

Изобретение относится к центрифужному устройству для отделения компонента, такого как мономерная форма фибрина, из плазмы, причем указанный способ включает обработку плазмы одним или более реагентами, в котором указанные реагенты подаются в подходящую реакционную камеру, содержащую указанную плазму, и где такие реагенты поэтому удаляются из желаемого продукта с помощью нового устройства и способа для центробежной фильтрации.

В документе EP-PS № 592.242 описаны способы и композиции для совершенно нового фибринового материала для закрытия ран, включающие контактирование желаемого участка с композицией, содержащей мономерную форму фибрина и превращение этой мономерной формы в полимерную форму фибрина одновременно с этапом контактирования. Термин "фибрин" определяется как фибрин I, фибрин II и/или фибрин дез ββ.

Кроме того, известен способ из патентной заявки США с Серийным Номером 155,984 для отделения компонента, такого как мономерная форма фибрина, из крови. Этот способ отделения компонентов жидкости, содержащей несколько компонентов с различным удельным весом, включает этапы сбора крови в первую камеру устройства, причем указанная камера ограничивается по существу симметричными по оси наружной и внутренней стенкой. Кровь подвергается центрифугированию путем вращения устройства вокруг оси симметрии камеры так, чтобы установить концентрическую поверхность раздела между компонентами крови. По крайней мере, один из компонентов крови, такой как плазма, в последующем переносится во вторую камеру в устройстве предпочтительно путем уменьшения объема первой камеры во время продолжающегося центрифугирования устройства. По существу симметричная по оси внутренняя стенка выполнена в первой камере так, чтобы обеспечить то, что вся кровь подвергается воздействию вращения центрифуги, необходимому для разделения. Эта внутренняя стенка имеет радиус, приспособленный для желаемой скорости вращения.

Во второй камере фракция с полимерной формой фибрина без поперечных связей отделяется от плазмы посредством подходящего фермента и в последующем повторно растворяется в мономерную форму фибрина и переносится в шприц через фильтр путем уменьшения объема второй камеры. Однако оказалось, что отделение компонента, такого как мономерная форма фибрина из крови только путем фильтрации в устройстве указанного выше типа не обеспечивает удовлетворительный результат. Это происходит главным образом вследствие того факта, что трудно гарантировать удовлетворительное отделение фракции, содержащей фибрин I во второй камере, и, соответственно, относительно большое количество содержащегося в крови фибрина I теряется во время следующего переноса фракции жидкости из второй камеры в первую камеру во время последующего этапа способа.

Наряду с этим, в предложенном ранее способе отделения мономерной формы фибрина описанная выше обработка фибриногена в плазме подходящим ферментом давала получение полимерной формы фибрина без поперечных связей в форме толстой желеобразной массы на дне второй камеры. Для обеспечения желаемого раствора мономерной формы требовалось значительное количество буфера для повторного растворения в сочетании с активным перемешиванием. Это привело к нескольким недостаткам. Во-первых, предпочтительные способы получения мономерной формы фибрина, например, для использования в качестве фибринового материала для закрытия ран, как раскрыто в EP 592,242, требуют концентрированные растворы мономерной формы фибрина и большое количество буфера для повторного растворения или растворителя, требуемого для растворения желеобразной массы, если растворяющие растворы недостаточно эффективны. Далее, активное перемешивание, требуемое для растворения желеобразной массы в раствор мономерной формы фибрина, может вызвать повреждение устройства и самого фибрина.

Одновременно подаваемая заявка "Способ и устройство для отделения компонента такого как фибрин I при заболеваниях крови" поданная одновременно с данной заявкой, раскрывает изобретение, включающее способ, который обеспечивает отделение полимерной формы фибрина без поперечных связей из фракции плазмы в цилиндрической камере, осуществляемый во время центрифугирования, посредством которого полимерная форма фибрина без поперечных связей осаждается на наружной стенке камеры, после чего остающаяся жидкая фракция, накапливаемая в камере, удаляется из камеры, и что фракция с полимерной формой фибрина без поперечных связей, остающаяся в камере, преимущественно осажденной на стенке, растворяется добавлением растворителя и центробежным перемешиванием.

Поскольку обработка плазмы ферментом проводится во время продолжающегося центрифугирования, центробежная сила, действующая на получаемую в результате полимерную форму фибрина без поперечных связей, обеспечивает то, что он осаждается в виде тонкой желеобразной пленки, которая в основном прилипает к окружающим стенкам камеры. Остающаяся жидкая плазма осаждается на дне камеры, когда прекращается центрифугирование, и может удаляться любым удобным способом. Затем желаемый раствор мономерной формы фибрина обеспечивается внесением подходящего буферного раствора для повторного растворения в камеру и воздействием на буфер в покрытой гелем камере центробежным перемешиванием. Этот способ предоставляет преимущества перед предшествующими способами. Во-первых, повторное растворение геля без поперечных связей буферным раствором крайне эффективно, частично, вследствие большой площади поверхности того же объема фибринового геля, по сравнению с массой фибринового геля, предоставляемой в известных способах. Соответственно, гель может быть растворен небольшими количествами буфера для повторного растворения, обеспечивая получение раствора мономерной формы фибрина желаемой концентрации. Далее, действие центробежного перемешивания на буферный раствор внутри покрытой гелем камеры является сравнительно щадящим способом, не вызывающим повреждения оборудования или продукта мономерной формы фибрина.

Одновременно заявляемое изобретение также включает способ, включающий подачу крови, предпочтительно в присутствии антикоагулянта в первую кольцевую камеру в устройстве, где кольцевая камера

ограничивается цилиндрической наружной стенкой и цилиндрической внутренней стенкой, причем обе стенки простираются соосно вдоль общей оси, а также верхней стенкой и нижней стенкой, где верхняя стенка или нижняя стенка образована корпусом поршня, смещаемым внутри первой камеры, причем указанный способ кроме того включает центрифугирование устройства вокруг указанной общей оси в основном для разделения крови на клеточную фракцию и фракцию плазмы с последующим переносом полученной в результате фракции плазмы под влиянием корпуса поршня во вторую камеру, ограничиваемую наружной цилиндрической стенкой, которая простирается соосно с указанной общей осью, посредством чего вызывается отделение фракции с полимерной формой фибрина без поперечных связей во второй камере в то время как добавляется подходящий фермент. Этот способ отличается тем, что фракция плазмы, содержащая фибриноген, подвергается воздействию фермента во время центрифугирования так, что полученная в результате полимерная форма фибрина без поперечных связей осаждается на цилиндрической наружной стенке указанной второй камеры, после чего жидкая фракция, собранная на дне второй камеры, переносится под влиянием корпуса поршня в первую камеру, и что фракция с полимерной формой фибрина без поперечных связей, остающаяся во второй камере, в основном осажденная на цилиндрической стенке, растворяется добавлением растворителя и центробежным перемешиванием. Затем фермент по желанию может быть удален, и полученный таким образом раствор мономерной формы фибрина переносится в любой желаемый приемный контейнер.

Соответственно, асептическое условие для сбора раствора легко поддерживается. После повторного растворения мономерной формы фибрина он может переноситься в приемный контейнер, такой как шприц, для последующего использования как описано в предшествующем уровне техники. Перед переносом фермент может быть удален любым удобным средством.

Указанная выше одновременно подаваемая заявка также раскрывает устройство для разделения компонентов из жидкости путем центрифугирования вокруг центральной оси вращения, которое включает первую кольцевую камеру, ограничиваемую наружной цилиндрической стенкой и внутренней цилиндрической стенкой, причем обе стенки концентрично расположены вокруг указанной оси вращения, а также верхней стенкой и нижней стенкой, где нижняя стенка образована корпусом поршня, смещаемым внутри указанной первой камеры, причем указанное устройство кроме того включает вторую камеру, сообщающуюся с первой камерой посредством первого трубопровода и определяется наружной цилиндрической стенкой, концентрично расположенной вокруг оси вращения и указанным корпусом поршня, и нижней стенкой, где указанная вторая камера приспособлена располагаться ниже первой камеры во время центрифугирования, и где указанное устройство также включает средство для подачи крови в первую камеру и средство для подачи композиции, способствующей отделению, а также приемное средство для соединения, по крайней мере, одного приемного контейнера для жидкости, где приемное средство сообщается со второй камерой через второй трубопровод. В предпочтительном варианте реализации поршневой шток содержит внутреннюю стенку первой камеры.

Это устройство изобретения для осуществления способа в соответствии с одновременно подаваемой заявкой отличается тем, что первый трубопровод включает, по крайней мере, один канал, существующий между отверстием в верхней стенке первой камеры и отверстием в нижней стенке второй камеры.

В результате, обеспечивается устройство, которое является относительно простым и которое не зависит от положения поршня обеспечивает легкий и быстрый перенос обсуждаемых фракций из одной камеры в другую камеру, и, в частности, жидкой фракции из второй камеры в первую камеру после отделения фракции, содержащей фибрин-I. Последнее особенно связано с фактом, что жидкость автоматически концентрируется на дне второй камеры, когда центрифугирование прекращается, посредством чего она может быть легко перенесена в первую камеру приводимым в движение поршнем.

В соответствии с одновременно подаваемой заявкой на изобретение, особенно предпочтительно, чтобы указанный, по крайней мере, один канал простирался через внутреннюю часть наружной цилиндрической стенки как в первой, так и во второй камерах, что в результате обеспечивает особую простоту и легкость изготовления устройства.

Далее, отверстие канала на нижней стенке второй камеры может быть расположено в центре камеры в связи с углублением, образованным нижней стенкой. В результате, рассматриваемая жидкая фракция легко и быстро направляется прямо во впускное отверстие канала. Альтернативно, каждый канал может быть образован трубкой, простирающейся прямолинейно через корпус поршня и укрепленной на концах в верхней стенке первой камеры и нижней стенке, соответственно, второй камеры, где она сообщается с отделами канала, заканчивающимися в соответствующей камере.

Дополнительно, первая и вторая камера может особенно простым образом включать общую наружную цилиндрическую стенку, сформированную наружным и внутренним цилиндром, герметично пригнанными друг к другу, и ограничивающими между собой простирающийся в осевом направлении канал, и цилиндры могут заканчиваться на одном конце торцевой стенкой, включающей отверстие, позволяющее проходить поршневому штоку, соединенному с корпусом поршня, причем указанный корпус поршня образует нижнюю стенку первой камеры и отделяет указанную первую камеру от второй камеры, и где канал простирается между торцевыми стенками цилиндров в отверстие, непосредственно примыкающее к поршневому штоку.

При использовании такого устройства и способа, подходящие реагенты для облегчения отделения и обработки желаемых компонентов в плазме крови, были предварительно загружены во вторую камеру. Например, в EP 592,242 описано, что биотиново-авидиновая система захвата может удобно использоваться для удаления батроксина из желаемого раствора. Требуется, чтобы биотин-батроксин присутствовал во второй камере для вступления в реакцию с фибриногеном в плазме и превращения его в мономер-

ную форму фибрина (который немедленно превращается в полимерную форму фибрина). Для последующего захвата биотинилированного батроксина с использованием биотиново-авидиновой системы, авидин, который связан, например, с агарозой должен также присутствовать во второй камере. В закрытом, автоматическом центрифужном устройстве эти вещества должны загружаться в устройство перед обработкой крови. Предварительная загрузка биотинилированного батроксина и авидиновой агарозы в одну и ту же камеру представляла трудности, поскольку высокое сродство авидина с биотином, на котором основан ферментный захват, как и требуется, предотвращает первую реакцию достаточных количеств фермента с фибриногеном. Вторая совместно подаваемая заявка, составленная одновременно с этой и озаглавленная "Центрифуга с кольцевым фильтром", описывает устройство, которое обеспечивает возможность легко помещать один или более реагентов внутрь реакционной камеры и освобождать такие реагенты в желаемой последовательности. Предпочтительно, при использовании в устройстве типа, описанного в упомянутой выше совместно подаваемой заявке, реагенты, такие как фермент и композиция захвата фермента, могут освобождаться по желанию. Для достижения указанной выше цели, в соответствии с изобретением предоставляется устройство, отличающееся тем, что капсула расположена во второй камере и включает множество отсеков для приема соответствующих композиций, способствующих разделению, и что капсула включает закрывающее приспособление, закрывающее указанные отсеки и под воздействием поршня, приспособленного последовательно открываться для выпуска содержимого отсеков.

Такая капсула обеспечивает возможность простым и легким способом подавать вещества, необходимые для отделения фибрина 1, причем указанная капсула предпочтительно обеспечивается этими веществами заранее. Кроме того, предоставленные отсеки обеспечивают возможность равномерного разделения рассматриваемого количества. Батроксин предпочтительно помещается в один отсек в химическом соотношении с биотином, обеспечивая то, что фермент батроксин может легко захватываться после использования с помощью авидина, который поэтому помещается во второй отсек в химическом соотношении с агарозой в форме относительно крупных частиц. Высокое сродство биотина к авидину обеспечивает то, что комплексированные биотинилированные агарозные частицы батроксина/авидина в последующем легко удаляются фильтрацией из раствора фибрина I. Помещение двух веществ в их соответствующие отсеки обеспечивает также возможность легко дозировать вещества в желаемое время воздействием на поршень. Указанные выше вещества или композиции, биотин-батроксин, соответственно, и авидин-агароза могут использоваться в любой удобной форме, например, в форме лиофилизированного порошка.

В соответствии с изобретением, особенно предпочтительно, чтобы капсула включала центральную втулку, соосно установленную внутри второй камеры и несущую три расположенные на расстоянии друг от друга радиальных диска, образующих перегородки в отсеках и имеющих в основном идентичный наружный окружный контур, и что закрывающие средства образованы корпусом в форме муфты, смещаемо, но герметично окружающей радиальные диски.

Для активации корпуса в форме муфты поршень может в соответствии с изобретением преимущественно включать направленную вниз юбку, функционирующую совместно с корпусом в форме муфты на капсуле так, чтобы ступенчато смещать указанный корпус в форме муфты, посредством чего указанный корпус последовательно открывает для освобождения содержимого указанных отсеков внутри капсулы.

В соответствии с одновременно подаваемой заявкой на изобретение системы доставки реагентов, капсула может быть приспособлена в соединении с осевым каналом в примыкающую третью камеру, причем наружная сторона корпуса в форме муфты капсулы плотно примыкает к боковой стенке осевого канала, по крайней мере, после начального смещения корпуса, посредством чего самая нижняя перегородка капсулы позволяет жидкости свободно проходить из второй камеры в третью камеру после конечного смещения корпуса в форме муфты, вызванного поршнем вне контакта с окружностью самой нижней перегородки. Таким образом, капсула образует дополнительную часть, создающую преимущества устройства и способствующую указанному устройству в дальнейшей работе во время отделения фибрина I.

Так, чтобы далее образовать неотъемлемую составную часть устройства, втулка капсулы может в соответствии с изобретением включать осевой сквозной канал и закрепляться на направленном вверх выступе, расположенном в центре на дне нижней, третьей камеры, причем указанный сквозной канал на дне через жидкость сообщается с наружным кольцевым отсеком третьей камеры через канальную систему, а верхний конец втулки может подбираться для герметичного соединения с осевым каналом в корпусе поршня так, чтобы соединяться с принимающим жидкость контейнером, прикрепленным к нему.

Для удаления одного или более реагентов из желаемого раствора продукта, полученная в результате жидкая фракция, содержащая фибрин I, направляется в шприц через фильтр под воздействием поршня. В результате, раствор фибрина I принудительно направляется через фильтр, в то время как фермент и другие вещества, подмешанные для ускорения отделения, задерживаются фильтром. Однако итоговый выход фибрина I не полностью удовлетворительный, по сравнению с количеством фибрина I, присутствующим в образце крови.

Сущность изобретения.

Задачей изобретения поэтому является предоставление способа, обеспечивающего возможность достижения более высокого выхода фибрина I посредством устройства рассматриваемого типа.

Для решения указанной выше задачи, в соответствии с изобретением предоставляется способ, отличающийся тем, что часть жидкой фракции, остающаяся во второй камере, перед переносом в принимающий жидкость контейнер переносится в третью камеру, соосно установленную с другими камерами, и что жидкость, присутствующую теперь в указанной третьей камере, заставляют пройти через кольцевой фильтр во время центрифугирования с тем, чтобы войти в кольцевой наружный отсек, который приспособ-

лен для соединения с принимающим жидкость элементом. В результате, раствор фибрина I может пропускаться через фильтр под влиянием центробежной силы, которая значительно более эффективна, чем фильтрация посредством поршня.

Изобретение кроме того относится к устройству для осуществления указанного выше способа. Устройство изобретения включает первую кольцевую камеру, ограниченную наружной цилиндрической стенкой и внутренней цилиндрической стенкой, причем обе стенки концентрично расположены вокруг оси вращения, и верхнюю стенку и нижнюю стенку, где верхняя стенка или нижняя стенка образована корпусом поршня, смещаемым внутри первой камеры, причем указанное устройство кроме того включает вторую камеру, сообщающуюся с указанной первой камерой посредством первого трубопровода и ограничивается наружной цилиндрической стенкой, концентрично расположенной вокруг оси вращения, указанной нижней стенкой первой камеры и другой нижней стенкой, где вторая камера приспособлена располагаться ниже первой камеры во время центрифугирования, и где указанное устройство также включает средство для подачи крови в первую камеру и средство для подачи композиции, способствующей отделению, а также приемное средство для соединения по крайней мере одного приемного контейнера для жидкости, причем приемное средство сообщается со второй камерой через второй трубопровод.

Это устройство в соответствии с изобретением отличается тем, что второй трубопровод сообщается со второй камерой через третью камеру, соосно установленную относительно ее, и включающую канал во вторую камеру, который может открываться снаружи, что третья камера включает внутренний отсек и наружный кольцевой отсек, причем указанные отсеки взаимно связаны через проходящий радиально круговой канал, в котором расположен кольцевой фильтр для предотвращения прохождения жидкости, содержащей нежелательные ингредиенты, используемые для стимуляции отделения.

В соответствии с изобретением, канал между второй и третьей камерой может быть соосно расположен относительно двух камер, и закрываться посредством капсулы, которая раскрыта в упомянутой выше одновременно подаваемой заявке на патент, озаглавленной "Устройство подачи реагента в центрифугу". Эта капсула включает центральную втулку, соосно установленную во второй камере и несущую множество расположенных на расстоянии друг от друга радиальных дисков, образующих перегородки во множестве отсеков в капсуле, где диски имеют идентичный наружный окружный контур, которые снаружи отсеков закрыты посредством герметизирующего, смещаемо установленного корпуса в форме муфты, наружная сторона которого подобрана для плотного упора в боковую стенку осевого канала, причем самый нижний образующий перегородку диск капсулы обеспечивает свободный проход жидкости из второй камеры в третью камеру путем осевого смещения корпуса в форме муфты с устранением контакта с окружностью самой нижней перегородки при воздействии поршня. В результате, достигается легкий и простой доступ к рассматриваемому фильтру посредством капсулы, которая уже используется для подачи веществ, необходимых для стимуляции отделения фибрина I внутри второй камеры.

Эта капсула предпочтительно активируется корпусом поршня, включающим направленную вниз юбку, простирающуюся соосно с корпусом в форме муфты капсулы и приспособленную входить в зацепление с указанным корпусом, когда корпус поршня сдвигается вниз под давлением с тем, чтобы таким образом последовательно открыть в подходящие моменты соответствующие отсеки в капсуле, и наконец открыть проход жидкости из второй камеры в третью камеру.

Для облегчения переноса раствора фибрина I в контейнер для приема жидкости, такой как шприц, втулка капсулы может, в соответствии с изобретением, включать осевой сквозной канал и прикрепляться на направленном вверх выступе, расположенном в центре на дне нижней, третьей камеры, причем указанный сквозной канал через жидкость сообщается с наружным кольцевым отсеком третьей камеры через канальную систему, а верхний конец втулки может подбираться для герметичного соединения с каналом в корпусе поршня так, чтобы соединяться с принимающим жидкость контейнером, прикрепляемым к нему.

Наконец, в соответствии с изобретением, втулка капсулы может прикрепляться к выступу на дне третьей камеры посредством муфты, которая на каждом конце, соответственно, окружает втулку и выступ, и муфта может включать круговую, выступающую наружу часть стенки, посредством которой указанный кольцевой фильтр прикрепляется между наружной окружностью указанной поверхности стенки и нижней стенкой второй камеры, посредством чего выступающая наружу часть стенки муфты расположена на расстоянии от дна третьей камеры и таким образом образует соединение между наружным кольцевым отсеком и простирающимся по оси каналом в соединении со сквозным каналом втулки и простираясь между наружной стороной выступа и примыкающей внутренней стороной муфты. Полученное в результате устройство особенно простое.

Способы настоящего изобретения относятся к усовершенствованным способам отделения и выделения отдельного компонента крови или раствора, содержащего такой компонент. Однако настоящий способ пригоден для любой процедуры, приспособляемой к цилиндрической центрифуге, в которой первый раствор обрабатывается одним или более катализаторами или реагентами во время центрифугирования. Другие процедуры с кровью, которые могут получить преимущества от использования такого способа, включают, но не ограничиваются, отделением любого компонента крови, такого как обогащенная тромбоцитами плазма, концентрат тромбоцитов, криопреципитированный фибриноген, другие белки в плазме, такие как тромбин, фибронектин и им подобные. Предпочтительно кровь получают от одного донора, а наиболее предпочтительно кровь получают от одного и того же лица, кому будет введен компонент крови.

Хотя настоящие способы далее описываются с точки зрения получения раствора мономерной формы фибрина, объем изобретения, как будет понятно специалистам в этой области, не будет ограничен этим.

Используемый здесь термин "центробежное перемешивание" относится к движению устройства, в которое буферный раствор для повторного растворения вносится для повторного растворения промежуточного продукта, такого как гель полимерной формы фибрина без поперечных связей с наружных стенок камеры. Такое движение или центробежное перемешивание может включать центрифугирование для обеспечения того, чтобы вся доступная площадь поверхности геля подвергалась воздействию раствора для повторного растворения, и включает предпочтительно такое центрифугирование с последующими прерывистыми вращениями в том же направлении и/или прерывистыми вращениями в противоположных направлениях. Обычные центробежные перемешивания включают, но не ограничиваются, быстрыми вращениями в течение 5-30 секунд, предпочтительно быстрыми вращениями в течение 5-10 секунд при 2 000-5 000 об./мин в повторных циклах возвратно-поступательного движения в течение любого желаемого периода времени. При настоящих способах предпочтительны быстрые вращения в течение 5-10 секунд приблизительно при 3 000 об./мин с повторными циклами возвратно-поступательного движения в течение 1-2 минут. Как упомянуто выше, этому может предшествовать несколько более продолжительное вращение, например, 20 секунд или более для первоначального распределения растворителя.

Термин "фибрин" используемый здесь, относится к фибрину I, фибрину II или фибрину дез ββ.

Настоящее устройство, включающее центрифужную систему кольцевого фильтра, раскрытую здесь, предоставляет эффективный и точный способ выделения одного или более реагентов из раствора желаемого продукта. Это особенно важно в закрытых, замкнутых, автоматических центрифугах для использования в методиках разделения крови, в которых требуется последовательное введение двух или более реагентов в реакционную камеру. В предпочтительных способах и устройствах, описанных здесь, для предоставления раствора, содержащего мономерную форму фибрина, например, для использования в новом фибриновом материале для закрытия ран, последовательное внесение биотинилированного батроксобина с последующим введением авидиновой агарозы в камеру, содержащую плазму, предоставляет высоко совершенный способ получения такого раствора.

Краткое описание чертежей.

Предпочтительные варианты реализации настоящего устройства и способов будут теперь описаны со ссылкой на чертежи, на которых Фиг. 1 представляет вид в разрезе по оси предпочтительного варианта реализации устройства в соответствии с изобретением, а Фиг. 2 иллюстрирует второй вариант реализации устройства в соответствии с изобретением. Фиг. 3 иллюстрирует третий вариант реализации устройства в соответствии с изобретением.

Настоящее устройство представляет единое, закрытое автоматизируемое устройство, способное превращать цельную кровь в желаемые компоненты крови, предпочтительно аутологичные компоненты, используемые, например, в качестве фибриновых материалов для закрытия ран.

Описание предпочтительных вариантов реализации настоящего изобретения.

Предпочтительно, настоящая центрифужная система кольцевого фильтра используется с устройством как описано в указанной выше приведенной в качестве ссылки одновременно поданной заявки, и поэтому описывается ниже со ссылкой на такое устройство. Однако следует понять, что она может использоваться в любом устройстве реакционной камеры, требующем одного или более реагентов.

Устройство, показанное на фиг. 1 в соответствии с изобретением, собрано из частей, в целом представляющих вращательную симметрию и подразумевающих, что устройство может известным самим по себе способом легко размещаться в центрифуге для центрифугирования вокруг центральной оси 1. На фиг. 1 предпочтительный вариант реализации устройства включает наружный контейнер 2 и внутренний контейнер 3, которые подобраны так, что они полностью смыкаются при помещении одного в другой и везде плотно примыкают друг к другу, кроме части, где образуется протирающийся по оси промежуточный канал 4. Канал 4 образуется бороздой, спрофилированной во внутреннем контейнере 3. Два контейнера 2 и 3 включают их соответствующие верхние части 5 и 6, соответственно, которые ограничивают центральное отверстие 7, обеспечивающее прохождение поршневого штока 8. Вокруг отверстия 7 два контейнера включают простирающиеся по оси части 9 и 10, соответственно, которые простираются близко к полюсу поршневому штоку 8 в направлении в сторону от внутренней части контейнеров. Наружный контейнер 2 упирается в полый поршневой шток вдоль короткого радиально выступающего фланца 11, имеющего углубление 12, принимающее уплотнительное кольцо 13.

Как показано на фиг. 1, канал 4 продолжается между внутренним и наружным контейнерами на всем протяжении от наружных цилиндрических стенок внутреннего и наружного контейнера вдоль верхних частей 5, 6 и осевых частей 9 и 10 к отверстию непосредственно ниже уплотнительного кольца 13 в отверстии 7. Осевая часть 10 внутреннего контейнера 3, упирающегося в отверстие 7, подобрана по размеру так, что внутри контейнеров 2 и 3 вокруг полого поршневого штока 8 существует узкий, но свободный канал.

Наружный контейнер 2 включает цилиндрическую часть равномерного диаметра, как показано на фиг. 1. По направлению вниз в проекции относительно чертежа эта часть продолжается в цилиндрическую часть 14 несколько большего диаметра через короткую переходную часть 15, образующую внутреннюю поверхность 16 в форме усеченного конуса. Внутренний контейнер 3 заканчивается в месте, где переходная часть 15 наружного контейнера 2 продолжается в цилиндрическую часть 14 большего диаметра. Нижний конец внутреннего контейнера 3 включает наружную поверхность 17 в форме усеченного конуса, подходящую по форме усеченно-конической поверхности 16 на внутренней стороне наружного контейнера 2. Наружный и внутренний кольцевой диск 19 и 20, соответственно, расположены непосредственно под нижним концом внутреннего контейнера 3, который заканчивается радиальной поверхностью 18. Эти диски тесно примыкают друг к другу, за исключением того, что они образуют между собой канал 21, простирающийся

в осевой плоскости от центрального отверстия 22 и по направлению к внутренней стороне наружного контейнера 2, где канал 21 сообщается с каналом 4 между наружным контейнером 2 и внутренним контейнером 3 через простирающуюся по оси часть 23. Канал 21 и осевая часть 23 канала удобно сформированы посредством борозды на стороне внутреннего диска 20, обращенной к наружному диску 19. Два диска 19 и 20 спрофилированы с таким косым ходом, что они включают в целом внутреннюю и наружную усеченно-конические поверхности, как показано на фиг. 1, и посредством их наклонены вниз, по направлению к центральному отверстию 22. На фиг. 1 также показано, что внутренний диск 20 включает радиальную поверхность 24, упирающуюся в прилегающую радиальную поверхность 18 внутреннего контейнера 3. Радиальная поверхность 24 внутреннего диска 20 снабжена углублением 25 для приема уплотнительного кольца 26.

Два диска 19 и 20 удерживаются в положении упора в радиальную поверхность 18 внутреннего контейнера 3 посредством крышки 27, закрывающей наружный контейнер в направлении вниз. Крышка 27 включает имеющую форму муфты круговую часть 28, подобранную для плотного упора во внутреннюю сторону наружного контейнера 2, к которому она фиксирована подходящим образом, таким как путем защелкивания входением в зацепление между круговым фланцем 29 на наружной стороне муфты 28 и соответствующей круговой бороздой 30 на внутренней стороне наружного контейнера 2. Герметизирующее соединение обеспечивается посредством уплотнительного кольца 31 в круговом углублении 32 на наружной периферии наружного диска 19. Крышка 27 включает кроме того относительно тонкую стенку 32, подобранную для образования нижнего дна устройства в положении, показанном на фиг. 1. Эта стенка 32 простирается в основном вдоль хода, параллельного наружному и внутреннему диску 19 и 20 таким образом, что перегородка 32 простирается от внутренней стороны муфты 28 в части, прилегающей к дискам 19 и 20, и по направлению вниз к части, в целом на уровне с нижней кромкой 33 наружного контейнера 2. Для усиления относительно тонкой стенки 32, предоставляется усиливающий радиальный фланец 34 через одинаковые промежутки, причем только один из указанных фланцев изображен на фиг. 1. Этот фланец 34 частично спрофилирован частью, расположенной снаружи стенки 32, и частично частью, расположенной внутри стенки 32, как показано на фиг. 1. Последняя часть обозначена ссылочным номером 35 и спрофилирована так, что она упирается в нижнюю сторону наружного диска 19, что в результате помогает поддерживать диски 19 и 20 в надежном положении.

Разделяющее средство 36 вдавливается между наружным диском 19 и крышкой 27. Это разделяющее средство 36 включает центральный сегмент (отрезок) трубки 37. Этот сегмент трубки установлен на штыре 38, простирающемся по оси по направлению внутрь и спрофилированном как единое целое со стенкой 32 крышки 27. Этот сегмент трубки 37 спрофилирован как единое целое с круговым перегородочным диском 39, простирающимся в наружном направлении от сегмента трубки 37 таким образом, что он первоначально слегка прогибается по направлению вниз к стенке 32 крышки 27, после чего он простирается вдоль короткой осевой линии так, чтобы продолжиться в направлении, в основном параллельном стенке 32 крышки. Перегородочный диск 39 заканчивается короткой радиально простирающейся периферией 40, опирающейся на выступ 41 на фланцевых частях 35 на крышке 27. Блок кольцевого фильтра 42 впрессовывается между наружной периферией 40 перегородочного диска 39 и нижней стороной наружного диска 19. Этот блок кольцевого фильтра 42 упирается во в целом радиально спрофилированную поверхность 43 на прилегающей наружной стороне наружного диска 19. Устройство и способы применения такого кольцевого фильтра являются предметом заявки, составленной и подаваемой одновременно с настоящей заявкой и озаглавленной "Центрифуга с кольцевым фильтром".

Для обеспечения устойчивости разделяющего средства 36, усиливающие радиальные фланцы, обозначенные ссылочным номером 44, приспособлены кроме того между сегментом трубки 37 и перегородочным диском 39.

Система подачи реагентов настоящего изобретения включает капсулу, обозначенную номером 45, закрепленную на конце, противоположном от крышки 27 сегмента трубки 37 разделяющего средства 36. Такая капсула подходит для избирательного освобождения агентов во вторую камеру 75. Эта капсула включает удлиненный сегмент трубки 46, спрофилированный как единое целое с радиальным кольцом 47, и несущим два дополнительных радиальных кольца 48 и 49. Эти радиальные кольца 48 и 49 закреплены путем неподвижной посадки на их соответствующие стороны фиксированного кольца 47. Нефиксированные кольца 48 и 49 размещены на их соответствующем расстоянии от фиксированного кольца 47 посредством круговых выступов 50 и 51, соответственно, на сегменте трубки 46. Три диска 47, 48 и 49 имеют одинаковый наружный диаметр и несут вдоль своих соответствующих периферических участков круговую, смещаемо установленную муфту 52.

Как показано на чертежах, нижний диск 49 упирается в верхний конец сегмента трубки 37 разделяющего средства 36, посредством чего определяется положение капсулы 45 в осевом направлении. Положение кроме того определяется таким образом, что при смещении в осевом направлении, смещаемая муфта 52 капсулы входит в герметизирующее зацепление своим нижним концом, как показано на чертеже, с самым внутренним краем 53 на наружном диске 19 в центральном отверстии 22. В этом положении муфты 52 еще существует сообщение между пространством внутри внутреннего диска 20, окружающим муфту 52, и впускным отверстием в канал 21 между наружным диском 19 и внутренним диском 20. Длина оси смещаемой муфты 52 подобрана таким образом, что зацепление с наружным диском 20 происходит до того как верхний конец, показанный на чертеже, муфты 52 разъединится с фиксированным кольцом 47 во время осевого смещения вниз указанной муфты 52. Внутренний диаметр муфты 52 подобран также к наружному диаметру простирающейся по оси части перегородочного диска 39 разделяющего средства 36 таким образом, что продолжающееся смещение вниз муфты 52 по направлению к крышке 27 вызывает фиксирующее

зацепление указанной муфты 52 с разделяющим средством 36 как только оно разъединилось с наружным диском 19. Длина осевой части разделяющего средства 36 соответствует также длине по оси муфты 52 таким образом, что указанная муфта 52 в самом нижнем положении в целом полностью принимается разделяющим средством 36.

Как показано на чертежах, полый поршневой шток 8 включает круговой поршень 55 внутри наружного контейнера 2 и внутреннего контейнера 3, причем указанный поршень 55 плотно прилегает к внутренней стороне внутреннего контейнера 3 посредством уплотнительного кольца 56.

Люеровский переходник 57 спрофилирован внутри полого поршневого штока для соединения с обычным шприцем 58 с плунжером 59 поршневого действия для воздействия на содержимое шприца 58. Переходник 57 спрофилирован в целом как сегмент трубки, сообщающейся с центральным отверстием 61 в поршне 55 через усеченно-коническую часть 60. Сегмент трубки 57 снабжен радиально внутрь простирающейся перемычкой 62 для направления жидкости, вытекающей из шприца 58 в сторону от осевого канала и посредством этого вокруг сегмента трубки 46 ниже его внутрь капсулы 45. Последний сегмент трубки 46 имеет такую длину и такие размеры, что он может вступать в плотный контакт с сегментом трубки 57 внутри полого поршневого штока 8, когда поршень 55 находится в своем крайнем нижнем положении около крышки 27. Для способствования указанному плотному соединению, внутренняя сторона сегмента трубки 57 сформирована с постепенно уменьшающимся диаметром на конце, примыкающем к поршню 55.

Простирающаяся по оси юбка 63 изготовлена как единое целое с поршнем 55 вокруг центрального отверстия 61 указанного поршня. Эта юбка 63 спрофилирована с таким диаметром и такой длиной, что путем подходящего смещения поршня 55 он может активировать указанное выше смещение смещаемой муфты 52 капсулы 45 в указанные положения, в которых она входит в зацепление с внутренним краем 53 центрального отверстия 22 посредством двух дисков 19 и 20 с последующим зацеплением разделяющего средства 36.

Упругое, выступающее уплотнительное кольцо 64, как указано, фиксируется вокруг полого поршня на верхней части внутри контейнеров 2 и 3, как показано на фиг. 1. Это выступающее уплотнительное кольцо 64 приспособлено предотвращать нежелательное прохождение жидкости из внутренних частей контейнеров 2 и 3 в канал 4, но оно позволяет жидкости проходить, когда на нее воздействует сила, прилагаемая посредством поршня 55.

Как показано в верхней части фиг. 1, имеется соединение с рукавом 65 через отверстие 66 в наружном и нижнем контейнере 2 и 3, соответственно. Это соединение известно и поэтому не показано в подробностях, но оно позволяет прерывать соединение с рукавом по желанию. Кроме того, отверстие для выпуска воздуха с подходящим фильтром предоставлено обычным образом, и поэтому оно ни показано, ни описано в подробностях.

Канал 69 обеспечивается из зоны между разделяющим средством 36 и крышкой 27 и на всем протяжении вверх через внутреннюю часть трубчатого сегмента 37 разделяющего средства 36 и через внутреннюю часть сегмента трубки 46 капсулы 45. Этот канал 69 позволяет жидкости проходить в шприц 58 из указанной зоны, когда последний сегмент трубки 46 соединен с сегментом трубки 57 внутри поршневого штока 8. Канал 66 предоставлен в самой нижней части штыря 38 в крышке 27 путем профилирования указанного штыря 38 плоской, осевой поверхностью, причем указанный штырь имеет в целом поперечное сечение в виде круга. В результате, пространство создается между штырем и прилегающей частью внутренней поверхности сегмента трубки 37. Зона 67 предоставлена непосредственно на штырем 38, где разделяющее средство 36 представляет слегка уменьшенный внутренний диаметр. Таким образом можно разместить небольшой фильтр 68 непосредственно выше указанной зоны, показанной на фиг. 1, посредством чего жидкость должна проходить через указанный фильтр перед тем, как она войдет в сегмент трубки 46 капсулы 45.

Описанное устройство включает первую кольцевую камеру 70, ограничиваемую изнутри полым поршнем 8, образующим цилиндрическую внутреннюю стенку 71, а снаружи цилиндрической наружной стенкой 27, образованной наружным контейнером 2 и внутренним контейнером 3. В положении при обычном использовании, показанном на фиг. 1, кольцевая камера 70 сверху ограничивается верхней стенкой 73, образованной дном 5 и 6, соответственно, наружного контейнера 2 и внутреннего контейнера 3. По направлению вниз, кольцевая камера 70 ограничивается нижней стенкой 74, образованной поршнем 55. Вторая камера 75, ограничивается ниже поршня 55, причем указанная вторая камера снаружи ограничивается той же цилиндрической наружной стенкой 72, как и первая камера 70. По направлению вниз, вторая камера 75 ограничивается второй нижней стенкой 76, образованной наружным диском 19 и внутренним диском 20. Капсула 45 установлена в центре внутренней части второй камеры 75. Третья камера 77 предоставляется ниже указанной второй нижней стенки 76, и эта третья камера 77 ограничивается разделяющим средством 36 и блоком кольцевого фильтра 42. Кроме того, эта третья камера 77 сообщается со второй камерой 75 через канал, образованный центральным отверстием 22 в наружном диске 19 и внутреннем диске 20. Наконец, четвертая камера 78 предоставляется ниже разделяющего средства 36, причем указанная четвертая камера 78 ограничивается снизу стенкой 32 крышки 27 и, кроме того, частями муфты 28 крышки 27 и нижней стороной наружного диска 19.

Как описано выше, описанное устройство первоначально приспособлено для отделения компонента, такого как мономерная форма фибрина из крови, и для этой цели вторая камера 75 и предпочтительно верхняя камера 80 капсулы 46, заблаговременно заполняется подходящим ферментом, таким как батрокобин. Как понятно из EP-PS № 592,242, может использоваться любой фермент, подобный тромбину. Такие ферменты включают тромбин как таковой или любой другой материал с аналогичной активностью, такой как Анкрод, Акутин, Вениим, Аспераза, Ботропаза, Кротабаза, Флаворксобин, Габоназа и предпочти-

тельный Батроксобин. Батроксобин может быть химически связан с биотином, который представляет собой синтетическое вещество, позволяющее батроксобину захватываться обычно известным образом посредством авидина в авидиново-агарозной композиции. Соответственно, авидин-агароза обнаруживается в самой нижней камере 81 капсулы. Как биотиново-батроксобиновая композиция, так и авидиново-агарозная композиция сравнительно легко заполняются в соответствующие камеры 80 и 81 внутри капсулы 45 перед тем как указанная капсула помещается внутрь устройства.

Наконец, установлен шприц 58, причем указанный шприц содержит буфер pH-4 из ацетата, растворенного уксусной кислотой и приспособленный для приема фибрина I.

Другой буфер, известный из предшествующего уровня техники, также может использоваться. Буферный агент для повторного растворения может быть любым кислотным буферным раствором, предпочтительно раствором, имеющим pH между 1 и 5. Подходящие примеры включают уксусную кислоту, янтарную кислоту, глюкуроновую кислоту, цистеиновую кислоту, кротоновую кислоту, итаконную кислоту, глутоническую кислоту, муравьиную кислоту, аспарагиновую кислоту, адипиновую кислоту и соли любой из этих кислот. Предпочтительными являются янтарная кислота, аспарагиновая кислота, адипиновая кислота и соли уксусной кислоты, например, ацетат натрия. Также солюбилизация может проводиться при нейтральной pH посредством хаотропного вещества. Подходящие вещества включают мочевины, натрия бромид, гуанидин гидрохлорид, KCNS, калия иодид и калия бромид. Концентрация и объемы таких кислотных буферов или таких хаотропных веществ такие как описано в EP-PS №592,242.

Во время или сразу после подачи крови, поршневой шток 8 проталкивается так далеко внутрь устройства, что смещаемая муфта 52 капсулы 45 сдвигается по направлению вниз, герметично перекрывая сквозной канал через нижнюю стенку 76 и во вторую камеру 77. В результате, одновременно открывается доступ к композиции биотин-батроксобин внутри самой верхней камеры 80 капсулы.

Когда устройство готово к использованию, образец крови подается в первую камеру через иголку, не показанную, и рукав 65 обычным образом, причем в указанный образец крови предпочтительно подмешивается антикоагулянт также обычным образом. Во время подачи крови через рукав 65 и отверстие 66 во внутрь первой камеры 70, воздух удаляется из камеры обычным образом. После подачи крови рукав 65 удаляется, а отверстие 66 герметично закрывается. В последующем устройство с кровью помещается в центрифугу, которая, наряду с другими функциями, помогает в герметической компрессии различных частей. Центрифуга вызывает вращение устройства вокруг оси вращения 1. В результате центрифугирования кровь отделяется в первой камере 70 на плазменную фракцию, осаждающуюся радиально внутри остающейся порции крови, причем указанная остающаяся порция содержит эритроциты и белые клетки крови. Как описано в EP-PS № 592,242, тромбоциты могут присутствовать в любой фракции, по желанию, путем изменения скорости и времени центрифугирования.

Когда поверхность раздела между плазмой и оставшейся порцией крови стабилизируется, т.е. когда разделение заканчивается, начинается уменьшение объема первой камеры 70 поршневым штоком 8 и в последующем поршень 55 вытягивается наружу. В результате, сначала возможный внутренний слой воздуха проходит через каналы 4 и 21 во вторую камеру 75, а дальнейшее движение поршня 55 приводит к тому, что плазма также проходит во вторую камеру 75. Движение поршня 55 прекращается, когда весь слой плазмы будет перекачен во вторую камеру 75, т.е. когда поверхность раздела между плазмой и оставшейся порцией крови достигнет внутренней стенки 71 первой камеры 70.

Во второй камере 75 плазменная фракция вступает в контакт с ферментом батроксобин, что в результате приводит к тому, что мономерная форма фибрина, который полимеризуется немедленно в полимерную форму фибрина без поперечных связей, освобождается из плазменной фракции. Этот процесс выполняется в то время как устройство непрерывно центрифугируется, что в результате приводит к тому, что полимерная форма фибрина эффективно отделяется от оставшейся порции плазменной фракции, причем указанная полимерная форма фибрина образуется реакцией биотиново-батроксобинового состава и осаждением в виде вязкого слоя вдоль цилиндрической наружной стенки 72. Когда это отделение завершается, центрифугирование прекращается, посредством чего остающаяся относительно жидкая порция плазменной фракции может быть легко выдвинута назад в первую камеру 70 поршнем 55 сначала поднятым для переноса воздуха из первой камеры 70 во вторую камеру 75, с последующим нажатием указанного поршня 55 вниз. Таким образом, этот перенос жидкости может выполняться относительно легко и быстро перед тем как вязкий слой с полимерной формой фибрина достигнет отверстия в канал 21. Дальнейшие меры могут необязательно предприниматься для предотвращения слишком быстрого достижения вязким слоем впускного отверстия канала 21, такие как путем установки кольца выступающих вверх зубцов 82, показанных пунктирными линиями на нижней стенке 76. Эта процедура центрифугирования/дренирования может проводиться два и более раз, как может потребоваться, для получения насколько возможно максимального количества жидкой плазмы из полимерной формы фибрина.

Как только остающаяся порция плазменной фракции была вытеснена из второй камеры 75, смещаемая муфта 52 капсулы 45 смещается дальше вниз таким образом, что возникает возможность доступа в самую нижнюю камеру 81. В то же самое время или в связи с последним смещением муфты, плунжер 49 шприца 58 полностью придавливается вниз посредством шпинделя, действующего снаружи таким образом, что буфер pH-4 переносится во вторую камеру 75, что может быть сделано во время начала центробежного перемешивания. Добавление буфера pH-4 обеспечивает то, что полимерная форма фибрина растворяется в нем, а присутствие авидин-агарозной композиции в нижней камере 81 внутри капсулы 45 обеспечивает то, что биотин-батроксобинового состава связывается обычным образом авидином. Продолжающееся смещение поршня 55 вызывает зацепление смещаемой муфты 52 на капсуле 45 с разделяющим средством 36 и разъединение нижней стенки 76, что в результате приводит к тому, что обеспечивает

ся свободный доступ к третьей камере 77. В результате содержимое второй камеры 75 может свободно стекать вниз в третью камеру 77. Предпочтительно, повторное растворение проводится во время центростремительного перемешивания, которое включает центрифугирование и серию прерывистых возвратно-поступательных перемешивающих движений.

Продолжающееся центрифугирование обеспечивает то, что раствор мономерной формы фибрина может быть отделен в третьей камере через кольцевой фильтр 42, задерживающий относительно крупные частицы агарозы и батроксобина, связанные с ней, через систему захвата биотин-авидина. Когда раствор мономерной формы фибрина прошел в самую нижнюю четвертую камеру 78 в результате упомянутого выше центрифугирования, указанное центрифугирование прекращается и раствор фибрина I легко переносится в шприц 58 путем возобновленного оттягивания вверх плунжера 59, причем самый верхний конец трубчатого сегмента 46 капсулы 45 входит в зацепление с сегментом трубки 47, образуя соединение со шприцем 58.

По мере того как полимерная форма фибрина отделяется от плазменной фракции во второй камере 75 во время продолжающегося центрифугирования и по мере того, как раствор мономерной формы фибрина отделяется в третьей камере 77 центрифугированием, можно достичь относительно высокий выход фибрина I из рассматриваемого образца крови.

Изобретение было описано со ссылкой на предпочтительный вариант реализации. Однако может быть выполнено много модификаций без отклонения от объема изобретения.

На фиг. 2 показаны примеры таких модификаций, так как указанная фиг. 2 иллюстрирует второй вариант реализации изобретения, который более или менее соответствует варианту реализации изобретения, показанному на фиг. 1. Вариант реализации, показанный на фиг. 2, включает первую камеру 90 и вторую камеру 91, разделенные поршнем 92, который включает полый поршневой шток 93, ограничивающий первую камеру по направлению внутрь. По направлению наружу, две камеры определяются частью, в целом, трубчатого элемента 94, образующего наружную цилиндрическую стенку 95 для двух камер 90 и 91. По направлению вверх, первую камеру 90 ограничивает верхняя стенка 85, которая в свою очередь образует верхнюю крышку, прикрепленной к трубчатому элементу 94 посредством кольца 96, вкрученного в указанный трубчатый элемент 94. Верхняя стенка 85 определяет сквозное отверстие для прохода полого поршневого штока 93. По направлению вниз, вторую камеру 91 определяет нижняя стенка 96, образованная круговым внутренним фланцем в трубчатом элементе 94. На стороне примыкающей ко второй камере 91, трубчатый элемент 94 включает усеченно-коническую поверхность 97, наклоненную в сторону от поршня 92 по направлению к центру второй камеры 91. Нижняя стенка 96 определяет центральный сквозной канал 98 в третью камеру 99. Третья камера 99 определяется разделяющим средством 100 и блоком кольцевого фильтра 101, вставленного между нижней стенкой 96 и разделяющим средством 100 и ведущим в четвертую кольцевую камеру 102. Четвертая камера 102 определяется между имеющей форму конуса крышкой 103, фиксированной к трубчатому элементу 94 резьбой. Указанная крышка 103 удерживает через промежуточные фланцы 103 разделяющее средство 100 в положении в центре внутри трубчатого элемента 94, в то же время сдавливая блок кольцевого фильтра 101.

Капсула 105 крепится на выступающем к центру и вверх штыре 104 на разделяющем средстве 100. Капсула 105 включает трубчатую часть 106 с имеющими форму диска кольцами 107, 108, подвижно прикрепленными к нему и определяющими камеры для указанных ферментов, обозначенные буквами ВВ и АА, соответственно, посредством смещаемо расположенной манжеты. Имеющие форму диска кольца фиксируются на желаемом расстоянии друг от друга на сегменте трубки 106 с помощью спрофилированных на нем выступов по наружной периферии трубчатого элемента 106, имеющего уменьшающийся диаметр по направлению снизу вверх.

Сквозные каналы 115 и 116 образованы от верха первой камеры 90 по направлению ко дну второй камеры 91. Эти каналы предоставлены посредством их соответствующих фиксированных сегментов трубки 117 и 118, соответственно, простирающихся параллельно оси вращения устройства и прикрепленных на концах в связанных отверстиях в верхней стенке 95 и нижней стенке 96. Канальное соединение между этими сегментами трубки и камерами, соответственно, обеспечиваются подходящими отверстиями и втулками, прикрепленными на них. Сегменты трубок 117 и 118 простираются через их соответствующие отверстия в поршне 92. Везде установлены уплотнительные кольца с тем, чтобы предотвратить утечку.

Переходник 120 закреплен в центре внутри поршня 92 для подсоединения к шприцу 121 внутри полого поршневого штока 93 и к верхнему концу трубчатого сегмента 106 капсулы 105. Переходник 120 несет юбку 122, выступающую во вторую камеру 91 и влияющую на смещаемую муфту 110 на капсуле 105. Как показано, наружный диаметр этой муфты 110 подобран к диаметру сквозного канала 98 по направлению вниз в третью камеру 99 таким образом, что муфта 110 направляется и удерживается нижней стенкой 96 в любом положении, а следовательно также в самом нижнем положении, в котором муфта 105 не входит в зацепление с самым нижним концом 109 в форме диска в капсуле, что обеспечивает возможность прохождения жидкости из второй камеры 91 по направлению вниз в третью камеру 99. Канал 123 простирается из четвертой камеры 102 и проходит по центру вверх через штырь 104 на разделяющем средстве 100 и далее по направлению вверх через трубчатый элемент 106 капсулы 105, посредством чего жидкость может отсюда попадать в шприц 121.

Устройство, показанное на фиг. 2, используется полностью таким же образом, как и устройство, показанное на фиг. 1, и в нем, естественно, также предусмотрено приспособление для подсоединения к нему рукава для подачи крови.

Описанные части, образующие часть различных устройств, легко изготавливаются из подходящих пластических материалов путем инжекторного формовочного литья, и поэтому рассматриваемые устройства также относительно дешевы и подходят для одноразового использования.

Изобретение было описано со ссылкой на предпочтительные варианты реализации устройства. Способ в соответствии с изобретением может, однако, легко осуществляться в лаборатории в асептических условиях посредством колпачка, который может быть закрыт крышкой. Плазма и фермент заливаются в колпачок и путем смешивания и последующего центрифугирования, полимерная форма фибрина без поперечных связей отделяется на дно или стенку колпачка, как описано выше. После удаления остающейся плазменной фракции, полимерная форма фибрина без поперечных связей повторно растворяется путем добавления растворителя и путем центробежного перемешивания как также описано выше.

Пример.

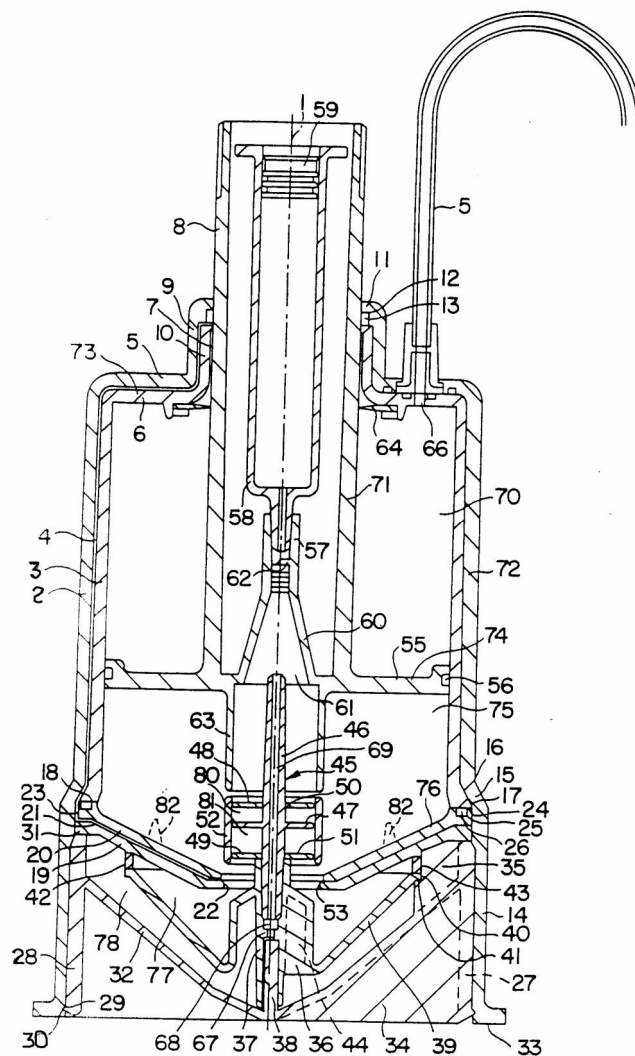
140 мл цельной крови и 20 мл антикоагулянта нитрата натрия (Фармакопея США) вносят в первую камеру 70 устройства, описанного выше. Эту комбинацию центрифугируют в течение 2 минут приблизительно при 6 000 об./мин для обеспечения разделения плазмы и клеток крови. Продолжая центрифугирование до полного разделения поршень поднимают так, чтобы перенести саму внутреннюю фазу, т.е. плазму, во вторую камеру 75. Переносят около 60 мл плазмы. Ее обрабатывают 30 единицами биотинилированного батроксина, который вносят во вторую камеру 75 через верхнюю камеру 80 капсулы 45, как описано ранее. Плазму и батроксин смешивают при более низкой скорости, например, приблизительно от 2 000 до 3 000 об./мин и затем центрифугируют в течение 9 минут при 9 000 об./мин.

Гель полимерной формы фибрина без поперечных связей осаждают в виде тонкого слоя геля на стенки цилиндра и вращение прекращают. Оставшуюся плазменную жидкость (сыворотку) затем переносят назад в первую камеру 70. За этим следуют два дополнительных центрифугирования в течение 1 минуты при 9 000 об./мин для удаления максимально возможного количества сыворотки в геле. После каждого такого 1-минутного центрифугирования, избыток сыворотки переносят в первую камеру 70.

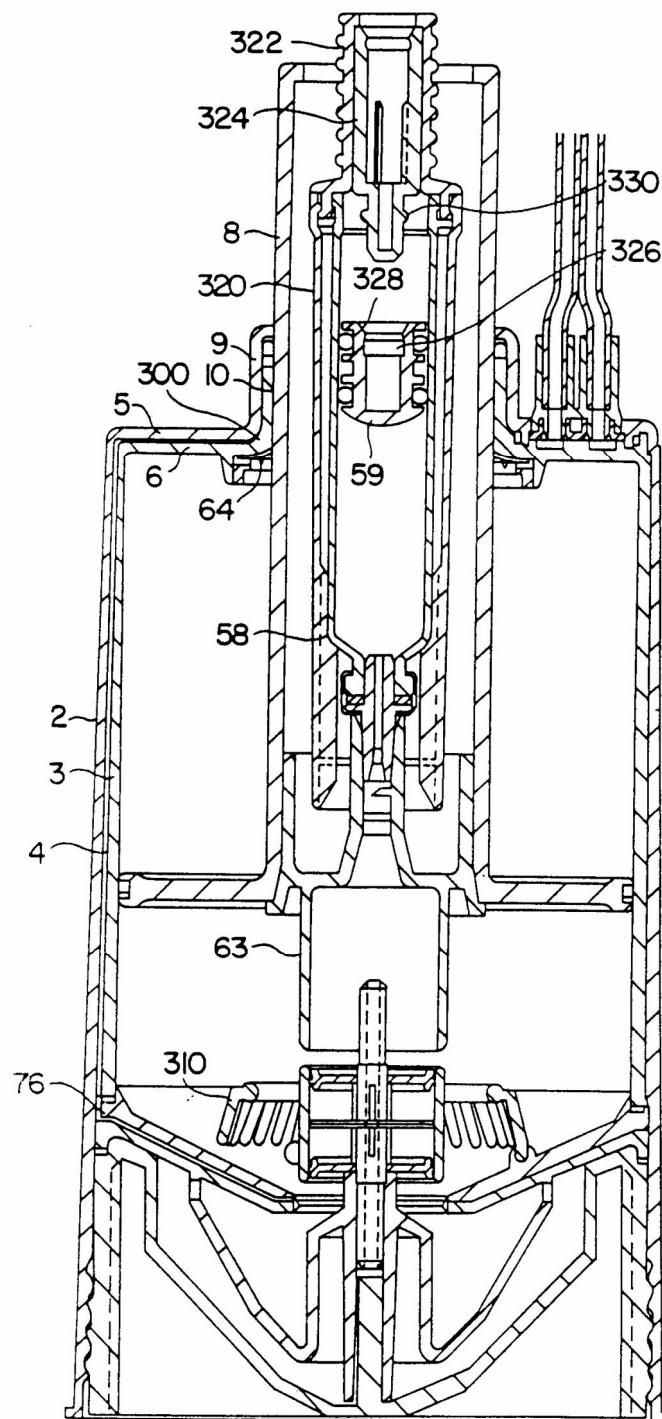
Затем буферный раствор, содержащий 3,5 мл 0,2 М ацетата натрия (рН 4,0), содержащий 24 мМ хлорида кальция вносят во вторую камеру 75 через шприц 58. В это время в течение 2 минут проводят центробежное перемешивание, состоящее из циклов 5-10 сек. вращений приблизительно при 3 000 об./мин каждый при повторных возвратно-поступательных движениях, для растворения геля полимерной формы фибрина и получения раствора, содержащего мономерную форму фибрина. В разделенный таким образом раствор добавляют авидин-агарозу через нижнюю камеру 71 капсулы 45. После этого в течение 5 минут проводят центробежное перемешивание, состоящее из циклов 5-10 сек. вращений приблизительно при 3 000 об./мин каждый при повторных возвратно-поступательных движениях. Полученный в результате раствор содержит мономерную форму фибрина плюс комплекс авидин-агарозы: биотин-батроксин.

Этот раствор переносят в третью камеру 77 и, центрифугируя, фильтруют через кольцевой фильтр Rogex с размером пор 20 мкм в течение 1 минуты при 9 000 об./мин. Полученный в результате раствор мономерной формы фибрина набирают в шприц 58, как описано ранее.

Образованный таким образом раствор мономерной формы фибрина (фибрин I в этом случае) повторно полимеризуют в фибриновый материал для закрытия ран путем совместного нанесения на участок, где требуется такой материал для закрытия ран, с 0,75 М буфером карбоната/бикарбоната натрия в соотношении фибрин I:буфер 5:1.



Фиг. 1



Фиг. 3

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
