 поднят, а внутри шприца 18 находится буферный агент для повторного растворения 29, которым может быть, например, буферный раствор для повторного растворения и который предпочтительно введен внутрь шприца 18 через трубку 26, как описывалось выше. Поршень 7 сосуда для проб 1 находится в своем самом нижнем положении, что позволяет выпускать воздух через вентиляционную трубку или канал 39, когда проба крови 41 вводится в первую камеру 12. Буферный агент для повторного растворения 29 обозначен множеством небольших треугольников. Буферным агентом для повторного растворения 29 может быть любой кислый буферный раствор, предпочтительно те растворы, которые имеют pH между 1 и 5. К числу подходящих примеров относятся уксусная кислота, янтарная кислота, глюконовая кислота, цистеиновая кислота, кретоновая кислота, итаконовая кислота, глютоновая кислота, муравьиная кислота, аспарагиновая кислота, адипиновая кислота и соли любой из этих кислот. Предпочитаются янтарная кислота, аспарагиновая кислота, адипиновая кислота, и соли уксусной кислоты, например, ацетат натрия. Кроме того, растворение можно также проводить при нейтральной pH с помощью хаотропного агента. К числу подходящих агентов относятся мочевины, бромид натрия, хлористоводородный гуанидин, КЦНС, йодистый калий и бромистый калий. Концентрации и объемы такого кислого буферного агента или такого хаотропного аген-

та такие же, как и описанные в Европейском патенте EP 592.242.

На фиг. 3 показана вторая стадия способа, в которой весь сосуд для проб 1 вращается вокруг своей центральной продольной оси. Следует учесть, что общая конструкция сосуда для проб 1 имеет, по существу, симметричную форму, как это видно из фиг. 1. Следует также учесть, что на пробу крови, находящуюся в первой камере, действует, по существу, постоянная центробежная сила порядка 500-1000G, когда первая камера 12 имеет полностью кольцевую форму с довольно небольшим радиальным отклонением и когда сосуд для проб 1 вращается с частотой вращения примерно 5 500 об/мин. Как показано на фиг. 3, проба крови, содержащаяся в первой камере 12, разделена на два компонента: жидкость 43, содержащую кровяные клетки и обозначенную вышеописанными кружками, и плазму 44, обозначенную множеством небольших квадратов. Жидкость 43, содержащая кровяные клетки, имеет несколько более высокую плотность, чем плазма 44, что вызывает разделение вследствие создаваемой большой скорости вращения, когда сосуд для проб 1 вращается с частотой вращения 5-10.000 об/мин.

Когда сосуд для проб 1 вращается с вышеупомянутой частотой вращения, запорный клапан 32 открыт, так как закрывающая пробка 33 отжата радиально наружу. Хотя запорный клапан 32 открыт, жидкость, содержащаяся в первой камере 12, не течет по каналу 31, так как, с одной стороны, жидкость, которая разделена на жидкость 43 и жидкость 44, отбрасывается радиально наружу к цилиндрической стенке 3 и, с другой стороны, канал 31, как указывалось выше, радиально расположен в цилиндрической стенке 9. В третьей стадии первого способа, когда сосуд для проб 1 по-прежнему вращается, поршень 7 поднимается из первого положения, показанного на фиг. 3, в положение, показанное на фиг. 4, вызывая перемещение жидкости из первой камеры 12 во вторую камеру 13.

Во время начального подъема поршня 7 воздух, содержащийся в первой камере 12, удаляется через вентиляционную трубку или канал 39. После подъема вентиляционной трубки или канала 39 выше кольцевого уплотнения круглого сечения 8 любой избыточный воздух в воздушном пространстве 42 наверху первой камеры (фиг. 2) перемещается во вторую камеру 13, так как любые объемные различия между первой камерой 12 и второй камерой 13 уравниваются посредством вентиляционной трубки 26, соединяющейся со второй камерой 13 через микропористый фильтр 30. Как показано на фиг. 3, плазма из первой камеры 12 также перемещается в необязательную вторую камеру 13 по каналу 31. На фиг. 4 плазма, перемещенная во вторую камеру 13, обозначена цифрой 45 и, как отмечалось выше, показана квадратиками. С увеличением объема второй камеры 13 произвольный химический или биохимический агент 16 также смещается из своих положений, показанных на фиг. 2 и 3, в положения у внутренней цилиндрической поверхности увеличенной второй камеры 13. Как отмечалось выше, агент 16 может быть в любом виде, например, агент или

энзим может быть адсорбирован или фиксирован на измельченной основе, например, энзим, связанный с агорозным гелем или другими такими частицами.

После того, как заранее определенное количество плазмы переместилось из первой камеры 12 во вторую камеру 13 или же после того, как почти вся плазма переместилась из первой камеры во вторую камеру 13, прекращают подъем поршня 7.

Следует учесть, что микропористый фильтровальный элемент 36 исключает возможность попадания кровяных клеток из первой камеры 12 во вторую камеру 13 в случае поднятия поршня 7 выше положения, при котором вся плазма 44 переместилась из первой камеры 12 во вторую камеру 13. Следует также учесть, что перемещение жидкости из первой камеры 12 во вторую камеру 13 и особое состояние, при котором плазма уже перемещена и первая камера содержит исключительно кровяные клетки, легко определить по усилию, которое прикладывается для подъема поршня 7, так как усилие, необходимое для перемещения кровяных клеток из первой камеры 12 во вторую камеру 13 через микропористый фильтровальный элемент 36, намного больше усилия, необходимого для подъема поршня 7, вызывающего перемещение плазмы из первой камеры 12 во вторую камеру 13. Перемещение всей плазмы из первой камеры 12 во вторую камеру 13, следовательно, легко определить по резкому увеличению усилия, необходимого для дальнейшего передвижения поршня 7.

Вслед за этим в четвертой стадии первого способа останавливают вращения сосуда для проб 1, как это показано на фиг. 5. Суспензии агента 16 в плазме 45, содержащейся во второй камере 13, дают прореагировать в течение заранее определенного периода времени (фиг. 5). Например, энзим, как, например, «батроксоби́н» превращает фибриноген из плазмы в фибрин-мономер, который почти мгновенно полимеризуется в «несшитый» фибриновый полимер, обычно в виде геля, как это более ясно описано в Европейском патенте № EP 592.242.

В пятой и шестой стадиях первого способа, показанных соответственно на фиг. 6 и 7, «несшитый» фибриновый полимер и «батроксоби́н», фиксированный на частицах агарозного геля 16 и обозначенный множеством волнистых линий, отделяют от плазмы 45, содержащейся во второй камере 13. Вторая камера 13 может также иметь внутреннюю цилиндрическую стенку с тем, чтобы вторая камера 13 также была кольцевой. Как показано на фиг. 6, в пятой стадии первого способа сосуд для проб 1 вращается со скоростью, вызывающей отделение фазы 46, содержащей «несшитый» фибриновый полимерный гель и частицы 16, от плазмы 45. Частота вращения, с которой сосуд для проб 1 вращается в пятой стадии первого способа, может быть любой, но, что удобно при этом способе, несколько меньше использовавшейся до этого частоты вращения, с которой сосуд для проб 1 вращался во второй стадии первого способа, как это описывалось выше со ссылкой на фиг. 3, как, например, равной приблизительно 0,5 вышеуказанной частоты вращения, то

есть порядка 2.500-3.000 об/мин или меньше. После отделения фазы 46, содержащей гель и частицы, от плазмы 45, находящейся во второй камере 13, в шестой стадии первого способа опускают поршень 7, вызывая тем самым перемещение плазмы 45 из второй камеры 13 в первую камеру 12 через канал 31 при открытом запорном клапане 32. Следует учесть, что микропористый фильтровальный элемент 36 исключает возможность по падания каких-либо частиц или более крупных тел, например, частиц агента, из второй камеры 13 в первую камеру 12 по каналу 31, так как микропористый фильтровальный элемент 36 просто преграждает перемещение частиц или тел.

После окончания второго центробежного разделения и второй стадии перемещения плазмы вторая камера содержит только жидкость 46, включающую в себя «несшитый» фибриновый полимер и частицы агента 16, как это показано на фиг. 7. В первой камере находится смесь 47 из жидкости, содержащей кровяные клетки, и плазмы, вновь перемещенной из второй камеры 13, как это показано смешанными значками из кружков и квадратов.

Как показано на фиг. 7, в седьмой стадии первого способа из шприца 18 во вторую камеру 13 прибавляют буферный агент для повторного растворения 29 путем опускания поршня 22 шприца и одновременного подъема поршня 10, чтобы обеспечить полное перемещение буферного агента для повторного растворения 29 из шприца 18 во вторую камеру 13 и предотвратить его вытеснение в отводную часть трубки 25 и далее в вентиляционную трубку 26.

После определенного периода времени, в течение которого буферный агент для повторного растворения 29 приводит к растворению «несшитого» фибринового полимера из частиц агента 16, образуется раствор с содержанием фибринового мономера, который необходимо направить в восьмую и девятую стадии способа, показанные соответственно на фиг. 9 и 10. Отделение фибрин-мономера от «батроксобина» в жидкости 48, образовавшейся во второй камере 13 благодаря действию вышеуказанного буферного агента 29, просто осуществляется по любому удобному процессу разделения, например, фильтрованием или предпочтительно центробежным разделением либо сочетание того и другого, как это показано на фиг. 9. При процессе центробежного разделения, показанном на фиг. 9, частицы агента 16 отделяются от жидкости 48 и собираются на внутренней боковой поверхности цилиндрической стенки 3 камеры 13, когда сосуд для проб 1 вращается с частотой вращения, которая обычно меньше частоты вращения сосуда для проб 1 в стадиях разделения, показанных на фиг. 3, 4 и 6, и когда запорный клапан 25 не вынужден открываться для обеспечения доступа по каналу 31 из второй камеры 28 в первую камеру 12. Как показано на фиг. 9, на жидкость 47, находящуюся в первой камере 12, явно не воздействует сильное гравитационное поле, так что жидкость, с одной стороны, не вынуждена разделяться на жидкие компоненты с различными плотностями, а с другой стороны, перемещаться от положения, также показанного на

фиг. 8, на котором поверхность жидкости является горизонтальной.

После отделения частиц агента 16 от жидкости 48 в девятой стадии первого способа, показанного на фиг. 10, как это обсуждалось выше со ссылкой на фиг. 9, жидкость 48 путем одновременного подъема поршня 23 шприца 18 и опускания поршня 7 перемещают из второй камеры 13 сосуда для проб 1 в шприц 18, находящийся в третьей камере 14 сосуда для проб. После перемещения раствора фибрин-мономера в шприц 18 в девятой стадии первого способа, показанной на фиг. 10, шприц 18 удаляют из сосуда для проб 1 в виде целостной конструкции, неотъемлемо соединенной с трубкой 25 через конический переходник 24, который входит коническая концевая трубка 21 шприца 18, так как трубка 25, как отмечалось выше, имеет значительную длину. Вслед за этим отсоединяют шприц 18 от сосуда для проб 1, отрезая трубку 25 нагретым инструментом, который одновременно приводит к герметизации свободного конца трубки 25, соединенной с коническим переходником 24. Следовательно, конический переходник 24 имеет дополнительное назначение в качестве уплотнительного переходника, изолирующего внутреннюю полость шприца 18 от окружающей среды, когда герметизирован свободный конец трубки, присоединенной к коническому переходнику 24. После извлечения и отсоединения шприца 18 от сосуда для проб 1 оставшуюся часть сосуда для проб 1 удаляют и уничтожают, не проливая при этом из сосуда для проб 1 каких-либо жидких компонентов, которые могли бы подвергнуть оператора или операторов устройства для центробежного разделения и обработки, в котором проводятся операции с сосудом для проб 1, воздействию опасных возбудителей инфекций в виде бактерий или вирусов, вызывающих опасные болезни, как, например, гепатит или синдром приобретенного иммунодефицита.

Как отмечалось выше, этот шприц 18 можно использовать в случае, когда полученный таким образом раствор фибринового полимера назначается совместно с соответствующим щелочным буферным агентом или дистиллированной водой, предпочтительно с источником ионов кальция в целях получения фибринового герметика для больного.

Вышеописанный сосуд для проб 1 и вышеописанный первый способ разделения пробы крови на определенные жидкие компоненты и отделения компонента крови от одного из жидких компонентов могут быть изменены многими путями. Первый из них заключается в том, что может отсутствовать шприц 18, а третья камера 14 сосуда для проб 1 может представлять собой камеру, в которой с самого начала находится или в которую подается буферный агент для повторного диффузирования при стадии первого способа, соответствующей стадии на фиг. 8, и в которую позже перемещается фибринсодержащая жидкость 48 в конечной стадии способа, сходной со стадией на фиг. 10.

В стадии, показанной на фиг. 6, разделение плазмы центробежным способом может быть заменено стадией простого фильтрования, при которой просто используется микропористый

фильтровальный элемент 36 для удержания частиц агента 16, химически связанных с фибрином, а во второй камере 13, когда плазма просто вытесняется обратно в первую камеру 12. Подобным же образом стадия отделения частиц 16 от жидкости 48 (фиг. 9 и 10) центробежным способом может быть заменена стадией разделения простым фильтрованием, при котором используется микропористый фильтровальный элемент 30 для удержания частиц 16 во второй камере 13, когда буферный агент для повторного растворения, содержащий фибрин, вытесняется в шприц 18 или альтернативно в третью камеру 14 сосуда для проб.

На фиг. 11 показан второй вариант выполнения сосуда для проб, осуществленный в соответствии с признаками настоящего изобретения и который в целом обозначен цифрой 49. На фиг. 11 и фиг. 12-18, на которых показаны конкретные стадии второго способа разделения пробы крови на определенные жидкие компоненты и отделения компонента крови от одного из жидких компонентов с использованием сосуда для проб 49 во втором способе, весьма сходным со способом, обсуждавшимся выше со ссылкой на фиг. 2-Ю, составные части или элементы второго варианта сосуда для проб 49, которые одинаковы с составными частями или элементами, описанными выше со ссылкой на фиг. 1-10, обозначены такими же цифрами, как и использовавшиеся на фиг. 1-10. Второй вариант 49 сосуда для проб отличается от вышеописанного первого варианта главным образом тем, что поршень 7 в первом варианте заменен поршнем 50, несколько отличающимся по форме и конструкции. Поршень 50 содержит цилиндрическую стенку 51 и диск 52. Как также можно видеть, цилиндрическая стенка 51 сделана несколько тоньше в месте расположения канала 53 и выше него. Образованный здесь запечик способствует удержанию кровяных клеток в стороне от канала 53 во время конечных стадий разделения. Кроме того, может отсутствовать выступ 15, показанный на фиг. 1-10, так как химический или биохимический агент, например, «батроксобин», фиксированный на агорозном геле, находится в фильтровальном сосуде.

При использовании поршня 50 во втором варианте сосуда для проб 49 шприц 18 находится в третьей камере 14 и сообщается со второй камерой 13 сосуда для проб через трубку 54, сходную с трубкой 25 на фиг. 1, однако отличающуюся от вышеуказанной трубки 25 тем, что отсутствует отвод, связывающий трубку 25 с вентиляционной трубкой 26, так как не имеется вентиляционной трубки 26, выпускного патрубка 22 и фильтровального элемента в выпускном патрубке 22. Связь между первой камерой 12 и второй камерой 13 сосуда для проб 49 также несколько отличается от той, которая описывалась выше со ссылкой на фиг. 1. В неё включены запорные клапаны, которые, однако, вынуждены открываться вследствие образования перепада давления, а не гравитационного поля, чем они явно отличаются от запорного клапана 32, показанного на фиг. 1 и описанного выше.

Первая камера 12 и вторая камера 13 сосуда для проб 49 связаны между собой двумя канала-

ми. Первый канал включает в себя два отрезка 53 и 55 и первый запорный клапан 32, соединяющий между собой отрезки канала 53 и 55, примененный в виде шарового запорного клапана с шаром 56, допускающий перемещение жидкости из второй камеры 13 в первую камеру 12 и предотвращающий перемещение жидкости из первой камеры 12 во вторую камеру 13 по первому каналу. Второй канал включает в себя два отрезка 57 и 58, запорный клапан 59, примененный в виде шарового запорного клапана с шаром 60 и, кроме того, коробку 61, в которой на фильтр 62 нанесен агент, например, «батроксобин». Следует учесть, что впускное отверстие второго канала из первой камеры 12 утоплено относительно выпускного отверстия первого канала 53, в результате чего кольцевая камера несколько уменьшенного объема сообщается исключительно со вторым каналом, что ещё более улучшает точность отделения плазмы от пробы крови, которая вводится в сосуд, для проб 49 так, как описывается ниже со ссылкой на фиг. 12-18. Второй запорный клапан 59 допускает перемещение жидкости из первой камеры 12 во вторую камеру 13 и предотвращает повторное перемещение жидкости из второй камеры 13 в первую камеру 12 через коробку 61. Сообщение с первой камерой 12 и из неё по первому каналу, содержащему отрезки 53 и 55, и по второму каналу, содержащему отрезки 57 и 58, осуществляется через единый микропористый фильтровальный элемент 62, который заключен в центральную выточку в диске 52 на его самой нижней боковой поверхности.

Второй вариант 49 сосуда для проб сходен с вышеописанным первым вариантом 1 сосуда для проб, предпочтительно используемого для разделения пробы крови на кровяные клетки и плазму с последующим извлечением компонента крови из плазмы, как это будет описано ниже со ссылкой на фиг. 12-18.

На фиг. 12 показана первая стадия второго способа разделения пробы крови 41 на определенные жидкие компоненты и отделения компонента крови от одного из этих жидких компонентов. Эта первая стадия сходна с первой стадией, описанной выше со ссылкой на фиг. 2.

На фиг. 13 показана вторая стадия второго способа, сходная со второй стадией, обсуждавшейся выше со ссылкой на фиг. 3. В этой второй стадии плазма 44 отделяется от жидкости 43, содержащей кровяные клетки.

На фиг. 14 показана третья стадия второго способа, сходная с третьей стадией, обсуждавшейся выше со ссылкой на фиг. 4. При этой третьей стадии плазма 44 перемещается из первой камеры 12 во вторую камеру 13 по второму каналу, включающему в себя, отрезки канала 58 и 57, а также запорный клапан 59 и коробку 61. Так как плазма, которая перемещается из первой камеры 12 во вторую камеру 13, контактирует с «батроксобин» в коробке 61, то плазма во второй камере 13 содержит «батроксобин», вызывающий превращение фибриногена в плазме в фибрин-мономер, который сразу же полимеризуется в «несшитый» фибриновый полимерный гель. Перемещение плазмы из первой камеры 12 во вторую камеру 13 должно происходить с до-

вольно небольшой скоростью, чтобы позволить плазме прореагировать с «батроксобином», содержащимся в коробке 61. Необходимо понять, что скорость этого перемещения должна соответствовать времени, требующемуся для реагирования «батроксобины» или другого химического агента с фибриногеном в плазме или обработке его.

После перемещения плазмы 45 во вторую камеру 13 и факультативно после определенного времени реакции, при которой в фибриновом геле образуются химические связи, сосуд для проб 49 может вращаться или может быть остановлен, при этом фибриновый гель отделяют от оставшейся плазменной жидкости 45 и частиц агента 16 в четвертой и пятой стадиях второго способа, показанных соответственно на фиг. 15 и 16 и соответствующих пятой и шестой стадиям первого способа, обсуждавшегося выше со ссылкой соответственно на фиг. 6 и 7. Плазма 45, содержащаяся во второй камере 13 сосуда для проб 49, перемещается из второй камеры 13 в первую камеру 12 по первому каналу, включающему в себя отрезки канала 53 и 55 и запорный клапан 32, в то время как запорный клапан 59 не допускает перемещение плазмы 45 по второму каналу.

На фиг. 17 показана шестая стадия второго способа, при которой буферный агент для повторного растворения 29 перемещают к фибриносодержащей жидкости 48 простым выдавливанием его из шприца 29 методом, сходным со стадией, обсуждавшейся выше со ссылкой на фиг. 8.

Второй способ разделения пробы крови на определенные жидкие компоненты и отделения компонента крови - фибрина в пробе крови от одного из жидких компонентов с использованием сосуда для проб 49 заканчивается седьмой стадией второго способа, показанной на фиг. 18 и соответствующей девятой стадии на фиг. 10, при которой фибринсодержащая жидкость 48 перемещается из второй камеры 13 сосуда для проб 49 в шприц 18, находящийся в третьей камере 14 сосуда для проб, в результате одновременного подъема поршня 23 шприца 18 и опускания поршня 63. Альтернативно перемещение жидкости 48 из второй камеры 13 сосуда для проб 49 в шприц 18 можно контролировать по силе, которая применяется для передвижения поршня 52 относительно корпуса 2 сосуда для проб 49, как это описывалось выше со ссылкой на первый вариант сосуда для проб, осуществленного в соответствии с признаками настоящего изобретения.

Подобно первому способу, описанному выше со ссылкой на фиг. 2-10, и первому варианту сосуда для проб, описанному выше со ссылкой на фиг. 1, второй способ, описанный выше со ссылкой на фиг. 12-18, и второй вариант сосуда, описанный выше со ссылкой на фиг. 11, могут быть переделаны и видоизменены многими путями, например, описанными выше. Следует также учесть, что первый и второй варианты 1 и 49, описанные выше со ссылкой соответственно на фиг. 1-10 и 11-18, могут быть видоизменены простым переворотом вверх дном сосудов для проб, при котором вторая камера 13 оказывается выше первой камеры 12 и выше третьей камеры 14.

Иа фиг. 19 показан третий вариант выполнения сосуда для проб, представляющий собой ва-

риант выполнения опытного образца. Третий вариант сосуда для проб в целом обозначен цифрой 64. Сосуд для проб 64 по конструкции, в основном, идентичен конструкции первого и второго варианта 1 и 49, описанных выше со ссылкой соответственно на фиг. 1 и 11. На фиг. 19 детали и элементы, которые идентичны деталям и элементам, описанным выше со ссылкой на фиг. 1 и 11, обозначены такими же цифрами, как и использованные на фиг. 1 или 11. Корпус 2 третьего варианта 64 отличается от корпуса 2 соответственно первого и второго вариантов 1 и 49 тем, что в третьем варианте верхняя стенка 65 снабжена бортом 66, который по окружности охватывает круглую стенку 3, образуя герметичное соединение с наружной боковой поверхностью цилиндрической стенки 3. В верхней стенке 65 сделано отверстие 37 вместе с дополнительным каналом или отверстием 67, который образует вентиляционный канал, сходный с каналом 39, описанным выше со ссылкой на фиг. 11, и сообщающийся с вентиляционным выпускным патрубком 68, сходным с вентиляционным выпускным патрубком 40 на фиг. 11. В качестве альтернативы вентиляционный выпускной патрубок 68 может быть закрыт крышкой или пробкой, не показанными на чертежах. Внутри корпуса 2 помещен поршень 63, предназначенный для тех же целей, что и вышеописанные поршни 7 и 50 соответственно на фиг. 1 и 11, и уплотненный относительно верхней стенки 65 посредством уплотнительного кольца круглого сечения 8, которое прижимается к периферийной наружной поверхности цилиндрической стенки 69 поршня 63. Деталь 69 с цилиндрической стенкой представляет собой отрезок трубы с наружной резьбой на противоположных концах для соединения с верхним фланцем, служащим для поддержки фланца 20 шприца 18 (верхний фланец не показан на чертежах), и с внутренней резьбой цилиндрической соединительной части, которая объединена в одно целое с диском 52, сходным с вышеописанными дисками 10 и 52 на фиг. 1 и 11. Место соединения цилиндрической соединительной части 70 и цилиндрической стенки 69 уплотняется уплотнительным кольцом круглого сечения 71.

Под нижней боковой поверхностью диска 52 расположен микропористый фильтровальный элемент 72, который представляет собой, например, кусок обычной марли, предпочтительно уплотненный на микропористый фильтр со сложной фильтровальной структурой. Микропористый фильтровальный элемент 72 выполняет такую же функцию, как и микропористый фильтровальный элемент 62 на фиг. 11. Через цилиндрическую стенку 69 проходят два симметрично расположенных отверстия 73, обеспечивающие сообщение камеры 12 вокруг цилиндрической стенки 69 с внутренней полостью поршня 63.

На нижнем конце поршня 63 и внутри него помещен узел из набора кольцевых деталей и трубчатой детали. Этот кольцевой узел, который показан в штоке поршня, но который может быть расположен где угодно в этом или другом центробежном устройстве, служит цели фильтрования химической обработки жидкого компонента, отделенного с первой камере 12. В общем, при кольцевой концентричной конструкции этот узел содержит

самую внешнюю кольцевую опору в детали 74 и два кольцевых фильтра, расположенных с зазором внутри детали, с тем, чтобы были открыты их кольцевые поверхности

1) внутрь детали 74, 2) внутрь первого фильтра, и 3) внутрь второго фильтра

Конкретнее, узел содержит центральную деталь 75, которая в одно целое объединена с трубчатой деталью 76, снабженной наверху наружной резьбой для соединения с подобной внутренней резьбой фитинга 77. Он служит той же цели, что и конический переходник 24, обсуждавшийся выше со ссылкой на фиг 1, а именно для приема шприца 18 и образования соединения с ним

Трубчатая деталь 76 имеет сквозное отверстие 78 и, кроме того, поперечное сквозное отверстие 79, которое точно совпадает со сквозным отверстием 73 в цилиндрической стенке 69. Относительно диска 52 деталь 75 фиксирована и уплотнена двумя кольцами круглого сечения 80 и 81. Деталь 75 к тому же служит цели поддержки кольцевой опорной детали 80, которая по периферии уплотнена относительно внутренней цилиндрической поверхности цилиндрической стенки 69 посредством кольца круглого сечения 82. Опорная кольцевая деталь 44 поддерживает набор кольцевых фильтровальных элементов 83 и 84, которые вместе ограничивают кольцевое пространство между ними. Как видно из фиг 19, кольцевые фильтровальные элементы 83 и 84 расположены при точном совпадении со сквозными отверстиями 73 и 79 соответственно в цилиндрической стенке 69 и трубчатой детали 76. Кроме того, кольцевые фильтровальные элементы 83 и 84 поддерживаются дополнительной опорной деталью 85, которая по периферии снабжена наружным уплотнительным кольцом круглого сечения 86 и которая имеет форму, подобную форме опорной кольцевой детали 74. Наверху кольцевой опорной детали 85 имеется промежуточное кольцо 87 с внутренней резьбой, находящейся в зацеплении с наружной резьбой трубчатой детали 76.

Узел, описанный выше со ссылкой на фиг 19, показан в разобранном виде на фиг 20.

Третий вариант выполнения сосуда для проб 64, показанный на фиг 19 и 20, действует по способу, сходному с вышеописанными способами (фиг. 2-10 и 12-13) разделения пробы крови на определенные жидкие компоненты и отделения компонента крови от одного из жидких компонентов. Как описывалось выше, проба крови вводится в первую камеру 12 и разделяется на жидкость, содержащую кровяные клетки, и плазму посредством вращения всего сосуда для проб 64 вокруг его продольной оси с высокой частотой вращения, обеспечивающей центробежное отделение более плотных кровяных клеток от плазмы. Поднятием поршня 63 плазму из первой камеры 12 перемещают во вторую камеру 13, в то время как сосуд для проб вращается с высокой частотой вращения, вызывая тем самым начальное удаление избыточного воздуха через вентиляционный выпускной патрубок 68 и перемещение плазмы во вторую камеру 13 через сквозные отверстия 73 и 79 соответственно в цилиндрической стенке 69 и трубчатой детали 76 и фильтровальные элементы 83 и 84, расположенные между сквозными отвер-

ствиями 73 и 79, а далее через центральное сквозное отверстие 78 трубчатой детали 76 к микропористому фильтровальному элементу 72 «Батроксобию», фиксированный на агорозном геле, может быть заключен в пространстве, ограниченном кольцевыми фильтровальными элементами 83 и 84, которые, следовательно, образуют конструкцию с назначением, сходным с назначением вышеописанной коробки 61 (фиг 11), или альтернативно может быть заключен во вторую камеру 13 и нанесен на носитель из агорозных тел, сходных с частицами агента 16, описанными выше со ссылкой на фиг 2-Ю. После извлечения фибрина из плазмы, превращения фибрина в фибрин 1 и химической связи фибрина 1 с «батроксобином» плазму можно вновь переместить в первую камеру 12 в соответствии с первым способом, описанным выше со ссылкой на фиг 2-Ю или альтернативно переместить в шприц 18 с помощью поршня 23, стягивающего плазму внутрь шприца 18.

На фиг 21 показано и в целом обозначено цифрой 88 устройство для помещения сосуда для проб, выполненного в соответствии с признаками настоящего изобретения и предназначенного для осуществления способа разделения пробы крови на определенные жидкие компоненты и отделения компонента крови от одного из жидких компонентов в автоматическом и полуавтоматическом режиме. Устройство имеет корпус 89, который, в основном, разделен на три камеры: верхнюю камеру 90, центральную камеру 91 и нижнюю камеру 92. Камеру 90 предпочтительно регулируют термостатически на определенную температуру. Доступ внутрь камеры 91 для установки в неё и удаления из неё сосуда для проб 1 и шприца 18 осуществляется благодаря открывающейся заслонке или дверце 93.

В центральной камере 91 сосуд для проб 1 помещается и поддерживается на вращающемся столе 94, который насажен на вал 95, являющийся выходным валом электродвигателя 96 в нижней камере 95. Следовательно, электродвигатель является средством создания высокой частоты вращения, с которой сосуд для проб 1 вращается в определенных стадиях вышеописанного способа разделения пробы крови на определенные жидкие компоненты и отделения компонента крови от одного из жидких компонентов.

В верхней камере 90 установлены два электродвигателя 97 и 98, которые взаимодействуют соответственно с рейками 99 и 100 приводного механизма, совершающими вертикальное возвратно-поступательное движение и взаимодействующими соответственно с поршнем 23 шприца 18 и кольцевой крышкой 17 поршня 7.

Устройство также включает в себя контрольное отделение 101 корпуса 89 с находящейся в нем электронной схемой, предпочтительно контролируемой микропроцессором, которая управляется кнопками 102 для пуска и контроля работы устройства 88 при выполнении вышеописанного процесса. Отделение 101 снабжено также дисплеем 103, на котором для оператора представлена информация о стадиях процесса и любая другая необходимая информация, как, например, продолжительность процесса и температура во второй камере 90 корпуса 89. Отделение 101 желает-

тельно также снабдить интерфейсом для сопряжения устройства с внешним компьютером, как, например, персональным компьютером, и прибором, показывающим общую работу устройства, включая перемещение жидкости из одной из вышеописанных камер. Выявление перемещения жидкости может быть основано на оптическом определении проводимости, включая определение постоянных или переменных электрических или магнитных полей. Выявление перемещения жидкости из первой камеры сосуда для проб в его вторую камеру, из второй камеры в третью камеру и из второй камеры в третью камеру может быть также основано на определении силы, передаваемой к поршню, так как сила, приложенная к поршню, резко увеличивается, когда фильтровальные элементы, через которые перемещается жидкость, забиваются кровяными клетками или другими более крупными частицами, как, например, частицами агорозного геля. Вышеописанные варианты выполнения сосуда для проб, являющегося разделительным устройством, в котором проба крови разделяется на кровяные клетки и плазму, которая затем обрабатывается для получения фибринового экстракта, представляют собой устройство, в котором проба крови, полученная от больного, просто вводится в первую камеру сосуда для проб, в которой проводятся все операции разделения и обработки без необходимости контакта человека с пробой крови или её компонентом, что для лабораторного персонала или операторов исключает какой-либо значительный риск подвергаться воздействию инфекционных агентов из пробы крови, которые могут вызвать болезни, как например, гепатит или синдром приобретенного иммунодефицита. Фибриновый экстракт, который получен в соответствии с признаками настоящего изобретения, как это описано выше, содержится в шприце, который предпочтительно используют в шприцевом диспансерном устройстве типа, описанного в международной патентной заявке № PCT/ DK 92/00287, международной публикации № WO 93/069940, в котором фибрин-мономер, содержащийся в находящейся в шприце 18 жидкости, нейтрализован смесью с нейтрализующей жидкостью. Процесс отделения плазмы от пробы крови и экстрагирования или выделения фибрина из плазмы можно, например, осуществлять в соответствии со способами, описанными в вышеупомянутых международной заявке № PCT/ DK 87/00117, публикации №WO 88/02259 или EP 592.242.

Сосуд для проб 1, поддерживаемый вращающимся столом 94, предпочтительно может быть неподвижно установлен и закреплен на нём посредством стопорных приспособлений, которое более подробно показано на фиг. 22, 23 и 24. На цилиндрической стенке 3 корпуса 2 сосуда для проб 1 сделана выступающая вниз кольцевая закраина 104. Эта закраина 104 снабжена расположенными с угловым интервалом отверстиями, например, отверстиями, расположенными с интервалом 90° или 120°, одно из которых показано на фиг. 22-24 и обозначено цифрой 105. Выступающая вниз кольцевая закраина 104 приспособлена для вхождения в кольцевой паз на верхней поверхности вращающегося стола 94. В радиальное

отверстие, проходящее от внешней цилиндрической поверхности на краю вращающегося стола, помещены два стопорных штифта 106 и 107. Штифты 106 и 107 под действием пружин соответственно 108 и 109 смещены в направлении один к другому и имеют притуплённые конические концевые части соответственно 110 и 111, которые соприкасаются одна с другой в центре кольцевого паза в верхней поверхности вращающегося стола 94, если штифты не раздвинуты, как это показано на фиг. 22, когда нижнюю концевую часть 112 выступающей вниз кольцевой закраины 104 вдавливают между штифтами 106 и 107, вызывая отделение штифтов один от другого. Штифты 106 и 107 и пружины 108 и 109 удерживаются в радиальном отверстии вращающегося стола с помощью пробки 113, которая закреплена на месте относительно цилиндрической внешней поверхности вращающегося стола 94 посредством резьбового соединения или каким-либо другим подходящим способом крепления. На фиг. 22 показана первая стадия установки сосуда для проб 1 на вращающемся столе 94, при которой, как описывалось выше, штифты 106 и 107 разведены в стороны, так как нижняя концевая часть 112 разжимает штифты 106 и 107, благодаря чему нижняя концевая часть 112 может проходить вниз относительно штифтов 106 и 107.

На фиг. 23 показана вторая стадия закрепления сосуда для проб 1 на вращающемся столе 94, при которой штифты 106 и 107 прижимаются один к другому в отверстии 105, находящемся в выступающей вниз к закраине 104 цилиндрической стенки 3 корпуса 2. Однако, из положения, показанного на фиг. 23, можно ещё снять сосуд для проб простым подъемом его, при котором штифты 106 и 107 отделяются один от другого, как это показано на фиг. 22.

Как показано на фиг. 22 и 23, установка и снятие сосуда для проб с вращающегося стола 94 осуществляются тогда, когда он неподвижен. Когда электродвигатель 96 начинает вращать стол 94, как это показано на фиг. 21, штифты 106 и 107 под действием центробежной силы радиально смещаются в положение, показанное на фиг. 23, в котором штифт 106 стопорится в отверстии 105 закраины 104, предотвращая отсоединение корпуса 2 от стола 94, когда они, следовательно, сосуд для проб вращаются с большой и низкой частотами вращения во время процесса, описанного выше со ссылкой на фиг. 1-18.

На фиг. 25 и 26 показаны два альтернативных варианта оптического детектора для определения перемещения жидкости из первой камеры сосуда для проб в его вторую камеру. Как показано на фиг. 25 и 26, верхняя стенка 4 сосуда для проб имеет коническую форму и соединена с кольцеобразной стенкой, в которую входит цилиндрическая стенка 9 поршня 7, уплотняемая кольцом круглого сечения 8. Как и цилиндрическая стенка 9 поршня 7, кольцеобразная стенка 114 предпочтительно изготовлена из прозрачного материала, позволяющего пропускать свет через стенки. На фиг. 25 показано начало перемещения жидкости из первой камеры сосуда для проб и, следовательно, вытеснение плазмы 44 в узкую кольцевую камеру, ограниченную наружной поверхностью стенки 9

поршня 7 и внутренней поверхностью стенки 114. В ходе перемещения плазмы из первой камеры сосуда для проб жидкость 43, содержащая кровяные клетки, вытесняется в вышеописанную узкую кольцевую камеру, пока плазма 44 не переместится из первой камеры сосуда для проб. Присутствие плазмы или кровяных клеток в узкой кольцевой камере, ограниченной наружной поверхностью цилиндрической стенки 9 поршня 7 и внутренней поверхностью кольцеобразной стенки 114, выявляется с помощью оптического детекторного устройства, включающего в себя источник света 115 и оптический детектор 116. Источник света 115 расположен снаружи кольцеобразной стенки 114 и имеет лампу 117, которая электропроводом 118 соединена с контрольным отделением 101 устройства 88, показанного на фиг. 21. Лампа 117 излучает свет, который фокусируется фокусирующими линзами 119, обеспечивающими пучок 120 по существу параллельных лучей света, который испускается на вышеописанную кольцевую камеру и находящуюся в ней жидкость. Противоположно источнику света 115 установлен оптический детектор 116, который электропроводом 121 соединен с контрольным отделением 101 устройства 88. Оптический детектор 116 через вышеописанную кольцевую камеру воспринимает свет, испускаемый лампой 117 и фокусируемый фокусирующими линзами 119. При желании свет, испускаемый лампой 117, может быть пропущен через фильтр в значительной степени узкого спектра света, который обладает высокими просвечивающими характеристиками в отношении плазмы и низкими просвечивающими характеристиками в отношении кровяных клеток. Это позволяет улучшить обнаружение кровяных клеток в кольцевой камере. Источник света 115 и оптический детектор 116 могут быть помещены в вышеописанной второй камере 91 корпуса 89 (фиг. 21) соответственно для испускания света на вышеописанную кольцевую камеру и для обнаружения света, поступившего от кольцевой камеры.

На фиг. 25 присутствие кровяных клеток в кольцевой камере обнаруживается методом детектирования пропускаемого света. Альтернативно присутствие кровяных клеток в кольцевой камере, показанное на фиг. 25 и 26, может обнаруживаться методом детектирования отраженного света, как это показано на фиг. 26.

На фиг. 26 источник света 115 и оптический детектор 116 заменены устройством 122, объединяющим в одно целое источник света и оптический детектор и включающим в себя лампу 123, сходную с лампой 117 на фиг. 25, и оптический детектор 124, сходный с оптическим детектором 116, также показанный на фиг. 25. Лампа 123 и оптический детектор 124 электропроводами соответственно 125 и 126 соединены с электронной схемой устройства 88. Лампа 123 излучает пучок лучей света 127, который испускается на кольцевую камеру, ограниченную наружной поверхностью цилиндрической стенки 9 поршня 7 и внутренней поверхностью кольцеобразной стенки 114. Как и стенка 114, описанная выше со ссылкой на фиг. 25, стенка 114 предпочтительно изготовлена из прозрачного материала, в то время как цилиндрическая стенка 9 может быть изготовлена из не-

прозрачного материала, например, светоотражающего материала. Свет, который испускается на жидкость, присутствующую в кольцевой камере, частично отражается, как это показано пучком лучей света, обозначенным цифрой 128. Согласно методу детектирования отраженного света присутствие кровяных клеток в кольцевой камере обнаруживается при условии, если свет, испускаемый на кольцевую камеру, частично поглощается красными кровяными тельцами. Таким образом, свет, испускаемый лампой 123, предпочтительно является преобладающе зеленым светом, который отражается плазмой 44 и поглощается красными кровяными тельцами в жидкости 43. Присутствие кровяных клеток в кольцевой камере определяется электронной схемой в контрольном отделении устройства 88 на основании смещения сигнала детектирования, создаваемого оптическим детектором 124.

Пример.

Опытный образец сосуда для проб, выполненного как показано на фиг. 19 и 20, был изготовлен из следующих деталей.

Корпус 2 сосуда для проб 49 представлял собой цилиндрический корпус с внутренним диаметром 70 мм, наружным диаметром 75 мм и высотой 80 мм. Нижняя стенка 5 корпуса 2 имела толщину 2,5 мм. Корпус 2 был отлит из полиметилметакрилата. Крышка 66 была отлита из полиоксиметилена и имела внутренний диаметр 75 мм, наружный диаметр 80 мм и высоту по оси 13 мм. Поршень представлял собой диск 52 с наружным диаметром 70 мм - 0,1 мм и толщиной 7,4 мм. Уплотнительное кольцо круглого сечения 11 находилось в пазу высотой 3,4 мм и глубиной 2,5 мм. Диск 52 был также отлит из полиметилметакрилата. Цилиндрическая стенка 69 была изготовлена из 100-мм отрезка полиметилметакрилатной трубы с внутренним диаметром 30 мм. Стенка 69 приклеена к диску 52. Деталь 75, трубка 76, деталь 74, деталь 85 и деталь 84 - все изготовлены из полиметилметакрилата.

При частоте вращения около 5.500 об/мин., концентричное разделение плазмы и красных кровяных телец (при виде сверху сосуда - как отчетливые концентричные кольца) можно было наблюдать почти сразу же, то есть в течение первой минуты. В следующую одну-две минуты можно было наблюдать кровяные пластинки, покидающие плазму, как это подтверждалось посветлением плазмы. Для сбора плазмы, свободной от кровяных пластинок, не нужно было поднимать поршень до тех пор, пока не происходило полного разделения. Для сбора плазмы, включающей в себя кровяные пластинки, поршень нужно было поднимать сразу же после отделения красных кровяных телец, но до перемещения кровяных пластинок. Это осуществляется непрерывным подъемом поршня во время процесса отделения кровяных пластинок. При этом способе ранняя собранная часть пробы имеет высокое содержание кровяных пластинок, а более поздняя часть - их низкое содержание. Кроме того, специалистам было бы очевидно, что можно собирать пробы плазмы с определенными содержаниями кровяных пластинок или с определенными показателями

ми чистоты, изменяя частоту вращения, время сбора, степень сбора и т.д.

На фиг. 27 показан график зависимости между силой тяжести, создаваемой в первой камере 12 опытного образца 64, показанного на фиг. 19 и 20 и описанного в вышеприведенном примере, и частотой вращения, с которой вращается сосуд для проб. Кривая А показывает силу тяжести у наружной стенки корпуса 2, то есть вблизи внутренней стороны стенки 3, а кривая В - силу тяжести у наружной стороны цилиндрической стенки 69 поршня 63. Как ясно из фиг. 27, сила тяжести, создаваемая в кольцевой первой камере 12, характеризуется площадью между кривыми А и В и, кроме того, сила тяжести у наружной стенки 3 приблизительно вдвое больше силы тяжести у цилиндрической стенки 69. Таким образом, при вращении сосуда для проб в кольцевой первой камере 12 создается сила тяжести, изменяющаяся менее, чем приблизительно в 2 раза.

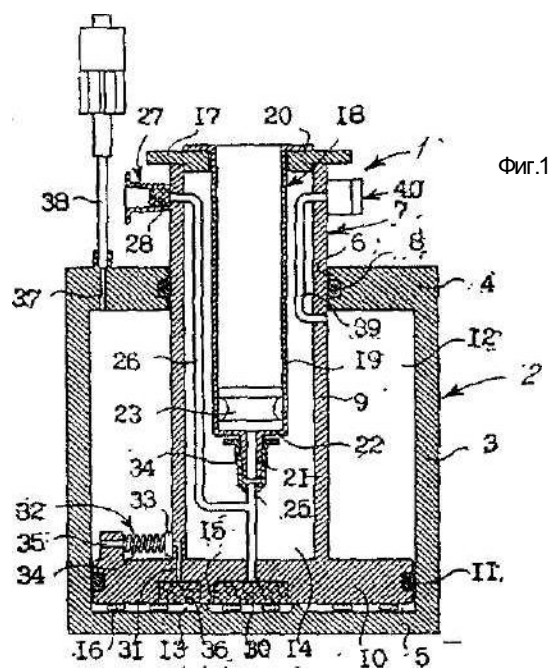
График на фиг. 28 показывает зависимость между временем вращения опытного образца сосуда для проб, показанного на фиг. 19 и 20 и описанного в вышеприведенном примере, с частотой вращения приблизительно 5.500 об/мин., и процентом пробы крови объемом 90 мл, которая разделена на плазму и кровяные клетки.

Кривые С и D на фиг. 28 показывают время разделения процента пробы крови для обеспечения отделения плазмы от кровяных клеток, когда плазма содержит кровяные пластинки (кривая С) и когда в дальнейшем от плазмы отделяются кровяные пластинки (кривая D). Из фиг. 28 ясно, что почти полное разделение пробы крови на кровяные клетки и плазму происходило приблизительно через 1,5 минуты или даже приблизительно через 1 минуту, когда кровяные клетки составляют приблизительно 15% пробы крови, причем эта часть не может быть в дальнейшем отделена. В том случае, если требуется отделение кровяных пластинок от плазмы, полное отделение плазмы, свободной от кровяных пластинок, обеспечивается приблизительно через 3 минуты.

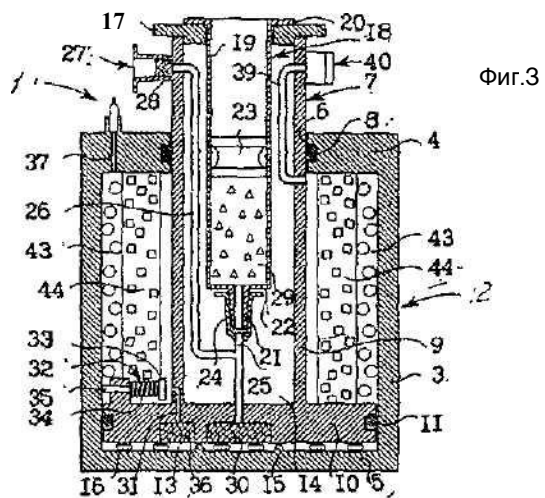
Как упоминалось выше, отделение плазмы, включающей в себя кровяные пластинки, от пробы

крови предпочтительно осуществлять непрерывным способом, при котором поршень 7 в первом варианте 1 выполнения устройства или поршень 50 во втором варианте 49 выполнения устройства непрерывно поднимают с целью непрерывного перемещения плазмы из первой камеры 12 сосуда для проб в его вторую камеру 13, в то время как сосуд для проб вращается с высокой частотой вращения, вызывающей разделение пробы крови на плазму и кровяные клетки. Непрерывный подъем поршня легко контролировать путем обнаружения перемещения плазмы из первой камеры во вторую камеру посредством вышеописанных методов с применением оптического детектора или альтернативно путем определения силы, передаваемой к поршню для его подъема. В том случае, если перемещение плазмы из первой камеры во вторую камеру происходит после полного отделения плазмы от пробы крови, плазма содержит очень мало кровяных пластинок и может даже представлять собой плазму, свободную от кровяных пластинок при условии, что центробежное разделение проводилось в течение длительного периода времени, например, около 3 минут, как обсуждалось выше.

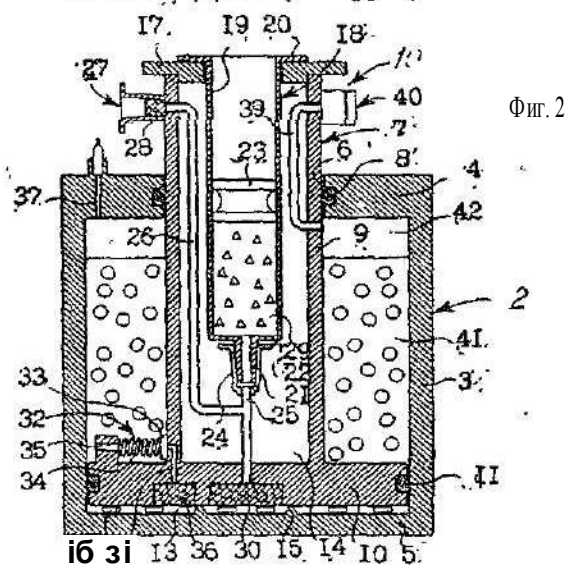
На основании данных, представленных на фиг. 28, кривая Е на графике фиг. 29, показывает зависимость между временем, необходимым для полного разделения пробы крови определенного объема, и временем вращения описанного опытного образца сосуда для проб с частотой вращения 5.500 об/мин. Из фиг. 29 ясно, что за 60 секунд 90-мл проба крови может быть разделена на кровяные клетки и плазму, содержащую кровяные пластинки. Проба крови объемом порядка 100 мл является максимальной пробой крови, которую можно разделить в сосуде для проб в вышеописанном примере, так как проба крови заполняет большую часть сосуда для проб. При необходимости можно в рамках данных здесь указаний использовать и более крупные сосуды для проб.



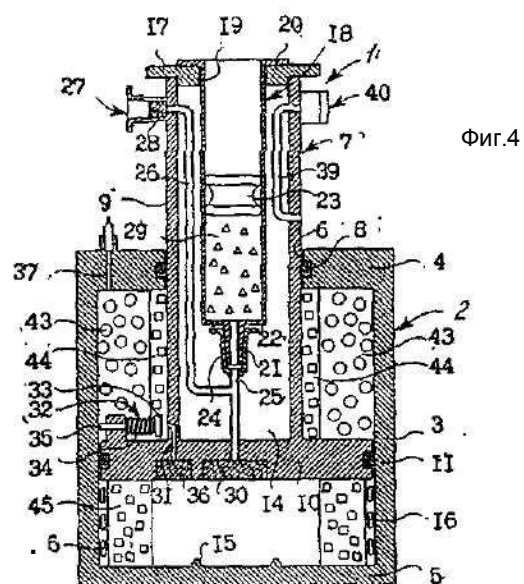
Фиг.1



Фиг.3

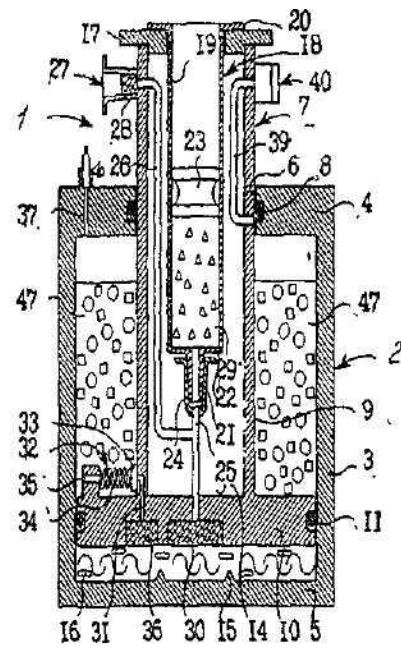


Фиг.2

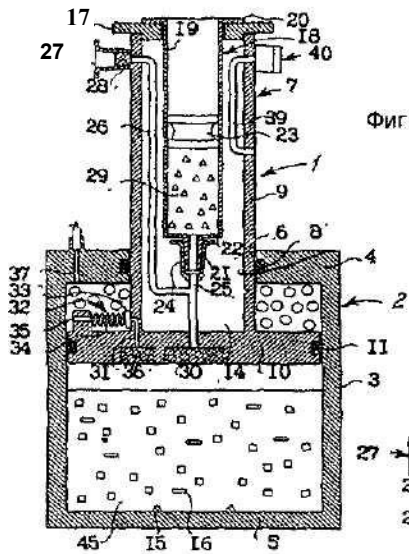


Фиг.4

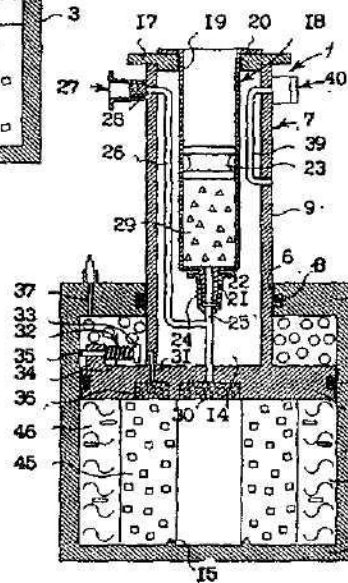
Фиг.7



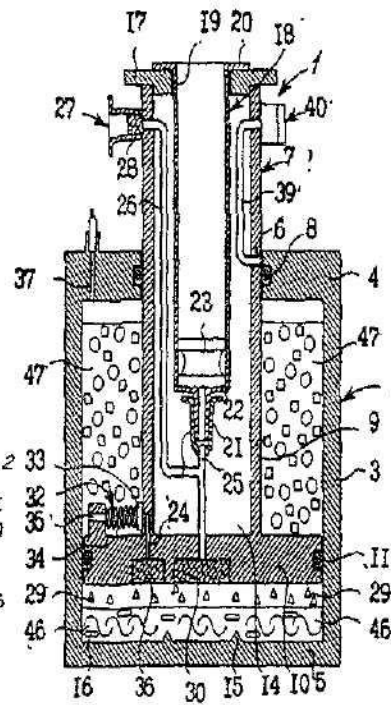
Фиг.5

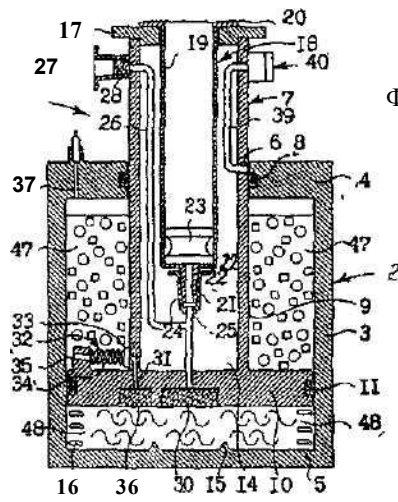


Фиг.6

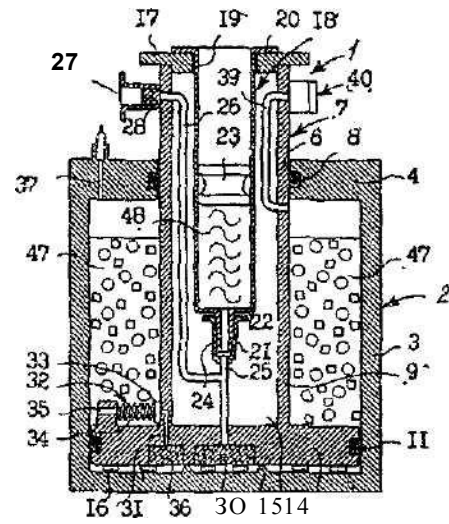


Фиг.8

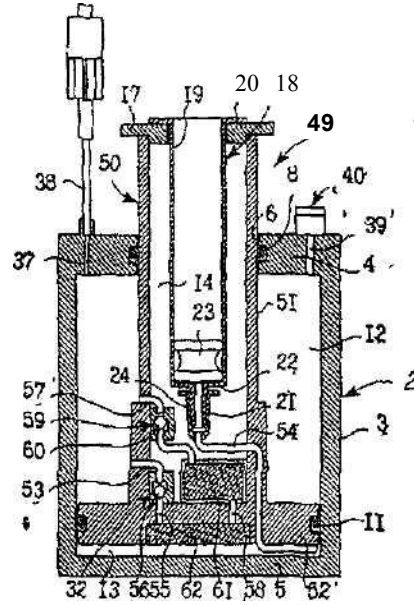




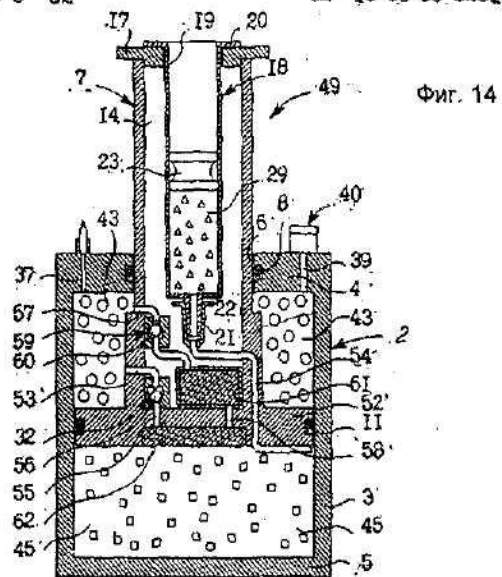
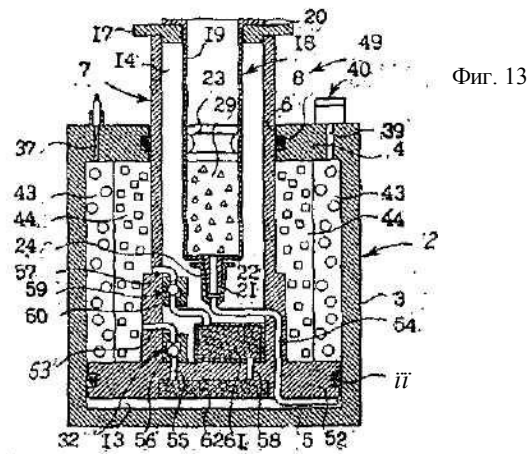
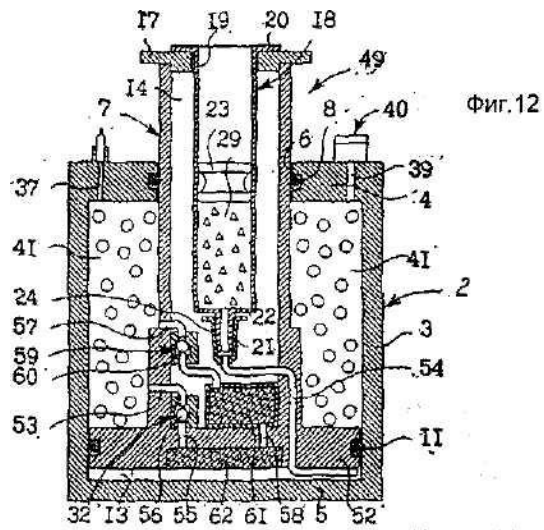
Фиг. 9

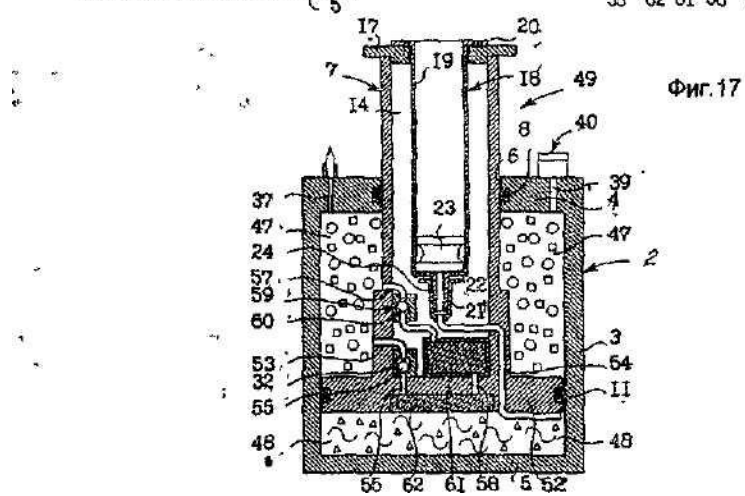
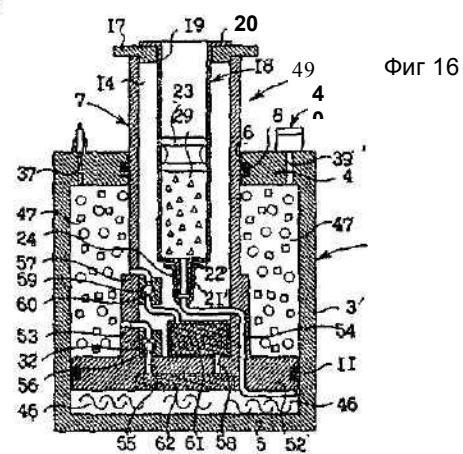
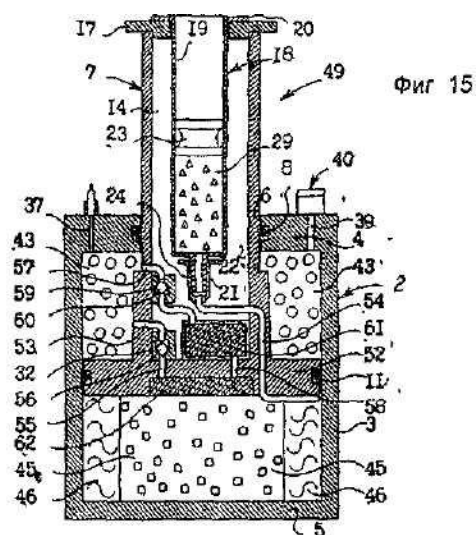


Фиг. 10

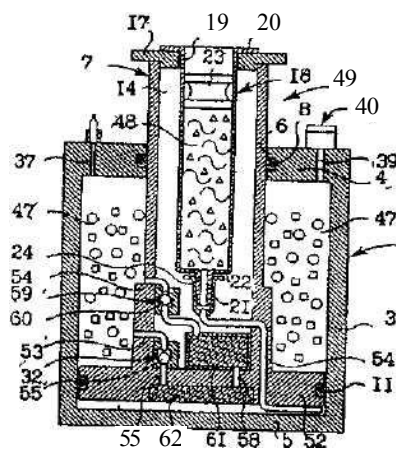


Фиг. 11

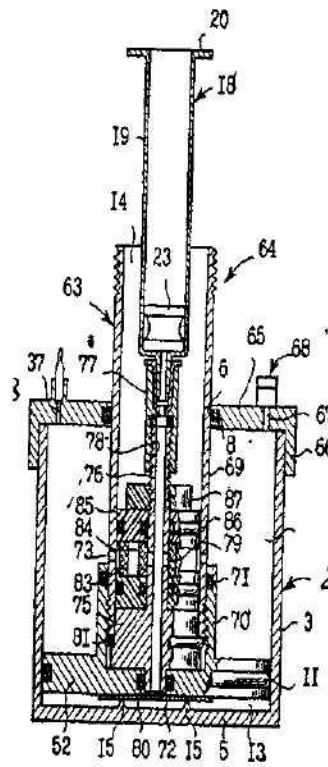




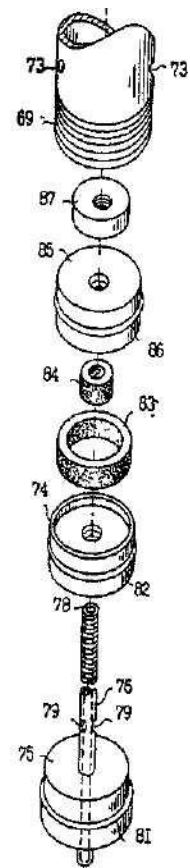
ФИГ.20



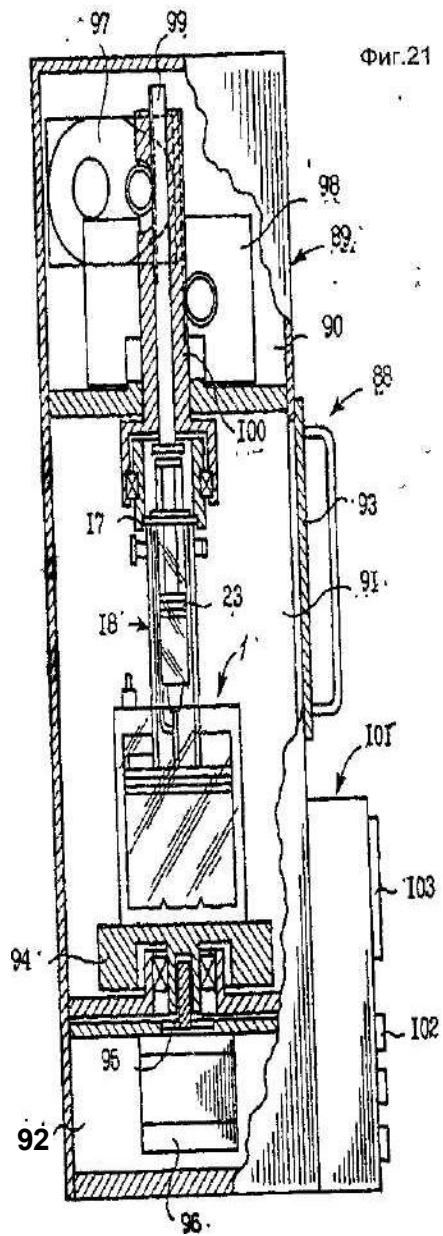
фиг 18



Фиг. 19

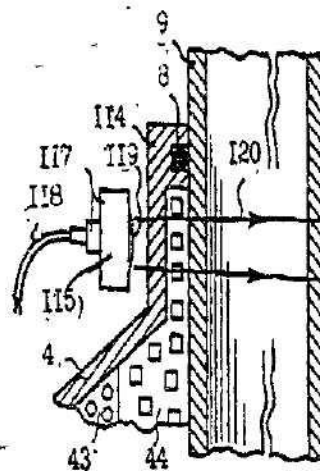


Фиг. 22

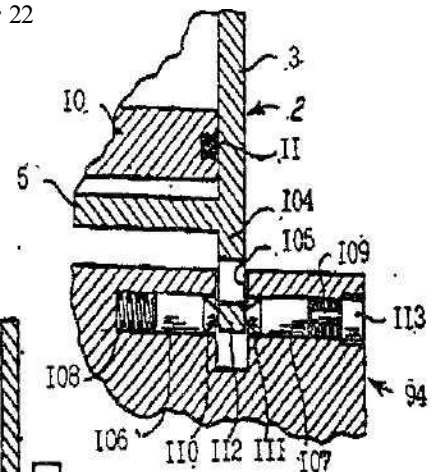
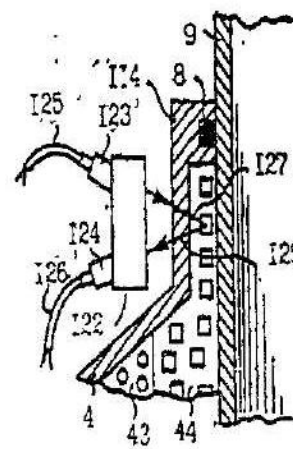


Фиг. 21

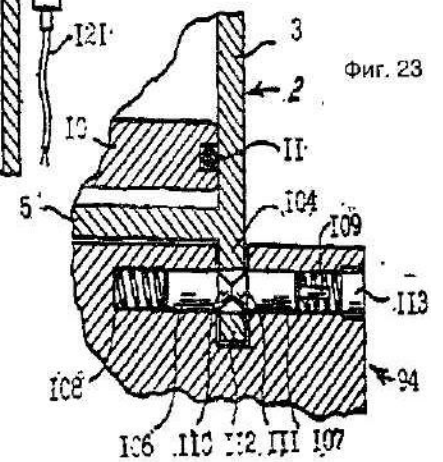
Фиг. 25



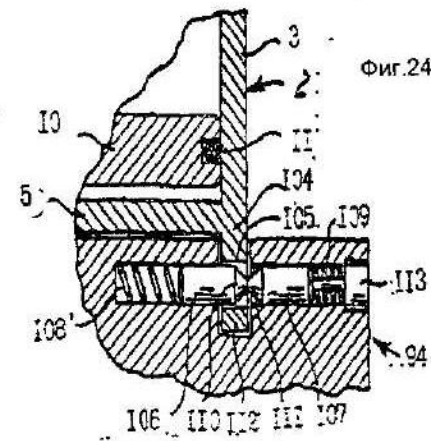
Фиг. 26



Фиг. 23



Фиг. 24



Фиг 27

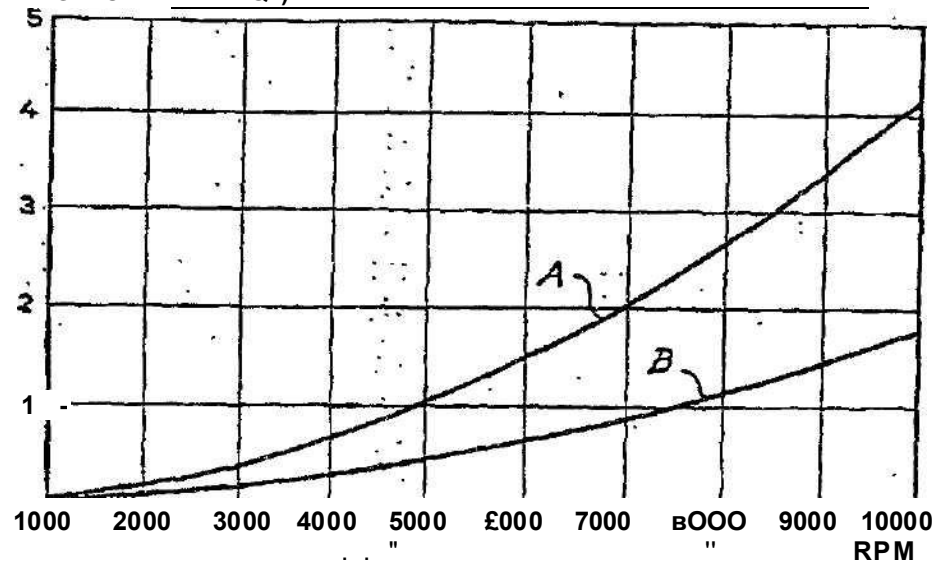
60	-	•			
		-			
		;			Πίνακας Τιμών Δεξ
30					
20					
	-				
10					

so ao *

SP1NNINO TIME (SEC)

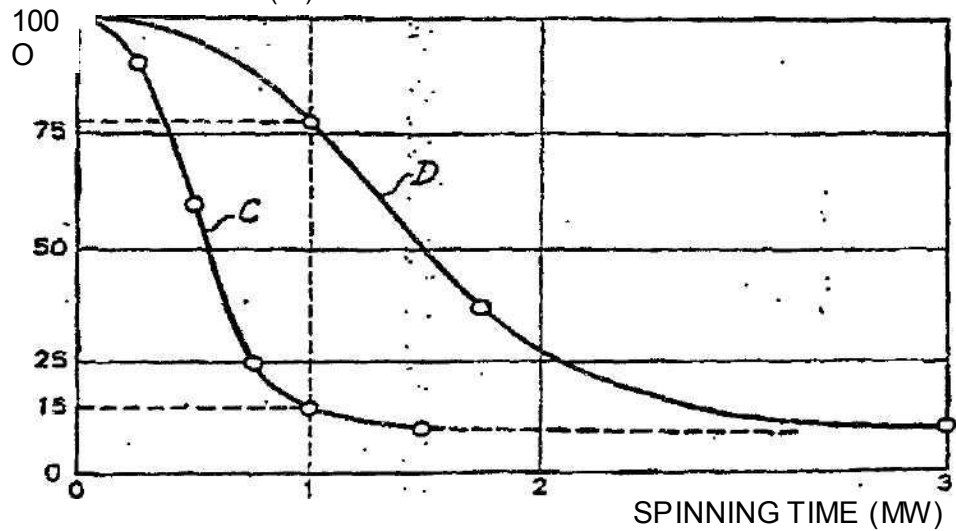
G-FORCE ($\times 10^3$)

Фиг 28



SEPARATION (%)

Фиг 29



ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
 Бульв. Лесі Українки, 26, Київ, 01133, Україна
 (044) 254-42-30, 295-61-97

Підписано до друку /У- 6У/2001 р. Формат 60x84 1/8.
 Обсяг 3. { обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам 3ff/

УкрІНТЕІ
 Вул. Горького, 180, Київ, 03680 МСП, Україна
 (044) 268-25-22

