



BVOU

Berufsverband für
Orthopädie und Unfallchirurgie

Der Einsatz eines thixotropen Trenngels zur Unterstützung der PRP-Herstellung während der Zentrifugation: eine sichere Technologieplattform mit breitem Einsatzspektrum

Dr. rer. nat. habil. Norbert Laube, Regen Lab SA

M.Sc. Christoph Wille, Regen Lab SA

Prof. Dr. med. Armin Keshmiri, MVZ im Helios, München



Ein Artikel aus dem BVOU Infobrief Ausgabe 03/21

Mehr Informationen zur Trenngeltechnologie und
unseren Produkten finden Sie unter

www.regenlab.de

regenlab 

PRP® & CELL THERAPY SPECIALISTS

Der Einsatz eines thixotropen Trenngels zur Unterstützung der PRP-Herstellung während der Zentrifugation: eine sichere Technologieplattform mit breitem Einsatzspektrum

Zur Herstellung von plättchenreichem Plasma (PRP) zur autologen Injektion kommen zahlreiche technische Verfahren zum Einsatz. Unter diesen zeichnet sich das Trenngelverfahren durch ein hohes Maß an benutzerunabhängiger und leicht reproduzierbarer Produktqualität aus.

Schlüsselwörter: Plättchenreiches Plasma, Trenngelverfahren, Prozessstandardisierung, Technologieplattform, Good Manufacturing Practice, Blutzentrifugation

Einführung

In der Medizin ist seit der Antike die Ermittlung der Zusammensetzung von Körperflüssigkeiten wesentlich zur Diagnosefindung. Urin und Blut waren seit jeher zugänglich; die Urinschau („Uroskopie“ → Farbe, Geruch, Geschmack) und die Blutschau („Hämatoskopie“ → u.a. Konsistenz, Farbe) waren über Jahrhunderte – bis in die frühe Neuzeit – wichtige diagnostische Mittel, um Rückschlüsse auf Krankheitsursachen zu ziehen. Heute sind sämtliche Körperflüssigkeiten, auch die nicht-exkretorischen (z. B. *Liquor cerebrospinalis*, *Humor aquosus*), zugänglich und können auf die unterschiedlichsten Parameter hin untersucht werden.

Häufig müssen in der medizinischen Diagnostik im Vorfeld der Analyse von Körperflüssigkeiten aus dieser störende Anteile zunächst eliminiert und damit die Zielanalyten oder Zielzellen konzentriert werden. Auch bei der Blutdiagnostik und der Herstellung fast aller Blutprodukte, wird das Vollblut zuvor in die einzelnen Blutkomponenten aufgetrennt,¹ welche dann gezielt separiert, analysiert, weiterverarbeitet oder, z. B. im Sinne einer Substitution, den Patienten verabreicht werden.

Bei der Blutaufbereitung kommen gravitative Trennverfahren wie Sedimentation und v. a. Zentrifugation, d.h. die forcierte Sedimentation in einem künstlichen Schwerfeld, zum Einsatz. In den verschiedenen Arbeitsbereichen, wie z. B. der biomedizinischen Forschung, Blutdiagnostik und Transfusionsmedizin, bestehen hierzu jeweils eta-

blierte Standardverfahren zum Erhalt des zur Weiterverwendung benötigten bzw. gewünschten Zellprofils.

Blut

Jeder Blutbestandteil hat seine eigene Funktion welche oftmals erst mit einem spezifischen „Auslösemechanismus“ situativ aktiviert (z. B. Gerinnungskaskade) bzw. deaktiviert wird. Daher ist es möglich, dass im Blut Komponenten mit zum Teil stark antagonistisch wirkenden Fähigkeiten, anabol vs. katabol, nebeneinander existieren können. Damit die vielfältigen Funktionen erfüllt werden können, sind sämtliche Blutparameter in engen physiologischen Grenzen streng und redundant reguliert. Bei vielen Erkrankungen zeigt das Blut typische Abweichungen seiner Zusammensetzung und der Eigenschaften seiner Bestandteile.

Plättchenreiches Plasma (PRP) – eine potente, gut verträgliche und praktisch nebenwirkungsfreie Alternative zu herkömmlichen Therapieansätzen

Es war nur eine Frage der Zeit, bis der erste Versuch durchgeführt wurde, gezielt die anabolen Blutbestandteile von den katabolen zu separieren, um diese im Anschluss dem Patienten autolog zu re-injizieren. Die möglichst quantitative Gewinnung von Blutplasma und Thrombozyten, dem sogenannten „plättchenreichem Plasma“ (PRP), steht dabei im Fokus.

Die Anwendungshäufigkeit von PRP zur Unterstützung von heilungs- und/oder wachstumsfördernden Prozessen erfährt seit zwei Dekaden einen rasanten Anstieg; nahezu in sämtlichen medizinischen Fachgebieten wird mittlerweile PRP aufgrund der bioregenerativen Wirkung erfolgreich zur Behandlung verletzter Gewebe mit niedrigem intrinsischem Heilungspotential eingesetzt. Speziell in der Orthopädie mit ihren typischen Krankheitsbildern der entzündlich-degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparats besteht für alle Altersgruppen ein breites Spektrum von Anwendungsmöglichkeiten.² Insbesondere zur Behand-

lung der leichten und mittelgradigen Arthrose sowie bei Sportverletzungen, Überlastungsschäden und z. B. chronischen Sehnenentzündungen wird PRP in das betroffene Gewebe oder bei Gonarthrosen in Verbindung mit Hyaluronsäure direkt in das Gelenk injiziert.

Bei einem ausgewogenen Verhältnis von hochwertigem PRP und geeigneter Hyaluronsäure können synergistische Wirkungen zur Schmerzlinderung und Verbesserung der Gelenkfunktion (\rightarrow u. a. Unterstützung der Wiederherstellung der mechanischen Eigenschaften des Knorpels, wie z. B. Elastizitätsmodul und hydraulische Permeabilität) erzielt werden.³

PRP – ein nicht leicht herzustellendes Blutpräparat

Nur auf den ersten Blick scheint die Herstellung von PRP aus einer venösen Blutprobe des Patienten als ein einfaches Unterfangen. Die Vielfalt unterschiedlicher Methoden (und daraus abgeleitet das breite Spektrum von „PRP“-Zusammensetzungen) hingegen gibt schon einen klaren Hinweis darauf, dass dies nicht der Fall ist.

Betrachten wir die „normative“ Zusammensetzung von PRP, so stellen wir fest, dass wir zum Erhalt eines solchen PRP aus der komplexen Suspension „Blut“ – schonend – neben dem Plasma gezielt eine „sortenreine“ Fraktion von partikulären Bestandteilen, die Thrombozyten, separieren müssen.

Denn nur lebensfähige Thrombozyten sezernieren nach ihrer Aktivierung am Injektionsort zahlreiche Wachstumsfaktoren und Zytokine mit regenerativer Wirkung.

Trennung durch Sedimentation

Die Sedimentation suspendierter Partikel hängt einerseits von ihrer Größe, Form und Dichte, aber auch u. a. von ihrer Oberflächenladung (Zeta-Potential) ab, andererseits wird dieser Prozess u. a. von der Temperatur, Dichte, Viskosität (newtonsches vs. nicht-newtonsches Fluid) der Flüssigkeit (Phase), in der die Partikel „suspendiert“ sind, beeinflusst.

Unter physiologischen Bedingungen ist Blut zu jedem Zeitpunkt in Bewegung; durch Stoffwechselprozesse werden die physikochemischen Parameter des Blutes in einem engen Bereich stabil gehalten. Im Moment der Blutabnahme kommen die regulierenden Stoffwechselprozesse zum Stillstand und das physiologische Gleichgewicht geht verloren. Eine gezielte Prozessierung ist daher in einem definierten Zeitraum nach Probenentnahme notwendig.

In nicht-physiologischen Zustand beginnen die Blutbestandteile (i) entsprechend ihrer Massen m_i [kg] aufgrund der auf sie wirkenden Schwerkraft ($F = m_i \times g = m_i \times 9,81 \text{ m/s}^2$) zu sedimentieren (\rightarrow Stokes'sche Gleichung). Vor allem rote Blutkörperchen sedimentieren aufgrund ihrer Größe bzw. Volumen und Dichte ($\rightarrow m$).

Zur Gewinnung von lebensfähigen und transfundierbaren (z. B. „Blutkonserven“) oder reinizierbaren (z. B. PRP) Blutbestandteilen ist das Sedimentationsverfahren jedoch ungeeignet.⁴ Wegen der nur geringen Dichteunterschieden zwischen den Blutbestandteilen dauert die Separation zu lange und zeigt dabei eine nur sehr geringe Fraktionierung der zellulären Blutbestandteile.

Zentrifugation = Forcierte Sedimentation

Durch Erzeugen einer hohen Zentrifugalbeschleunigung von Vielfachen der Erdbeschleunigung g ($=9,81 \text{ m/s}^2$) wird eine schnellere Sedimentierung suspendierter Teilchen oder kolloidal gelöster Substanzen in Flüssigkeiten erreicht, als durch Abwarten der jeweiligen Sinkgeschwindigkeit der Fall wäre.

Die Zentrifugation ist ein verfahrenstechnischer Prozess. Sie dient der gezielten Abtrennung und räumlichen Isolation unerwünschter Bestandteile zwecks Gewinnung eines möglichst „sortenreinen“ Separates zur Weiterverwendung. Das Grundprinzip der Zentrifugation besteht in der Trennung von Stofffraktionen in einer Suspension von Partikeln unterschiedlicher Größe, Form, Masseträgheit und/oder Stoffdichte unter dem Einfluss von Zentrifugalkräften.⁵

Für die Gewinnung von unversehrten Blutkomponenten sollte die Zentrifugation immer so intensiv wie nötig und dabei so zellschonend wie möglich erfolgen (Hämolyse, Veränderung der Zellen). Eine zu „sanfte“ Zentrifugation hingegen führt zu einer nicht-quantitativen Zelltrennung.

Allgemein gilt: Um das gewünschte Trennergebnis zu erhalten, müssen nach der Wahl der Zentrifugenart⁶ (z. B. Festwinkel- oder Ausschwingzentrifuge) zahlreiche Prozessparameter exakt aufeinander abgestimmt eingestellt werden.⁷

Eine zuverlässige und zügige PRP-Herstellung durch Zentrifugation ist auf Grund der nur sehr geringen Dichteunterschiede ($\Delta \leq 8\%$) zwischen den „gewollten“ (Plasma und Thrombozyten) und den „störenden“ (insbes. Neutrophile Granulozyten und Erythrozyten) Blutbestandteilen herausfordernd (**Abb. 1**).

Zu Beginn der Zentrifugation wird (unter Normalbedingungen) das Sedimentationsgeschehen von den unterschiedlichen Zellgrößen bestimmt

Abb. 1

Typische Dichtewerte wichtiger Blutbestandteile. Die Dichtevariationen, ergeben sich aus den unterschiedlichen individuellen Reifegraden bzw. Zellaltern. Für bestimmte Therapien wird „Platelet-Rich-Plasma“ (PRP) benötigt; es besteht aus dem Plasma und dem „Buffy Coat“ aus Thrombo- und Leukozyten. Für einige klinische Anwendungen können die zu den Leukozyten gehörigen Granulozyten wegen ihrer pro-inflammatorischen Eigenschaften können die Therapieerfolg mindern und müssen daher in diesen Fällen möglichst quantitativ entfernt werden, sodass ein „optimales PRP“ gewonnen wird (schraffiert).

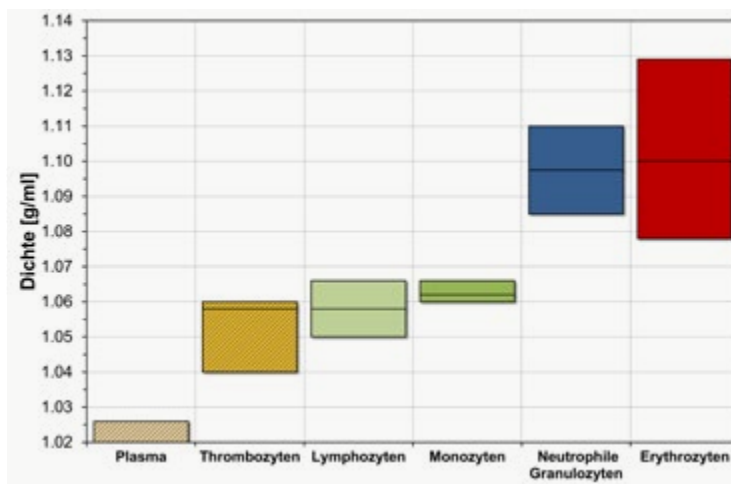


Abb. 1

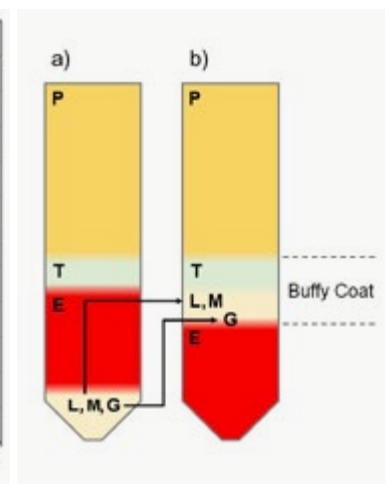


Abb. 2a & b

Abb. 2a & b

Schematische, die realen Volumenanteile nicht widerspiegelnde, Darstellung der zweiphasigen Trennung der zellulären Blutbestandteile.

a) nach der Partikelgröße (→ Sedimentationsgeschwindigkeit, Dichteungleichgewicht)
 b) im weiteren Verlauf der Zentrifugation erfolgt die Sortierung nach der Partikeldichte (→ Dichtegleichgewicht).

Details siehe Text.

P = Plasma,
 E = Erythrozyten,
 G = Granulozyten,
 L = Lymphozyten,
 M = Monozyten,
 T = Thrombozyten.

Die Notwendigkeit der Einhaltung der im Herstellungsprotokoll festgelegten Zentrifugationsdauer wird u. a. hierdurch deutlich.

(große sedimentieren schneller als kleine); folglich sedimentieren Leukozyten (Monozyten → Lymphozyten → Granulozyten) – als Zellen mit dem größten Radius – schneller als Erythrozyten und Thrombozyten (**Abb. 2a**). Im weiteren Verlauf des Trennungprozesses kommt es durch die unterschiedlichen Zelldichten zu einer Umschichtung, in der die Erythrozyten die unter ihnen liegenden Leukozyten nach oben verdrängen. Nach der Einstellung des Dichteverteilungs-gleichgewichts im Zentrifugenröhrchen ergibt sich letztendlich die erwartete dichteabhängige Schichtabfolge: Plasma, „Buffy Coat“ aus Thrombozyten und einem Teil der Leukozyten (Lymphozyten und Monozyten) und Granulozyten (neutrophile, eosinophile, basophile), sowie am Boden die Erythrozyten (**Abb. 2b**).

Der sich zwischen dem Blutplasma und den Erythrozyten ausbildende „Buffy Coat“-Saum ist präparativ nur schwer zugänglich (**Abb. 3**). Insbesondere aus einem Zentrifugenröhrchen, in dem dieser schmale Saum nur ca. 1 Millimeter dick ist.

Gewinnung von PRP im Praxisumfeld

Auch nach Zentrifugation mit „perfekter“ Auftrennung der einzelnen Blutbestandteile ist es schwer, ein PRP, insbesondere ein granulozytenarmes PRP zu erhalten. Ein händisches Aspirieren des Buffy Coats mittels Pipette oder Spritze verlangt eine hohe manuelle Geschicklichkeit der Laborkraft: eine nicht zu unterschätzende Fehlerquelle und – neben dem hohem Risiko der Probenkontamination durch Umwelteinflüsse (zwangsläufig „offenes System“) – damit ein stark limitierender Faktor dieser in der Hektik des Praxisalltags kaum durchführbaren Prozedur.

Daher wird versucht, den Zentrifugations- und Abtrennungsprozess möglichst automatisiert und standardisiert durchzuführen, um eine Unabhän-

gigkeit der Produktqualität vom Anwender und dem Umfeld der Herstellung zu gewährleisten. Hierzu werden verschiedene mechanische oder mechano-optische Trennverfahren (z. B. „Sanduhr“ oder schwimmende Platte/Boje mit einer festgelegten Dichte) angeboten, welche nach erfolgter Zentrifugation in einer Art Zwischenschritt den Buffy Coat mitsamt dem Plasma von den übrigen Blutbestandteilen separieren sollen. Um die Kontaminationsgefahr durch Erythrozyten zu reduzieren, tendieren diese Methoden dazu, den Trennvorgang eher „konservativ“ frühzeitig abubrechen. Ansonsten besteht die Gefahr, bei scheinbar einer hohen Thrombozyten-Rückgewinnung auch einen hohen Anteil antagonistisch wirkender Granulozyten in das PRP zu überführen – der therapeutische Nettoeffekt solcher „PRP-Prozesse“ stellt sich dadurch in der Regel als sehr niedrig heraus.

Der Einsatz eines im Zentrifugenröhrchen vorgelegten chemisch inerten und biologisch inaktiven thixotropen⁸ Trenngels ermöglicht hingegen nicht nur die unspezifische Abtrennung von Plasma und Buffy Coat der anderen Trennmethode, sondern erlaubt in einem Arbeitsschritt zusätzlich die gezielte Separierung eines hochpotenten PRP aus Plasma und zweckmäßig voraktivierten Thrombozyten – ohne Beimengung antagonistischer Granulozyten.

Die perfekte Abstimmung der homogenen Trenneigenschaften (u. a. Dichte und Viskositätsbereich) stellt dabei sicher, dass sich das während des Zentrifugationsvorgangs verflüssigende Trenngel (RegenLab) bei der Einstellung des Dichtegleichgewichts zwischen dem Plasma und den Thrombozyten einerseits und den übrigen Blutkomponenten andererseits positioniert (**Abb. 4**).

Im Moment sinkender Scherkräfte beginnt das Trenngel sich in seiner Gleichgewichtsposition⁹ zunehmend zu verfestigen und fixiert damit das



Abb. 3

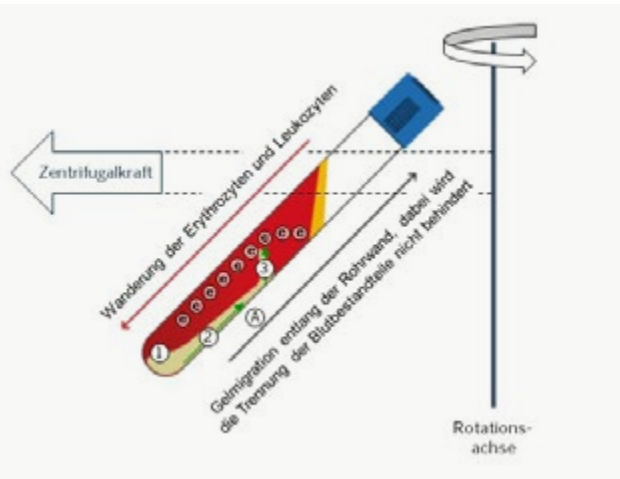


Abb. 4

Ergebnis des gravitativen Trennvorgangs. Nach der Entnahme des Zentrifugenröhrchens kann das sich über der nunmehr festen Trennschicht befindliche granulozytenarme PRP – nach sachtem Überkopfschwenken¹⁰ zur Resuspension der auf dem Trenngel aufliegenden Thrombozyten („geschwenkt und nicht gerührt“) – handhabungssicher entnommen werden.

Schlussfolgerung

Das hochgradig standardisierte RegenLab-Einschritt-Zentrifugationsverfahren gewährleistet Ergebnisse mit sehr hoher Reproduzierbarkeit und, durch ein steriles geschlossenes und damit kontaminationsfreies System,¹¹ höchste Produktsicherheit sowie Arbeitsschutz für Personal und Patient. In der individuellen Anwendung am Patienten ermöglicht die Qualität des Regen PRP's® einen gleichbleibend hohen Behandlungserfolg und erleichtert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener klinischer Studien.

Literatur auf Anfrage bei Regen Lab SA

Dr. rer. nat. habil. Norbert Laube,
Regen Lab SA

M.Sc. Christoph Wille,
Regen Lab SA

Prof. Dr. med. Armin Keshmiri,
MVZ im Helios, München

Korrespondenz:

Dr. Norbert Laube
Regen Lab SA
En Budron B2
1052 Le Mont-sur-Lausanne
Schweiz
sekretariat@regenlab.com

Ansprechpartner: Für Ihre Fragen und Anmerkungen sowie für weitere Informationen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung. Bitte nehmen Sie mit uns über unsere Internetpräsenz <https://www.regenlab.com> Kontakt auf.

Abb. 3

Blutbeutel mit Vollblutspende nach der Zentrifugation (3.500 × g, für ca. 10–15 Minuten). Deutlich sind das Plasma (gelblich, oben) und die dunkelroten Erythrozyten erkennbar; nur schwer sichtbar ist der zwischen den beiden Hauptbestandteilen des Blutes ausgebildete schmale Saum aus Thrombo- und Leukozyten, dem sogenannten „Buffy Coat“.

Abb. 4

Die PRP-Separierung mittels im Zentrifugenröhrchen vorgelagertem thixotropen Trenngel ist ein komplexer Vorgang mit verschiedenen gleichzeitig ablaufenden Teilprozessen. Mit dem darauf genau abgestimmten Zentrifugationsprotokoll werden diese exakt ineinandergreifend orchestriert. Die wichtigsten Schritte zusammengefasst: Mit Beginn der Zentrifugation bewirken die sofort einsetzenden Zentrifugalkräfte die Auftrennung der Blutbestandteile entsprechend ihrer Größe; „schwerere“ Partikel (Erythrozyten, **e**) wandern erst nach außen und dann an der Außenseite nach unten, „leichte“ Bestandteile (Plasma, ...) separieren sich nach oben weg. Im sich noch am Boden befindlichen Trenngel beginnt die Viskosität zu sinken (**1**). Im Verlauf der Zentrifugation trennen sich die Blutbestandteile weiter – nun entsprechend ihrer Dichte – auf. Das zunehmend geringer viskose Trenngel beginnt entlang der inneren Röhrchenwand zu migrieren (**2**), wobei Adhäsionskräfte (**A**) ein Anhaften unterstützen. Der räumlich getrennte Vorgang der entgegengesetzten Wanderung von Blutbestandteilen hoher Dichte und geringviskosem „leichten“ Trenngel wird durch die 45°-Neigung des Zentrifugenröhrchens begünstigt. Erreicht das Trenngel seine minimale Viskosität, beginnt es sich von der Röhrchenwand abzutrennen (**3**) und positioniert sich innerhalb der Fluidsäule entsprechend seiner Dichte (→ Dichte-GGW). Zum Ende der Zentrifugation verfestigt sich das Trenngel und separiert physikalisch Plasma und Thrombozyten von den restlichen (unerwünschten) Blutbestandteilen.

1 Die Trennung von zellulären Blutbestandteilen vom Plasma oder Serum ist in der Blutanalytik immer dann angezeigt, wenn im Fall durchzuführender Konzentrationsanalysen bestimmter Blutparameter ein Substanztaustausch zwischen dem Analyten und den Zellanteilen in Folge von z.B. Diffusion, Aktivierung (z.B. von Thrombo- und/oder Leukozyten → Substanzausschüttung) oder Zellerfall (z.B. Hämolyse) vermieden werden muss.

2 Typische orthopädische PRP-Anwendungsbereiche sind daher die Therapien von Arthropathien, akuten und chronischen Sehnenansatzentzündungen, sowie Band-, Muskel- und anderen Weichteilverletzungen, aber auch z.B. die Behandlung von langsam oder nicht heilenden Brüchen (Pseudarthrosen), Knochendefekten und Knocheninfektionen (Osteomyelitis).

3 Damit dieser Effekt optimal erzielt werden kann, muss das Molekulargewicht (MW) und die Konzentration der HA optimal abgestimmt sein – so, wie es im RegenLab-Produkt CELLULAR MATRIX® (CM-PRP-HA) für die Arthrose-Behandlung realisiert ist (MW = 1.550 kDa, vorgelegt sind 2 ml natürliche, fermentierte und nicht-(quer-)vernetzte HA mit [20 mg/ml], 6 ml Vollblut → 3 ml PRP, HA-Konzentration im injektionsfertigen CELLULAR MATRIX® = 8 mg/ml).

4 In der Medizin wird die Methode der „reinen“ Sedimentation, d.h., das Stehenlassen einer Blutprobe im Schwerfeld der Erde, nur noch zur Bestimmung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) nach Westergren eingesetzt.

5 Zur Aufreinigung von z.B. DNA oder Viren aus Blutproben werden Zentrifugalbeschleunigungen von z.T. über 800.000 g eingesetzt.

6 Als „Laborzentrifuge“ wird umgangssprachlich eine Zentrifuge bezeichnet, die (meist) für rein diagnostische Untersuchungen verwendet wird, z.B. der Abtrennung von Blut- und Urinbestandteilen aus entsprechenden Probenmaterialien. Demgegenüber steht die sogenannte „Praxiszentrifuge“, deren Einsatz der Vorbereitung einer therapeutischen Behandlung dient; zu letzterem gehört auch z.B. die Herstellung von Blutpräparaten zur autologen Applikation. Wird eine Zentrifuge zu diesem Zweck verwendet, muss diese, wenn ihr Einsatz („Mittel zum Zweck“) nicht explizit an die Verwendung eines bestimmten zugelassenen Medizinprodukts („zum Gesamtsystem gehörig“) gebunden ist, eine entsprechende „Zweckbestimmung“ („intended use“) aufweisen und (im angegebenen Beispiel) als Medizinprodukt klassifiziert sein.

7 Besonders bei mehrphasigen Suspensionen hängt die Güte der Auftrennung der unterschiedlichen Partikel maßgeblich davon ab, welche Art der Zentrifugation (z.B. Differentielle Zentrifugation, Dichtegradienten- und Zonenzentrifugation, Isopyknische Zentrifugation) gewählt wird und wie passend die Zentrifugalbeschleunigung, Zentrifugationsdauer, Beschleunigungs- und Bremskurve in Bezug auf die Sedimentationsstrecke und die Differenzen zwischen der „Flüssigkeitsdichte“ und den jeweiligen Dichten der Partikelpezies bzw. den Dichteunterschieden zwischen den einzelnen Spezies sowie den Form- und Volumendifferenzen zwischen den Spezies abgestimmt werden.

8 Thixotrope Flüssigkeiten verringern unter Einfluss einer geeigneten hohen Scherkraft, in Abhängigkeit der Dauer der Einwirkung, ihre Viskosität. Die Hyaluronsäure (HA) in der Synovialflüssigkeit zeigt hingegen ein strukturviskoses Verhalten; hier nimmt die Viskosität mit der Höhe der Scherkraft ab. In Ruhe oder unter Druckbelastung bildet sie ein stabiles „Polster“, welches sich bei Einwirkung von Scherkräften (z.B. beim Laufen) zu einem geringviskosen Schmierfilm wandelt.

9 Aufgrund der physikalischen Eigenschaften (u.a. Dichte, Homogenität, ...) des Trenngels kann es zu keiner Ablösung – auch kleinster – Partikeln in das PRP kommen. Gelegentlich auftretende „Flocken“ sind auf Thrombozyten zurückzuführen, die, in hoher Konzentration auf dem Trenngel liegend, reversibel lockere Aggregate bilden können und so erst mit bloßem Auge sichtbar werden. Im Verlauf des zum Herstellungsprotokoll essentiell gehörenden Röhrchenschwenkens zur Thrombozytenresuspension lösen sich die Aggregate wieder auf; der direkt nach dem Zentrifugieren klare Überstand wird, als Zeichen einer gelungenen Resuspension, trüb.

10 Aufgrund der lockeren Aggregate ist ein (kräftiges) Schütteln ist nicht notwendig. Es sollte sogar vermieden werden, um eine – wenn auch sehr unwahrscheinliche – Ablösung der Gelbarriere auszuschließen.

11 Gemäß den in den aufwändigen Zulassungsprozessen der RegenLab-Technologie zur Herstellung von Regen PRP® und CELLULAR MATRIX® als Medizinprodukt der Klasse IIb bzw. III vorgenommenen Risikobewertungen, wurden sogar die gegenüber einer Zulassung zum Medizinprodukt der Klasse IIa deutlich erschwerten Zulassungsvoraussetzungen als „geschlossenes System“ erfüllt. Unter anderem besteht während des gesamten manipulationssicheren „plug-and-play“ Herstellungsprozesses zwischen dem Innenraum des Zentrifugenröhrchens und der Umgebung keine betriebsmäßig offene Verbindung.