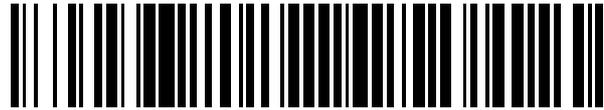


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 484**

51 Int. Cl.:

A61M 1/36 (2006.01)

B04B 5/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2011 E 11730859 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2593156**

54 Título: **Método de optimización del tiempo de centrifugación en un aparato centrifugador para fluidos biológicos**

30 Prioridad:

15.07.2010 US 364495 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.11.2015

73 Titular/es:

**TERUMO BCT, INC. (100.0%)
10811 West Collins Avenue
Lakewood, CO 80215, US**

72 Inventor/es:

**HOLMES, BRIAN, M.;
STANTON, BRIDEN, RAY;
VAN WAEG, GEERT y
LANGLEY, ROBERT**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 550 484 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 de optimización del tiempo de centrifugación en un aparato centrifugador para fluidos biológicos

5 La presente invención se refiere a un método para la separación de un volumen de un líquido biológico compuesto o de un producto sanguíneo en al menos dos componentes. El método optimiza el proceso de separación al proporcionar un tiempo de separación mínimo en un aparato centrifugador para la separación de fluidos biológicos, tales como sangre.

10 El aparato y método de la invención son particularmente apropiados para la separación de fluidos biológicos que comprenden un componente acuoso y uno o más componentes celulares. Por ejemplo, utilizaciones potenciales de la invención incluyen la extracción, a partir de un volumen de sangre entera, de un componente plasmático, un primer componente celular que incluye plaquetas, un segundo componente celular que incluye células mononucleares y un tercer componente celular que incluye glóbulos rojos y granulocitos.

15 La solicitud de patente de EE.UU. n° 2008/0283473 describe un método y un aparato para separar un volumen de sangre entera en al menos dos componentes, de acuerdo a diferentes protocolos de separación. Por ejemplo, un protocolo hace posible la separación de un volumen de sangre entera en un componente plasmático, un componente plaquetario y un componente de glóbulos rojos. El aparato comprende una centrifugadora adaptada para funcionar con diferentes conjuntos de bolsas, en particular con un conjunto de bolsa que comprende una bolsa de separación anular para la sangre entera, la cual está conectada con una bolsa de componente plaquetario, con una bolsa de componente plasmático y con una bolsa de componente de glóbulos rojos. La centrifugadora incluye un rotor para hacer girar la bolsa de separación y centrifugar la sangre entera contenida en la misma, teniendo el rotor una placa giratoria para soportar la bolsa de separación y un compartimento central para alojar las bolsas de componentes que están conectadas a la bolsa de separación; un sistema de compresión para comprimir la bolsa de separación y dar lugar a la transferencia del componente plasmático desde la bolsa de separación hasta el interior de la bolsa de componente plasmático, del componente de glóbulos rojos hasta el interior de la bolsa de componente de glóbulos rojos y del componente plaquetario hasta el interior de la bolsa de componente plaquetario. También se describe en la solicitud de patente de EE.UU. n° 2008/0220959 un aparato que tiene un rotor con una cámara central para la recepción de una funda de rotor y una cesta de bolsa de transferencia.

20
25
30

La invención está definida en las reivindicaciones.

35 Un objeto de la invención es proporcionar un aparato centrifugador para la separación de un líquido compuesto en al menos un primer componente y un segundo componente, que comprende la centrifugación de una bolsa de separación que contiene un volumen de líquido compuesto, con objeto de dar lugar a la sedimentación de al menos un primer componente y un segundo componente. La presente invención pretende reducir la duración de la centrifugación en un proceso de separación de sangre, mediante el ajuste en serie de las condiciones de operación como respuesta a la desviación de una condición o a un cambio en una condición con respecto a la calidad esperada de esa condición o con respecto al instante de cambio de esa condición. En particular, se admite en la presente memoria que la eficacia de un aparato centrífugo de separación de sangre se puede mejorar por medio del ajuste del tiempo de procesamiento. En general, un tiempo de procesamiento predicho para la separación de una unidad de sangre entera en partes componentes puede ser impreciso debido a incertidumbres relativas a algunos parámetros. Por ejemplo, el volumen real de una unidad de sangre puede variar hasta en un 10 % con respecto a su valor nominal. La velocidad de sedimentación también influye sobre el tiempo de procesamiento y cambia para unidades de sangre diferentes. Los procesadores de sangre difieren unos de otros, incluso entre procesadores de sangre del mismo modelo comercial. Finalmente, los hematocritos de unidades de sangre diferentes varían también en el orden del 10 %. El hematocrito de una unidad de sangre particular puede que no se conozca con precisión. Si se supone que el hematocrito de la unidad es elevado (para asegurar un procesamiento completo), la duración del proceso será, por lo general, más larga de lo necesario, y el proceso de separación en conjunto será menos eficiente. Esta ineficiencia se agravaría al procesar muchas unidades de sangre en muchas máquinas diferentes.

40
45
50

Es un objeto de la presente invención, por tanto, mejorar la eficacia de un aparato centrífugo de procesamiento de sangre por medio de la reducción del tiempo de procesamiento. En particular, la invención utiliza métodos iterativos para corregir el tiempo de procesamiento. El método emplea un análisis de regresión para corregir un tiempo de centrifugación predicho por medio de la determinación del momento en que una interfaz de glóbulos rojos cruza o llega a una posición de detección. El método comprende fijar una estimación inicial del hematocrito a un valor elevado; colocar un detector en una posición seleccionada en un aparato de procesamiento de sangre; detectar la llegada de una interfaz de componente de sangre a la posición seleccionada; volver a determinar una duración de procesamiento esperada a partir del tiempo de llegada de la interfaz; y continuar separando la sangre. Preferiblemente, se sitúa un sensor para detectar la llegada de la interfaz en una posición próxima a la mitad del tiempo de centrifugación nominal, es decir, cerca de una posición a la que una interfaz de glóbulos rojos (RBC, red blood cell, por sus siglas en inglés) se esperaría que llegara después de centrifugar durante aproximadamente la mitad del tiempo de procesamiento esperado. La detección de la interfaz de glóbulos rojos hace posible que el aparato prediga un tiempo de procesamiento ajustado a partir de la diferencia entre el tiempo de llegada esperado de la interfaz de glóbulos rojos y el tiempo de llegada real de la interfaz de glóbulos rojos.

55
60
65

Otras características y ventajas de la invención aparecerán a partir de la siguiente descripción y dibujos que se acompañan, los cuales han de ser considerados únicamente a modo de ejemplo.

- 5 La figura 1 es una vista esquemática de un conjunto de bolsas diseñadas para funcionar con un aparato de separación según la invención.
 La figura 2 es una vista superior de la bolsa de separación del conjunto de bolsas de la figura 1.
 La figura 3 es una vista esquemática, parcialmente en sección transversal, de un aparato centrífugo de separación que incluye un rotor.
 10 La figura 4 es una vista en planta superior del rotor de la figura 3.
 La figura 5 es una vista en perspectiva de una funda de rotor que se utiliza en el rotor de la figura 3.
 La figura 6 es una vista en perspectiva de una cesta de bolsa que se utiliza en la funda de rotor de la figura 5.
 La figura 7 es una vista en perspectiva de un soporte de bolsa que se utiliza con la cesta de bolsa de la figura 6.

15 Para una mayor claridad, se describirá la invención con respecto a una utilización específica, en concreto, la separación de la sangre entera en cuatro componentes, concretamente en un componente plasmático, un componente plaquetario, un componente de células mononucleares y un componente de glóbulos rojos. Sin embargo, se debe entender que esta utilización específica es únicamente a modo de ejemplo. Se debe entender además que los principios se pueden utilizar para la recogida de al menos dos componentes.

20 Las figuras 1 y 2 muestran un ejemplo de un conjunto de bolsas adaptadas para la separación de la sangre entera en un componente plasmático (que comprende plasma fundamentalmente), un componente plaquetario (que comprende plaquetas fundamentalmente), un componente de células mononucleares (que comprende monocitos, linfocitos y algunos glóbulos rojos) y un componente de glóbulos rojos (que comprende glóbulos rojos y granulocitos fundamentalmente). Este conjunto de bolsas comprende una bolsa flexible de separación 1 y cuatro bolsas flexibles de transferencia 2, 3, 4, 5 conectadas a la misma. La bolsa de separación 1 comprende una cámara de separación anular 6 que tiene unos bordes exterior e interior 7, 8, circulares en general. El bode circular exterior 7 y el borde circular interior 8 de la cámara de separación 6 son sustancialmente concéntricos. La cámara de separación 6
 25 comprende una primera extensión con forma de embudo 9, en ángulo agudo, que sobresale hacia afuera desde su borde exterior 7, para ayudar a drenar un contenido de la cámara de separación 6 hasta el interior de la bolsa de transferencia 5. La cámara de separación 6 comprende además una segunda extensión con forma de embudo 10, en ángulo obtuso, que se proyecta desde su borde interior 8 hacia el centro de la bolsa 1, para ayudar a desplazar los componentes separados hacia el interior de las bolsas de transferencia primera, segunda y tercera 2, 3, 4.

30 La bolsa de separación 1 comprende además un elemento de conexión semiflexible con forma de disco 11 que está unido al borde interior 8 de la cámara anular 6. El elemento de conexión con forma de disco 11 comprende tres rebajes redondeados 12 en su borde interior que quedan enfrentados a la segunda extensión con forma de embudo 10, para rodear de forma parcial a tres miembros de válvula de presión de un rotor de una centrifugadora que se describirán más adelante (mostrados de forma esquemática en línea de puntos en la figura 2). El elemento de conexión con forma de disco 11 comprende una serie de orificios 13 para la conexión de la bolsa de separación 1 al rotor de una centrifugadora.

35 La bolsa de transferencia 2 tiene dos propósitos, y se utiliza sucesivamente como bolsa de recogida de sangre entera y como bolsa del componente de células mononucleares. La bolsa de transferencia 2 está prevista para recibir inicialmente un volumen de sangre entera de un donante (normalmente alrededor de 450 ml) antes del proceso de separación, y para la recepción del componente de células mononucleares durante el proceso de separación. La bolsa de transferencia 2 es plana, sustancialmente rectangular, y comprende dos asas reforzadas en sus esquinas superiores que tienen unos orificios 14 para colgar la bolsa. Está conectada a la bolsa de separación 1 por medio de un tubo de transferencia 20, que tiene un primer extremo acoplado al borde superior de la bolsa de transferencia 2 y un segundo extremo acoplado a la segunda extensión con forma de embudo 10, en la proximidad del borde circular interior 8. La bolsa de transferencia 2 contiene un volumen de solución anticoagulante (normalmente alrededor de 63 ml de una solución de citrato fosfato dextrosa para una donación de sangre de aproximadamente 450 ml). Un conector frangible 21 dispuesto en el tubo de transferencia 20 impide un flujo líquido a través del tubo de transferencia 20 y evita que la solución anticoagulante fluya desde la bolsa de transferencia 2 hasta el interior de la bolsa de separación 1. El conjunto de bolsa comprende además un tubo de recogida 22 que está conectado por un extremo al borde superior de la bolsa de transferencia 2, y que comprende, en el otro extremo, una aguja protegida por medio de una funda 23. El tubo de recogida 22 está equipado con una abrazadera 24.
 45
 50
 55
 60

La bolsa de transferencia 3 está prevista para la recepción de un componente plasmático. La bolsa de transferencia 3 es plana, sustancialmente rectangular, y comprende dos asas reforzadas en sus esquinas superiores que tienen unos orificios 14 para colgar la bolsa. Está conectada a la bolsa de separación 1 por medio de un tubo de transferencia 25. El tubo de transferencia 25 tiene un primer extremo acoplado al borde superior de la bolsa de transferencia 3 y un segundo extremo acoplado a la segunda extensión con forma de embudo 10, en la proximidad
 65

del borde circular interior 8, en posición opuesta al segundo extremo del primer tubo de transferencia 20 con respecto a la parte extrema de la segunda extensión con forma de embudo 10.

5 La bolsa de transferencia 4 está prevista para la recepción de un componente plaquetario. Es plana, sustancialmente rectangular, y comprende dos asas reforzadas en sus esquinas superiores que tienen unos orificios 14 para colgar la bolsa. Está conectada a la bolsa de separación 1 por medio de un tubo de transferencia 26. El tubo de transferencia 26 tiene un primer extremo acoplado al borde superior de la bolsa de transferencia 4 y un segundo extremo acoplado a la parte extrema de la segunda extensión con forma de embudo 10.

10 La bolsa de transferencia 5 está prevista para la recepción de un componente de glóbulos rojos. Es plana, sustancialmente rectangular, y comprende dos asas reforzadas en sus esquinas superiores que tienen unos orificios 14 para colgar la bolsa. Está conectada a la bolsa de separación 1 por medio de un tubo de transferencia 27. El tubo de transferencia 27 tiene un primer extremo acoplado al borde superior de la bolsa de transferencia 5 y un segundo extremo acoplado a la parte extrema de la primera extensión con forma de embudo 9. El segmento de tubo que se conecta a la bolsa de separación 1 está equipado con una abrazadera 24. El segmento de tubo que se conecta a la bolsa de transferencia 5 está equipado con un conector frangible 29, el cual, cuando se rompe, permite que se establezca un flujo de líquido entre la bolsa de separación 1 y la bolsa de transferencia 5. El filtro puede ser, por ejemplo, un filtro de tipo RC2D fabricado por Pall Corporation. Tal filtro comprende una carcasa con forma de disco, a la que se conectan orificios radiales de entrada y salida en posición diametralmente opuesta. La carcasa, que está hecha de policarbonato (GE LEXAN™ HF 1140), tiene un volumen interno de aproximadamente 33 ml. Se rellena con un medio de filtrado compuesto de múltiples capas de un material no tejido de fibras de poliéster (de dos micras de diámetro aproximadamente). Sin embargo, se entiende que se pueden utilizar también otros filtros de otros fabricantes. La bolsa de transferencia 5 contiene una solución para el almacenamiento de glóbulos rojos.

25 Las variantes de la bolsa de separación 1 pueden incluir una cámara de separación 6 que tiene un borde circular exterior 7 y/o un borde circular interior 8 que son excéntricos. De forma alternativa, una cámara de separación 6 puede comprender una pared radial que se extiende desde el borde interior 8 hasta el borde exterior 7, de manera que la cámara 6, en vez de ser anular, tiene forma de C. Se puede utilizar también una cámara de separación 6 que tenga cualquier forma que incluya un borde interior y un borde exterior (estando el borde interior más próximo al eje del rotor de una centrifugadora que el borde exterior cuando la bolsa de separación esté montada en el rotor de una centrifugadora), por ejemplo, la forma de una parte de una corona circular delimitada por dos bordes laterales radiales o una forma rectangular. En esta variante, todas las bolsas de transferencia se pueden conectar al borde interior de la bolsa de separación. Además, la bolsa de separación 1 se puede conformar con objeto de que se ajuste a una superficie de soporte plana o a una superficie de soporte troncocónica del rotor de una centrifugadora. 30 Las bolsas y los tubos del conjunto de bolsas mostrados en las figuras 1 y 2 están todos hechos de material plástico flexible adecuado para entrar en contacto con sangre y los componentes de la sangre.

Las figuras 3 y 4 muestran una realización de un aparato para la separación de un volumen de sangre por medio de centrifugación. El aparato comprende una centrifugadora preparada para la recepción del conjunto de bolsas de separación mostradas en las figuras 1 y 2, y unos medios de transferencia de componente para dar lugar a la transferencia de los componentes separados hasta el interior de las bolsas de transferencia. La centrifugadora comprende un rotor 16 que está soportado por medio de un conjunto de cojinetes 30, que hacen posible que el rotor 16 gire alrededor de un eje vertical central 31. El rotor 16 comprende un árbol de rotor cilíndrico que comprende una primera parte superior 32 y una segunda parte inferior 33; la parte superior 32 del árbol se extiende parcialmente a través del conjunto de cojinetes 30; una polea 34 está conectada al extremo inferior de la parte superior 32 del árbol; un compartimento central 35 para alojar las bolsas de transferencia, el cual está unido al árbol de rotor 32, 33 en el extremo superior del mismo; un miembro de soporte 36 que se ajusta dentro del compartimento central 35, para soportar al menos una bolsa de transferencia en una determinada posición dentro del compartimento central 35; una placa giratoria circular 37 para soportar una bolsa de separación, la cual está unida al compartimento 35 en el extremo superior del mismo, coincidiendo los ejes centrales del árbol de rotor 32, 33, del compartimento 35 y de la placa giratoria 37 con el eje de giro 31; y un conjunto de equilibrado 38, que se fija a la placa giratoria 37. La centrifugadora comprende además un motor 40 fijado al rotor 16 por medio de una correa 41, la cual se acopla dentro de una ranura de la polea 34, con objeto de hacer girar el rotor 16 alrededor del eje vertical central 31.

55 El aparato de separación comprende además unos miembros de válvula de presión 42, 43, 44 que están montados en el rotor 16 para bloquear o permitir, de forma selectiva, un flujo de líquido a través de un tubo de plástico flexible, y para sellar y cortar selectivamente un tubo de plástico. Cada miembro de válvula de presión 42, 43, 44 comprende un cuerpo cilíndrico alargado y una cabeza que tiene una ranura que se define por una mordaza superior fija y una mordaza inferior que se puede mover entre una posición abierta y una posición cerrada, estando dimensionada la ranura de manera que uno de los tubos de transferencia 20, 25, 26 de los conjuntos de bolsa mostrados en las figuras 1 y 2 se puede acoplar de forma ajustada dentro de la misma, cuando la mordaza inferior está en la posición abierta. El cuerpo alargado tiene en su interior un mecanismo para mover la mordaza inferior y está conectado a un generador de radiofrecuencia que suministra la energía necesaria para sellar y cortar un tubo de plástico. Los miembros de válvula de presión 42, 43, 44 están montados en la periferia del compartimento central 35 de manera que sus ejes longitudinales son coplanarios y paralelos al eje central 31 del rotor 16, y sus cabezas sobresalen por encima del borde del compartimento central 35. La posición de los miembros de válvula de presión 42, 43, 44 con 60 65

respecto a la bolsa de separación 1 y a los tubos de transferencia 20, 25, 26 unidos a la misma, cuando la bolsa de separación 1 se monta en la placa giratoria 37, se muestra en línea de puntos en la figura 2. Se suministra potencia eléctrica a los miembros de válvula de presión 42, 43, 44 por medio de un conjunto de anillos colectores 45 que está dispuesto alrededor de la parte inferior 33 del árbol de rotor.

5 El miembro de soporte 36 comprende, por lo general, una parte de pared 46 que está inclinada con respecto al eje de giro 31 del rotor 16. Una bolsa de transferencia fijada por una parte superior de la misma a una parte superior de la pared inclinada 46 hace presión contra la pared inclinada 46 debido a las fuerzas de centrifugación durante el giro del rotor 16, y una parte inferior de la bolsa de transferencia está más próxima al eje de giro que una parte superior de la misma. Como consecuencia, bajo la acción de fuerzas de centrifugación, un líquido contenido en la bolsa de transferencia soportada se drena desde la bolsa de transferencia soportada hasta el interior de la bolsa de separación.

15 La placa giratoria 37 comprende una parte central troncocónica 47, cuyo borde superior más pequeño está unido al borde del compartimento 35, una parte anular plana 48 unida al borde inferior mayor de la parte troncocónica 47, y un reborde exterior cilíndrico 49 que se extiende hacia arriba desde la periferia exterior de la parte anular 48. La placa giratoria 37 comprende además una tapa circular abovedada 51 que se fija al reborde 49 por medio de una bisagra, con objeto de pivotar entre una posición abierta y una cerrada. Cuando la tapa 51 está en la posición cerrada, define, junto con la parte troncocónica 47 y la parte anular plana 48 de la placa giratoria 37, un compartimento anular 52 que tiene una sección transversal en sentido radial que tiene sustancialmente la forma de un paralelogramo. El compartimento anular 52 (más adelante el "compartimento de separación"), que tiene un volumen fijo, está previsto para alojar en su interior la bolsa de separación 1 mostrada en las figuras 1 y 2.

25 El conjunto de equilibrado 38, que tiene en general forma de anillo, está montado en el rotor 16 dentro del espacio que se extiende entre el extremo superior del compartimento central 35 y la pared troncocónica 47 de la placa giratoria 37. El conjunto de equilibrado 38 comprende un alojamiento con forma de anillo 53 que define una cavidad cuya sección transversal, a lo largo de un plano radial, es rectangular en general. El conjunto de equilibrado 38 comprende además una pluralidad de bolas pesadas 54 que tienen un diámetro que es ligeramente menor que la profundidad en sentido radial de la cavidad del alojamiento 53. Cuando las bolas 54 están en contacto unas con otras, ocupan un sector del alojamiento 53 de aproximadamente 180 grados.

35 Los medios de transferencia de componente comprenden un sistema de compresión para comprimir la bolsa de separación dentro del compartimento de separación y dar lugar a la transferencia de los componentes separados hasta el interior de las bolsas de transferencia. El sistema de compresión comprende un diafragma anular flexible 55 que está conformado al objeto de revestir la parte troncocónica 47 y la parte anular plana 48 de la placa giratoria 37, a la cual se fija a lo largo de sus bordes circulares mayor y menor. El sistema de compresión comprende además una estación de bombeo hidráulico 60 para bombear un líquido hidráulico hacia dentro y hacia fuera de una cámara de compresión o hidráulica expandible 56, definida entre el diafragma flexible 55 y la placa giratoria 37, por medio de un conducto 57 que se extiende a través del rotor 16, desde el extremo inferior de la parte inferior 33 del árbol de rotor hasta la placa giratoria 37. La estación de bombeo 60 comprende una bomba de pistón que tiene un pistón 61 móvil dentro de un cilindro hidráulico 62, conectado de forma fluida por medio de un acoplamiento de fluido giratorio 58 al conducto 57 del rotor. El pistón 61 se acciona por medio de un motor paso a paso 63 que mueve un husillo de rosca 64 que está unido al vástago del pistón 61. El motor paso a paso 63 se puede regular por pasos o incrementos discretos, correspondiendo cada paso a una fracción de vuelta del eje del motor 63, a un desplazamiento lineal pequeño del pistón 61 y a un volumen de líquido pequeño determinado que se bombea hacia dentro o hacia fuera de la cámara hidráulica 56. El cilindro hidráulico 62 está conectado además a un depósito de líquido hidráulico 65 que tiene acceso controlado por medio de una válvula 66, para permitir de forma selectiva la introducción o la retirada de líquido hidráulico hacia dentro o hacia fuera de un circuito hidráulico que incluye el cilindro hidráulico 62, el conducto 57 del rotor y la cámara hidráulica expandible 56. Se conecta un manómetro 67 al circuito hidráulico para medir la presión hidráulica en el mismo.

45 El aparato de separación comprende además unos sensores 69 para detectar las características del proceso de separación que tiene lugar dentro de una bolsa de separación 1 cuando el aparato está en funcionamiento. Los sensores están integrados en la tapa a diferentes distancias del eje de giro 31 del rotor 16. Cuando se cierra la tapa, los sensores quedan enfrentados a la bolsa de separación 1 para la detección de una interfaz gas/líquido, una interfaz entre plasma y una capa de células plaquetarias/mononucleares, o una interfaz entre plasma rico en plaquetas y células mononucleares, así como glóbulos rojos. Cada uno de los sensores puede comprender una célula fotoeléctrica que incluye un LED infrarrojo y un fotodetector.

60 El aparato de separación comprende además un controlador 80 que incluye una unidad de control (microprocesador) y una memoria para proporcionar al microprocesador información e instrucciones programadas relativas a diferentes protocolos de separación y para la operación del aparato de acuerdo a tales protocolos de separación. En particular, el microprocesador está programado para la recepción de información relativa a la velocidad (velocidades) de centrifugación a las cuales se debe hacer girar el rotor 16 durante las diferentes etapas de un proceso de separación, e información relativa a los diferentes caudales de transferencia según los cuales se deben transferir los componentes separados desde la bolsa de separación 1 hasta el interior de las bolsas de transferencia 2, 3, 4. La

información relativa a los diferentes caudales de transferencia se puede expresar, por ejemplo, como caudales de líquido hidráulico en el circuito hidráulico, o como velocidades de giro del motor paso a paso 63 de la estación de bombeo hidráulico 60. El microprocesador está programado además para la recepción, directamente o a través de la memoria, de información del manómetro 67 y de los sensores de la tapa, y para el control del motor centrífugo 40, del motor paso a paso 63 y de los miembros de válvula de presión 42, 43, 44, con objeto de hacer que el aparato de separación funcione según un protocolo de separación seleccionado. La unidad de control 80 está programada además para la determinación y el despliegue en una pantalla 81 del aparato de separación del volumen real de componentes separados durante un procedimiento de separación, así como el volumen real del líquido compuesto (por ejemplo, sangre entera) contenido inicialmente en la bolsa de separación 1.

El rotor 16 comprende además un compartimento central 99, como se muestra en la figura 3, para la recepción de una funda de rotor 100 y una cesta de bolsa 101, mostradas en las figuras 5 y 6. La cesta de bolsa 101 actúa como un medio de carga de bolsa para cargar/descargar al menos una bolsa satélite a/desde el compartimento central 99 del rotor 16. La funda de rotor 100 guía a la cesta de bolsa 101 dentro del compartimento central 99 cuando la cesta de bolsa 101 se inserta dentro y es retirada del compartimento central 99, y en el posicionamiento de la cesta de bolsa 101 en una posición determinada dentro del rotor 16.

La funda de rotor 100 comprende un contenedor 120 que tiene una pared de fondo 102 y una pared lateral 103, y un reborde 104 que está unido al contenedor 120, ligeramente por debajo del borde superior de la pared lateral 103. Una serie de protuberancias redondeadas 105 dispuestas en círculo sobresalen hacia arriba desde el reborde 104. El tamaño y la posición de las protuberancias 105 se corresponden con el tamaño y la posición de los orificios de la bolsa de separación 1. Las protuberancias 105 ayudan a situar la bolsa de separación 1 en el rotor 16, y evitan que la bolsa de separación 1 se mueva con respecto al rotor 16 cuando el rotor 16 está girando. A lo largo de la parte plana de la pared lateral 103 de la funda de rotor 100, el reborde 104 comprende tres aberturas cilíndricas alineadas 106. Cuando la funda de rotor 100 está insertada por completo en el compartimento central 99 de un rotor 16, los miembros de válvula de presión 42, 43, 44 se extienden a través de las aberturas 106 de manera que las cabezas de los miembros de válvula de presión sobresalen por encima del reborde 104. Tres elementos de guiado 126, 128, 129 de formas geométricas relativamente complejas rodean parcialmente las tres aberturas 106 y delimitan tres estrechas puertas de entrada 107, a través de las cuales los tubos acoplados en los miembros de válvula de presión 42, 43, 44 se pueden guiar hasta el compartimento central 99 a lo largo de unas direcciones determinadas. La cesta de bolsa 101 comprende además unos medios de fijación en su parte superior, incluyendo dos huecos laterales 108 que se abren en su superficie interior, para recibir de forma extraíble y bloquear los extremos de unos elementos de bloqueo complementarios de un soporte de bolsa 110 que se describe más adelante. Una guía 109, con forma de lengüeta estrecha, se extiende desde el fondo de cada hueco 108 hacia los bordes laterales de la cesta 101 para ayudar a colocar en posición el soporte de bolsa 110.

La cesta 101 desempeña una función de carga, la cual hace posible una fácil disposición lateral de las bolsas, los tubos de transferencia y, según sea el caso, de un filtro leucorreductor, dentro de la cesta 101, y hace posible un fácil acoplamiento lateral de los salientes 111, 112 de un soporte de bolsa 110 en los huecos 108. El soporte de bolsa 110 mostrado en la figura 7 fija las bolsas 2, 3, 4 a la cesta 101 en una posición determinada durante el funcionamiento de la centrifugadora. El soporte de bolsa 110 comprende un cuerpo plano alargado 113, en el medio del cual se une un apéndice plano de manipulación con forma de U 114, de manera que éste sobresale hacia arriba cuando el soporte de bolsa 110 se monta en la cesta 101. El cuerpo plano alargado 113 tiene dos guías acanaladas 115, 116 paralelas a cada lado. Las guías acanaladas 115, 116 están dimensionadas de manera que un tubo 20, 22, 25, 26 se pueda acoplar de forma ajustada en las mismas.

El soporte de bolsa 110 comprende además unos medios de colgado que adoptan la forma de un primer par de salientes 111, 112 unidos al cuerpo plano alargado 113, para colgar al menos una bolsa 2, 3, 4 en la cesta 101. La distancia entre los dos salientes 111, 112 es sustancialmente la misma que la distancia entre los orificios 14 de las bolsas 2, 3, 4. La sección transversal de los salientes 111, 112 concuerda sustancialmente con los orificios 14. Los salientes 111, 112 se utilizan también para fijar el soporte de bolsa 110 a la cesta 101. Con este propósito, la distancia entre los dos salientes 111, 112 es sustancialmente la misma que la distancia entre los dos huecos 108 de bloqueo de la parte superior de la cesta 101. El soporte de bolsa 110 comprende además un segundo par de salientes 117, 118 unidos al cuerpo plano alargado 113 para fijar de forma liberable una bolsa 2, 3, 4 al mismo. Debido al cuerpo plano alargado 113 y al primer y segundo par de salientes 111, 112, 117, 118, las bolsas de producto 2, 3, 4 acopladas en los salientes ocupan una posición determinada en el compartimento central 99 de un rotor 16 cuando la cesta 101 se monta en la parte restante de la funda de rotor 100.

A continuación se explica un ejemplo de un primer protocolo de separación que tiene por objetivo la preparación de cuatro componentes de sangre a partir de una donación de sangre entera, en concreto un componente plasmático, un componente plaquetario, un componente de células mononucleares y un componente de glóbulos rojos. De forma alternativa, el protocolo se puede utilizar para una recogida de tres componentes siendo desechadas las células mononucleares o incluso para al menos una recogida de dos componentes. El funcionamiento del aparato de separación de acuerdo al primer protocolo de separación es como sigue:

Primera etapa: Un conjunto de bolsas como el mostrado en la figura 1, en el que la bolsa de transferencia 2 contiene un volumen de sangre entera, se coloca en posición en el rotor 16 de una centrifugadora (como el mostrado en la figura 3).

5 Al comienzo de la primera etapa, la bolsa de transferencia 2 del conjunto de bolsas de la figura 1 contiene un volumen de sangre entera anticoagulada (normalmente alrededor de 500 ml). El tubo de recogida 22 se ha sellado y cortado en la proximidad de la bolsa de transferencia 2. La abrazadera 24 del tubo de transferencia 27 que conecta la bolsa de transferencia 5 a la bolsa de separación 1 está cerrada. Las cuatro bolsas de transferencia 2, 3, 4, 5 están superpuestas una sobre la otra con objeto de conformar una pila que se inserta en el cargador de bolsas 36, de manera que la bolsa de transferencia 2 queda adyacente a la pared inclinada 46 del cargador de bolsas 36. Las
10 bolsas de transferencia 2, 3, 4, 5 se fijan por medio de sus asas superiores a una parte superior del cargador de bolsas 36, por encima de la pared inclinada 46. En esta posición, están situadas sustancialmente en un lado de un plano que contiene al eje de giro 31 del rotor 16, y una parte inferior de la bolsa de transferencia 2 que contiene el volumen de sangre entera está más próxima al eje de giro 31 que una parte superior de la misma.

15 La bolsa de separación 1 se sitúa a continuación encima de la placa giratoria 37 y unos pernos (no mostrados) que sobresalen de la placa giratoria 37 alrededor de la abertura del compartimento central 35 se acoplan en los orificios 13 del elemento de conexión semiflexible con forma de disco 11 de la bolsa de separación 1. El tubo de transferencia 20 que conecta la bolsa de transferencia 2 con la bolsa de separación 1 se acopla en el miembro de
20 válvula de presión 42, el tubo de transferencia 25 que conecta la bolsa de transferencia 3 con la bolsa de separación 1 se acopla en el miembro de válvula de presión 43 y el tubo de transferencia 26 que conecta la bolsa de transferencia 4 con la bolsa de separación 1 se acopla en el miembro de válvula de presión 44. El conector frangible 21 que bloquea la comunicación entre la bolsa de transferencia 2 y la bolsa de separación 1 se rompe. Se cierra la tapa 51 del rotor 16.

25 El hematocrito de la sangre es desconocido o no se conoce de forma precisa. El aparato se programa para fijar un valor nominal elevado de hematocrito, por ejemplo 50 %. Se espera que el hematocrito real sea menor que el valor nominal. Se calcula un tiempo de sedimentación predicho, que ha de ser utilizado en la cuarta etapa más adelante, por medio del controlador 80, de acuerdo a un procedimiento derivado a partir de la siguiente fórmula:

$$30 \quad T_s = CK (D_s/R_s) F_p / (V_s N^2)$$

en la que

35 T_s = tiempo de centrifugación, s.
 F_p = factor de empaquetamiento, adimensional.
 N = velocidad de centrifugación, rpm.
 $K = (30/\pi)^2 g = 8,95 \times 10^4 \text{ rpm}^2\text{-cm}$.
 C = factor de calibración, adimensional.
40 D_s = distancia de sedimentación característica, cm.
 R_s = radio de giro promedio del volumen de muestra, cm.
 V_s = velocidad de sedimentación promedio de los glóbulos rojos a una g, cm/s.
 Esta ecuación se puede reescribir como sigue:

$$45 \quad T_s = B F_v F_p$$

en la que

$$50 \quad B = CK / (V_s N^2)$$

$$F_v = D_s / R_s$$

Para un valor fijo de N , la velocidad de centrifugación, B es constante. F_v representa la variación en volumen entre unidades de sangre diferentes. El volumen de la unidad de sangre se puede medir de forma manual, o
55 automáticamente por medio del aparato.

F_p , el factor de empaquetamiento, depende del hematocrito de la sangre. Es un objeto de la presente invención tener en cuenta la variación en este factor por medio del ajuste de los parámetros del procedimiento durante el procesamiento de una unidad de sangre, con objeto de minimizar el tiempo de procesamiento. El F_p está
60 relacionado con el hematocrito de la siguiente forma:

$$F_p = 5H_o / (11(1-H)^2) - H_o / (3(1-H)) - 16H_o^2 + 8H_o + 1,1 \quad \text{Ec. 1}$$

en donde

65 H_o = hematocrito de partida, decimal.

ES 2 550 484 T3

H = hematocrito de los glóbulos rojos empaquetados (PRBC, packed red blood cell, por sus siglas en inglés), decimal.

5 El Fp se modifica durante el proceso de centrifugación con respecto al valor nominal de Fp (de aquí en adelante "Fpn") por medio de la corrección del Ho con respecto al valor nominal inicialmente seleccionado de Ho (de aquí en adelante "Hon"), como se explica más adelante.

10 Segunda etapa: La sangre entera anticoagulada contenida en la bolsa de transferencia 2 se transfiere hasta el interior de la bolsa de separación 1.

15 Al comienzo de la segunda etapa, se abre el miembro de válvula de presión 42 y se cierran los miembros de válvula de presión 43, 44. El rotor 16 se pone en marcha por medio del motor centrífugo 40 y su velocidad de giro aumenta de forma constante hasta que alcanza una primera velocidad de centrifugación (por ejemplo, alrededor de 1.500 rpm), que se elige de forma que sea lo suficientemente elevada como para dar lugar a la transferencia, bajo la acción de las fuerzas de centrifugación, del contenido de la bolsa de transferencia 2 hasta el interior de la bolsa de separación 1; de forma que toda la transferencia tenga lugar en un periodo de tiempo corto; mientras que, a la vez, ha de ser lo suficientemente baja como para no dar lugar a que se genere una presión dentro de la bolsa de transferencia 2 que haga que se supere sustancialmente un determinado umbral de presión, por encima del cual se produciría hemólisis; y ha de ser lo suficientemente baja como para no generar esfuerzos cortantes en el flujo de sangre que entra en la bolsa de separación 1 que darían lugar a hemólisis. Se ha establecido que el umbral de presión por encima del cual ocurre la hemólisis en la bolsa de transferencia 2 es de aproximadamente 68,95 kPa (10 psi), y la velocidad de giro máxima a la cual no se alcanza tal umbral de presión y los esfuerzos cortantes en el flujo de sangre que entra en la bolsa de separación no dan lugar a hemólisis es de aproximadamente 1.800 rpm. A una velocidad de giro de aproximadamente 1.500 rpm, se tarda alrededor de un minuto en transferir aproximadamente 20 500 ml de sangre anticoagulada desde la bolsa de transferencia 2 hasta el interior de la bolsa de separación 1. Cuando la célula exterior 71 detecta sangre, el miembro de válvula 43 que controla un flujo de fluido a través del tubo de transferencia 25 conectado a la bolsa de transferencia 3 (a la cual se transferirá posteriormente un componente plasmático) se abre durante un periodo de tiempo predeterminado (por ejemplo, aproximadamente durante 30 segundos), con objeto de permitir que salga aire de la bolsa de separación 1 cuando la sangre entra en la misma. Si la célula exterior 71 no ha detectado sangre durante un periodo de tiempo predeterminado posterior al comienzo del proceso de centrifugación, la unidad de control 80 hace que se detenga el rotor 16 y que se emita una alarma. Esto podría ocurrir, en particular, si inadvertidamente el conector frangible 21 no se hubiera roto.

35 Tercera etapa: El aire presente en la bolsa de separación 1 se saca y lleva hasta el interior de la bolsa de transferencia 2, a la cual se transferirá posteriormente el componente de células mononucleares.

40 Al comienzo de la tercera etapa, todo el contenido de la bolsa de transferencia 2 se ha transferido hasta el interior de la bolsa de separación 1, el miembro de válvula de presión 42 está abierto y los miembros de válvula de presión 43, 44 están cerrados. El rotor 16 gira a la primera velocidad de giro (aproximadamente 1.500 rpm). La estación de bombeo 60 se acciona con objeto de bombear líquido hidráulico a caudal constante (por ejemplo, alrededor de 240 ml/min) hasta el interior de la cámara hidráulica 56 y, en consecuencia, se comprime la bolsa de separación 1. El aire presente en la bolsa de separación 1 se transfiere hasta el interior de la bolsa de transferencia 2 del componente de células mononucleares. Después de un periodo de tiempo predeterminado posterior a la detección de una interfaz aire/líquido por parte del sensor 70, se detiene la estación de bombeo 60 y el miembro de válvula de presión 42 se cierra. En la bolsa de separación 1 queda un pequeño volumen de aire residual.

Cuarta etapa: La sangre del interior de la cámara de separación sedimenta hasta un nivel deseado.

50 Al comienzo de esta etapa, los miembros de válvula de presión 42 y 43 están cerrados. La velocidad del rotor 16 se incrementa de forma constante hasta que alcanza una segunda, elevada, velocidad de centrifugación (por ejemplo, alrededor de 3.200 rpm, el denominado "giro fuerte"), a la cual los componentes de la sangre sedimentarán al nivel deseado. El miembro de válvula de presión 44 está abierto de forma que todo aire adicional se puede expulsar a la bolsa plaquetaria 4. Para expulsar el aire se acciona la estación de bombeo para que bombee fluido hidráulico a un caudal constante hasta la cámara hidráulica, para comprimir la bolsa de separación 1. La compresión continúa hasta 55 que la presión hidráulica es una diferencia predeterminada con respecto a la presión constante, como se describe más adelante.

60 En la técnica anterior, el rotor 16 se hace girar a la segunda velocidad de centrifugación durante un periodo de tiempo predeterminado o "tiempo de sedimentación" (por ejemplo, alrededor de 220 segundos), el cual se selecciona de manera que, sea cuál sea el hematocrito de la sangre entera transferida inicialmente a la cámara de separación 1, la sangre sedimente en la misma al final del periodo predeterminado hasta un punto en el que el hematocrito de la capa exterior anular de glóbulos rojos sea aproximadamente 90 y la capa interior anular de plasma esté sustancialmente desprovista de células. En el presente método, por el contrario, el rotor empieza a girar a la segunda velocidad de giro. La sangre comienza a sedimentar en diferentes capas. La interfaz de glóbulos rojos 65 comenzará a formarse y se desplazará en sentido radial hacia afuera, alejándose del centro de giro. El sensor 69 detecta el avance de la interfaz de glóbulos rojos. Preferiblemente, el sensor está situado en donde se espera que

los glóbulos rojos se hayan empaquetado hasta un hematocrito del 85 %. El empaquetamiento de los glóbulos rojos hasta un hematocrito del 85 % normalmente lleva alrededor de la mitad del tiempo de sedimentación. Si se detecta la interfaz de glóbulos rojos antes de la mitad de un tiempo de sedimentación predicho, el tiempo de sedimentación se puede acortar.

El Fp se modifica durante el proceso de centrifugación con respecto al valor nominal de Fp (de aquí en adelante "Fpn") por medio de la corrección del Ho con respecto al valor nominal inicialmente seleccionado de Ho (de aquí en adelante "Hon"). Por tanto, la estimación inicial del tiempo de centrifugación, o tiempo de centrifugación nominal (de aquí en adelante "Tsn") se puede expresar como

$$T_{sn} = B F_{vn} F_{pn}$$

Se puede obtener un valor más preciso del volumen de la unidad de sangre por medio de medición manual (por ejemplo, pesando con cálculo de volumen) o por medición automática por medio del aparato de centrifugación. Se obtendrá un valor más preciso del factor de empaquetamiento, Fp, a partir del tiempo transcurrido Td desde el comienzo de la centrifugación hasta la llegada de la interfaz de glóbulos rojos al sensor óptico, como se explicará más adelante. El tiempo de centrifugación corregido se proporcionará por la siguiente ecuación del tiempo de centrifugación corregido:

$$T_s = (F_v/F_{vn}) (F_p/F_{pn}) T_{sn} \quad \text{Ec. 2}$$

El Fpn se modifica hasta el Fp real corrigiendo Hon a Ho, en función del tiempo transcurrido Td. Como se ha indicado anteriormente, el tiempo de centrifugación depende no sólo del hematocrito, sino también de la velocidad de sedimentación Vs. Sin embargo, debido a que la Vs no se puede determinar directamente, se la considera como un valor fijo, parte del valor B. La fluctuación en Vs se incluye en la corrección del Ho, ya que el tiempo transcurrido Td depende tanto del hematocrito como de la velocidad de sedimentación.

El detector de la interfaz de glóbulos rojos o fotodetector 69 está situado a un radio Rd con respecto al centro de giro de la centrifugadora. Bajo condiciones nominales, incluyendo una velocidad de centrifugación seleccionada, el tiempo de llegada nominal o esperado Tdn de la interfaz de glóbulos rojos al sensor 69 es

$$T_{dn} = B (F_{vn}) (F_{pdn})$$

en donde Fpdn es el factor de empaquetamiento nominal o esperado en el fotodetector situado a un radio Rd, el cual, por supuesto, será menor que el factor de empaquetamiento final, es decir, el hematocrito inicial de la unidad de sangre es menor que el hematocrito cuando la interfaz de glóbulos rojos llega al fotodetector 69, el cual es menor que el hematocrito final al término del proceso de separación. Con un volumen medido y un tiempo Td medido para la llegada de la interfaz de glóbulos rojos, el aparato puede calcular un valor corregido del hematocrito inicial Ho como sigue:

$$H_o = H_{on} + [(F_{vn}/F_v) (T_d/T_{dn}) - 1] F_{pdn} / [(F_{pd} - F_{pdn}) / (H_o - H_{on})] \quad \text{Ec. 3}$$

El valor corregido del hematocrito se puede utilizar entonces en la ecuación 1 para obtener el factor de empaquetamiento corregido Fp. El tiempo de centrifugación corregido Ts se calcula utilizando la ecuación 2.

Se prefiere que la posición radial del fotodetector 69 se escoja de manera tal que el valor de $[(F_{pd} - F_{pdn}) / (H_o - H_{on})]$ sea mayor que cero (véase la ecuación 3 anterior) y lo suficientemente grande como para proporcionar una buena discriminación para el Ho. Preferiblemente, se debe seleccionar Rd de manera que el hematocrito, cuando la interfaz de glóbulos rojos llegue al fotodetector, se espere que sea 80 o mayor. En segundo lugar, Rd se debe escoger de manera tal que Td sea aproximadamente Ts/2. Esto implica que se habrá llevado a cabo un empaquetamiento suficiente cuando la interfaz de glóbulos rojos llegue al sensor para un cálculo preciso de Ho, pero que debería quedar un tiempo de proceso suficiente para proporcionar un tiempo suficiente para la corrección. Por ejemplo, si se hubiera elegido un Hdn de 80, y si Ho realmente estuviera entre 30 y 50, Fpn estaría entre 5 y 6 y $[(F_{pd} - F_{pdn}) / (H_o - H_{on})]$ sería mayor que 1. Sería de esperar que Td estuviera entre el 60 % y el 65 % de Ts en un hematocrito de producto final de 85, y entre el 30 % y el 35 % en un hematocrito de producto final de 90.

Más detalladamente, como resultado de esta etapa de sedimentación, la bolsa de separación 1 presenta cuatro capas: una primera capa interior que comprende plasma fundamentalmente, una segunda capa intermedia que comprende plaquetas fundamentalmente, una tercera capa intermedia que comprende fundamentalmente glóbulos blancos (linfocitos, monocitos y granulocitos) y una cuarta capa exterior que comprende glóbulos rojos fundamentalmente, en donde las capas tercera y cuarta se superponen parcialmente (los granulocitos están embebidos en parte en la cuarta capa).

Quinta etapa: Se transfiere un componente plasmático a la bolsa de transferencia 3.

Al comienzo de esta etapa, los miembros de válvula de presión 42 y 43 están cerrados. El miembro de válvula de presión 44 permanece abierto. El rotor 16 continúa girando a la misma velocidad de centrifugación elevada, como en la etapa de sedimentación. Después de un periodo de tiempo predeterminado posterior a que el sensor 72 haya detectado la interfaz de plasma/glóbulos rojos que se desplaza hacia afuera, lo cual puede ocurrir antes del final del periodo de sedimentación predeterminado, se abre el miembro de válvula de presión 43 que controla el acceso a la bolsa de transferencia 3. La estación de bombeo 60 se acciona con objeto de bombear líquido hidráulico a caudal constante (por ejemplo, alrededor de 150 – 220 ml/min) hasta el interior de la cámara hidráulica 56. La cámara hidráulica expandible 56 comprime la bolsa de separación 1 y da lugar a la transferencia de plasma al interior de la bolsa de transferencia 3 y de una parte de plasma al tubo de transferencia 26. El miembro de válvula 44 se cierra en el punto de cambio de presión en aumento a presión constante, como se describe más adelante. Por tanto, la mayor parte del plasma se transfiere a la bolsa 3. El miembro de válvula de presión 43 se cierra después de que haya transcurrido un periodo de tiempo predeterminado, tras la detección de la interfaz de plasma y plaquetas (o células mononucleares) que se desplaza hacia dentro por parte del sensor intermedio 70. Al final de esta etapa, una primera fracción mayor del volumen total de plasma está en la bolsa de transferencia 3, una segunda fracción más pequeña del volumen total de plasma permanece en la bolsa de separación 1, y una tercera fracción pequeña del volumen total de plasma ha entrado en el tubo de transferencia 26. El caudal de transferencia del componente plasmático (que está directamente relacionado con el caudal del fluido hidráulico o líquido) se escoge de manera que sea tan elevado como sea posible sin perturbar la capa plaquetaria, con objeto de evitar contaminar el componente plasmático con plaquetas.

La unidad de control 80 determina el volumen de plasma que se ha transferido hasta el interior de la bolsa de transferencia 3 de la siguiente manera: en primer lugar, determina cuándo comienza realmente a introducirse plasma en el interior de la bolsa de transferencia 3; en segundo lugar, cuenta el número de pasos ejecutados por parte del motor paso a paso 63 entre el instante en que el plasma comienza realmente a introducirse en la bolsa de transferencia 3, y el instante en que la estación de bombeo 60 deja de bombear líquido hidráulico al interior de la cámara hidráulica 56, después de que el sensor 70 haya detectado una interfaz entre el plasma y las células plaquetarias/mononucleares; finalmente, la unidad de control 80 calcula, a partir del número de pasos contados y del volumen pequeño determinado asociado a un paso, el volumen total de líquido hidráulico bombeado al interior de la cámara hidráulica 56 durante esta etapa, el cual se corresponde con el volumen de plasma en el interior de la bolsa de transferencia 3.

La unidad de control 80 determina cuándo comienza realmente a introducirse plasma en el interior de la bolsa de transferencia 3 de la siguiente manera: registra de forma continua los valores sucesivos discretos de la presión del líquido hidráulico, tal como se miden por medio del sensor de presión 67, y simultáneamente analiza cómo evoluciona la presión, por ejemplo, por medio del cálculo, cada vez que se registra un nuevo valor de presión, a partir de la media de los últimos cuatro valores medidos, de la pendiente de una curva que representa la evolución de la presión con respecto al tiempo, y por medio de la comparación de la serie de pendientes así calculadas; la unidad de control 80 determina el instante de tiempo en el que el plasma comienza a introducirse en la bolsa de transferencia 3 como el que se corresponde con un punto de cambio drástico entre una primera fase de presión en aumento de forma constante y una segunda fase de presión sustancialmente constante. Esta presión constante, tal como se determina por medio del manómetro 67, se registra en el controlador como presión P. Este punto de cambio es también la señal para la unidad de control 80 de cerrar la válvula 44. La unidad de control 80 se puede programar para desplegar en la pantalla 81 el volumen real de plasma en el interior de la bolsa de transferencia 3.

La unidad de control 80 determina también el volumen de sangre entera anticoagulada que se ha transferido al interior de la bolsa de separación 1 durante la segunda etapa, de la siguiente manera: en primer lugar, cuenta el número de pasos ejecutados por el motor paso a paso 63 entre el instante en que la estación de bombeo 60 comienza a bombear fluido hidráulico al interior de la cámara hidráulica 56 en la tercera etapa (transferencia de aire al interior de la bolsa de transferencia 2), y el instante en que el plasma comienza realmente a introducirse en la bolsa de transferencia 3, como se ha determinado anteriormente; en segundo lugar, la unidad de control 80 calcula, a partir del número de pasos contados y del volumen pequeño determinado asociado a un paso, el volumen total de líquido hidráulico bombeado al interior de la cámara hidráulica 56 hasta que el compartimento de separación 52 no contiene ningún aire más; finalmente, la unidad de control 80 calcula el volumen de sangre anticoagulada que está en la cámara de separación 1, sustrayendo el volumen de líquido hidráulico así calculado de un volumen fijo almacenado en la memoria de la unidad de control 80. Este volumen fijo corresponde al volumen fijo del compartimento de separación 52, menos el volumen del diafragma 55, menos el volumen de los dos anillos superpuestos de lámina de plástico que delimitan la cámara de separación 6 y menos un volumen residual fijo de líquido hidráulico en la cámara hidráulica 56. La unidad de control 80 puede desplegar en la pantalla 81 el volumen real de sangre anticoagulada en el interior de la bolsa de separación 1.

Sexta etapa: Se transfiere el componente plaquetario a la bolsa de transferencia 4.

El miembro de válvula de presión 44 que controla el acceso a la bolsa de transferencia 4 se abre y los miembros de válvula de presión 42 y 43 permanecen cerrados. El rotor 16 continúa girando a 3.200 rpm. La estación de bombeo 60 se acciona con objeto de bombear líquido hidráulico a un primer caudal plaquetario hasta el interior de la cámara hidráulica 56 y, en consecuencia, se comprime la bolsa de separación 1 y se da lugar a la transferencia del

componente plaquetario y de la fracción más pequeña del componente plasmático que está en el tubo 26 hasta el interior de la bolsa de transferencia 4. El primer caudal plaquetario para las plaquetas (por ejemplo, aproximadamente 15 ml/min) es sustancialmente menor que el caudal (por ejemplo, aproximadamente 150 – 220 ml/min) al cual se transfiere el componente plasmático al interior de la bolsa de transferencia 3 en la quinta etapa. El primer caudal de transferencia del componente plaquetario (que está directamente relacionado con el primer caudal del fluido hidráulico) se escoge de manera que sea lo suficientemente elevado como para evitar que las plaquetas suspendidas sedimenten, sin que, a la vez, se desencadene la activación de las plaquetas. Después de que se ha recogido un volumen predeterminado de plaquetas, como se ha descrito anteriormente, y después de que el sensor 73 detecta una interfaz entre las plaquetas suspendidas y las células mononucleares/glóbulos rojos, se detiene la estación de bombeo y a continuación se cierra el miembro de válvula de presión 44.

La unidad de control 80 determina el volumen de componente plaquetario que se ha transferido al interior de la bolsa de transferencia 4 hasta este instante del procedimiento de la siguiente manera: en primer lugar, cuenta el número de pasos ejecutados por el motor paso a paso 63 entre el instante en que la estación de bombeo 60 comienza a bombear fluido hidráulico al interior de la cámara hidráulica 56, tras la apertura del miembro de válvula de presión 44, y el instante en que la estación de bombeo 60 se detiene, después de que el sensor 73 haya detectado la interfaz entre las plaquetas suspendidas y las células mononucleares/glóbulos rojos; en segundo lugar, la unidad de control 80 calcula, a partir del número de pasos contados y del volumen pequeño determinado asociado a un paso, el volumen total de líquido hidráulico bombeado al interior de la cámara hidráulica 56 durante esta etapa, el cual se corresponde con el volumen de componente plaquetario transferido a la bolsa de transferencia 4. Este volumen se almacena en la memoria de la unidad de control 80.

Séptima etapa: Se invierte el flujo de fluido hidráulico.

Después del cierre del miembro de válvula de presión 44, se reduce la velocidad del rotor 16 hasta aproximadamente 900 rpm. El sistema hidráulico se invierte para extraer un volumen V_x de fluido hidráulico de la cámara hidráulica o de compresión 56, descargando parte de la presión de compresión de la bolsa de separación 1. Durante esta inversión del fluido hidráulico, la separación se mantiene entre cualquiera de las capas de plaquetas, glóbulos rojos y células mononucleares de la bolsa de separación 1. El volumen V_x se escoge por medio del controlador en función del volumen final plaquetario deseado, tal y como se explicará con más detalle más adelante con respecto a la extracción o salida a borbotones de plaquetas. V_x puede ser indicativo de la concentración final de plasma en el producto plaquetario final. Las fluctuaciones de V_x se pueden utilizar para variar el contenido de plasma y para proporcionar plaquetas ricas en plasma.

Octava etapa: El componente plasmático se devuelve a la bolsa de separación 1 (mezcla).

Se detiene el bombeo inverso de la estación de bombeo hidráulico 60, la velocidad del rotor se incrementa hasta 3.200 rpm y se abre el miembro de válvula de presión 43. Esto extrae un volumen de plasma V_x de la bolsa de transferencia 3 correspondiente al volumen retirado de fluido hidráulico V_x , ya que la cantidad de la transferencia de plasma está directamente relacionada con la cantidad de la transferencia de fluido hidráulico retirado de la cámara hidráulica 56. El plasma devuelto se vuelve a mezclar con las plaquetas y los glóbulos rojos para asegurar que todas las plaquetas residuales están separadas de los glóbulos rojos. Bajo esta situación de giro fuerte, los glóbulos rojos sedimentan rápidamente en una capa de glóbulos rojos.

Novena etapa: Se incrementa el fluido hidráulico en la cámara hidráulica para aumentar la presión sobre la bolsa de separación 1 con todas las válvulas cerradas.

Todas las válvulas 42, 43 y 44 se cierran. El rotor 16 continúa girando a un régimen de giro fuerte, o aproximadamente a 3.200 rpm. La estación de bombeo hidráulico 60 se acciona para devolver fluido hidráulico a la cámara de compresión o hidráulica 56. La cámara hidráulica 56 recibe fluido hidráulico hasta que la presión ejercida sobre la bolsa de separación 1 es la presión P más ΔP . Es decir, se eleva la presión por encima de la presión constante de extracción para asegurar que la bolsa de separación 1 esté a una presión adecuada para la rápida extracción o salida a borbotones, tal y como se explicará de forma más completa más adelante.

Décima etapa: Se despeja la línea plaquetaria.

Después de que la cámara hidráulica 56 se llena con fluido hidráulico, como se ha descrito en la novena etapa anterior, se abre el miembro de válvula de presión 44, mientras que los miembros de válvula de presión 42 y 43 permanecen cerrados. El rotor 16 continúa girando a 3.200 rpm. Algunas plaquetas residuales y plasma de la bolsa de separación 1 se extraen rápidamente o se hacen salir a borbotones hasta el tubo de transferencia 26 que está conectado a la bolsa de transferencia 3, debido a la sobrepresión aplicada por medio de la cámara hidráulica 56. La estación de bombeo hidráulico 60 está estacionaria durante este periodo de rápida extracción o salida a borbotones, ya que toda la extracción es la consecuencia de la presión acumulada en el fluido hidráulico que ya está presente en la cámara hidráulica 56. Esta extracción a borbotones despeja la línea de transferencia 26 de toda plaqueta residual contenida en la misma, que tiene su origen en la extracción de plaquetas de la sexta etapa.

La unidad de control 80 determina el volumen de componente plaquetario y plasmático extraído a borbotones que se ha transferido al interior de la bolsa de transferencia 4 hasta este instante del procedimiento de la siguiente manera: en primer lugar, cuenta el número de pasos ejecutados por el motor paso a paso 63 entre el instante en que la estación de bombeo 60 comienza a bombear fluido hidráulico al interior de la cámara hidráulica 56 hasta que la presión en la bolsa de separación 1 es P y ΔP y se abre el miembro de válvula de presión 44. La unidad de control 80 calcula, a partir del número de pasos contados y del volumen pequeño determinado asociado a un paso, el volumen total de líquido hidráulico bombeado al interior de la cámara hidráulica 56 durante esta etapa, el cual se corresponde con el volumen de componente plaquetario con plasma extraído rápidamente o transferido a la bolsa de transferencia 4 durante esta etapa. Este volumen se almacena en la memoria de la unidad de control 80.

Undécima etapa: Se recogen las plaquetas que quedan.

La válvula de presión 44 permanece abierta. La estación de bombeo hidráulico 60 proporciona un caudal bajo de las restantes plaquetas/plasma o de plaquetas ricas en plasma, de aproximadamente 15 ml/min, hasta que transcurre un tiempo predeterminado después de que la parte superior de la capa de glóbulos rojos es detectada por medio de la célula fotoeléctrica interior 73. El tiempo predeterminado asegura que se recogerá el máximo número de plaquetas. La centrifugadora o el rotor 16 continúan girando a 3.200 rpm. Después del tiempo predeterminado, se cierra la válvula de presión 44 y se termina la recogida de plaquetas.

La unidad de control 80 determina el volumen de componente plaquetario que se ha transferido al interior de la bolsa de transferencia 4 durante esta etapa de la siguiente manera: en primer lugar, cuenta el número de pasos ejecutados por el motor paso a paso 63 entre el instante en que la estación de bombeo 60 se arranca gradualmente para comenzar a bombear fluido hidráulico al interior de la cámara hidráulica 56, y el instante en que la estación de bombeo 60 se detiene, después de que el sensor 73 haya detectado la interfaz entre las plaquetas suspendidas y las células mononucleares/glóbulos rojos; en segundo lugar, la unidad de control 80 calcula, a partir del número de pasos contados y del volumen pequeño determinado asociado a un paso, el volumen total de líquido hidráulico bombeado al interior de la cámara hidráulica 56 durante esta etapa, el cual se corresponde con el volumen de componente plaquetario transferido a la bolsa de transferencia 4 durante esta etapa. Para determinar el volumen plaquetario total, la unidad de control 80 recupera y suma los volúmenes determinados en las recogidas de plaquetas de la sexta, décima y undécima etapas. La unidad de control 80 se puede programar para desplegar en la pantalla 81 este volumen total.

Duodécima etapa: Se transfiere un componente de células mononucleares a la bolsa de transferencia 2.

La etapa duodécima puede comenzar tan pronto como se cierre el miembro de válvula de presión 44, al final de la undécima etapa. Al comienzo de esta etapa duodécima, los tres miembros de válvula de presión 42, 43 y 44 están cerrados. El rotor 16 gira a la misma velocidad de centrifugación que anteriormente, siendo ajustado el caudal por medio de la estación de bombeo hidráulico 60. El miembro de válvula de presión 42 que controla el acceso a la bolsa de transferencia 2 se abre y el sistema de bombeo hidráulico 60 se acciona con objeto de bombear líquido hidráulico a caudal constante (por ejemplo, alrededor de 60 ml/min) hasta el interior de la cámara hidráulica 56. La cámara hidráulica expandible 56 comprime la bolsa de separación 1 y da lugar a la transferencia, hasta el interior de la primera bolsa de transferencia 2, de un componente de células mononucleares que comprende linfocitos, monocitos y una pequeña cantidad de glóbulos rojos. El sistema de bombeo 60 se detiene y el miembro de válvula de presión 42 se cierra después de que se haya transferido un volumen determinado (por ejemplo, entre 10 y 20 ml) hasta el interior de la bolsa de transferencia 2. El rotor 16 continúa girando a 3.200 rpm para mantener la separación entre las capas de glóbulos rojos y de células mononucleares.

La unidad de control 80 determina el volumen real de componente de células mononucleares en la bolsa de transferencia 2, por medio de la suma del volumen de componente de células mononucleares transferido realmente al interior de la bolsa de transferencia 2, volumen que se corresponde con el número de pasos ejecutados por el motor paso a paso entre la apertura y el cierre del miembro de válvula de presión 42, con un volumen determinado empíricamente de la sangre entera restante en la bolsa de transferencia 2, el cual se almacena en la memoria de la unidad de control. La unidad de control 80 puede desplegar en la pantalla 81 el volumen real de componente de células mononucleares.

Decimotercera etapa: Termina el proceso de centrifugación.

La velocidad de giro del rotor 16 se hace disminuir hasta que el rotor 16 se detiene, el sistema de bombeo 60 se acciona y se invierte con objeto de bombear el líquido hidráulico de la cámara hidráulica 56 a caudal elevado (por ejemplo, aproximadamente 800 ml/min) hasta que la cámara hidráulica 56 está sustancialmente vacía, y los miembros de válvula de presión 42, 43 y 44 se accionan al objeto de sellar y cortar los tubos de transferencia 20, 25, 26. Los glóbulos rojos permanecen en la bolsa de separación 1.

Decimocuarta etapa: Se transfiere un componente de glóbulos rojos a la bolsa de transferencia 5.

5 La unidad de control 80 determina el volumen de glóbulos rojos que quedan en la bolsa de separación 1 restando al volumen determinado previamente de sangre entera anticoagulada, los volúmenes previamente determinados de componente plasmático, componente plaquetario y componente de células mononucleares. Se abre la tapa 50 del rotor 16 y la bolsa de separación 1 conectada a la bolsa de transferencia 5 se retira de la misma. Se abre la abrazadera 24 del tubo de transferencia 27. Se rompe el conector frangible 29 que bloquea la comunicación entre la bolsa de transferencia 5 y el filtro leucorreductor 28. Se deja que fluya por gravedad la solución de almacenamiento contenida en la bolsa de transferencia 5, a través del filtro 28 y hasta el interior de la bolsa de separación 1, en donde se mezcla con los glóbulos rojos al objeto de disminuir la viscosidad de los mismos. A continuación se permite que el contenido de la bolsa de separación 1 fluya y se drene por gravedad, a través del filtro 28 y hasta el interior de la bolsa de transferencia 5. Los glóbulos blancos (granulocitos y monocitos y linfocitos residuales) quedan atrapados en el filtro 28, de manera que el último componente de glóbulos rojos empaquetados que hay en la bolsa 5 está sustancialmente libre de glóbulos blancos.

15 La unidad de control 80 puede determinar también el volumen de glóbulos rojos en la bolsa de transferencia 5, el cual resultará de la posterior transferencia real de glóbulos rojos desde la bolsa de separación 1 hasta el interior de la bolsa de transferencia 5 al final de la etapa decimocuarta del primer protocolo de separación. La unidad de control 80 calcula el volumen de glóbulos rojos restando al volumen determinado previamente de sangre entera anticoagulada, los volúmenes previamente determinados de componente plasmático, componente plaquetario, componente de células mononucleares y el volumen interno del filtro leucorreductor 28, y sumando al resultado el volumen conocido de la solución de almacenamiento de glóbulos rojos contenida en la bolsa de transferencia 5. La unidad de control 80 se puede programar para hacer que se despliegue en la pantalla 81 el volumen real de componente de glóbulos rojos en la bolsa de separación 1, el volumen real de componente de glóbulos rojos en la bolsa de transferencia 5, o ambos, una vez determinados.

25 A pesar de que se ha descrito la extracción por sobrepresión de forma particular con respecto a la recogida de plaquetas, se entiende que se pueden utilizar sistemas similares de extracción para otros componentes sanguíneos. Aunque la presente invención se ha descrito con respecto al movimiento del componente plasmático desde la bolsa de transferencia al recipiente de separación, se entiende que se pueden utilizar principios similares para la recogida de otros componentes cuando sea deseable recoger un componente en dos etapas para la obtención de una cantidad recogida máxima o cuando sea deseable mezclar componentes. El protocolo anterior se ha descrito con respecto a una recogida de cuatro componentes, en concreto un primer componente plasmático, un segundo componente plaquetario, un tercer componente de células mononucleares y un cuarto componente de glóbulos rojos. Se debe entender, sin embargo, que estos conceptos se pueden utilizar para al menos una recogida de dos componentes o una recogida de tres componentes. Se debe entender además que la utilización de números, tal como la designación de primero y segundo, etc. es únicamente con propósitos de explicación y que los números no implican necesariamente ningún orden particular.

35 Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar diversas modificaciones al aparato y método descritos en la presente memoria. Por tanto, se debe entender que la invención no está limitada a la materia analizada en la memoria descriptiva. Al contrario, la presente invención tiene por propósito cubrir las modificaciones y variaciones dentro del alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un método para separar sangre en al menos un primer componente y un segundo componente, que comprende suministrar a un aparato centrifugador de separación de sangre una cantidad de sangre entera;
 5 calcular un tiempo de procesamiento predicho para dicha cantidad de sangre entera;
 centrifugar una bolsa de separación (1) que contiene dicha sangre entera con objeto de dar lugar a la sedimentación de al menos un primer componente y un segundo componente;
 transferir una parte del primer componente a una primera bolsa de transferencia (3);
 10 detectar el instante de paso de una interfaz de glóbulos rojos por una posición preseleccionada en la bolsa de separación (1);
 ajustar dicho tiempo de procesamiento predicho en función del instante de paso de la interfaz de glóbulos rojos.

2. El método de la reivindicación 1, que comprende además las etapas de seleccionar un valor nominal de hematocrito para dicha sangre entera, de manera que se espere que un valor real de hematocrito sea menor que dicho hematocrito nominal; y
 15 calcular dicho tiempo de procesamiento predicho, al menos parcialmente, a partir de dicho valor nominal de hematocrito.

3. El método de la reivindicación 2, que comprende además calcular un factor de empaquetamiento para dicho valor nominal de hematocrito.

4. El método de la reivindicación 3, en el que dicho factor de empaquetamiento, Fp, se calcula como:

25
$$F_p = 5H_o / (11(1-H)^2) - H_o / (3(1-H)) - 16H_o^2 + 8H_o + 1,1$$

en donde

30 Ho es igual al hematocrito de partida; y
 H es igual al hematocrito de los glóbulos rojos empaquetados.

5. El método de la reivindicación 4, en el que dicho factor de empaquetamiento se modifica durante un proceso de centrifugación desde un valor nominal inicial hasta un valor calculado en función de una determinación del hematocrito de un donante.

6. El método de la reivindicación 5, en el que dicha interfaz de glóbulos rojos es detectada por medio de un fotodetector (69).

7. El método de la reivindicación 6, en el que el fotodetector (69) se dispone en un compartimento de separación (52) para la recepción de dicha bolsa de separación (1) y está situado en una posición tal que el hematocrito, cuando la interfaz de glóbulos rojos llegue al fotodetector (69), se espera que sea 80 o mayor.

8. El método de la reivindicación 7, en el que el tiempo esperado para que dicha interfaz de glóbulos rojos llegue a dicho fotodetector (69), después de que comience la centrifugación, es aproximadamente la mitad del tiempo de sedimentación esperado total.

9. El método de la reivindicación 1, en el que el cálculo de dicho tiempo de procesamiento esperado comprende calcular dicho tiempo de procesamiento parcialmente a partir de un tiempo de sedimentación predicho.

50 10. El método de la reivindicación 9, en el que dicho tiempo de sedimentación, Ts, se calcula por medio de un controlador (80) de acuerdo a la siguiente fórmula:

55
$$T_s = CK (D_s/R_s) F_p / (V_s N^2)$$

en la que

60 Ts es el tiempo de sedimentación,
 Fp es el factor de empaquetamiento,
 N es la velocidad de centrifugación,
 K es $(30/\pi)^2 g$, la cual es $8,95 \times 10^4 \text{ rpm}^2\text{-cm}$,
 C es un factor de calibración,
 Ds es una distancia de sedimentación característica,
 Rs es un radio de giro promedio del volumen de muestra, y
 65 Vs es una velocidad de sedimentación promedio de los glóbulos rojos a una g.

11. Un aparato centrifugador de separación de sangre, que comprende:

5 un compartimento de separación (52) para la recepción de una bolsa de separación (1) que contiene una cantidad de sangre entera;
un controlador (80) programado para:

10 calcular un tiempo de procesamiento predicho para dicha cantidad de sangre entera proporcionada a dicho aparato centrifugador de separación de sangre;
centrifugar dicha bolsa de separación (1) que contiene dicha sangre entera con objeto de dar lugar a la sedimentación de al menos un primer componente y un segundo componente;
transferir una parte del primer componente a una primera bolsa de transferencia (3);
15 detectar el instante de paso de una interfaz de glóbulos rojos por una posición preseleccionada en la bolsa de separación (1); y
ajustar dicho tiempo de procesamiento predicho en función del instante de paso de la interfaz de glóbulos rojos.

12. El aparato centrifugador de separación de sangre de la reivindicación 11, que comprende además un fotodetector (69) para detectar dicha interfaz de glóbulos rojos.

20 13. El aparato centrifugador de separación de sangre de la reivindicación 12, en el que dicho fotodetector (69) se dispone en dicho compartimento de separación (52) con objeto de detectar el instante de paso de dicha interfaz de glóbulos rojos por dicha posición preseleccionada en la bolsa de separación (1).

25 14. El aparato centrifugador de separación de sangre de la reivindicación 13, en el que el fotodetector (69) está situado en una posición tal que el hematocrito, cuando la interfaz de glóbulos rojos llegue al fotodetector (69), se espera que sea 80 o mayor.

30 15. El aparato centrifugador de separación de sangre de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, que comprende además una pantalla (81), en el que dicho controlador (80) está programado para determinar y desplegar en dicha pantalla (81) el volumen real de los componentes separados durante un procedimiento de separación.

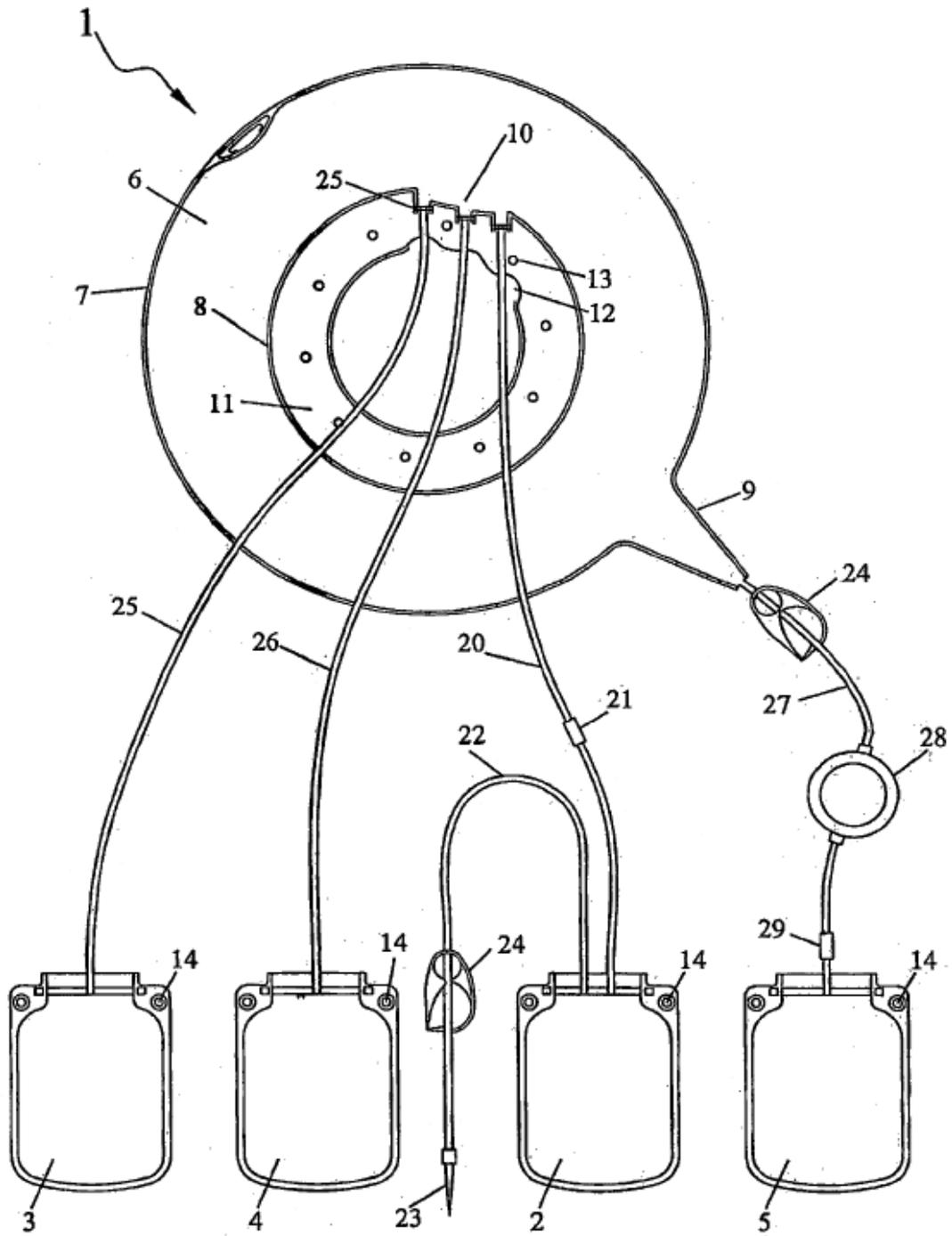


Figura 1

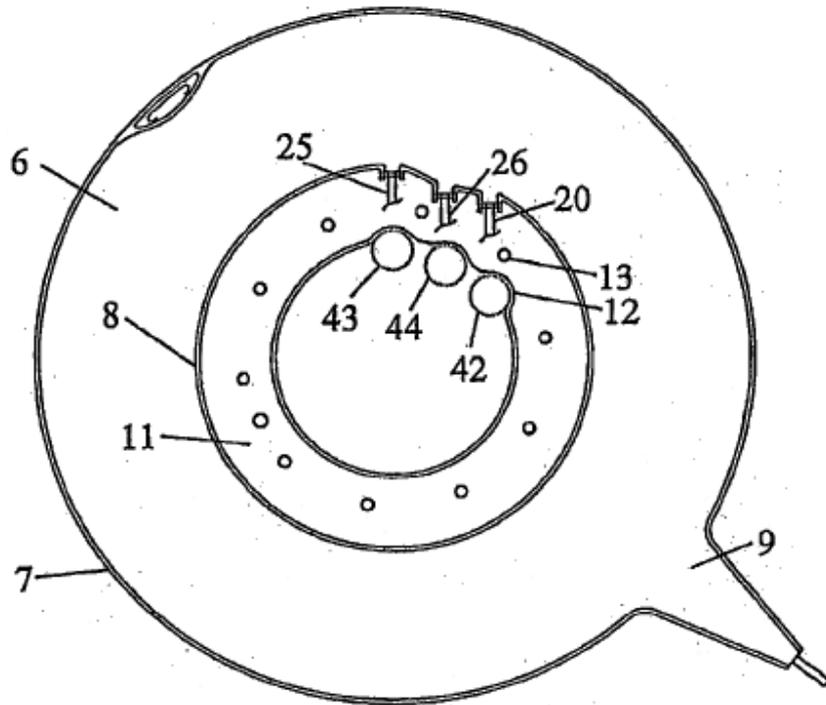


Figura 2

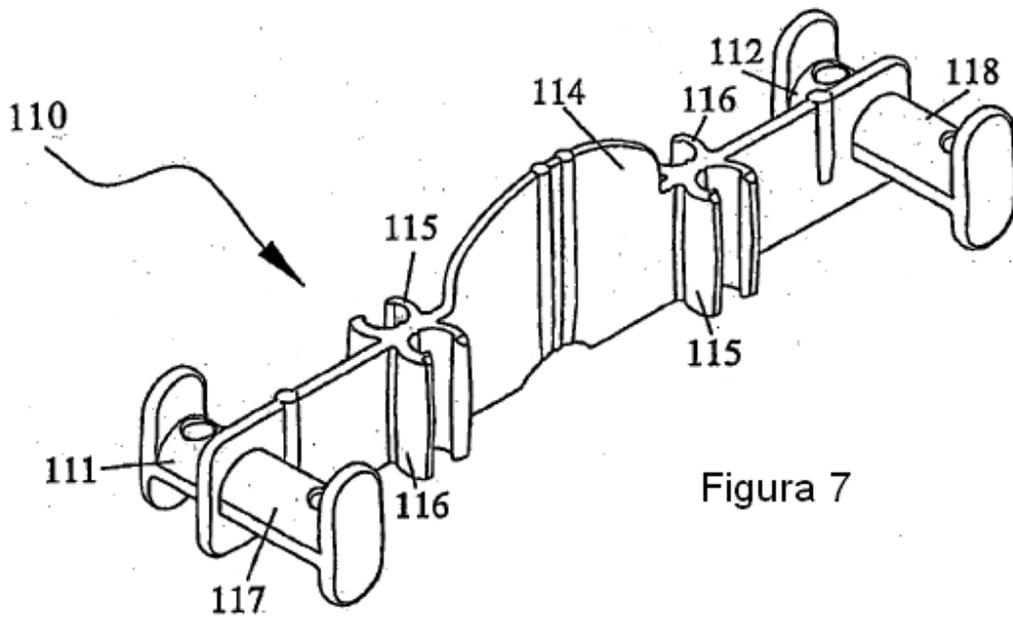


Figura 7

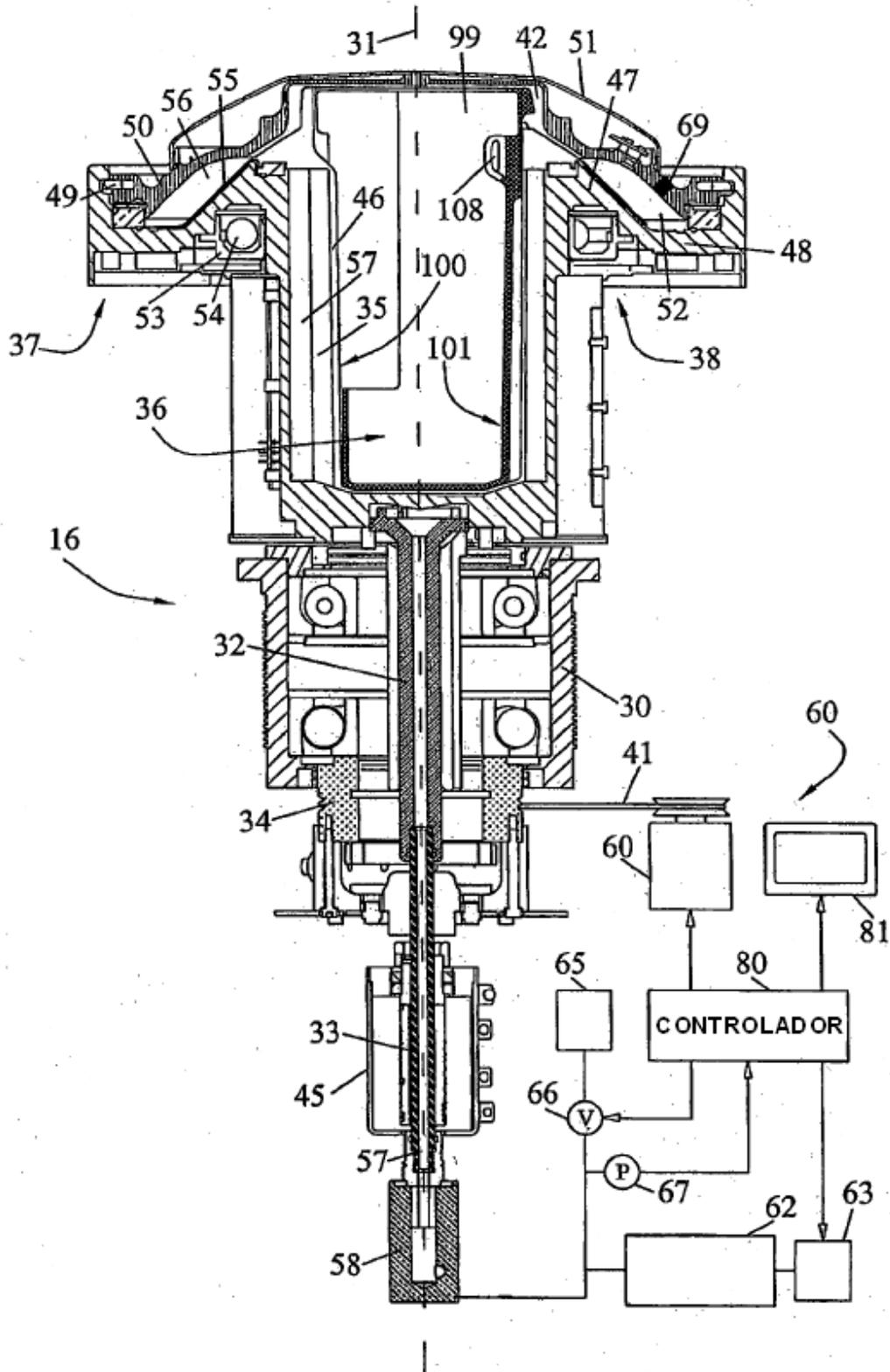


Figura 3

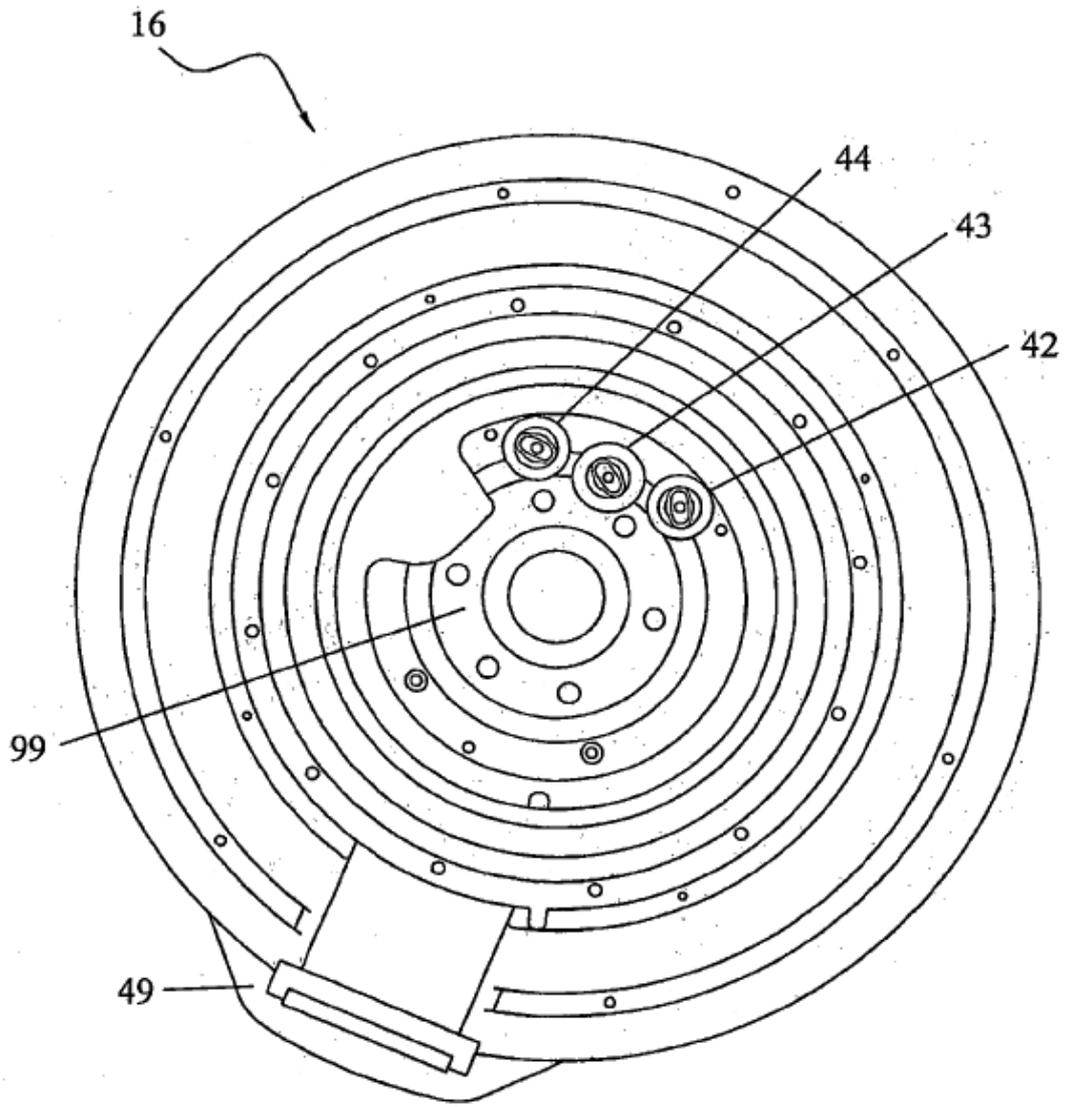


Figura 4

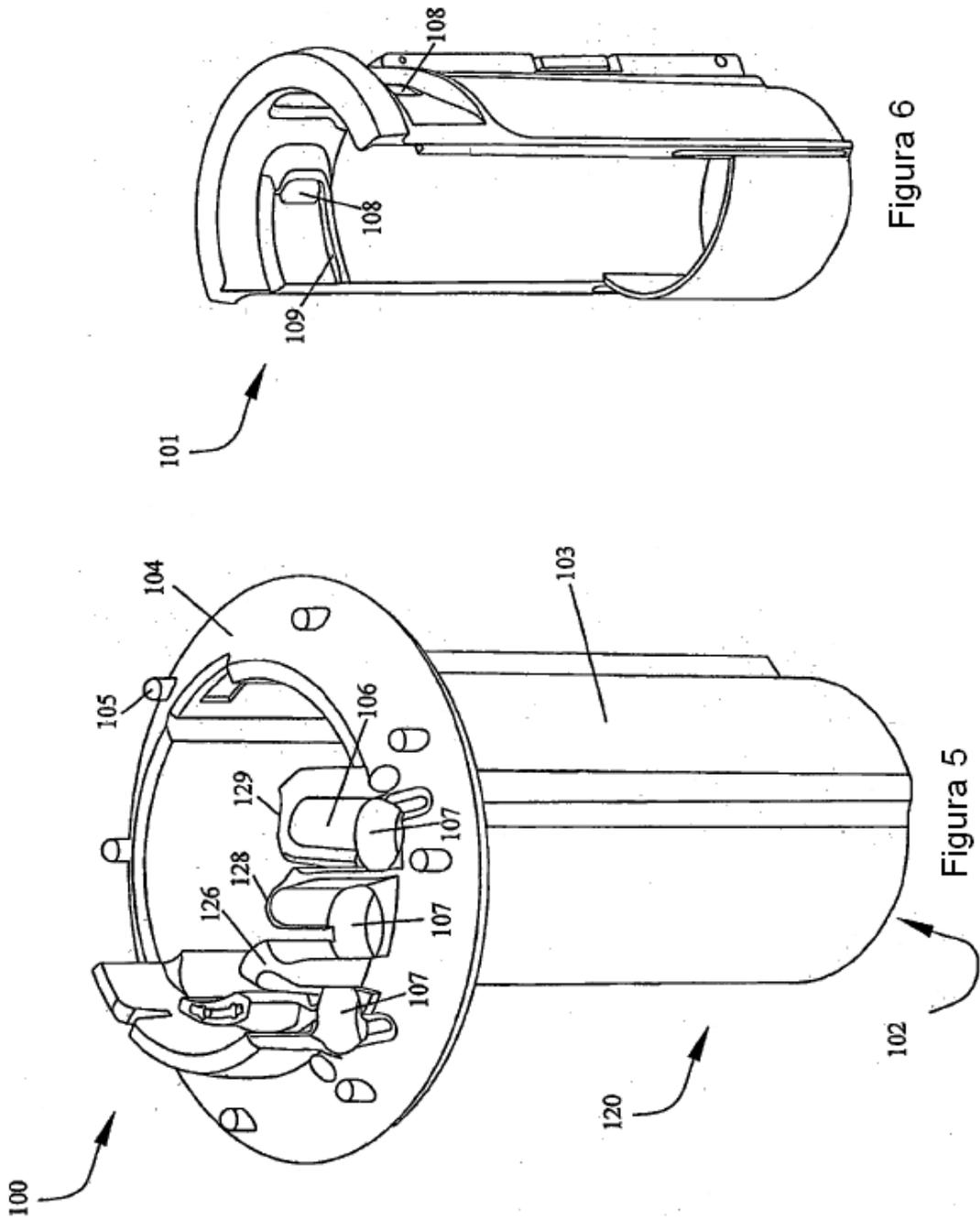


Figura 6

Figura 5