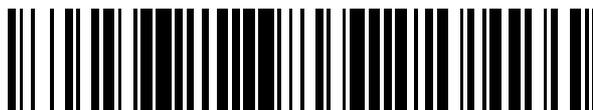


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 375**

51 Int. Cl.:
A61M 1/36 (2006.01)
A61M 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05003022 .0**
96 Fecha de presentación: **14.02.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1566191**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.08.2005**

54 Título: **Método para la separación de un volumen de líquido compuesto en al menos dos componentes**

30 Prioridad:
20.02.2004 US 546637 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.08.2012

73 Titular/es:
Terumo BCT, Inc.
10811 West Collins Avenue
Lakewood, CO 80215, US

72 Inventor/es:
Holmes, Brian M.;
van Waeg, Geert y
Pihlstedt, Peter

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 386 375 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para la separación de un volumen de líquido compuesto en al menos dos componentes.

La presente invención se refiere a un método para la separación de un volumen de líquido compuesto en al menos dos componentes.

- 5 El método de la invención es particularmente apropiado para la separación de fluidos biológicos que comprenden un componente acuoso y uno o más componentes celulares. Por ejemplo, usos potenciales de la invención incluyen: la extracción de un componente de plasma y un componente de glóbulos rojos a partir de un volumen de sangre filtrada obtenida haciendo fluir un volumen de sangre entera a través de un filtro que elimine las plaquetas y glóbulos blancos del mismo; la extracción de un componente de plasma, un componente de plaquetas y un componente de glóbulos rojos a partir de un volumen de sangre filtrada obtenida haciendo fluir un volumen de sangre entera a través de un filtro que elimine los glóbulos blancos del mismo; la extracción de un componente de plasma y un componente celular (incluyendo plaquetas, glóbulos blancos y glóbulos rojos) a partir de un volumen de sangre entera, siendo el componente celular filtrado subsecuentemente con el fin de eliminar plaquetas y glóbulos blancos del mismo; la extracción de un componente de plasma, un componente de plaquetas y un componente de glóbulos rojos a partir de un volumen de sangre entera, siendo los glóbulos blancos eliminados subsecuentemente mediante filtración desde un componente de plaquetas y el componente de glóbulos rojos.

Por el documento WO 03/089027 se conoce un aparato para tratar componentes de la sangre. Este aparato comprende una centrifugadora adaptada para trabajar conjuntamente con una bolsa anular de separación conectada al menos a una bolsa de producto, por ejemplo una bolsa de componente de plaquetas. La centrifugadora incluye:

- 20 - un rotor que tiene una plataforma giratoria para sostener la bolsa de separación, y un compartimiento central para contener la bolsa de producto conectada a la bolsa de separación; y
- un sistema de apriete para aplastar la bolsa de separación y provocar la transferencia de un componente separado (por ejemplo, plaquetas suspendidas en una solución de dilución) desde la bolsa de separación a la bolsa de producto.

- 25 Un propósito de la presente invención es proporcionar un procedimiento optimizado de separación para separar, en el menor tiempo posible, un fluido compuesto, tal como la sangre entera, en al menos dos componentes de alta calidad.

De la siguiente descripción y dibujos que la acompañan, que deberán ser consideradas sólo a modo ilustrativo, se desprenden otras características y ventajas de la invención.

- 30 En los dibujos adjuntos:

La Figura 1 es una vista esquemática del juego de bolsas de separación y de recogida diseñadas para trabajar conjuntamente con un aparato de separación utilizado por la invención;

La Figura 2 es una vista superior en planta de una bolsa de separación diseñada para trabajar conjuntamente con un aparato de separación utilizado por la invención;

- 35 La Figura 3 es una vista esquemática, parcialmente en sección transversal, de un aparato de separación usado por la invención;

La Figura 4 es una vista de sección transversal del rotor del aparato de separación usado por la invención;

La Figura 5 es una vista en perspectiva de la parte superior del rotor del aparato de separación de la figura 4;

- 40 Por motivos de claridad, se describirá la invención con respecto a un uso específico, a saber, la separación de sangre entera en al menos dos componentes, en particular en un primer componente que comprende plasma, un segundo componente que comprende plaquetas y un tercer componente que comprende glóbulos rojos. Debe entenderse, sin embargo, que este uso específico es tan sólo un ejemplo.

- 45 En la figura 1 se muestra un juego de bolsas de separación adaptadas para la separación de sangre entera en un producto de plasma, un producto de plaquetas y un producto de glóbulos rojos. Este juego comprende una bolsa de separación 1 y tres bolsas de producto 2, 3, 4. La bolsa de separación 1 es anular y tiene un borde exterior circular 5 y un borde circular interior 6. Algunas variantes de la bolsa de separación incluyen una o dos paredes radiales que se extienden desde el borde interior 6 hasta el borde exterior 5 de modo que la cámara definida dentro de la bolsa, en vez de ser anular, tiene una forma de C con la C más o menos abierta. También se puede conformar la bolsa de separación de modo que se ajuste ya sea sobre una superficie de apoyo plana o sobre una superficie de apoyo troncocónica del rotor de una centrifugadora. La bolsa 2 de primer producto, destinada a contener el producto de plasma, está conectada por un primer tubo 7 a la bolsa de separación 1, en el borde interior 6 de la misma. La bolsa 3 de segundo producto, destinada a contener el producto de plaquetas, está conectada por un segundo tubo 8 a la bolsa de separación 1, en el borde interior 6 de la misma. La bolsa 4 de tercer producto, destinada a contener el

producto de glóbulos rojos, está conectada por un tercer tubo 9 a la bolsa de separación 1, en el borde interior 6 de la misma. Está conectada a una bolsa secundaria 10 por un tubo 11 que tiene dos segmentos respectivamente conectados a la entrada y a la salida de un filtro de leucoreducción 12 (un filtro para eliminar los glóbulos blancos). La bolsa secundaria 10 contiene un volumen de solución de almacenamiento para glóbulos rojos. Un tapón 13 extraíble desde dentro de la bolsa secundaria 10 (también llamado "vástago frangible", por ejemplo) bloquea un flujo de líquido a través del tubo de conexión 11 e impide el flujo de la solución de almacenamiento hacia la bolsa 4 de tercer producto. Además, el juego de bolsas comprende un tubo de suministro 14 que está conectado por un extremo a la bolsa de separación 1, en el borde interno de la misma. El otro extremo del tubo de suministro 14 está conectado ya sea a una cánula, en cuyo caso el volumen de sangre sometida a separación debe ser extraído directamente desde un donante a la bolsa de separación 1, o conectado directamente o a través de un conector estéril 15 a una bolsa de recogida 16 conectada a su vez a una cánula 17 por un tubo de donante 18 (como se muestra en la figura 1). La bolsa a la que debe transferirse directamente un volumen de sangre procedente de un donante (la bolsa de separación 1 o la bolsa de recogida 16) contiene un volumen de solución anticoagulante (típicamente unos 70 ml de una solución de citrato de sodio para una donación de sangre de unos 450 ml).

La Figura 2 muestra una bolsa de separación 1, que está hecha de dos láminas superpuestas de un material plástico flexible, que están unidas conjuntamente por líneas soldadas definiendo una cámara anular 20 que se comunica con un canal de distribución semicircular interior 21 a través de un estrecho conducto 22. De manera más concreta, la cámara anular 20 está definida por una primera línea circular soldada que forma un borde exterior 5, y una segunda línea circular soldada que forma un borde interior 6, siendo las dos líneas circulares esencialmente concéntricas. El canal de distribución 21 está definido por dos líneas soldadas sustancialmente paralelas y semicirculares, que forman un borde exterior 23 y un borde interior 24 del canal de distribución 21. El borde interior 6 de la cámara anular y el borde exterior 24 del canal de distribución 21 se juntan en dos puntos y definen entre ambos un conducto 22. El borde interior 6 de la cámara anular 20 converge interiormente hacia ambos puntos de unión, y la concavidad resultante en el borde interior, por lo demás circular 6, del canal anular 20 define un área de seno triangular 25 en la cámara anular 20, justo corriente arriba del conducto 22.

El conducto 22 se abre en el canal de distribución 21 a unos dos tercios de la longitud del canal. Con respecto al conducto 22, el canal de distribución 21 puede por tanto definirse como que comprende un segmento más largo y un segmento más corto que están interconectados y que se extienden en direcciones opuestas desde el conducto 22. El tubo 9 que conecta la bolsa de producto 4 para producto de glóbulos rojos con la cámara de separación 1 está conectado al segmento más corto del canal 21, en el extremo del mismo. El tubo 8 que conecta la bolsa de producto 3 para producto de plaquetas a la cámara de separación 1 está conectado al segmento más largo del canal 21, en el extremo del mismo. El tubo 7 que conecta la bolsa de producto 2 para producto de plasma a la cámara de separación 1, está conectado al segmento más largo del canal 21, aproximadamente en la mitad de su longitud. El tubo 14 que conecta una fuente de sangre entera (donante o bolsa de recogida 16) a la bolsa de separación 1 está conectado a la cámara anular 1 en el borde interior 6 de la misma, aproximadamente en un tercio de la circunferencia del borde interior 6 desde el conducto 22, en la misma dirección en que se extiende el segmento más corto del canal de distribución 21.

El canal de distribución 21 y una porción del extremo de los tubos 7, 8, 9, 14 se integran en un soporte en forma de disco 26 hecho de una lámina de material plástico semirrígido, que está asegurado por su periferia al borde interior 6 de la cámara anular 20. El soporte en forma de disco 26 comprende una gran parte recortada en el medio del mismo, así como tres pequeñas partes recortadas circulares 28, 29, 30 adyacentes a los puntos de conexión de los tubos 7, 8, 9 al canal de distribución 21. Las partes recortadas circulares 28, 29, 30 están situadas respecto a la porción de extremo de los tubos 7, 8, 9 de tal modo que cada tubo se extiende a lo largo de un diámetro de la parte recortada circular correspondiente y por tanto se mantiene derecho sobre una porción de su longitud gracias al soporte en forma de disco 26.

Las figuras 3, 4, 5 muestran un aparato para la separación de un volumen de líquido compuesto mediante centrifugación. El aparato comprende una centrifugadora adaptada para recibir el juego de bolsas de separación y de producto mostradas en las figuras 1 y 2, y un sistema de apriete para aplastar la bolsa de separación y provocar la transferencia de los componentes separados a las bolsas de producto.

La centrifugadora comprende un rotor que está apoyado sobre un conjunto de cojinetes 33 que permiten al rotor girar alrededor de un eje central vertical 34. El rotor comprende un árbol de rotor cilíndrico 35, 36, un recipiente cilíndrico 37 que está conectado al árbol del rotor 35, 36 en el extremo superior del mismo de tal modo que el eje longitudinal eje del rotor 35, 36 y el eje longitudinal del recipiente 37 están alineados con el eje central 34 del rotor, y una plataforma giratoria circular 38 conectada con el recipiente 37 en el extremo superior del mismo de tal modo que el eje central de la plataforma giratoria 37 está alineado con el eje central 34 del rotor. El árbol del rotor comprende una primera porción superior 35 y una segunda porción inferior 36. La porción superior 35 del árbol se extiende en parte a través del sistema de cojinetes 33. Una polea 39 se conecta al extremo inferior de la porción superior 35 del árbol.

La centrifugadora comprende además un motor 40 acoplado al rotor por una correa 41 aplicada en la ranura de la polea de tal modo que el rotor gira alrededor del eje central vertical 34.

El aparato de separación comprende además tres elementos de válvula de aguja 42, 43, 44 que están montados sobre el rotor para cerrar o abrir de manera selectiva el flujo de líquido a través de un tubo de plástico, y selectivamente obturar y cortar un tubo de plástico. Cada una de las válvulas 42, 43, 44 comprende un cuerpo cilíndrico alargado y una cabeza con una ranura que está definida por una mordaza superior fija y una mordaza inferior móvil entre una posición abierta y cerrada, estando la ranura dimensionada de tal modo que uno de los tubos de plástico 7, 8, 9 del juego de bolsas mostrado en las figuras 1 y 2 puede ser aplicado ajustadamente en la misma cuando la mordaza inferior está en posición abierta. El cuerpo alargado contiene un mecanismo accionado por un solenoide para mover la mordaza inferior y está conectado a un generador de radiofrecuencia que proporciona la energía necesaria para obturar y cortar el tubo de plástico. Los elementos de válvula de aguja 42, 43, 44 están montados dentro del recipiente cilíndrico 37, adyacentes a la superficie interior del mismo, de tal modo que su eje longitudinal es paralelo al eje central 34 del rotor y sus cabezas sobresalen por encima del reborde del recipiente 37. Las tres partes recortadas circulares 28, 29, 30 de la porción de soporte 26 de la bolsa de separación 1 mostrada en la figura 2 están dimensionadas y situadas de forma que permiten el acoplamiento de las cabezas de los tres elementos de válvula de aguja 42, 43, 44 a su través, extendiéndose las porciones de los tubos 7, 8, 9 a través de las partes recortadas circulares 28, 29, 30 orientadas de manera que se enfrentan a la ranura en las cabezas de los elementos de válvula de aguja 42, 43, 44. A los elementos de válvula de aguja 42, 43, 44 se les suministra energía eléctrica mediante un anillo deslizante 45 que está montado alrededor de la porción inferior 36 del árbol del rotor.

La plataforma giratoria 38 comprende una porción central troncocónica 46, el borde superior, más corto, de la cual está conectado al reborde del recipiente 37, una porción anular plana 47 conectada al borde inferior, más largo, de la porción troncocónica 46 y una brida cilíndrica exterior 48 que se extiende hacia arriba desde la periferia externa de la porción anular 47. La plataforma giratoria 38 comprende además una tapa abovedada circular 49 que está asegurada a la brida circular 48 por medio de una bisagra 50 de forma que pivota entre una posición abierta y una posición cerrada. La tapa 49 está provista de un pestillo 51 por medio del cual puede bloquearse en la posición cerrada. La tapa 49 comprende una parte recortada grande 52 en su parte superior que da acceso al recipiente cilíndrico 37 del rotor. La tapa 49 tiene una superficie interior anular que está configurada de forma que, cuando la tapa 49 está en la posición cerrada, define con la porción troncocónica 46 y la porción anular plana 47 de la plataforma giratoria 38 un compartimiento anular troncocónico 53 que tiene una sección transversal radial cuya forma es sustancialmente la de un paralelogramo. El compartimiento anular troncocónico 53, en adelante el "compartimiento de separación", está destinado a contener la cámara de separación de la bolsa de separación mostrada en la figura 2.

El sistema de apriete para aplastar la bolsa de separación dentro del compartimiento de separación 53 y provocar la transferencia de los componentes separados a las bolsas de productos comprende un diafragma anular flexible 54 que está formado de modo que se alinea con la porción troncocónica 46 y la porción plana anular 47 de la plataforma giratoria 38, a la que está fijado a lo largo de sus bordes circulares más corto y más largo. El sistema de apriete comprende además una estación de bombeo hidráulico 31 para bombear un líquido hidráulico dentro y fuera de una cámara 32 hidráulica expandible definida entre el diafragma flexible 54 y la plataforma giratoria 38, por medio de un conducto 55 que se extiende a través del rotor desde el extremo inferior de la porción inferior 36 del árbol del rotor de la plataforma giratoria 38. La estación de bombeo 31 comprende una bomba de pistón que tiene un pistón 56 móvil en un cilindro hidráulico 57 conectado fluidamente mediante un acoplamiento fluido rotativo al conducto 55 del rotor. El pistón 56 es accionado por un motor de movimiento por pasos 59 que mueve un tornillo de guía 60 ligado al vástago del pistón. El cilindro hidráulico 57 también está conectado un depósito de líquido hidráulico 61 que tiene un acceso controlado por una válvula 62 para permitir de forma selectiva la introducción o la retirada de líquido hidráulico hacia y desde un circuito hidráulico que incluye el cilindro hidráulico 57, el conducto 55 del rotor y la cámara hidráulica expandible 32. Un manómetro 63 está conectado al circuito hidráulico para medir la presión hidráulica del mismo.

El aparato de separación comprende además tres sensores 64, 65, 66 para detectar características del procedimiento de separación que tiene lugar dentro de la bolsa de separación cuando el aparato está en funcionamiento. Los tres sensores 64, 65, 66 están integrados en la tapa 49 de tal manera que quedan enfrentados a la bolsa de separación 1, como se muestra en la figura 2, cuando se cierra la tapa 49. El primer sensor 64 (en adelante "sensor de canal") está integrado en la tapa 49 de tal manera que queda colocado sobre el segmento más largo del canal de distribución. El sensor de canal 64 es capaz de detectar la presencia o ausencia de líquido en el canal de distribución 21, así como detectar glóbulos rojos en un líquido. El segundo sensor 65 (en adelante "sensor de seno") está integrado en la tapa 49 de tal manera que queda colocado sobre el área de seno 25. El sensor de seno 65 es capaz de detectar glóbulos rojos en un líquido. El tercer sensor 66 (en adelante "sensor de bolsa") está integrado en la tapa 49 de tal manera que queda colocado sobre la cámara de separación 20, y a un tercio aproximadamente del respiradero de la cámara de separación desde el borde interior 6 de la cámara de separación 20, ligeramente hacia fuera del área de seno 25 en el lado del segmento menor del canal de distribución 21. El sensor de bolsa 66 es capaz de detectar glóbulos rojos en un líquido. Cada uno de los sensores 64, 65 y 66 puede comprender una fotocélula que incluya un LED de infrarrojos y un foto-detector.

El aparato de separación comprende además un controlador 57 que incluye un microprocesador y una memoria para proporcionar al microprocesador la información e instrucciones programadas relativas al funcionamiento del aparato. En particular, el microprocesador está programado para recibir información relativa a diversas velocidades de centrifugación a las que debe girar el rotor durante las diversas fases del procedimiento de separación, e información

relativa a los distintos caudales de transferencia a los que los componentes separados deben ser transferidos desde la bolsa de separación 1 a las bolsas de producto 2, 3, 4. La información relativa a los diversos caudales de transferencia pueden expresarse, por ejemplo, como caudal de líquido hidráulico en el circuito hidráulico, o como velocidades de rotación del motor de movimiento por pasos 59 de la estación de bombeo hidráulico 31. El microprocesador está además programado para recibir, directamente o a través de la memoria, información desde el manómetro 63 y desde las fotocélulas 64, 65 66.

El microprocesador está también programado para controlar el motor centrífugo 40, el motor de movimiento por pasos 59, y los elementos de válvula de aguja 42, 43, 44 de modo que hace que el aparato de separación funcione siguiendo un predeterminado protocolo de separación.

10 Un primer ejemplo de protocolo de separación es el siguiente.

Primera fase: se transfiere el volumen de sangre anticoagulada que debe separarse a la bolsa de separación antes o después de que el juego desechable sea cargado en el aparato de centrifugación según una de las siguientes variantes.

15 - Primera variante: se transfiere un volumen de sangre anticoagulada que va a ser separada (por ejemplo unos 500 ml) a la bolsa de separación antes de cargar el juego desechable en el aparato de centrifugación. Después de colocar una abrazadera en la conexión de cada uno de los tubos 7, 8, 9 a la bolsa de separación 1, se transfiere por gravedad un volumen de sangre anticoagulada contenida en una bolsa de recogida 16 a la bolsa de separación 1. El tubo 14 que conecta la bolsa de recogida 16 a la bolsa de separación es sellado y cortado. La bolsa de separación 1 se ajusta dentro de la plataforma giratoria 38, los tubos 7, 8, 9 se acoplan en los elementos de válvula de aguja 42, 43, 44, y las bolsas de producto 2, 3, 4 y la bolsa secundaria 10 se colocan en el recipiente 37. Los elementos de válvula de aguja 42, 43, 44 se cierran y se retiran las abrazaderas sobre los tubos 7, 8, 9. Alternativamente, no se colocan abrazaderas sobre los tubos 7, 8, 9 cuando ambos segmentos del canal de distribución 21 están provistos de juntas frangibles de presión con el fin de evitar la comunicación entre las bolsas de producto 2, 3, 4 y la bolsa de separación 1, siempre que la presión que se crea dentro de la bolsa de separación durante el funcionamiento del aparato de separación no sea lo suficientemente elevada para romper las juntas frangibles.

20 - Segunda variante: igual que la primera variante, excepto en que la bolsa de separación 1, que contiene un volumen de anticoagulante, se conecta directamente a un donante y la sangre del donante se extrae directamente a la bolsa de separación 1, que es por tanto utilizada también como bolsa de recogida.

30 Segunda fase: el aire presente en la bolsa de separación se purga a la bolsa de producto 4 en la que deberá ser transferido posteriormente el componente de glóbulos rojos.

Se cierran los elementos de válvula de aguja 42, 43 y se abre el elemento de la válvula de aguja 44 en el que está conectado el tubo 9. El rotor se pone en funcionamiento mediante el motor centrífugo 40 y su velocidad de giro aumenta de forma constante hasta que gira a una primera velocidad alta de centrifugación (por ejemplo, unas 3200 RPM). Antes de que el rotor gire a la primera velocidad de centrifugación, se acciona la estación de bombeo 31 con el fin de bombear líquido hidráulico a un caudal constante (por ejemplo, unos 240 ml/min) a la cámara de hidráulica 32 y en consecuencia aplastar la bolsa de separación 1. El aire presente en la bolsa de separación 1 es impulsado hacia la bolsa de producto 4 para el componente de glóbulos rojos. Cuando el sensor de canal 64 detecta un líquido en el canal de distribución 21, se para la estación de bombeo 31 y el elemento de válvula de aguja 44 se cierra.

40 Cuando las juntas frangibles cierran inicialmente el canal de distribución 21 de la bolsa de separación 1, la transferencia de aire desde la bolsa de separación 1 a la bolsa de producto 4 se produce cuando la presión que se está creando en la bolsa de separación 1 es lo suficientemente elevada como para provocar la ruptura de las juntas frangibles.

45 Obsérvese que, alternativamente, el aire contenido en la bolsa de separación 1 puede ser expulsado ya sea hacia la bolsa de producto 2 para el componente de plasma o a la bolsa de producto 3 para el componente de plaquetas. Sin embargo es interesante expulsar el aire de la bolsa 4 para el componente de glóbulos rojos porque esto permitirá que el componente de glóbulos rojos sea posteriormente transferido por gravedad desde la bolsa de producto 4 hacia la bolsa secundaria 10.

Tercera fase: la sangre dentro de la cámara de separación se sedimenta hasta un nivel deseado.

50 Al inicio de esta fase, los tres elementos de válvula de aguja 42, 43 y 44 están cerrados. El rotor gira a la primera velocidad alta de centrifugación (por ejemplo, unas 3200 RPM) durante un periodo predeterminado de tiempo (por ejemplo, unos 220 segundos) que se elige de modo que, cualquiera que sea el hematocrito del volumen de la sangre inicialmente transferido a la cámara de separación 1, la sangre sedimenta en la misma al final del periodo elegido hasta el punto en el que el hematocrito de la capa anular exterior de glóbulos rojos está sobre unos 90 y el plasma de la capa anular interior de plasma no contiene sustancialmente ningunas otras células, de modo que las plaquetas y los glóbulos blancos ocupan entonces la capa anular intermedia entre la capa de glóbulos rojos y la capa de plasma.

Cuarta fase: se transfiere un primer componente (componente de plasma) a la bolsa de producto 2.

Al inicio de esta fase, los tres elementos de válvula de aguja 42, 43 y 44 están cerrados. A lo largo de la cuarta fase, el rotor gira a la primera velocidad alta de centrifugación (por ejemplo, unas 3200 RPM). Tras un predeterminado intervalo de tiempo después de que el sensor de bolsa 66 haya dejado de detectar glóbulos rojos, lo que puede suceder antes de que termine el intervalo predeterminado de sedimentación, se abre el elemento de válvula de aguja 42 que controla el acceso a la bolsa 2 del de plasma y la estación de bombeo 31 es accionada con el fin de bombear líquido hidráulico a un caudal constante (por ejemplo unos 220 ml/min) a la cámara hidráulica 32 y en consecuencia aplastar la bolsa de separación 1 de forma que provoque la transferencia de una primera porción del plasma a la bolsa de producto 2, mientras que una segunda porción del plasma (por ejemplo, unos 60 ml) permanece en la bolsa de separación 1. La estación de bombeo 31 se para cuando haya transcurrido un predeterminado intervalo de tiempo después de que el sensor de bolsa 66 haya detectado glóbulos rojos.

El caudal de transferencia del componente de plasma (que está directamente relacionado con el caudal del fluido hidráulico) se elige para que sea tan elevado como sea posible sin llegar a perturbar la capa de plaquetas de modo que se evite la contaminación del componente de plasma con plaquetas.

Quinta fase: se prepara un componente intermedio (componente de plaquetas) en la bolsa de separación 1.

- Primera variante: se abre el elemento de válvula de aguja 43 que controla el acceso a la bolsa de componente de plaquetas 3 y se cierran los elementos de válvula de aguja 42, 44. La velocidad de giro del rotor se reduce rápidamente desde la primera velocidad de centrifugación a una segunda velocidad de centrifugación (por ejemplo, de unas 3200 RPM a unas 2000 RPM, en unos 10 segundos) con el objetivo de que se forme un componente intermedio resultante de la suspensión de las plaquetas en la segunda porción del plasma, mientras que la capa de glóbulos rojos y la capa de plaquetas en suspensión permanecen sustancialmente separadas.

- Segunda variante: se cierran los tres elementos de válvula de aguja 42, 43,44. La velocidad de giro del rotor se reduce rápidamente desde la primera velocidad de centrifugación a una segunda velocidad de centrifugación (por ejemplo, de unas 3200 RPM a unas 1000 RPM, en unos 20 segundos) con el objetivo de mezclar los glóbulos rojos, las plaquetas y la segunda porción del plasma. A continuación se aumenta la velocidad de giro del rotor desde la segunda velocidad de centrifugación hasta una tercera velocidad de centrifugación, más baja que la primera velocidad de centrifugación (por ejemplo, desde unas 1000 RPM a unas 2500 RPM), con el fin de separar en la bolsa de separación 1 un componente de glóbulos rojos y un componente intermedio que comprende una suspensión de plaquetas en plasma.

Sexta fase: el componente intermedio (componente de plaquetas) se transfiere a la bolsa de producto 3.

Se abre el elemento de válvula de aguja 43 que controla el acceso a la bolsa de componente de plaquetas 3 y se cierran los elementos de válvula de aguja 42, 44. El rotor se hace girar a la segunda velocidad de centrifugación (por ejemplo, a unas 2000 RPM, si la fase anterior es la primera variante de la quinta fase) o a la tercera velocidad de centrifugación (por ejemplo, a unas 2500 RPM, si la fase anterior es la segunda variante de la quinta fase). Se acciona la estación de bombeo 31 para que bombee líquido hidráulico a un primer caudal hacia la cámara hidráulica 32 y en consecuencia exprima la bolsa de separación 1 y provoque la transferencia del componente de plaquetas a la bolsa de producto 3. El primer caudal (por ejemplo, unos 140 ml/min) es sustancialmente inferior al caudal (por ejemplo, unos 220 ml/min) al que el componente de plasma es transferido a la bolsa de producto 2 en la cuarta fase. El primer caudal de transferencia del componente de plaquetas (que está directamente relacionado con el primer caudal del fluido hidráulico) se elige para que sea lo suficientemente elevado como para evitar que las plaquetas en suspensión sedimenten, sin que al mismo tiempo se dispare la activación de las plaquetas.

Cuando el sensor de seno 65 detecta glóbulos rojos, la estación de bombeo 31 se acciona para bombear líquido hidráulico a la cámara hidráulica 32 a un segundo caudal (por ejemplo unos 40 ml/min) que es sustancialmente más bajo que el primer caudal, con el fin de evitar la contaminación del componente de plaquetas por glóbulos rojos.

Cuando se ha bombeado el líquido hidráulico a la cámara hidráulica 32 al segundo caudal durante un predeterminado periodo de tiempo (por ejemplo, unos 4 segundos), la estación de bombeo se acciona para bombear líquido hidráulico a un tercer caudal (por ejemplo, unos 20 ml/min) que es inferior al segundo caudal, hasta que haya transcurrido un predeterminado intervalo de tiempo (por ejemplo, unos 12 segundos) después de que el sensor de canal 64 haya detectado glóbulos rojos. Entonces se para la estación de bombeo.

Séptima fase: el tercer componente (componente de glóbulos rojos) se transfiere a la bolsa de producto 4.

El elemento de válvula de aguja 44 que controla el acceso a la bolsa 4 de componente de glóbulos rojos está abierto y los elementos de válvula de aguja 42, 43 están cerrados. La velocidad de giro del rotor se reduce desde la segunda velocidad de centrifugación (por ejemplo, unas 2000 RPM) o de la tercera velocidad de centrifugación (por ejemplo, unas 2500 RPM) a una cuarta velocidad de centrifugación inferior (por ejemplo, unas 1500 RPM). Se acciona la estación de bombeo 31 para que bombee líquido hidráulico al primer caudal hacia la cámara hidráulica 32 y en consecuencia apriete la bolsa de separación 1 de modo que provoque la transferencia del componente de

5 glóbulos rojos a la bolsa de producto 4. El primer caudal (por ejemplo, unos 350 ml/min) es sustancialmente más elevada que el caudal (por ejemplo, unos 220 ml/min) al que se transfiere el componente de plasma a la bolsa de producto 2 en la cuarta fase. El primer caudal de transferencia del componente de glóbulos rojos (que está directamente relacionado con el caudal del fluido hidráulico) se elige para que sea tan elevado como sea posible sin llegar a dañar los glóbulos rojos (hemólisis).

Quando la presión del líquido hidráulico, medida por el manómetro 63, alcanza un primer umbral de presión alta (por ejemplo, unos 0,7 bares), el caudal del líquido hidráulico se reduce desde el primer caudal a un segundo caudal (por ejemplo, unos 100 ml/min).

10 Cuando la presión del líquido hidráulico, medida por el manómetro 63, alcanza un segundo umbral de presión alta (por ejemplo, unos 1,6 bares), el caudal del líquido hidráulico se reduce aún más desde el segundo caudal a un tercer caudal (por ejemplo, unos 37 ml/min).

Los segundo y tercer caudales de transferencia del componente de glóbulos rojos (que están directamente relacionados con el caudal del fluido hidráulico) se seleccionan de modo que se transfiera una porción máxima del componente de glóbulos rojos a la bolsa 4 de componente de glóbulos rojos.

15 Cuando haya transcurrido un periodo de tiempo predeterminado (por ejemplo, unos 30 segundos) después de que la presión del líquido hidráulico haya alcanzado el segundo umbral de presión, la velocidad de giro del rotor se reduce hasta que parar el rotor, se acciona la estación de bombeo 31 con el fin de que bombee líquido hidráulico desde la cámara hidráulica 32 a un elevado caudal (por ejemplo, unos 800 ml/min) hasta que la cámara hidráulica 32 esté vacía, y los tres elementos de válvula de aguja 42, 43, 44 se accionan de modo que se cortan y obturan los tubos 7, 8, 9.

20 Cualquiera del al menos un primer caudal de transferencia para el componente de plasma (un caudal en el ejemplo descrito con anterioridad), del al menos un segundo caudal de transferencia para el componente de plaquetas (tres caudales sucesivos en el ejemplo descrito con anterioridad), del al menos un tercer primer caudal de transferencia para el componente de glóbulos rojos (tres caudales sucesivos en el ejemplo descrito con anterioridad), pueden ser sustancialmente constantes, como en el anterior ejemplo, o pueden variar y, por ejemplo, comprender una rampa o una serie de pequeños escalones.

25 De acuerdo con un segundo ejemplo de protocolo de separación, se separa un volumen de sangre en cuatro componentes, un componente de plasma, un primer componente intermedio (que comprende plaquetas suspendidas en plasma), un segundo componente intermedio (que comprende uno de los dos tipos de glóbulos blancos, es decir células mononucleares) y un componente de glóbulos rojos.

30 En este segundo protocolo de separación, después de la fase de transferencia del componente de plaquetas a una bolsa de plaquetas, se transfieren células mononucleares, ya sea a una bolsa de células mononucleares específica o a una bolsa de recogida de sangre entera, que, en este caso, no es desconectada de la bolsa de separación después de la fase inicial de transferencia de volumen de sangre anti-coagulada desde la bolsa de recogida a la bolsa de separación. La transferencia de células mononucleares tiene lugar a la misma velocidad de giro que la transferencia de las plaquetas (por ejemplo, unas 2500 RPM), a un caudal de transferencia que es más elevado (por ejemplo, unos 40 ml/min) que el tercer y último caudal de transferencia de las plaquetas (por ejemplo, unos 20 ml/min). La transferencia del componente de células mononucleares se termina una vez transcurrido un predeterminado intervalo de tiempo.

35 De acuerdo con el segundo protocolo de separación, los glóbulos rojos que permanecen en la bolsa de separación, tras la fase de transferencia del componente de células mononucleares a la bolsa de células mononucleares, se transfieren a la bolsa de glóbulos rojos por gravedad, después de que haya parado la centrifugadora y se haya retirado la bolsa de separación de la centrifugadora. En un juego de bolsas adaptadas para este segundo protocolo, la bolsa de glóbulos rojos se conecta preferentemente al borde exterior de la bolsa de separación. Si se utiliza el mencionado juego de bolsas, el aire presente en la bolsa de separación al inicio del procedimiento de separación es impulsado hacia dentro de una de las bolsas de componente conectadas al borde interior de la bolsa de separación, por ejemplo, a la bolsa de células mononucleares.

40 De acuerdo con un tercer protocolo de separación, se separa un volumen de sangre en tres componentes, un componente de plasma, un componente intermedio (que comprende plaquetas y células mononucleares), y un componente de glóbulos rojos.

45 Cuando el volumen de sangre anticoagulada ha sedimentado al nivel deseado, la mayor parte del componente de plasma es transferida al interior de la bolsa de plasma al máxima caudal (por ejemplo, unos 220 ml/min). La transferencia del plasma se para transcurrido un determinado intervalo de tiempo después de que los glóbulos rojos hayan sido detectados por el sensor de bolsa 66 o por el sensor de seno 65, dependiendo del volumen residual de plasma que se quiera dejar en la bolsa de separación. El componente intermedio (plasma residual, plaquetas, células mononucleares y algunos glóbulos rojos) se transfiere entonces a una bolsa de componente intermedio, que puede ser una bolsa de componente específica o una bolsa de recogida de sangre entera 16. La transferencia del componente de las plaquetas/ células mononucleares tiene lugar a la misma velocidad de giro que la transferencia

de plasma (por ejemplo, unas 3200 RPM), también a un caudal de transferencia constante, pero menor (por ejemplo, unos 140 ml/min) que el caudal de transferencia del plasma. La transferencia del componente de las plaquetas/células mononucleares se acaba después de que un predeterminado volumen hay sido exprimido en la bolsa de componente intermedio.

- 5 En el tercer protocolo de separación, los glóbulos rojos que permanecen en la bolsa de separación, tras la fase de transferencia del componente de plaquetas/células mononucleares a la bolsa de componente intermedio, se transfieren a la bolsa de glóbulos rojos por gravedad, después de que haya parado la centrifugadora y se haya retirado la bolsa de separación de la centrifugadora.

- 10 De acuerdo con un cuarto protocolo de separación, se separa un volumen de sangre en dos componentes, un componente de plasma y un componente de células (plaquetas, glóbulos blancos y glóbulos rojos). Un juego de bolsas de separación apropiado puede comprender una bolsa de separación conectada a una bolsa de componente único (plasma).

- 15 En este cuarto protocolo de separación, el aire presente inicialmente en la bolsa de separación 1 es impulsado a la bolsa de plasma. Cuando el volumen de sangre anticoagulada ha sedimentado hasta el nivel deseado, el componente de plasma se transfiere a la bolsa de plasma a dos caudales diferentes: una mayor parte del plasma es transferida a un caudal máximo y la porción restante del plasma se transfiere entonces a un caudal inferior. El segundo caudal se elige de modo que se transfiera un volumen máximo del plasma a la bolsa de plasma y se evite la contaminación del plasma con glóbulos rojos. El componente de células permanece en la bolsa de separación para un tratamiento posterior después de que la centrifugadora haya parado.

- 20 Será evidente para los expertos en la materia que se pueden hacer diversas modificaciones al aparato y al método descritos en la presente memoria. Sin embargo, deberá entenderse que la invención no está limitada a la materia explicada en la memoria. La presente invención pretende, más bien, cubrir modificaciones y variaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para separar un volumen de un líquido compuesto en un primer componente y un segundo componente, en el que el volumen de líquido compuesto está contenido en una bolsa de separación (1) conectada al menos a una bolsa (2) de primer componente y una bolsa (3) de segundo componente, comprendiendo el método las etapas de:
- hacer girar la bolsa de separación (1) a una primera velocidad de rotación de modo que centrifugue el volumen de líquido compuesto y provocar la sedimentación de los al menos componentes primero y segundo;
- 10 cuando los componentes primero y segundo han sedimentado, aplastar la bolsa de separación para transferir a un primer caudal una primera porción del primer componente a la bolsa (2) de primer componente durante el giro de la bolsa de separación a la primera velocidad de rotación;
- detener la transferencia del primer componente antes de que la totalidad del primer componente haya sido transferida a la bolsa (2) de primer componente;
- 15 reducir rápidamente la velocidad de la centrifugadora a una segunda velocidad de rotación para mezclar una segunda porción remanente de dicho primer componente en la bolsa de separación (1) con un segundo componente; y
- aplamar la bolsa de separación (1) para transferir, a un segundo caudal de transferencia, los componentes primero segundo mezclados a la bolsa (3) de segundo componente, siendo el segundo caudal de transferencia inferior que el primer caudal de transferencia.
- 20 2. Un método según la reivindicación 1, en el que el líquido compuesto es sangre entera, el primer componente comprende plasma y el segundo componente comprende plaquetas.
3. Un método según reivindicación 1 ó 2, en el que la etapa de aplastar la bolsa de separación para transferir la primera porción del primer componente comprende:
- aplamar la bolsa de separación a una primera presión correspondiente al primer caudal de transferencia; y
- 25 en el que la etapa de aplastar la bolsa de separación para transferir la mezcla del primer y segundo componentes comprende:
- aplamar la bolsa de separación a una segunda presión menor que la primera presión y correspondiente al segundo caudal de transferencia.
- 30 4. Un método según la reivindicación 1, en el que el método es para separar un volumen de un líquido compuesto en dicho primer componente, dicho segundo componente y un tercer componente, comprendiendo la etapa de la rotación:
- hacer girar la bolsa de separación (1) a dicha primera velocidad de rotación de modo que centrifugue el volumen de líquido compuesto y provocar la sedimentación del primero, segundo y tercer componentes;
5. Un método según la reivindicación 4, en el que el primer caudal de transferencia es un caudal sustancialmente constante:
- 35 6. Un método según una de las reivindicaciones 4 ó 5, en el que el segundo caudal de transferencia comprende un caudal inicial y un caudal final, siendo el caudal final inferior al caudal inicial.
7. Un método según la reivindicación 6, en el que la etapa de transferencia a la bolsa (3) de segundo componente comprende las fases de:
- 40 transferir a la bolsa (3) de segundo componente al caudal inicial hasta que el tercer componente es detectado en una primera ubicación en un camino de un fluido a la bolsa (3) de segundo componente; y
- transferir a la bolsa (3) de segundo componente (3) al caudal final cuando el tercer componente es detectado en una segunda ubicación en un camino de un fluido a la bolsa (3) de segundo componente; estando la primera ubicación corriente arriba de la segunda ubicación.
- 45 8. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa de reducir la velocidad de la centrifugadora para mezclar el segundo componente con la segunda porción del primer componente comprende reducir rápidamente la velocidad de centrifugación desde la primera velocidad de giro a la segunda velocidad de giro.
9. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el que la etapa de reducir la velocidad de la centrifugadora para mezclar el segundo componente con la segunda porción del primer componente comprende:

reducir rápidamente la velocidad de centrifugación desde la primera velocidad de giro a la segunda velocidad de giro, que es sustancialmente más baja que la primera velocidad de giro, con el fin de mezclar la segunda porción el primer componente con el segundo componente y el tercer componente, comprendiendo además dicho método:

5 aumentar la velocidad de centrifugación desde la segunda velocidad de giro a una tercera velocidad de giro, que es inferior a la primera velocidad de giro, con el fin de separar el tercer componente des una mezcla del segundo componente con una segunda porción del primer componente.

10 10. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, que comprende además la etapa de transferir el tercer componente desde la bolsa de separación (1) a una bolsa de tercer componente (4) conectada a la bolsa de separación (1) a un tercer caudal de transferencia, siendo dicho tercer caudal de transferencia diferente del segundo caudal de transferencia.

11. Un método según reivindicación 10, en el que el tercer caudal de transferencia comprende un caudal inicial y un caudal final, siendo el caudal final inferior al caudal inicial.

15 12. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 10 ó 11 , que incluye además hacer girar la bolsa de separación (1) durante la transferencia del tercer componente desde la bolsa de separación (1) a la bolsa de tercer componente (4) a una tercera velocidad de giro que es menor que la segunda velocidad de giro.

13. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que la etapa de transferir la primera porción del primer componente desde la bolsa de separación (1) a la bolsa de primer componente (2) comprende:

permitir un flujo de fluido a través de un primer tubo (7) que conecta la bolsa de separación (1) a la bolsa de primer componente (2);

20 bloquear un flujo de fluido a través de un segundo tubo (8) que conecta la bolsa de separación (1) a la bolsa de segundo componente (3);

bloquear un flujo de fluido a través de un tercer tubo (9) que conecta la bolsa de separación (1) a la bolsa de tercer componente (4); y

25 aplastar la bolsa de separación (1) hasta que se detecte el tercer componente en un conducto de un fluido a la bolsa del primer componente (2).

14. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que la etapa de transferir a la bolsa de segundo componente (3) comprende:

bloquear un flujo de fluido a través de un primer tubo (7) que conecta la bolsa de separación (1) a la bolsa de primer componente (2);

30 permitir un flujo de fluido a través de un segundo tubo que conecta la bolsa de separación (1) a la bolsa de segundo componente (3);

bloquear un flujo de fluido a través de un tercer tubo (9) que conecta la bolsa de separación (1) a la bolsa de tercer componente (4); y

35 aplastar la bolsa de separación (1) hasta que se detecte el tercer componente en un conducto de un fluido a la bolsa del segundo componente (3).

15. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que la etapa de transferir el tercer componente desde la bolsa de separación (1) a la bolsa de tercer componente (4) comprende:

bloquear un flujo de fluido a través de un primer tubo (7) que conecta la bolsa de separación (1) a la bolsa de primer componente (2);

40 bloquear un flujo de fluido a través de un segundo tubo (8) que conecta la bolsa de separación (1) a la bolsa de segundo componente (3);

permitir un flujo de fluido a través de un tercer tubo (9) que conecta la bolsa de separación (1) a la bolsa de tercer componente (4); y

aplastar la bolsa de separación (1) hasta que esté sustancialmente vacía.

45 16. Un método según la reivindicación 15, que comprende además las etapas de:

detectar cuando la bolsa de separación (1) está sustancialmente vacía, y

detener el giro de la bolsa de separación (1) tras haber detectado que la bolsa de separación (1) está sustancialmente vacía.

17. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, en el que la etapa de aplastar la bolsa de separación (1) comprende:
- someter la bolsa de separación (1) a una presión hidráulica, y
- medir la presión hidráulica, y
- 5 en el que la etapa de transferencia del tercer componente desde la bolsa de separación (1) a la bolsa de tercer componente (4) comprende:
- transferir el tercer componente, a un tercer caudal hasta que la presión hidráulica medida alcanza un umbral determinado de presión, y
- 10 transferir el tercer componente, a un cuarto caudal una vez que la presión hidráulica medida ha alcanzado el umbral determinado de presión, siendo el cuarto caudal menor que el tercer caudal.
18. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, que comprende además la etapa de transferencia de aire desde la bolsa de separación (1) a la bolsa de tercer componente (4) antes de transferir la primera porción del primer componente desde la bolsa de separación (1) a la bolsa de primer componente (2), comprendiendo dicha etapa:
- 15 bloquear un flujo de fluido a través de un primer tubo (7) que conecta la bolsa de separación (1) a la bolsa de primer componente (2);
- bloquear un flujo de fluido a través de un segundo tubo (8) que conecta la bolsa de separación (1) a la bolsa de segundo componente (3);
- 20 permitir un flujo de fluido a través de un tercer tubo (9) que conecta la bolsa de separación (1) a la bolsa de tercer componente (4), y
- aplastar la bolsa de separación (1) hasta que se detecta un líquido en un conducto de fluido a la bolsa de tercer componente (4).
19. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 18, en el que el fluido compuesto comprende sangre entera, el primer componente comprende el plasma, el segundo componente comprende plaquetas y el tercer componente comprende glóbulos rojos
- 25 20. Un método según una de las anteriores reivindicaciones, que comprende además al etapa de transferir aire desde la bolsa de separación (1) a una de las bolsas de componente antes de transferir la primera porción del primer componente desde la bolsa de separación (1) a la bolsa del primer componente (2).
21. Un método según una de las anteriores reivindicaciones, en el que cualquiera de las etapas de aplastar la bolsa de separación (1) comprende someter la bolsa de separación (1) a una presión hidráulica.
- 30 22. Un método según la reivindicación 1, en el que el líquido compuesto comprende sangre entera, el primer componente comprende plasma y el segundo componente comprende plaquetas, glóbulos blancos y glóbulos rojos.

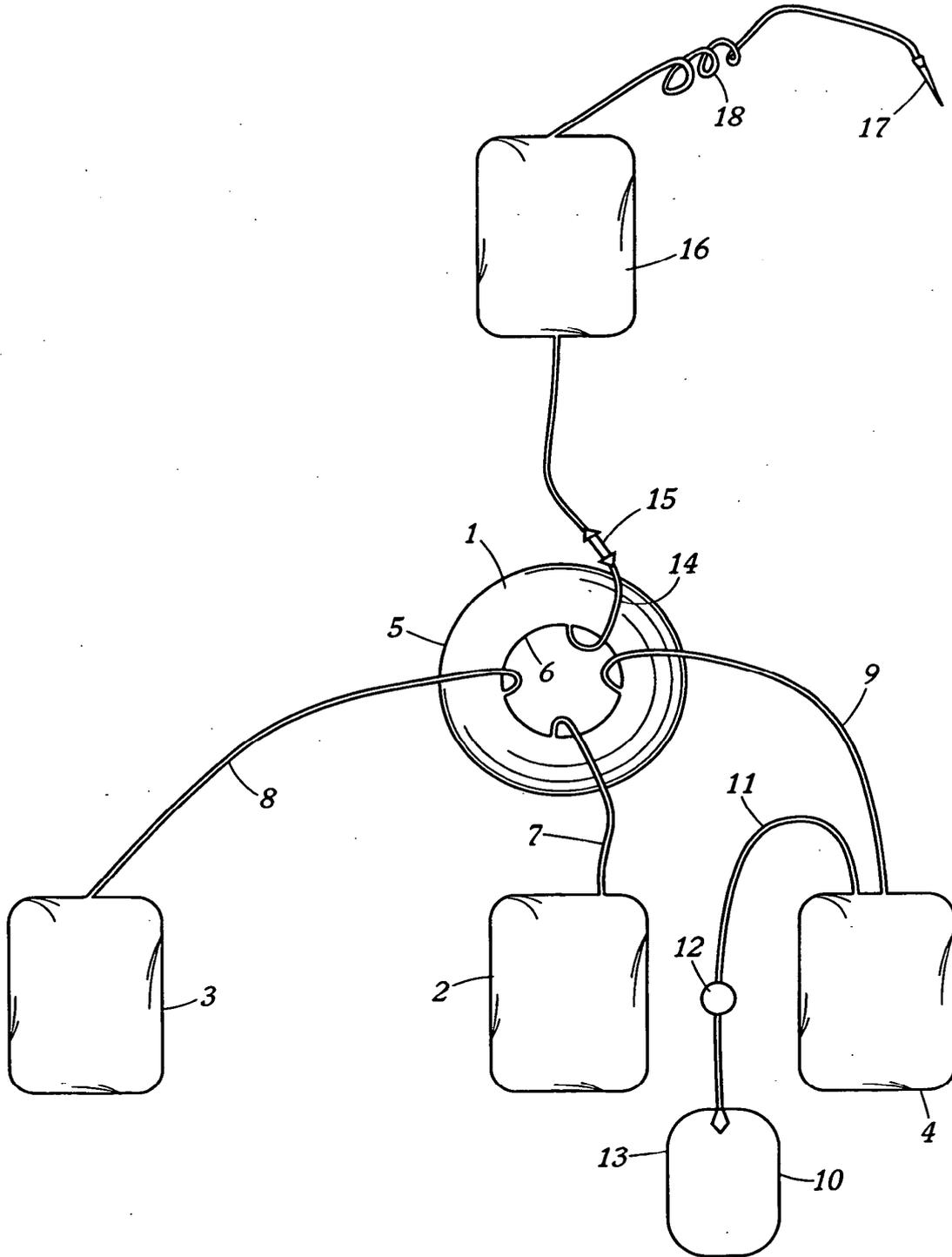


FIG. 1

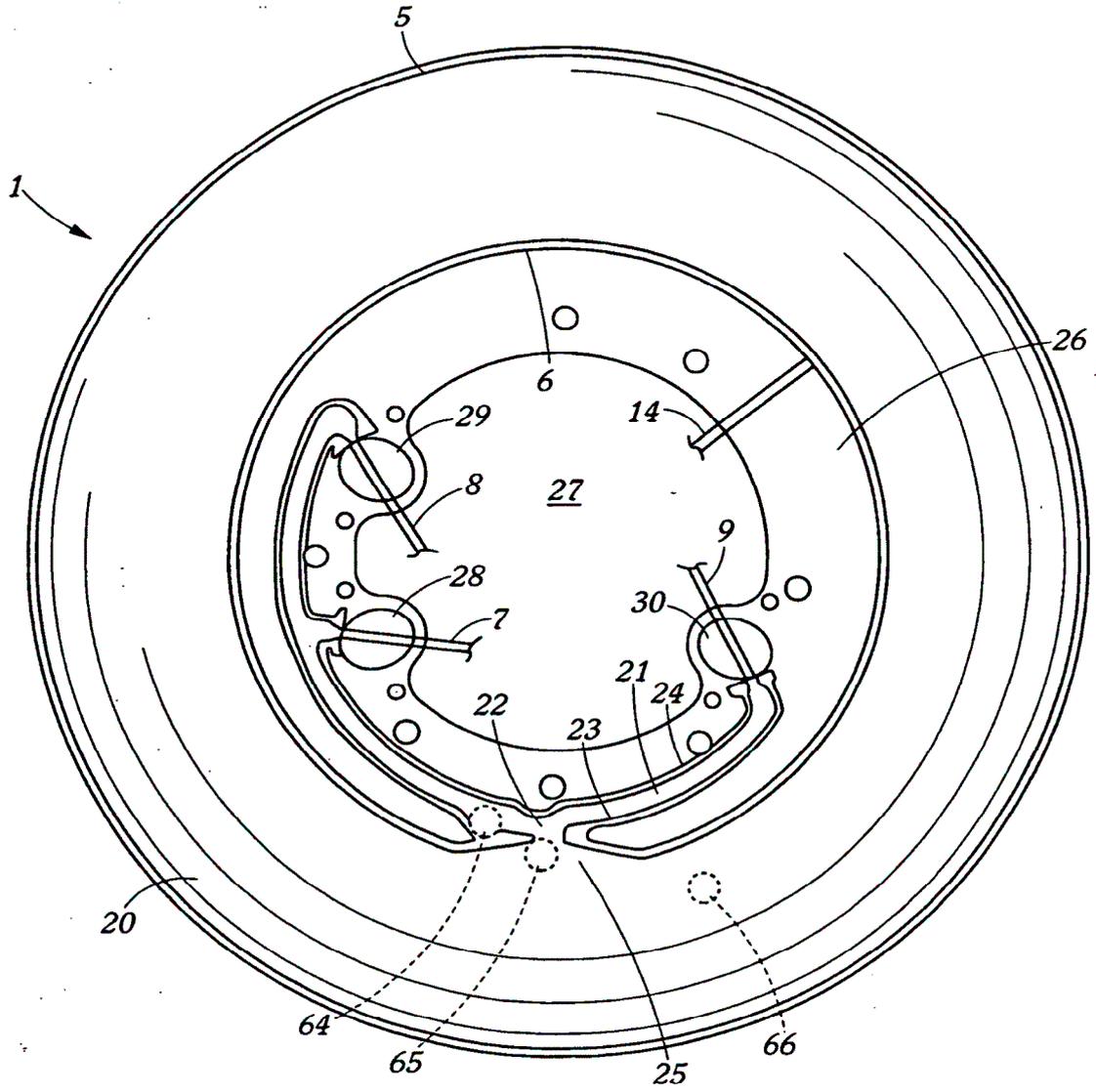
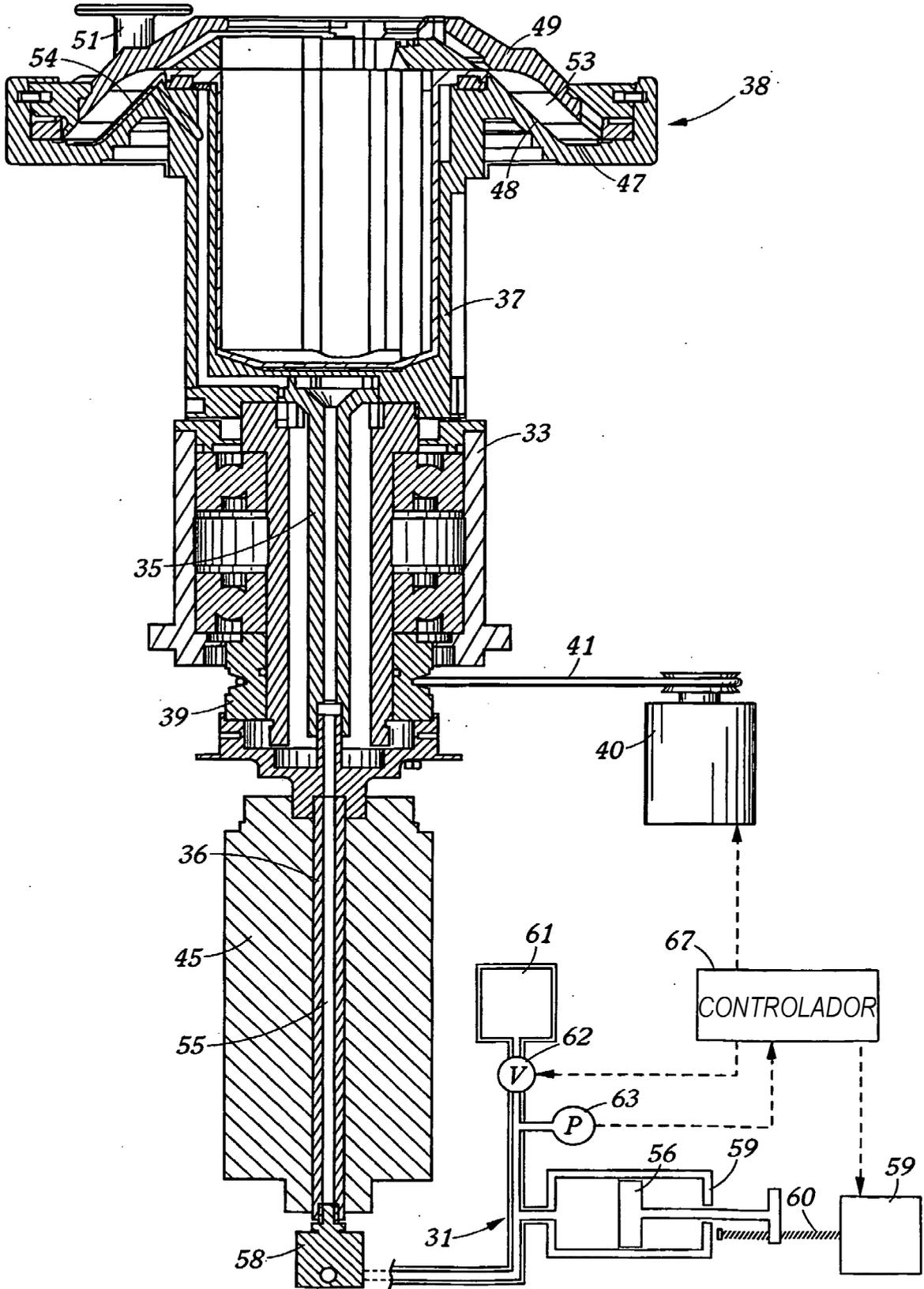


FIG. 2



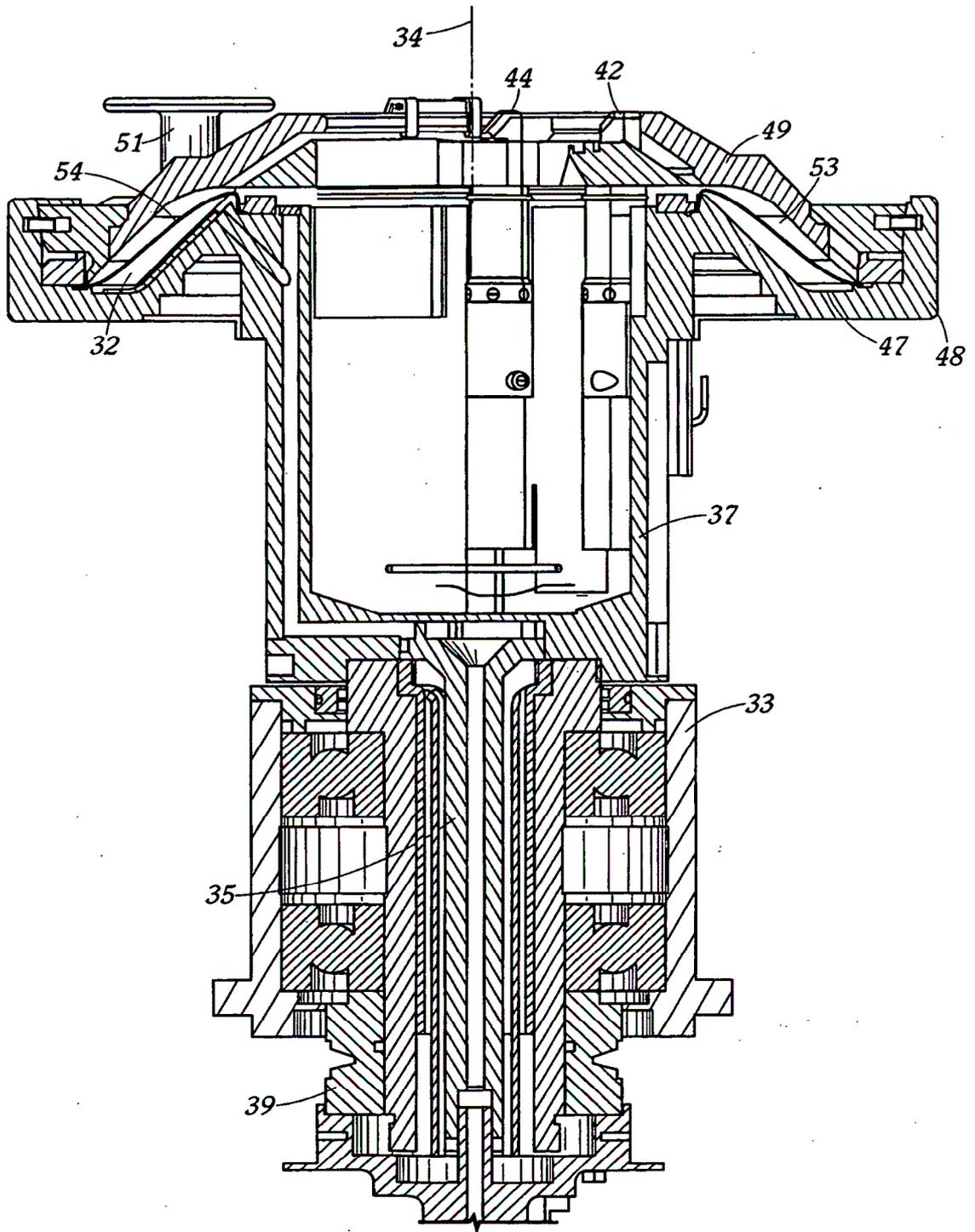


FIG. 4

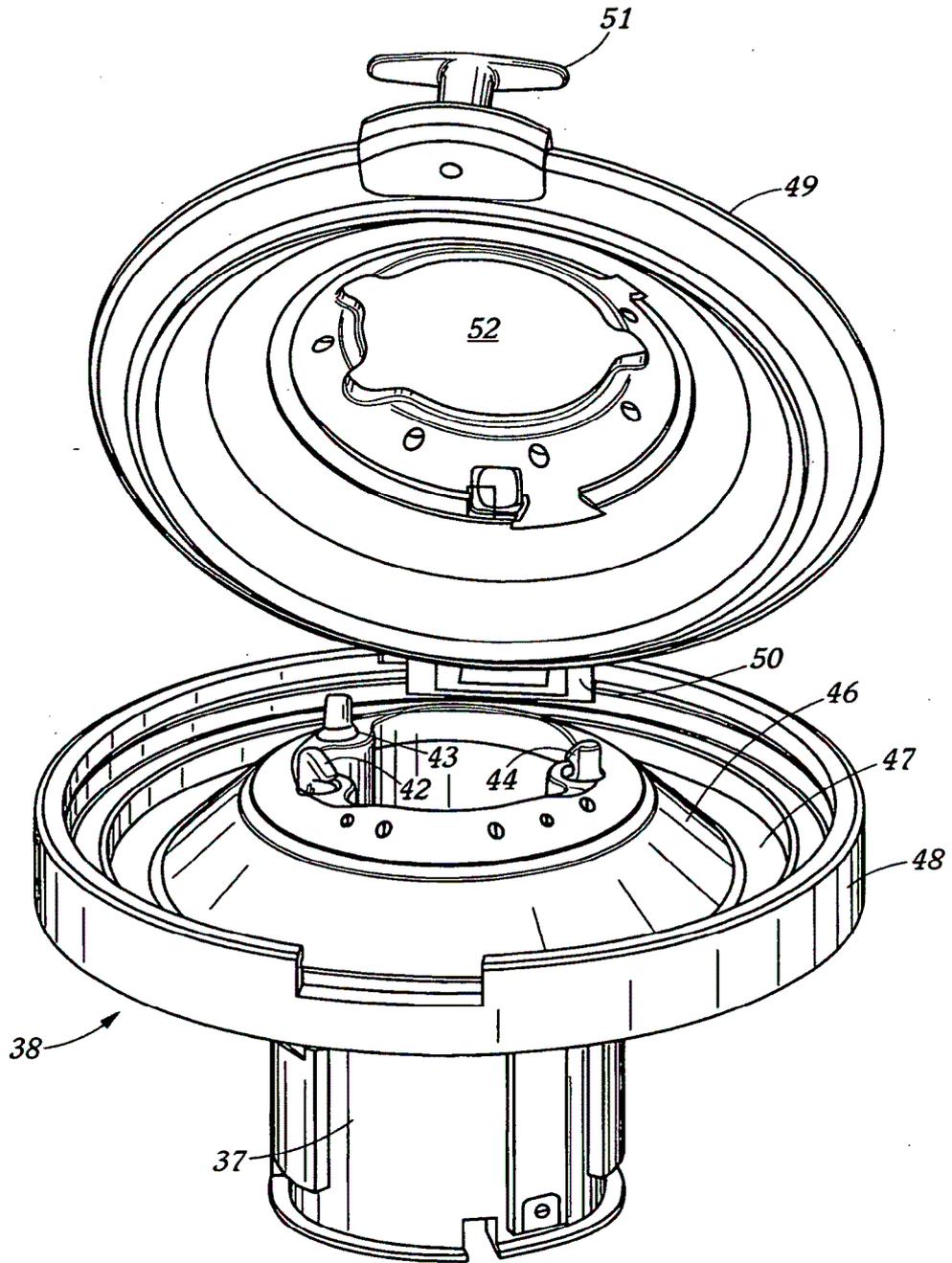


FIG. 5