

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 567**

51 Int. Cl.:

A61M 1/36 (2006.01)

B04B 5/04 (2006.01)

B04B 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.08.2015 PCT/EP2015/069067**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2016 WO16026901**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2015 E 15753937 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 3183014**

54 Título: **Centrifugadora y método para centrifugar una muestra de sangre**

30 Prioridad:

19.08.2014 EP 14181377

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

11.03.2019

73 Titular/es:

**REAPPLIX APS (100.0%)
Blokken 45
3460 Birkerød, DK**

72 Inventor/es:

**LUNDQUIST, RASMUS y
HOLM, NIELS ERIK**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 703 567 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

Centrifugadora y método para centrifugar una muestra de sangre

5 [Campo de la invención]

Una centrifugadora y un método para controlar una centrifugadora que comprende un rotor que tiene un eje de rotación, al menos un receptáculo para un recipiente de muestra de sangre, medios de controlador para controlar la velocidad de rotación del rotor, al menos un transmisor óptico para transmitir una señal óptica, al menos un receptor óptico para registrar la amplitud de la señal óptica

[Antecedentes]

15 En la medicina moderna existe una tendencia aumentada en la utilización de elementos de la sangre en el tratamiento de enfermedades o para uso diagnóstico. Un método para extraer elementos de la sangre tal como trombocitos (plaquetas), leucocitos (glóbulos blancos) o plasma sanguíneo es fraccionando la sangre completa colocando un recipiente de la sangre completa en una centrifugadora donde la sangre pasa a separarse en sus partes componentes.

20 Las partes componentes pueden utilizarse para propósitos de tratamiento o diagnóstico específicos para el cuerpo humano, donde los componentes específicos pueden administrarse a un paciente que puede necesitar una dosis de trombocitos, en caso de que un paciente no tenga suficientes trombocitos en caso de una hemorragia. Otro uso para las partes componentes de la sangre completa puede ser, por ejemplo, en el tratamiento de heridas, donde la sangre completa puede introducirse en un recipiente donde se provoca que la sangre coagule y donde, tras una pauta de centrifugación específica, los componentes de la sangre completa se han concentrado en un hemoderivado.

El documento WO 2007/001754 proporciona un aparato para separar al menos dos volúmenes discretos de un líquido compuesto que comprende una centrifugadora que tiene un rotor y al menos dos celdas de separación en el que las celdas están en un ángulo con respecto al eje de rotación de la centrifugadora.

30 El documento WO 2010/020254 da a conocer cómo preparar un hemoderivado de múltiples capas mediante centrifugación de sangre, donde la sangre se coloca en un recipiente y se activa la coagulación de la sangre durante o después de colocar la sangre en el recipiente. Durante la centrifugación, los componentes de la sangre se separan unos de otros y producen un hemoderivado de tres capas, que en orden secuencial comprende una primera capa, que comprende sustancialmente fibrina, una segunda capa intermedia, que comprende sustancialmente trombocitos, y una tercera capa, que comprende sustancialmente leucocitos.

40 El documento WO 2012/037942 da a conocer un recipiente que va a usarse para preparar un hemoderivado de múltiples capas mediante centrifugación, donde dicho recipiente comprende una abertura de llenado además de un dispositivo de filtro que puede deslizarse en el interior del recipiente. El dispositivo de filtro comprende una malla plana y un cuerpo de flotabilidad de soporte, donde el dispositivo de filtro está adaptado para recoger el hemoderivado de múltiples capas en o por encima de la malla.

45 En los documentos WO 2010/020254 y WO 2012/037942 hay un requisito de que la sangre completa y/o el recipiente que contiene la sangre completa tenga que centrifugarse una determinada cantidad de tiempo a una velocidad determinada con el fin de garantizar que el hemoderivado se haya formado en el interior del recipiente.

50 Sin embargo, como uno de los factores importantes para la provisión del hemoderivado es la coagulación de la sangre completa en el interior del recipiente, se ha observado que el tiempo de coagulación de la sangre completa puede variar significativamente de un donante a otro. Esta variación en tiempo de coagulación afecta al procedimiento de centrifugación del recipiente que contiene la sangre completa, ya que el tiempo de preparación del hemoderivado puede diferir considerablemente para dos donantes de sangre diferentes. Ha de reconocerse también que otros factores, tales como edad, medicamentos, dieta y salud del donante pueden afectar al tiempo de preparación del hemoderivado usando una centrifugadora.

55 Por tanto, los profesionales médicos que están preparando un hemoderivado, tal como el hemoderivado dado a conocer en el documento WO 2010/020254, no tienen ningún método para determinar la cantidad exacta de tiempo que es necesaria a una velocidad determinada para garantizar que el hemoderivado esté listo para su uso para cicatrizar, antes del procedimiento de centrifugación.

60 El procedimiento de centrifugación del hemoderivado se realiza a menudo usando una centrifugadora de sobremesa que está dotada de un rotor que rota a lo largo de un eje vertical, donde están dispuestos los recipientes en una dirección radial alejándose del eje de rotación. Los recipientes a menudo o bien se fijan en un ángulo determinado, o pueden disponerse para situarse en un ángulo con respecto al eje de rotación cuando el rotor está estacionario y para rotar en una dirección hacia un plano que es perpendicular al eje de rotación cuando el rotor se ha acelerado en movimiento rotativo, es decir centrifugadoras de cabezal basculante o centrifugadoras (de alojamientos)

5 basculantes. Tal movimiento rotativo del recipiente garantiza que la fuerza centrífuga durante la centrifugación pueda dirigirse a lo largo del eje longitudinal del recipiente, garantizando que la densidad de partículas de las partículas en el interior de la sangre completa esté en un orden secuencial, donde las partículas que tienen una densidad más alta están en un extremo distal del recipiente, mientras que las partículas que tienen densidades menores se concentran en una posición más proximal en el recipiente. Los términos proximal y distal definidos en relación con el eje de rotación de la centrifugadora, donde el extremo distal del recipiente es la parte del recipiente que está dispuesta más alejada del eje de rotación durante la centrifugación, mientras que el extremo proximal está dispuesto cerca del eje de rotación.

10 Por motivos de seguridad, una centrifugadora de sobremesa está dotada de una tapa, de modo que el movimiento de rotación del rotor no puede herir o dañar a ninguna persona que esté en las inmediaciones de la centrifugadora durante el funcionamiento. Por tanto, esto significa a menudo que las muestras de sangre o la sangre completa en el interior del recipiente no puede inspeccionarse durante la centrifugación, ya que no hay acceso visual directo al contenido del recipiente. Además, como las centrifugadoras pueden funcionar a una velocidad de rotación que puede ser de hasta 4000 RPM, 8000 RPM o más, es decir, de aproximadamente 66 - 132 revoluciones por segundo o más, puede ser difícil o incluso imposible visualizar el estado del contenido del recipiente durante la rotación a simple vista, aunque hubiese acceso visual directo al contenido del recipiente.

20 Además, como se produce coagulación en un periodo determinado de tiempo, donde se indica la finalización de la coagulación por la falta de cambio en densidad óptica, el procedimiento ha de observarse de manera continuada durante el procedimiento con el fin de conseguir el resultado óptimo del procedimiento de coagulación.

25 Por tanto, los profesionales médicos que preparan un hemoderivado no tienen ningún método o herramientas para reconocer cuándo se ha llevado a cabo lo suficiente el procedimiento centrífugo del recipiente para preparar el hemoderivado suficientemente para su uso. Por tanto, los profesionales médicos han intentado calcular una cantidad de tiempo que es suficiente para la mayoría de los usuarios, y aplican esta cantidad de tiempo estimada calificada al procedimiento centrífugo. Como ejemplo, si la cantidad de tiempo predeterminada es de 10 minutos, esta cantidad de tiempo puede ser suficiente para algunos donantes, mientras que para otros donantes la sangre ha de reintroducirse al procedimiento centrífugo tras retirarse el recipiente de la centrifugadora e inspeccionarse visualmente el contenido. Para algunos donantes, el hemoderivado puede estar listo en 2-5 minutos, mientras que para otros donantes el hemoderivado puede estar listo en 15-20 minutos o incluso más, de la centrifugación inicial.

35 Por tanto, si es necesario preparar múltiples hemoderivados para el tratamiento de heridas de un donante, cada minuto de centrifugación y/o inspección visual desaprovechado puede multiplicarse por la cantidad de productos que van a prepararse mediante procedimientos de centrifugación posteriores. Por tanto, es necesario aumentar la eficiencia del procedimiento centrífugo.

[Descripción general]

40 La invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

45 Según la invención, se proporciona una centrifugadora que comprende un rotor que tiene un eje de rotación, al menos un receptáculo para un recipiente de muestra de sangre que tiene un eje gravitatorio, donde el receptáculo comprende un extremo superior para recibir un recipiente de muestra de sangre y un extremo inferior para sostener el recipiente de muestra de sangre, donde el receptáculo está en una posición que está en un ángulo con respecto al eje de rotación de la centrifugadora, donde la fuerza centrífuga se extiende desde el extremo superior del receptáculo hacia el extremo inferior del receptáculo, medios de controlador para controlar la velocidad de rotación del rotor, al menos un transmisor óptico para transmitir una señal óptica en una dirección que está en un ángulo con respecto al eje gravitatorio del receptáculo y a través de una fase superior y/o el plasma de una muestra de sangre en el recipiente de muestra de sangre, al menos un receptor óptico ubicado en un lado del receptáculo opuesto al transmisor óptico para registrar la amplitud de la señal óptica, donde la señal óptica está configurada para dirigirse hacia el recipiente de muestra de sangre donde el receptor óptico detecta la amplitud de la señal óptica, donde la amplitud de la señal óptica refleja la translucidez de la fase superior y/o el plasma de la muestra de sangre, donde los medios de controlador están configurados para interrumpir el movimiento rotatorio del rotor cuando la amplitud de la señal óptica ha satisfecho en el tiempo un patrón predefinido, indicando que al menos la fase de polimerización de fibrina del plasma sanguíneo está iniciada.

60 La medición de la translucidez de sangre es un factor relativo, dependiendo de la elección de transmisores ópticos y receptores ópticos, además del material de un recipiente de muestra de sangre. Por tanto, en relación con la presente invención, la amplitud de señal óptica se considera una representación de una translucidez relativa donde las mediciones se adaptan para detectar el cambio en la translucidez a lo largo del tiempo de la muestra de sangre. El transmisor óptico puede ser un transmisor basado en LED, un diodo láser, donde una luz en una longitud de onda adecuada puede emitirse direccionalmente hacia un receptor óptico. El receptor óptico puede ser un fotodetector, tal como fotodiodos p-n, fotodiodo p-i-n, fotodiodo de avalancha o cualquier tipo de fotodetector que sea capaz de registrar y diferenciar la amplitud de la luz recibida.

La centrifugadora puede ser del tipo en el que el receptáculo puede estar adaptado para moverse desde una posición en la que el eje gravitatorio es sustancialmente paralelo al eje de rotación de la centrifugadora a una posición que es sustancialmente perpendicular al eje de rotación de la centrifugadora. La centrifugadora puede ser, por tanto, una centrifugadora de alojamientos que tiene un alojamiento (receptáculo) basculante o puede ser una centrifugadora de ángulo fijo, donde el alojamiento (receptáculo) puede estar fijo en un ángulo determinado con respecto al eje de rotación de la centrifugadora.

El ángulo del receptáculo en relación con el eje de rotación de la centrifugadora puede ser de entre 30° y 90°. Se ha mostrado que un método preferido para centrifugar puede ser en el que el receptáculo está en un ángulo de 90° con respecto al eje de rotación, o en el que es sustancialmente perpendicular al eje de rotación. Algunas centrifugadoras pueden tener un receptáculo en el que el receptáculo está en un ángulo fijo, donde el ángulo puede estar en cualquier posición entre 30° y 90°.

La centrifugadora según la presente invención puede ser una centrifugadora rotativa que proporciona fuerza centrífuga para la sedimentación de la sangre completa aumentando la fuerza de gravedad que se aplica a un recipiente que comprende sangre completa. El rotor de la centrifugadora puede estar adaptado para poner el receptáculo en rotación alrededor de un eje fijo, de modo que la fuerza centrífuga se aplica perpendicular al eje fijo. El receptáculo puede estar articulado en el interior de la centrifugadora, de modo que el receptáculo está en una posición sustancialmente vertical (paralela al eje fijo) cuando se detiene y, durante la centrifugación, el receptáculo se inclinará hacia una posición sustancialmente horizontal (perpendicular al eje fijo). Por tanto, el eje longitudinal del receptáculo y/o el recipiente de muestra de sangre puede ser sustancialmente perpendicular al eje fijo durante la centrifugación, de modo que la fuerza centrífuga se aplica en una dirección paralela al eje longitudinal del receptáculo y/o el recipiente de muestra de sangre. Alternativamente, la fuerza centrífuga puede aplicarse en una dirección que está en un ángulo con respecto al eje longitudinal del recipiente de muestra de sangre, donde el ángulo puede estar entre aproximadamente 1° y 60° grados.

Por tanto, la fuerza centrífuga puede observarse como que está en una dirección que se extiende en una dirección alejándose del eje de rotación de la centrifugadora de modo que la fuerza de gravedad interseca, en primer lugar, la parte superior del recipiente de muestra de sangre y/o el receptáculo y, posteriormente, interseca el fondo del recipiente de muestra de sangre y/o el receptáculo. Esto significa que la parte superior del receptáculo/recipiente está más cerca del eje centrífugo de la centrifugadora que el fondo del recipiente, lo que significa que la fuerza centrífuga fuerza la separación de sangre en una dirección desde la parte superior del recipiente/receptáculo hacia el fondo del recipiente/receptáculo. Por tanto, el campo gravitatorio, que se aplica por la centrifugadora al receptáculo y/o el recipiente, es inferior en la zona del recipiente/receptáculo que está más cerca del eje de rotación, es decir en el extremo superior del recipiente/receptáculo, de lo que está en la zona del recipiente/receptáculo que es distante al eje de rotación, es decir en el extremo inferior del recipiente/ receptáculo. El campo gravitatorio puede calcularse usando la siguiente fórmula

$$RCF = 1.118 \times R \times \left(\frac{RPM}{1000}\right)^2$$

Donde RCF es la fuerza centrífuga rotatoria, R es el radio de rotación (medido en milímetros) y RPM es la velocidad de rotación de la centrifugadora.

Dentro del significado de la presente invención, la parte superior del recipiente puede ser una parte del recipiente que es proximal al eje fijo de la centrifugadora durante la centrifugación mientras que la parte inferior del recipiente es la parte del recipiente que es distal al eje fijo de la centrifugadora.

Durante la centrifugación de la sangre completa en un hemoderivado, las fases del fraccionamiento de sangre pueden comprender las siguientes fases cuando la muestra de sangre se está centrifugando:

- Separación de sangre. Esto puede considerarse la separación inicial de sangre en sus componentes, donde la sangre completa se separa en una solución clara de plasma sanguíneo en la parte superior del recipiente, una parte intermitente de una capa leucocitaria que comprende leucocitos y plaquetas, y eritrocitos en el fondo del recipiente a medida que los eritrocitos tienen una densidad más alta que los leucocitos y las plaquetas. En esta fase, el plasma sanguíneo comprende monómeros de fibrinógeno. Esta separación puede observarse en tres fases en las que la separación puede observarse como la separación de leucocitos, la separación de plaquetas
- Polimerización de fibrina, en la que los monómeros de fibrinógeno se polimerizan de extremo a extremo para formar protofibrillas que se asocian lateralmente para formar fibras de fibrina. La fase de polimerización de fibrina en el plasma sanguíneo provoca que la translucidez del plasma sanguíneo disminuya a medida que se forma la fibrina.
- Compresión de fibrina, cuando la polimerización de fibrina se completa, las fibras de fibrina en el interior del plasma comienzan a comprimirse sobre los trombocitos debido a la centrifugación, y la translucidez del plasma sanguíneo comienza a aumentar.

La eliminación de otros componentes de plasma, en esta fase, la compresión de fibrina se ha completado y otros componentes en el plasma comienzan a concentrarse provocando que la translucidez del plasma sanguíneo aumente incluso más. Los otros componentes pueden incluir partículas, células y moléculas, tales como grasa, fibrina, fibrinógeno u otros componentes cualesquiera que están en el plasma sanguíneo y se eliminarán durante la centrifugación. La separación de sangre puede observarse como un procedimiento en el que la separación pretende separar partes diferentes de la sangre en zonas separadas del recipiente. La separación puede ser la separación de eritrocitos, la separación de leucocitos y la separación de plaquetas, donde las tres fases de separación del procedimiento pueden identificarse usando mediciones que utilizan señales ópticas que se dirigen a través de partes de la sangre completa.

Cada una de las fases anteriores del fraccionamiento de sangre pueden reconocerse usando una medición de la translucidez del plasma sanguíneo, donde determinados cambios en el patrón de translucidez durante un procedimiento de centrifugación sustancialmente constante indican el desplazamiento desde una fase hasta su fase posterior.

El transmisor óptico puede aceptarse para transmitir la señal óptica, donde el receptor óptico está adaptado para medir la amplitud de la señal en una escala predefinida. La señal óptica pasa a través del recipiente de muestra de sangre y si la señal óptica se interseca por componentes en las partes líquidas, la señal óptica se difundirá debido a la intersección, y solamente pasarán a través del recipiente partes de la señal óptica que van a recibirse por el receptor óptico, y la amplitud de la señal se reducirá en la escala predefinida. Como la señal óptica se registra a lo largo del tiempo, es posible monitorizar si la claridad del líquido en el interior del recipiente es constante, aumenta o disminuye con respecto a la escala predefinida.

Los medios de controlador pueden adaptarse para recibir una entrada del receptor óptico, de modo que la amplitud de la señal óptica puede utilizarse para controlar la velocidad de rotación de la centrifugadora. Los medios de controlador pueden comprender un comparador de señal, de modo que cuando se observa un umbral, patrón o tendencia determinados de la señal por los medios de controlador, los medios de controlador ajustarán la velocidad de rotación de la centrifugadora controlando la corriente o la tensión de la señal eléctrica que se envía al motor de la centrifugadora. Los medios de controlador pueden estar en forma de un microprocesador, un microcontrolador, que es capaz de recibir señales eléctricas transmitidas desde el receptor óptico, que procesa las señales recibidas y realiza determinadas operaciones basándose en las señales eléctricas recibidas enviando señales de salida para controlar el movimiento rotatorio de la centrifugadora.

La centrifugadora puede configurarse de modo que la señal óptica está dirigida a pasar a través de una parte superior del recipiente, de modo que la señal óptica pasa a través del plasma sanguíneo durante la separación inicial de sangre. Esto significa que la amplitud de la señal óptica es capaz de registrarse cuando los componentes (capa leucocitaria y eritrocitos) en la sangre completa se fuerzan hacia el fondo del recipiente debido a las fuerzas centrífugas durante la centrifugación. Por tanto, al transmitir la señal óptica al interior de una parte superior del recipiente, la diferencia de amplitud entre el plasma sanguíneo limpio y la sangre completa se maximiza, permitiendo una variación máxima en la amplitud de la señal óptica. Si la señal óptica se transmite a través de la parte inferior del recipiente, la transmisión a través de la sangre completa comenzará a través de una parte opaca de la muestra de sangre y la amplitud de transmisión disminuirá durante la fase de separación inicial de sangre, ya que la capa leucocitaria y los eritrocitos se desplazarán hacia el fondo del recipiente provocando que el líquido se vuelva más opaco. Por tanto, la variación de amplitud se reducirá, lo que provocará una fiabilidad reducida de las mediciones en comparación con una medición que pasa a través de la parte superior. Puede realizarse una medición de este tipo, y puede identificarse un patrón para las fases independientes, pero se observa que la fiabilidad de una medición en la parte superior es mayor, ya que la variación en la opacidad y/o transparencia del líquido es mayor.

Alternativamente, la señal óptica puede ser una fuente de luz que ilumina el recipiente, en el que el un receptor óptico puede estar en forma de una cámara que es capaz de registrar la amplitud de la luz que se refleja en el recipiente, de modo que cuando el líquido es translúcido, la amplitud de la señal óptica recibida por la cámara es baja, donde aumenta la señal óptica cuando se reduce la translucidez del plasma. Por tanto, en una medición de este tipo, la amplitud de la señal óptica puede invertirse en vista de una realización en la que la señal óptica pasa a través del recipiente. Por tanto, el patrón de la amplitud puede obtenerse mediante análisis de imagen o procesamiento de imagen de la señal obtenida por la cámara, tal como extracción de características. La cámara puede obtener imágenes continuas o discretas que se introducen en un software de reconocimiento de patrón que puede formar parte del controlador o trabajar conjuntamente con el controlador.

Por tanto, al registrar de manera continuada la amplitud de la señal óptica a lo largo del tiempo, es posible monitorizar el procedimiento de centrifugación con el fin de evaluar en qué estado está la muestra de sangre en un momento dado en el tiempo. Cuando la señal ha seguido un patrón predefinido es posible determinar que la muestra de sangre está en un estado deseado, permitiendo que se recoja el hemoderivado del recipiente de muestra de sangre. Por tanto, la centrifugación puede detenerse cuando la muestra de sangre ha alcanzado su fase deseada de fraccionamiento de sangre garantizando que la centrifugación no se interrumpa antes de la fase deseada o que la centrifugación no se lleve a cabo más tiempo del necesario.

El patrón predefinido puede definirse analizando las señales a partir de varios pacientes individuales, donde es posible encontrar patrones similares por ensayo y error en la detección óptica que indica que la al menos fase de compresión de fibrina se ha iniciado.

5 Además, puede ser posible monitorizar la señal en vivo en un gráfico, que permite al profesional analizar la señal para encontrar el tiempo correcto en el que la coagulación y/o fraccionamiento de sangre ha alcanzado un nivel que es suficiente para formar una producción de sangre.

10 La centrifugación puede continuarse más allá de la parte preliminar de la fase de compresión de fibrina, con el fin de garantizar que se haya comprimido toda la fibrina en la parte inferior del recipiente. La amplitud de la señal óptica en la parte superior del recipiente disminuirá durante la fase de polimerización de fibrógeno, ya que las moléculas de fibrógeno se unen entre sí y provocan que el plasma sea más opaco durante la fase de polimerización. Posteriormente, cuando finaliza la polimerización de fibrógeno, la fibrina comienza a comprimirse en la parte inferior del recipiente, provocando que la amplitud de la señal óptica aumente durante la fase de compresión de fibrina, ya que el fibrógeno polimérico (fibrina) se elimina del plasma sanguíneo. La centrifugación puede continuarse adicionalmente en la fase de eliminación de componentes de plasma que sustituye a la fase de compresión de fibrina, ya que la amplitud de la señal óptica se aumenta incluso adicionalmente a medida que los componentes en el plasma se mueven hacia el fondo del recipiente debido a la fuerza centrífuga, o donde los componentes puede moverse hacia la parte superior del recipiente debido a su densidad, por ejemplo donde los componentes de grasa flotan hacia la superficie del plasma.

25 En una realización, el patrón predefinido puede indicar que una fase de polimerización de fibrina está iniciada. La fase de polimerización de fibrina puede observarse como la fase en la que la composición de un hemoderivado está comenzando a pasar a estar lista. La polimerización de fibrina permite que la fibrina se compacte en una fase posterior, de modo que los componentes restantes, trombocitos y leucocitos, pueden adherirse a la fibrina. La fase de polimerización de fibrina se produce en la muestras de sangre cuando se inicia el procedimiento de coagulación, y se produce cuando se ha iniciado la separación inicial de sangre.

30 En una realización, el patrón predefinido indica que la amplitud de la señal ha alcanzado un estado sustancialmente estable a lo largo del tiempo. En algunos casos de separación de sangre según la invención, propiedades físicas de la muestra de sangre pueden ser de un modo tal que la cantidad de fibrina en el líquido o plasma no puede ser suficiente para que la muestra de sangre inicie la fase de compresión de fibrina. Puede producirse un caso de este tipo cuando se está medicando a un paciente para reducir la coagulación de sangre, cuando el paciente tiene enfermedades hepáticas que reducen la producción de fibrinógeno, si el paciente tiene anomalías hereditarias al fibrinógeno u otros factores físico que puede tener el paciente. Por tanto, cuando el fibrinógeno ha completado su polimerización, la amplitud de la señal óptica puede no cambiarse a lo largo del tiempo, lo que indica que el procedimiento está completado y que la etapa de compresión de fibrina no comenzará. Por tanto, es posible parar la centrifugación en este momento en el tiempo.

40 En una realización, el patrón predefinido indica que al menos la fase de compresión de fibrina de la muestra de sangre se ha iniciado. Para la producción de un hemoderivado basado en fibrina, puede ser ventajoso que la fase de compresión de fibrina de la sangre centrifugación se inicie durante la centrifugación. La fase de compresión de fibrina garantiza que los componentes específicos de la sangre completa, tal como leucocitos (glóbulos blancos) y trombocitos (plaquetas) se compriman de un modo tal que los componentes se adhieran a la fibrina. Por tanto, con el fin de garantizar que el procedimiento de centrifugación se continúe hasta que la fase de compresión de fibrina comience el patrón predefinido, debe indicar cuándo se ha iniciado la fase de compresión con el fin de permitir que el controlador se configure para reconocer esa parte específica del patrón con el fin de prepararse para la interrupción del procedimiento de centrifugación.

50 En otra realización, la fuerza centrífuga puede reducirse cuando los eritrocitos se han separado del plasma, pero antes de que los leucocitos y las plaquetas se hayan separado del plasma. La reducción de la fuerza centrífuga puede dejar los leucocitos y las plaquetas dentro del plasma durante la polimerización de la fase de fibrina y puede rodearse de ese modo por fibrina tras la polimerización, y, por tanto, puede incrustarse junto con la fibrina en el plasma. Por tanto, cuando puede realizarse una compresión de la fibrina, los leucocitos y las plaquetas pueden entrelazarse con la capa de fibrina. La firma óptica del plasma durante la centrifugación, en la que el plasma comprende tanto leucocitos como plaquetas en el plasma, es similar a la firma de la señal óptica donde se han separado los leucocitos y las plaquetas, donde la diferencia es que el plasma es menos translúcido antes de la polimerización de fibrina. Durante la polimerización de la fibrina, la firma óptica sigue un patrón similar, donde la translucidez del plasma disminuye gradualmente durante la polimerización de la fibrina. En una realización de la invención, la centrifugadora puede comprender al menos dos transmisores ópticos y dos receptores ópticos. Al introducir un número más alto de transmisores ópticos y receptores ópticos, es posible transmitir más de una señal óptica a través del recipiente de muestra de sangre, aumentando la fiabilidad de las mediciones de amplitud, ya que una segunda señal puede proporcionar una redundancia a las mediciones de amplitud. Por tanto, el controlador puede configurarse para monitorizar la amplitud de ambas señales a lo largo del tiempo durante la centrifugación y donde el patrón predefinido puede aplicarse a ambas señales, o ese patrón predefinido puede construirse para cada

señal, donde el patrón puede construirse basándose en experimentos técnicos aplicados a ambas señales ópticas.

En una realización de la invención, los dos transmisores ópticos pueden adaptarse para transmitir una señal óptica en dos partes diferentes del receptáculo y/o el recipiente de muestra de sangre. Al adaptar los transmisores ópticos para transmitir una señal óptica a través de partes diferentes del recipiente, las señales ópticas pueden utilizarse para medir las diferentes fases del fraccionamiento de sangre en diferentes posiciones. Por tanto, si una de las mediciones ópticas muestra una tendencia determinada, que indica en qué etapa está el fraccionamiento de sangre, mientras que la otra no, puede indicar que la fase no está completa en todo el recipiente, sino que sólo está completada parcialmente. Por tanto, la segunda medición puede usarse para suplementar la primera medición con el fin de garantizar que el controlador sea capaz de reconocer la fase deseada basándose en el patrón de las dos mediciones de amplitud.

En una realización de la invención, los dos transmisores ópticos pueden adaptarse para transmitir una señal óptica a través de un eje longitudinal central del receptáculo y/o el recipiente de muestra de sangre, donde una primera señal óptica está adaptada para pasar a través de una primera parte del receptáculo y/o el recipiente de muestra de sangre y la segunda señal óptica está adaptada para pasar a través de una parte que es distal a la primera parte del receptáculo y/o el recipiente de muestra de sangre. Por tanto las señales ópticas están adaptadas para medir la translucidez del contenido del recipiente en dos o más alturas diferentes del recipiente. Por tanto, ya que las fases del fraccionamiento de sangre se producen en la dirección de la fuerza centrífuga, es decir en paralelo al eje longitudinal del recipiente y/o el receptáculo, cada señal óptica puede ser capaz de registrar las fases en etapas diferentes. Esto puede observarse, es decir, durante la fase de compresión de fibrina, en que la fibrina en el plasma se empuja hacia abajo en el recipiente, y el plasma en la parte superior del recipiente pasará a ser antes de ese modo más translúcido que el plasma en una parte más distal del recipiente. Por tanto, la amplitud de las dos señales ópticas puede, por tanto, utilizarse para garantizar que el controlador sea capaz de registrar de manera más fiable en qué fase está la muestra de sangre en cualquier momento específico durante la centrifugación.

En una realización de la invención, el receptáculo puede comprender una abertura pasante que permite que la señal óptica pase a través del receptáculo en una dirección radial. En un número de centrifugadoras, el rotor está dotado de un número de receptáculos para recibir un recipiente que va a centrifugarse. Ya que la fuerza centrífuga es una fuerza sustancial, puede ser ventajoso que los receptáculos estén adaptados para encerrar al menos la parte inferior del recipiente, con el fin de garantizar que el recipiente no pueda salir del receptáculo durante la centrifugación en un movimiento hacia el lado o en un movimiento que es paralelo a la fuerza centrífuga (perpendicular al eje fijo). Por tanto, el receptáculo puede formarse de un modo tal que el receptáculo cubre el recipiente o al menos partes del recipiente, a través del cual la señal óptica puede pasar ventajosamente. Por tanto, el receptáculo puede estar dotado de al menos una abertura pasante, que permite que la señal óptica pase a través del receptáculo, al interior del recipiente, y pase a través del lado opuesto del recipiente de modo que la señal óptica puede medirse por los medios de recepción ópticos. La abertura pasante puede ser de cualquier conformación, en forma de un orificio, ranura o cualquier retirada de material, donde el único requisito es que la señal óptica sea capaz de pasar por la pared del receptáculo y medir la muestra de líquido en el interior del receptáculo y/o el recipiente que se coloca en el interior del receptáculo. Alternativamente, la abertura pasante puede cubrirse con una cubierta transparente garantizando que si hay una fuga en el interior del receptáculo, por ejemplo desde el recipiente de muestra de sangre, la cubierta puede garantizar que el receptáculo es estanco a fluido y/o líquido, y la fuga no se transfiere desde el receptáculo y al interior del volumen interno de la centrifugadora.

Alternativamente, el receptáculo puede estar formado de un modo tal que proporciona una trayectoria óptica desde un lado del receptáculo al otro, permitiendo que una señal óptica pase a través de su volumen interno. Esto puede lograrse formando el receptáculo de un material transparente, tal como un polímero transparente, vidrio u otros tipos de materiales adecuados.

La invención se refiere también a un método para centrifugar una muestra de sangre que comprende las etapas de: proporcionar una centrifugadora que comprende un rotor que tiene un eje de rotación, al menos un receptáculo para un recipiente de muestra de sangre que tiene un eje gravitatorio, medios de controlador para controlar la velocidad de rotación del rotor, transmisor óptico para transmitir una señal óptica, un receptor óptico para registrar la amplitud de la señal óptica; colocar un recipiente de muestra de sangre en el interior del receptáculo, donde el recipiente de muestra de sangre comprende un extremo superior y un extremo inferior y tiene un eje central, donde el eje gravitatorio del receptáculo es sustancialmente paralelo al eje central del recipiente de muestra de sangre; iniciar el procedimiento de centrifugado donde el eje gravitatorio del receptáculo está en un ángulo con respecto al eje de rotación de la centrifugadora y donde la fuerza centrífuga se extiende en una dirección que primero interseca el extremo superior y posteriormente el extremo inferior del recipiente; transmitir la señal óptica a través del recipiente de muestra de sangre en una dirección que está en un ángulo con respecto al eje gravitatorio del receptáculo, donde la señal óptica se transmite a través de una fase superior y/o el plasma de la muestra de sangre; registrar la amplitud de la señal óptica en un lado del receptáculo opuesto a la fuente de la señal óptica; interrumpir el procedimiento centrífugo cuando la amplitud de la señal óptica ha satisfecho en el tiempo un patrón predefinido indicando que al menos la fase de polimerización de fibrina del plasma sanguíneo se ha iniciado.

Esto significa que si una muestra de sangre se centrifuga en un periodo de tiempo, y una señal óptica se transmite

en la muestra de sangre, es posible medir la amplitud de la señal y basándose en la medición a lo largo del tiempo la medición indica en qué estado de fraccionamiento de sangre está la muestra de sangre en cualquier momento dado. Las mediciones indican un grado de transparencia de la muestra de sangre o la falta de la misma, donde la comparación de medición de amplitud a lo largo del tiempo indica si la muestra de sangre se está volviendo más o menos transparente, o si la medición de amplitud está en un estado estable a lo largo de un tiempo dado.

Por tanto, tal como se comentó anteriormente en relación con la divulgación de la centrifugadora según la invención, el método puede usarse para predecir o reconocer cuándo la muestra de sangre ha alcanzado su estado deseado, por ejemplo cuándo se alcanza la fase de compresión de fibrina durante la centrifugación.

El extremo superior del recipiente de muestra de sangre puede tener una abertura que puede cerrarse o una tapa que va a cerrarse, garantizando que el recipiente de muestra de sangre se cierre herméticamente al entorno después de que la muestra de sangre se haya introducido en el recipiente. El extremo inferior del recipiente puede observarse como la parte del recipiente que está adaptada para recibir las partes de la muestra de sangre que son densas, es decir las partes de la muestra de sangre se hunden hacia el fondo durante la centrifugación. Cuando la centrifugadora se inicia, se prefiere que el recipiente de muestra de sangre se oriente durante la centrifugación de un modo tal que la fuerza centrífuga viaje desde el extremo superior del recipiente hacia el extremo inferior, de modo que el fraccionamiento de la muestra de sangre se produce de un modo tal que los eritrocitos se hunden hacia el fondo del recipiente, la capa leucocitaria se reúne por encima de los eritrocitos y el plasma sanguíneo se sitúa por encima de la capa leucocitaria. Por tanto, la fuerza centrífuga empuja las partículas más densas en la muestra de sangre hacia el fondo. Por tanto, cuando la muestra de sangre se sitúa según el método, el plasma siempre estará en una parte del recipiente de muestra de sangre que está por encima del extremo inferior del recipiente, y más probablemente en una parte superior del recipiente, cuando se llena el recipiente con una muestra de sangre.

Por tanto, al transmitir una señal óptica a través de la parte del recipiente de muestra de sangre donde aparecerá el plasma durante el fraccionamiento, es posible medir la translucidez del plasma durante la centrifugación.

La centrifugadora puede ser del tipo en el que el receptáculo puede estar adaptado para moverse desde una posición en la que el eje gravitatorio es sustancialmente paralelo al eje de rotación de la centrifugadora hasta una posición que es sustancialmente perpendicular al eje de rotación de la centrifugadora. Por tanto, la centrifugadora puede ser una centrifugadora de alojamiento que tiene un alojamiento (receptáculo) basculante o puede ser una centrifugadora de ángulo fijo, en la que el alojamiento (receptáculo) puede ser fijo en un ángulo determinado con respecto al eje de rotación de la centrifugadora.

Según la invención, el procedimiento centrífugo puede variarse antes de la interrupción del procedimiento centrífugo. Por tanto, la velocidad de centrifugación puede reducirse cuando los eritrocitos se hayan separado del plasma, donde el procedimiento puede continuarse a unas RPM (velocidad) inferiores hasta que se haya establecido que la fibrina está polimerizada. Cuando se ha polimerizado la fibrina, las RPM (velocidad) pueden aumentarse con el fin de proporcionar un efecto de compactación de la fibrina. Por tanto, antes de la interrupción, la amplitud de la señal óptica puede utilizarse para cambiar la velocidad de centrifugación, y cuando la polimerización de fibrina se ha completado y/o la compresión de fibrina se ha completado, el procedimiento de centrifugación puede interrumpirse. El ángulo del receptáculo en relación con el eje de rotación de la centrifugadora puede ser de entre 30° y 90°. Se ha mostrado que un método preferido para centrifugar puede ser donde el receptáculo está en un ángulo de 90° con respecto al eje de rotación, o donde es sustancialmente perpendicular al eje de rotación. Algunas centrifugadoras pueden tener un receptáculo donde el receptáculo está en un ángulo fijo, donde el ángulo puede estar en cualquier posición entre 30° y 90°.

En una realización, el patrón predefinido puede comprender una medición de amplitud que no cambia sustancialmente en el tiempo que desencadena la interrupción del procedimiento centrífugo. Durante el fraccionamiento de sangre de una muestra de sangre, la muestra de sangre puede pasar por al menos cuatro fases bajo la idea preconcebida de que la muestra de sangre se centrifuga durante una cantidad ilimitada de tiempo. Las fases pueden observarse como: separación de sangre (plasma, eritrocitos, leucocitos, plaquetas), polimerización de fibrina, compresión de fibrina y eliminación de otros componentes de plasma. Cuando la muestra de sangre se ha centrifugado durante un tiempo suficiente de modo que la muestra de sangre está en la fase de eliminar otros componentes de plasma, la amplitud de la señal aumenta hasta un punto en el que los otros componentes en el plasma se han forzado a salir del plasma. Cuando los componentes están fuera del plasma, la amplitud de la señal óptica pasa a ser sustancialmente estable, es decir donde no cambia significativamente a lo largo del tiempo (estado estable). Por tanto, para cuando la señal ha alcanzado estado estable, se conoce que tanto la compresión de fibrina como la eliminación de los otros componentes de plasma se finalizan. Por tanto con el fin de garantizar que la muestra de sangre se ha centrifugado lo suficiente para al menos iniciar la fase de compresión de fibrina, la centrifugación puede detenerse cuando la eliminación de los componentes de fibrina se completa, es decir interrumpiendo la centrifugación cuando la medición de amplitud alcanza un estado estable.

En una realización, el patrón predefinido puede comprender un primer aumento en amplitud de la señal óptica. El primer aumento en amplitud, tal como se define en la presente invención, se refiere a un aumento en amplitud de la señal óptica durante la fase de compresión de fibrina del fraccionamiento de sangre. El aumento en amplitud

comienza cuando la fibrina polimerizada comienza a forzarse a salir del plasma hacia el fondo del recipiente, provocando como consecuencia que el plasma pase a ser más claro. Por tanto, el primer aumento en amplitud puede observarse como la medición de una señal óptica que se está volviendo más fuerte a lo largo del tiempo durante la compresión de fibrina.

5 Cuando el primer aumento en amplitud se registra por el controlador, se conoce a partir de experimentos que la fase de compresión de fibrina se inicia, y el hemoderivado está comenzando a tomar forma a medida que la fibrina se comprime a los trombocitos y/o los leucocitos, permitiendo que los trombocitos y/o los leucocitos se adhieran entre sí con la fibrina. Por tanto, el primer aumento en amplitud puede ser un indicador de que la centrifugación puede detenerse con el fin de proporcionar un hemoderivado a partir de la muestra de sangre.

10 El uso del término “primer aumento en amplitud” no indica el primer aumento temporal en amplitud, ya que el primer aumento en amplitud no tiene que ser necesariamente el primer aumento registrado en amplitud a lo largo del tiempo. El término primer aumento solamente indica una identificación de un aumento determinado en amplitud, y puede identificarse con otros medios cualesquiera.

15 En una realización, el patrón predefinido puede comprender además un segundo aumento en amplitud de la señal óptica. El segundo aumento en amplitud puede preceder al primer aumento en amplitud, y puede observarse como una indicación de que la muestra de sangre está en la fase de fraccionamiento de sangre de la separación inicial de sangre. El aumento en amplitud se produce cuando los componentes de la sangre se separan y cuando la sangre completa se separa en una solución clara de plasma sanguíneo en la parte superior del recipiente. Por tanto, el aumento en amplitud indica que la señal óptica se transfiere a través de una porción del líquido que es relativamente clara. Sin embargo, el segundo aumento en amplitud debe sucederse temporalmente por el aumento en amplitud con el fin de indicar que la fase de compresión de fibrina se inicia en el interior del recipiente.

20 En una realización, el segundo aumento en amplitud está seguido por una primera disminución en amplitud de la señal óptica. La primera disminución en amplitud sigue al segundo aumento en amplitud e indica que la polimerización de fibrina está iniciada en el plasma sanguíneo claro. La polimerización de fibrina provoca que el plasma sanguíneo claro se vuelva más opaco lo que provoca que la amplitud de la señal óptica disminuya, ya que una cantidad menor de la señal óptica pasa a través del contenido del recipiente. Esta disminución en amplitud puede estar relacionada con la densidad de fibrina en el interior del plasma y cuando la amplitud ha alcanzado un nivel predefinido, o la tasa de cambio de amplitud (aumento o disminución) ha alcanzado un nivel predefinido, el procedimiento puede detenerse, ya que cualquiera de las dos señales puede usarse para concluir que se ha formado suficiente fibrina durante la centrifugación.

25 En una vista temporal de la medición de amplitud, el primer aumento en amplitud sigue a la primera disminución en amplitud a medida que la fibrina polimerizada se comprime en la etapa de compresión de fibrina.

30 Ha de entenderse que el controlador puede configurarse de tal forma que el controlador no reacciona al segundo aumento en amplitud o la primera disminución en amplitud, al programarlo para ignorar los patrones o simplemente al comenzar las mediciones de amplitud en un momento en que el segundo aumento en amplitud finaliza. Basándose en la presente divulgación de la invención, puede resultar obvio programar el controlador de tal forma que reaccione lo antes posible a las mediciones en el primer aumento en amplitud.

35 En una realización, el patrón predefinido puede comprender adicionalmente un tercer aumento en amplitud de la señal óptica. El tercer aumento en amplitud puede usarse para indicar que la muestra de sangre está en la cuarta fase del fraccionamiento de sangre, es decir la eliminación de otros componentes del plasma sanguíneo. Por tanto, cuando las partículas en el plasma sanguíneo se empujan hacia el fondo del recipiente, o se elevan a la superficie del plasma (por ejemplo grasas y lípidos), el plasma se ve incluso más claro que en la fase de compresión de fibrina, que tiene como resultado una medición de amplitud donde la amplitud aumenta. El tercer aumento de amplitud sigue al segundo aumento de amplitud, donde puede haber una pequeña medición intermedia donde un segundo aumento en amplitud y/o un aumento en amplitud relativamente lento preceden al tercer aumento en amplitud.

40 En una realización, la fuerza centrífuga aplicada por la centrifugadora a la muestra de sangre es de al menos 400 G, o más preferiblemente de al menos 600 G, o más preferiblemente de al menos 800 G, o más preferiblemente de al menos 1000G. La fuerza centrífuga aplicada puede ser adicionalmente La fuerza centrífuga aplicada es al menos 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 14000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000 o incluso 20000 veces mayor que la fuerza de gravedad, por ejemplo g, actuando en la sangre completa, o la fuerza centrífuga aplicada está dentro de cualquier intervalo que puede definirse a partir de combinaciones de los números mencionados. El tiempo para el que se aplica la fuerza centrífuga puede depender de la medición de amplitud, donde el controlador detiene la centrifugación cuando la centrifugación ha dado como resultado el producto deseado. Las enseñanzas de la fuerza centrífuga necesaria pueden encontrarse en los documentos WO 2010/020254 y/o WO 2012/037942.

45 En una realización, la centrifugación de la muestra de sangre puede reiniciarse y la centrifugación puede continuar hasta que la señal óptica registre una reducción en amplitud cuando un dispositivo flotante en el interior del

recipiente de muestra de sangre interseca la señal óptica. El documento WO 2012/037942 enseña un recipiente que tiene un dispositivo flotante, donde el dispositivo flotante está adaptado para recoger el hemoderivado en una superficie. Según la invención, la centrifugadora o el método puede usarse en cooperación con un dispositivo similar, donde el dispositivo flotante se libera durante una segunda centrifugación. Cuando el dispositivo flotante se libera desde la parte inferior del recipiente, el dispositivo flotante asciende hacia la parte superior del dispositivo y se desplaza hacia la parte superior del dispositivo. Por tanto, la medición de amplitud de la señal óptica puede registrar cuándo el dispositivo flotante interseca la señal óptica, a medida que la medición de amplitud disminuye rápidamente en un corto período de tiempo. Por tanto, cuando la amplitud disminuye rápidamente, esto indica que el dispositivo flotante está en camino a la parte superior y, por tanto, el segundo procedimiento de centrifugación puede detenerse.

Dentro del significado de la presente invención, puede definirse un estado estable de la medición de amplitud como una medición a lo largo del tiempo donde la amplitud de la señal no cambia significativamente. Es decir, cuando parece que la tasa de aumento o disminución en amplitud es relativamente baja.

Dentro del significado de la presente invención, la divulgación de la invención relacionada con la centrifugadora puede aplicarse por igual a la divulgación relacionada con el método, y viceversa.

Las características técnicas dadas a conocer en relación con la centrifugadora según la invención pueden implementarse en el método según la invención, y viceversa.

La señal óptica puede obtenerse de cualquier manera, siempre que la señal óptica emitida y la señal óptica medida sean una representación del contenido de la muestra de sangre, y especialmente una representación de la translucidez de la muestra de sangre en zonas específicas. El propósito de la presente invención es obtener una medición del estado de fraccionamiento de sangre, con el fin de obtener el momento óptimo para detener el procedimiento centrífugo, y permitir que se obtenga el hemoderivado.

En una realización de la invención, cuando el recipiente de muestra de sangre que se usa es similar al mostrado en el documento WO 2012/037942, la centrifugadora o el método pueden adaptarse para reiniciarse después de la interrupción inicial, con el fin de permitir al dispositivo de flotabilidad flotar hacia la parte superior del recipiente.

[Breve descripción de los dibujos]

La invención se explica a continuación en detalle con referencia a los dibujos, en los que

la figura 1 es una vista desde arriba de un rotor de una centrifugadora según la invención,

la figura 2 es una vista en sección de una centrifugadora que usa un transmisor óptico llevado a lo largo del eje II-II en la figura 1

la figura 3 es una vista en sección de una centrifugadora que usa dos transmisores ópticos llevados a lo largo del eje II-II en la figura 1

la figura 4 representa datos de medición de un fraccionamiento de sangre de una muestra de sangre que usa una centrifugadora que comprende un transmisor óptico y receptor,

la figura 5 representa datos de medición de un fraccionamiento de sangre de una muestra de sangre que usa una centrifugadora que comprende dos transmisores ópticos y dos receptores ópticos, y

la figura 6 representa datos de medición de fraccionamiento de sangre de una muestra de sangre, similares a los datos a conocer en la figura 4 y representados en la figura 5, donde la muestra de sangre no comienza en la fase de compresión de fibrina.

[Descripción detallada de los dibujos]

La figura 1 es una vista esquemática desde arriba de un rotor 2 de una centrifugadora 1, donde el rotor puede girar transversalmente un eje fijo A. El rotor está dotado de cuatro receptáculos 3', 3'', 3''', 3'''' (pueden ser más o menos según la invención), que están unidos al rotor 2. Los receptáculos están unidos al rotor a través de una articulación 4, que permite al receptáculo rotar transversalmente un eje que es perpendicular al eje radial del rotor 2, de modo que los receptáculos pueden rotar a partir de una posición vertical del receptáculo (tal como se muestra con 3',3''') cuando el rotor está estacionario con respecto a una posición horizontal del receptáculo (tal como se muestra con 3'',3''') mientras que el rotor rota a lo largo del eje fijo A durante la centrifugación en una de las direcciones mostradas mediante la flecha B.

En la realización de un receptáculo 3''''', el receptáculo 3'''' está dotado de una abertura 5 pasante, que permite acceder al volumen interno del receptáculo 3, donde el volumen interno del receptáculo 3 está adaptado para recibir un recipiente 6 que puede usarse para sostener una muestra de sangre. La abertura 5 pasante puede proporcionar

acceso al volumen interno del receptáculo 3'''' en una dirección radial (perpendicular al eje longitudinal del receptáculo) donde un lado opuesto del receptáculo puede estar dotado de una segunda abertura pasante (mostrada en la figura 2), que permite una línea de visión a través de las paredes 7 laterales del receptáculo 3'''' por medio del volumen interno del receptáculo 3''''.

En una realización diferente de un receptáculo 3'', también mostrado en la figura 1, el receptáculo 3'' puede estar dotado de dos aberturas 7', 7'' pasantes, que permiten la transmisión de dos señales ópticas independientes dentro del volumen interno del receptáculo y a través de aberturas coincidentes en el lado opuesto del receptáculo, tal como se muestra en la figura 3.

La figura 2 es una vista en sección transversal de una centrífugadora que usa un transmisor óptico llevado a lo largo del eje II-II en la figura 1. El rotor 2 se hace rotar a lo largo de un árbol 16 de rotor, que es paralelo al eje fijo A, donde el eje está unido de manera giratoria a un cojinete que se une el árbol 16 de rotor a la cabeza 15 de rotor. La cabeza de rotor puede accionarse mediante medios motrices, tal como un motor eléctrico, donde el motor eléctrico puede estar dispuesto para proporcionar fuerza motriz variable o constante a la cabeza 15 de rotor. Cuando el rotor 2 está en movimiento, los receptáculos 3 se mueven desde su posición de recepción, una posición vertical, tal como se muestra en la figura 1, hasta una posición extendida perpendicular al eje de rotación A, de modo que el extremo proximal 13 del receptáculo se orienta en la dirección hacia el eje de rotación mientras que el extremo 14 distal se orienta en una dirección lejos del eje de rotación.

La centrífugadora 1 está dotada de una fuente/un transmisor 11 de señal óptica que transmite una señal óptica en la dirección de un sensor/receptor 12 óptico que puede situarse en una dirección que es vertical al transmisor 11 óptico. La señal óptica se transmite en una zona de la centrífugadora, donde el receptáculo pasa a través de la señal 17 óptica. Tal como se mencionó anteriormente, el receptáculo puede estar dotado de una abertura 8 pasante en una pared lateral del receptáculo 3, que permite a la señal óptica entrar en el volumen 9 interno del receptáculo y salir del receptáculo 3 a través de una abertura 5 pasante en un lado opuesto de la pared lateral del receptáculo 3, de modo que la señal 17 óptica pasa a través del volumen 9 interno del receptáculo 3.

Por tanto, si un recipiente 6 se llena con un líquido, tal como una muestra de sangre, y se cierra con una tapa 10 y se coloca posteriormente dentro del volumen 9 interno del receptáculo 3, la señal 17 óptica intercepta el volumen interno del receptáculo donde se ha situado el recipiente 6. Al tener un recipiente que tiene una pared lateral que es permeable a señales ópticas, por ejemplo que es transparente, la señal 17 pasará por tanto a través del recipiente 6, y el contenido del recipiente en la zona donde pasa la señal 17. Por tanto, cuando la señal interseca un objeto que es transparente, la amplitud de la señal, que se mide mediante el sensor/receptor 12, es relativamente alta, mientras que si la señal intercepta un objeto que es opaco, la amplitud de la señal se reducirá con respecto a la amplitud a través del objeto claro.

Durante la centrifugación, la señal óptica puede transmitirse a través del receptáculo 3 y el recipiente 6 con el fin de proporcionar mediciones continuas de la transparencia del objeto en el interior del receptáculo durante la centrifugación. Por tanto, en el caso de que la transparencia del objeto cambie con el tiempo, tal como se produce durante el fraccionamiento de sangre, la señal recibida reflejará la transparencia del objeto en un tiempo dado. Al proporcionar mediciones ópticas continuas de la amplitud de la señal óptica, es posible detectar si el contenido se está volviendo o no más transparente, menos transparente o si está en un estado estable.

La situación de los receptores ópticos y/o los transmisores ópticos puede cambiarse según la invención, siempre que se garantice que se permite que la señal óptica pase a través del líquido, o muestra de sangre, que va a medirse. Por tanto, la situación de los transmisores o receptores puede invertirse, o la señal óptica pasa a través del líquido en un ángulo, se refleja usando un espejo, o de lo contrario cambia en relación con la presente realización.

La figura 3 es una vista en sección de una centrífugadora que usa dos transmisores 11, 11' ópticos y dos receptores 12, 12' ópticos llevados a lo largo del eje II-II en la figura 1. En esta realización, las dos señales 17, 17' ópticas se adaptan para pasar a través del receptáculo 3 y/o el recipiente 6 en posiciones diferentes a lo largo de la dirección de la fuerza centrífuga. Por tanto, es posible medir la amplitud de las señales 17 ópticas en zonas diferentes del receptáculo usando sensores/receptores 12 independientes, permitiendo utilizar al controlador dos mediciones diferentes para evaluar si el fraccionamiento de sangre está en una etapa óptima durante la centrifugación. Por otro lado, la centrífugadora mostrada en la figura 3 funciona de manera similar a la centrífugadora de la figura 2, donde la salida de las señales se da a conocer en relación con la figura 5.

La figura 4 representa datos de medición de un fraccionamiento de sangre de una muestra de sangre que usa una centrífugadora que comprende un transmisor óptico y receptor, similares a los mostrados en la figura 2. La representación gráfica en la figura 4 muestra una escala de tiempo en minutos en el eje horizontal, una escala de transmisión % (amplitud de señal óptica) en el eje vertical situado más a la izquierda y una escala de RPM (revoluciones por minuto) en el eje vertical situado más a la derecha. Los datos representados en la gráfica son una medición X de amplitud de señal óptica y una velocidad Z de centrifugación.

La señal óptica se dirigió hacia una parte superior del recipiente de muestra de sangre, con el fin de estar en una

zona donde los componentes de la sangre completa se desplazan hacia abajo en una dirección alejándose de la zona que se mide. La zona medida es una zona donde el plasma sanguíneo aparece durante la centrifugación.

5 La velocidad de centrifugación se mantuvo a aproximadamente 4400 RPM desde el comienzo de la medición (≈ 0 m) y hasta la interrupción de la medición ($\approx 19,7$ m).

10 En el primer período, desde 0 m - 7,85 m donde el fin del período se marca con la línea p, la muestra de sangre se está fraccionando y está en la separación de fase de sangre, tal como se comentó anteriormente. Según los datos, la claridad de la sangre medida aumenta, a medida que se empujan los trombocitos, eritrocitos y los leucocitos hacia la parte inferior del recipiente, permitiendo a la sangre completa / al plasma sanguíneo que aumente en claridad, lo cual se representa por el aumento en claridad de los datos. Por tanto, en el fin del primer período, la translucidez de la señal ha alcanzado su máximo para este período, donde la primera fase se reemplaza con la segunda fase, representada en el segundo período.

15 En el segundo período, 7,85 - 11,75 m, el fibrinógeno en el plasma sanguíneo comienza a polimerizarse, provocando que el plasma sanguíneo sea menos claro (más opaco), lo que provoca que la amplitud de la señal de transmisión se reduzca significativamente, por donde la amplitud de la señal disminuye desde aproximadamente de un 90% a 20%. Cuando el fibrinógeno se ha polimerizado en fibrina, la translucidez del plasma se reduce debido al contenido de fibrina en el plasma. El cambio en amplitud puede cambiar de un paciente al otro, donde las grasas en la muestra de sangre pueden reducir la translucidez del plasma y la concentración de fibrina inicial puede afectar a las mediciones. Sin embargo, la muestra de sangre pasará a ser más o menos translúcida durante el período de centrifugación, y la representación de la translucidez en forma del aumento, la disminución o el estado estable de amplitud puede ser importante para identificar las fases de fraccionamiento de sangre.

25 Cuando esta fase de la polimerización de fibrina ha comenzado o finalizado, el procedimiento de centrifugación puede detenerse, especialmente cuando hay un contenido de fibrina reducido en el plasma. Tal situación se muestra en la figura 6, donde la polimerización de fibrina no se sucede por la siguiente fase, es decir la fase de compresión de fibrina.

30 Cuando la fibrina se forma en el plasma sanguíneo, comienza a empujarse la fibrina hacia el fondo del recipiente, y se inicia la tercera fase de compresión de fibrina. La tercera fase se inicia en aproximadamente 11,75 m, que es el fin de la fase previa y se marca mediante la línea q y donde esta fase finaliza en aproximadamente 12,5 m, marcada por la línea r. En esta fase, la fibrina se comprime en la zona inferior del recipiente y la claridad en el plasma aumenta rápidamente a medida que la fibrina se elimina del plasma.

35 La cuarta fase del fraccionamiento de sangre comienza en aproximadamente 12,5 m, marcada por la línea r, y continúa hasta aproximadamente 17,5 m marcada por la línea s en la gráfica. En esta fase, el plasma sanguíneo se vuelve más claro, a medida que algunos de los componentes restantes en el plasma sanguíneo se limpian del plasma a medida que la fuerza centrífuga fuerza los componentes hacia la parte inferior del recipiente o que los componentes se elevan hacia la superficie debido a la diferencia de densidad. Por tanto, esta fase puede reconocerse mediante un aumento en amplitud de la señal transmitida a medida que los componentes restantes se mueven de manera gradual desde el plasma.

45 Posteriormente a la cuarta fase, las mediciones de amplitud entran en un estado estable, donde la translucidez del plasma permanece sustancialmente constante.

50 Las mediciones representadas en la figura 4 se realizan en una muestra de sangre a partir de un sujeto de prueba. Puede observarse que cada fase del fraccionamiento de sangre puede representarse mediante una medición de translucidez de la muestra de sangre. Sin embargo, a medida que hay una gran variación entre un sujeto y el siguiente en relación con el tiempo que lleva fraccionar la sangre, las señales pueden ser diferentes de una persona a la siguiente. La causa de esta variación puede ser fisiológica, farmacéutica, física o tener otras causas diferentes. Sin embargo, cuando se fracciona una muestra de sangre que no tiene anticoagulantes, y donde la sangre puede coagular, las fases son similares en la mayoría de los sujetos. Puede haber una excepción, donde la concentración de fibrina en la muestra de sangre no es lo suficientemente alta para permitir que la fase de compactación de fibrina comience. Las fases pueden reconocerse usando mediciones ópticas según la presente invención, con el fin de prevenir que una muestra de sangre se centrifugue o bien durante una cantidad de tiempo excesiva, o bien alternativamente durante un tiempo demasiado corto.

60 Al configurar un controlador para reconocer las fases usando un algoritmo de reconocimiento de patrones previamente definido o usando otros medios, es posible evaluar de manera automática en qué etapa está la muestra de sangre en un tiempo dado, y detener la centrifugación cuando la muestra de sangre está en una fase deseada.

65 La figura 5 representa datos de medición de un fraccionamiento de sangre de una muestra de sangre que usa una centrifugadora que comprende dos transmisores ópticos y dos receptores ópticos, similares a los mostrados en la figura 3. La representación gráfica en la figura 5 es similar a la mostrada en la figura 4, donde la X representa datos de un transmisor óptico/sensor que está situado en una parte superior de un receptáculo/recipiente donde la Y

representa datos de un sensor óptico que está adaptado para medir desde una parte inferior del receptáculo/recipiente, y Z representa la velocidad centrífuga.

5 En la figura 5 es posible observar que los datos de la medición X superior muestran exactamente las mismas tendencias que la señal representada en la figura 4, donde la diferencia entre esta señal y la señal anterior es que las fases se completan en un tiempo mucho más corto, aunque las fuerzas centrífugas en ambas mediciones es la misma, a medida que la muestra de sangre se centrifugaba en la misma centrifugadora, a la misma velocidad y en las mismas condiciones que la muestra de la figura 4. El fin de la primera fase, marcado por la línea p, finaliza en aproximadamente 4,75 m, donde la segunda fase concluye en aproximadamente 6,8 m, marcada por la línea q, la
10 tercera fase en 7,2 m, marcada por la línea r, mientras que la cuarta fase finaliza en 7,7 m, marcada por la línea s.

Por tanto, la muestra de sangre en la figura 5 alcanzó el punto s en un tiempo anterior de lo que muestra la medición en la figura 4, lo que significa que si la centrifugación hubiese continuado para un período que es comparable al tiempo que llevó alcanzar el final de la cuarta fase marcado por la línea s en la figura 4, se habría usado una
15 cantidad considerable de tiempo en exceso.

La segunda señal Y, que está situada en una posición inferior en el receptáculo/recipiente, se correlaciona sustancialmente con la señal X, pero parece haber variado en el tiempo. Por tanto, la señal Y muestra las mismas tendencias que la señal X, pero indica más tarde los cambios en la primera fase (hasta la línea p), la segunda fase
20 donde la amplitud de transparencia continua hacia una amplitud inferior que para la primera señal (q'), y donde el fin de las fases tercera (r') y cuarta (s') varía ligeramente en el tiempo con respecto a la señal X superior.

Sin embargo, la segunda señal Y muestra los mismos aumentos y disminuciones en amplitud que la primera señal, lo que significa que puede utilizarse una señal de este tipo como una redundancia para el reconocimiento de patrones, o que el reconocimiento de patrones puede configurarse para interrumpir la centrifugación cuando ambas
25 señales han realizado el patrón previamente determinado.

La figura 6 representa datos de medición de un fraccionamiento de sangre de una muestra de sangre que usa una centrifugadora que comprende dos transmisores ópticos y dos receptores ópticos, similares a los mostrados en la
30 figura 3. En esta situación, la amplitud de la señal óptica X aumenta hasta que alcanza su pico, donde la línea p interseca la señal X, donde se produce la separación de sangre inicial y el plasma se vuelve relativamente claro. Posteriormente, después del punto p, la polimerización de fibrina comienza y la amplitud de la señal se reduce hasta que alcanza un punto inferior, donde la línea q interseca la señal X. En esta situación, la fase posterior de compresión de fibrina no ha comenzado, debido a las propiedades físicas de la muestra de sangre, y la
35 centrifugadora puede detenerse, cuando la señal ha alcanzado un estado estable, donde la fibrina permanece en el plasma. Por tanto, con el fin de obtener el hemoderivado, puede ser suficiente con que la fase de polimerización de fibrina comience y/o se complete, y donde la centrifugadora se detiene cuando la fibrina se ha polimerizado. Por tanto, con el fin de obtener la compresión de la fibrina, la fibrina puede comprimirse "manualmente" usando el dispositivo de filtro dado a conocer en el documento WO 2012/037942, donde el dispositivo de filtro flota en la
40 muestra de sangre, recogiendo la fibrina, trombocitos y leucocitos y donde comprime la fibrina a medida que se eleva en la muestra de sangre. Alternativamente, la compresión de fibrina puede realizarse manualmente.

La amplitud específica o la escala de las mediciones mostrada en la figura 4, 5 ó 6 no es relevante para el presente método, ya que es el cambio a lo largo del tiempo de la medición de amplitud lo que refleja los cambios en
45 translucidez de la muestra medida.

Ejemplo

Según la invención, se proporcionan una centrifugadora y un método para usar la centrifugadora según el siguiente
50 ejemplo.

Se ha modificado una centrifugadora Eppendorf donde un emisor de LED blanca se coloca en la zona inferior del compartimento de la centrifugadora y un sensor de luz se coloca en la zona superior del compartimento de la centrifugadora. Se ha modificado un recipiente (receptáculo) de centrifugadora donde las aberturas se han dispuesto
55 en el recipiente de centrifugadora permitiendo que pase la luz a través del recipiente, donde el recipiente está en su posición extendida (posición horizontal) desde el LED al sensor de luz.

La luz se ha acoplado con la rotación de la centrifugadora, de modo que el emisor de LED se enciende cuando las aberturas en el recipiente están en una posición angular donde se alinean entre el emisor de LED y el sensor de luz, de modo que la luz pasa a través de la abertura en la parte inferior, a través del volumen interno del recipiente, y
60 fuera hacia la abertura en la parte superior, hacia el emisor de luz.

Por tanto, las señales recibidas a partir del sensor de luz son señales discretas que representan la luz que pasa a través del recipiente durante el procedimiento centrífugo. Por tanto, no es necesario cortar las señales para aislar las porciones relevantes, ya que la luz solo se emitía cuando la luz podía pasar a través de las aberturas del recipiente.
65

ES 2 703 567 T3

La centrifugadora se proporcionó con cuatro recipientes, que se colocaron en pares diametralmente opuestos entre sí transversales al eje de rotación, de modo que el ángulo entre los cuatro recipientes era de aproximadamente 90°, y, por tanto, la centrifugadora estaba equilibrada a lo largo del eje de rotación de la centrifugadora.

REIVINDICACIONES

1. Método para centrifugar una muestra de sangre que comprende las etapas de:
 - 5 - proporcionar una centrifugadora que comprende un rotor que tiene un eje de rotación, al menos un receptáculo para un recipiente de muestra de sangre que tiene un eje gravitatorio, medios de controlador para controlar la velocidad de rotación del rotor, un transmisor óptico para transmitir una señal óptica, un receptor óptico para registrar la amplitud de la señal óptica,
 - 10 - colocar un recipiente de muestra de sangre en el interior del receptáculo, donde el recipiente de muestra de sangre comprende un extremo superior y un extremo inferior y tiene un eje central, donde el eje gravitatorio del receptáculo es sustancialmente paralelo al eje central del recipiente de muestra de sangre,
 - 15 - iniciar el procedimiento de centrifugado, donde el eje gravitatorio del receptáculo está en un ángulo con respecto al eje de rotación de la centrifugadora y donde la fuerza centrífuga se extiende en una dirección que primero interseca el extremo superior y posteriormente el extremo inferior del recipiente,
 - transmitir la señal óptica hacia el recipiente de muestra de sangre en una dirección que está en un ángulo con respecto al eje gravitatorio del receptáculo, donde la señal óptica se transmite a través de una fase superior y/o el plasma de la muestra de sangre,
 - 20 - registrar la amplitud de la señal óptica en un lado del receptáculo opuesto a la fuente de la señal óptica, y
 - interrumpir el procedimiento centrífugo cuando la amplitud de la señal óptica ha satisfecho en el tiempo un patrón predefinido, indicando que al menos la fase de polimerización de fibrina del plasma sanguíneo se ha iniciado.
- 25 2. Método para centrifugar una muestra de sangre según la reivindicación anterior en el que el patrón predefinido indica que se inicia al menos la fase de compresión de fibrina de la muestra de sangre.
- 30 3. Método para centrifugar una muestra de sangre según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el patrón predefinido comprende una medición de amplitud que no cambia sustancialmente en el tiempo que desencadena la interrupción del procedimiento centrífugo.
- 35 4. Método para centrifugar una muestra de sangre según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el patrón predefinido comprende un primer aumento en amplitud de la señal óptica.
- 40 5. Método para centrifugar una muestra de sangre según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el patrón predefinido comprende además un segundo aumento en amplitud de la señal óptica.
6. Método para centrifugar una muestra de sangre según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que segundo aumento en amplitud se sigue por una disminución en amplitud de la señal óptica.
- 45 7. Método para centrifugar una muestra de sangre según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el patrón predefinido comprende además un tercer aumento en amplitud de la señal óptica.
8. Método para centrifugar una muestra de sangre según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la centrifugación de la muestra de sangre se reinicia y la centrifugación se continúa hasta que la señal óptica registra una reducción en amplitud cuando un dispositivo flotante en el interior del recipiente de muestra de sangre interseca la señal óptica.
- 50 9. Centrifugadora que comprende
 - un rotor que tiene un eje de rotación,
 - al menos un receptáculo para un recipiente de muestra de sangre que tiene un eje gravitatorio, donde el receptáculo comprende un extremo superior para recibir un recipiente de muestra de sangre y un extremo inferior para sostener el recipiente de muestra de sangre donde el receptáculo está en un ángulo con respecto al eje de rotación de la centrifugadora, donde la fuerza centrífuga se extiende desde el extremo superior del receptáculo hacia el extremo inferior del receptáculo,
 - 55 - medios de controlador para controlar la velocidad de rotación del rotor,
 - al menos un transmisor óptico para transmitir una señal óptica en una dirección que está en un ángulo con respecto al eje gravitatorio del receptáculo y a través de una fase superior y/o el plasma de una muestra de sangre en el recipiente de muestra de sangre,
 - 60 - al menos un receptor óptico ubicado en un lado del receptáculo opuesto al transmisor óptico para registrar la amplitud de la señal óptica,
 - donde la señal óptica está configurada para dirigirse hacia el recipiente de muestra de sangre donde el receptor óptico detecta la amplitud de la señal óptica, donde la amplitud de la señal óptica refleja la translucidez de la fase superior y/o el plasma de la muestra de sangre,
 - 65

ES 2 703 567 T3

- donde los medios de controlador están configurados para interrumpir el movimiento rotatorio del rotor cuando la amplitud de la señal óptica ha satisfecho en el tiempo un patrón predefinido, indicando que al menos la fase de polimerización de fibrina del plasma sanguíneo se ha iniciado.

- 5 10. Centrifugadora según la reivindicación 9, donde la centrifugadora comprende al menos dos transmisores ópticos y dos receptores ópticos.
11. Centrifugadora según la reivindicación 9 ó 10, donde los dos transmisores ópticos están adaptados para transmitir una señal óptica en dos partes diferentes del receptáculo y/o el recipiente de muestra de sangre.
- 10 12. Centrifugadora según las reivindicaciones 9 - 11, donde los dos transmisores ópticos están adaptados para transmitir una señal óptica angular a un eje longitudinal central del receptáculo y/o el recipiente de muestra de sangre, donde una primera señal óptica está adaptada para pasar a través de una primera parte del receptáculo y/o el recipiente de muestra de sangre y la segunda señal óptica está adaptada para pasar a través de una parte que es distal a la primera parte del receptáculo y/o el recipiente de muestra de sangre.
- 15 13. Centrifugadora según cualquiera de las reivindicaciones 9-12, donde el receptáculo comprende una abertura pasante que permite que la señal óptica pase a través del receptáculo en una dirección radial del receptáculo.
- 20

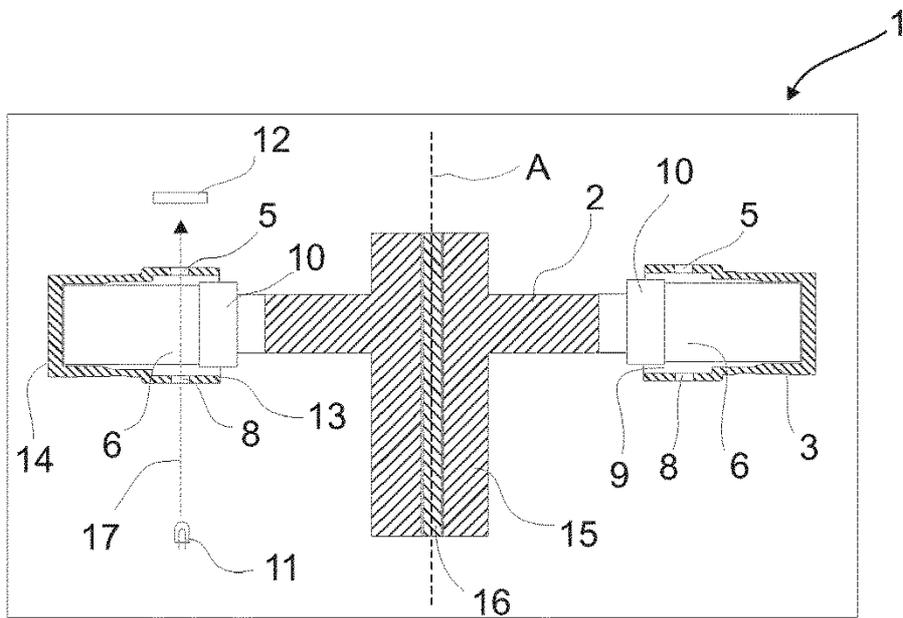
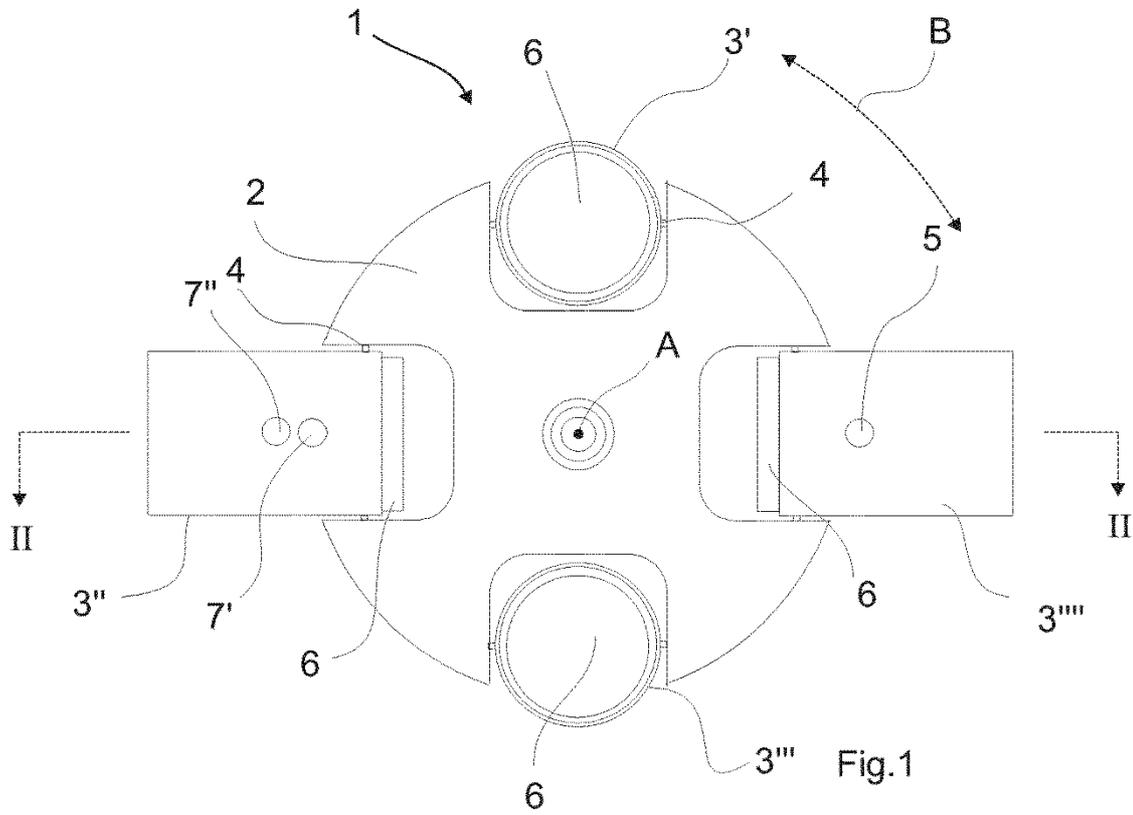


Fig.2

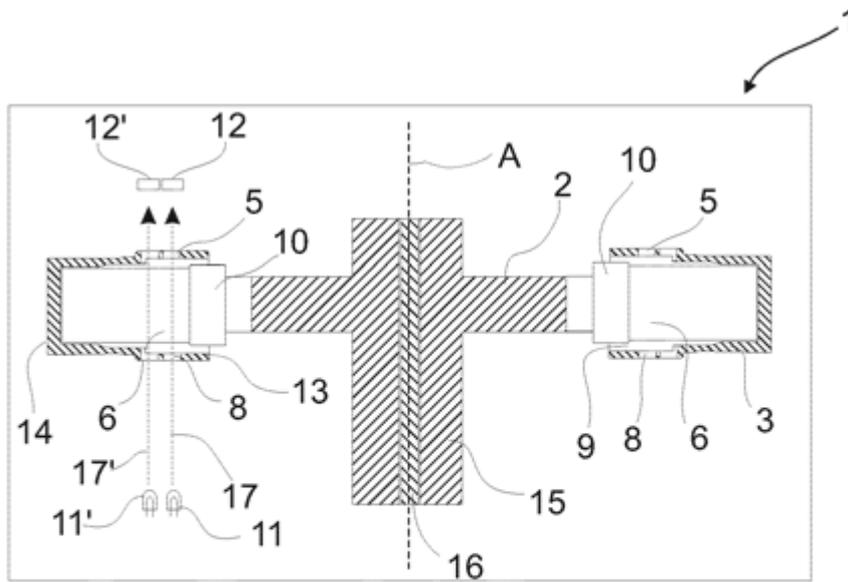


Fig.3

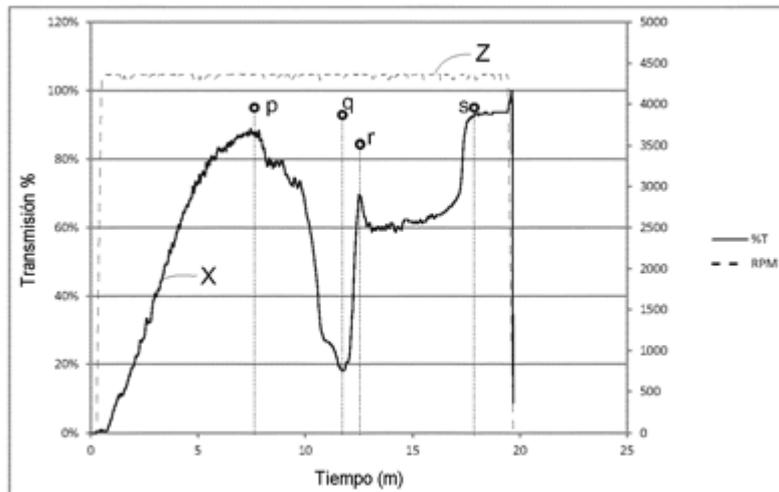


Fig.4

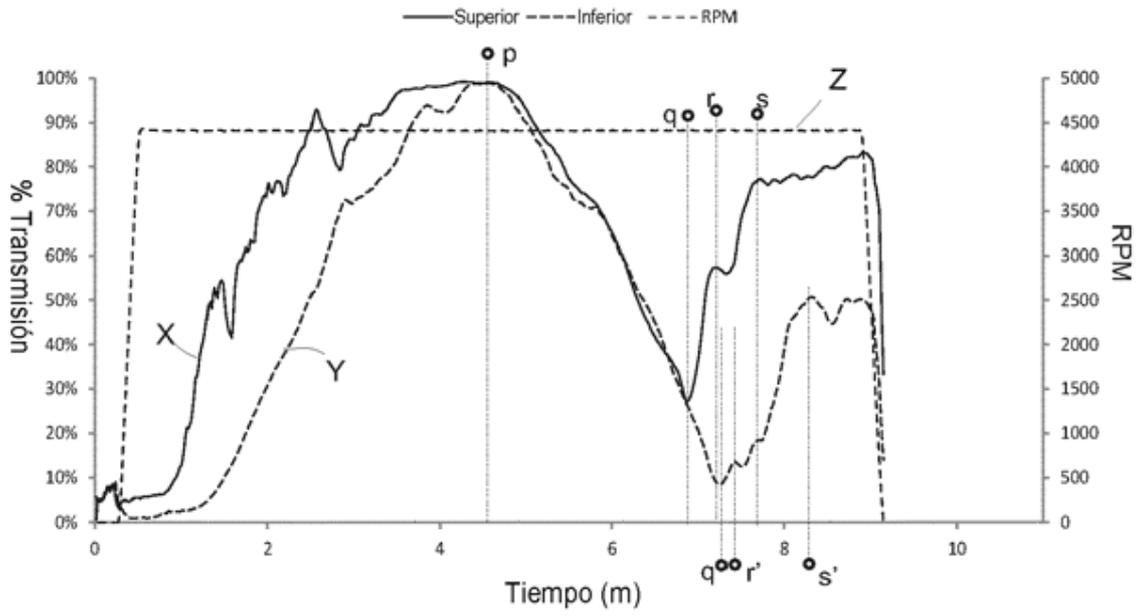


Fig.5

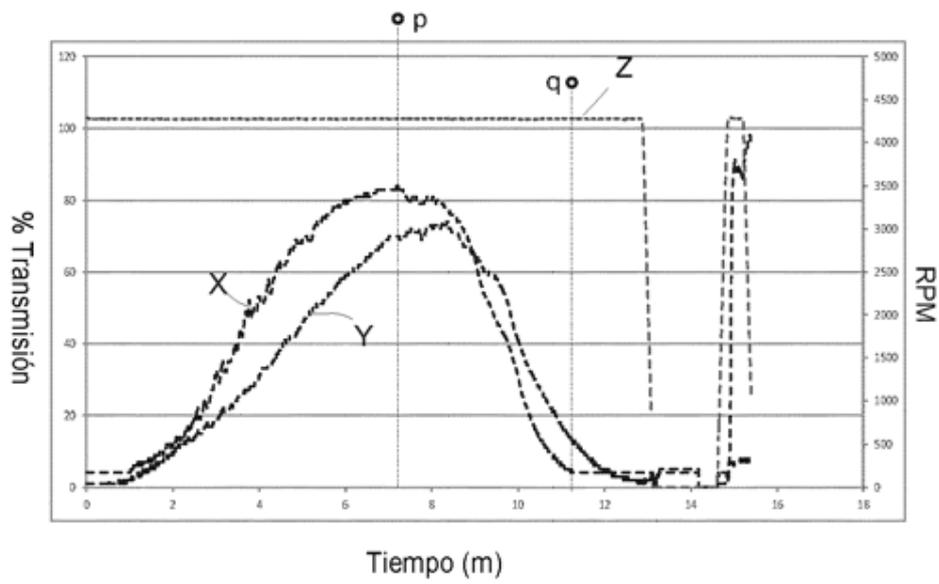


Fig.6