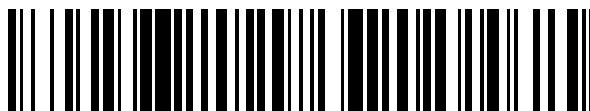


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 652**

51 Int. Cl.:

**A61M 1/38** (2006.01)

**A61M 1/36** (2006.01)

**A61M 1/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2012 PCT/ES2012/070374**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12164125**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2012 E 12793706 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2716310**

54 Título: **Alineación de anticoagulante de cebado para extracción de sangre**

30 Prioridad:

**27.05.2011 US 201161490856 P**

**06.06.2011 US 201161493566 P**

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

**06.07.2017**

73 Titular/es:

**GRIFOLS, S.A. (100.0%)**

**C/ Jesús y María, 6  
08022 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**FLEXMAN, GREG**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Luis Alfonso**

ES 2 622 652 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

Alineación de anticoagulante de cebado para extracción de sangre

### 5 SECTOR TÉCNICO

La presente invención se refiere a dispositivos y procedimientos para la extracción de componentes sanguíneos. Más particularmente, la presente invención se refiere a la reducción de la dilución de los componentes sanguíneos extraídos durante la extracción de sangre causada por el anticoagulante utilizado para cebar el sistema de extracción antes de comenzar el proceso de extracción: el anticoagulante de cebado.

### ANTECEDENTES

La aféresis es un procedimiento en el que se extraen componentes sanguíneos individuales y se separan de la sangre completa extraída temporalmente a un donante. Habitualmente, la sangre completa se extrae mediante una aguja introducida en una vena del brazo del donante; se añade anticoagulante a la sangre, y la misma se bombea hacia un separador, tal como un recipiente de centrifugación. Una vez que la sangre completa se ha separado en sus diversos componentes (por ejemplo, eritrocitos, leucocitos, plaquetas y plasma) en función de características físicas tales como la densidad, uno o varios de dichos componentes se pueden extraer del recipiente de centrifugación. Los componentes restantes se pueden devolver al donante, a veces añadiendo un líquido de compensación opcional a fin de compensar el volumen del componente extraído o para facilitar el transporte. Normalmente, dicho líquido de compensación es solución salina. El procedimiento de extracción de sangre completa y de retorno de los componentes separados al donante prosigue hasta que se ha recogido la cantidad deseada de componente, momento en el que se detiene el proceso. Una característica esencial de los sistemas de aféresis es que los componentes procesados pero no deseados se devuelven al donante. Los componentes sanguíneos separados pueden ser, por ejemplo, un componente de alta densidad, tal como eritrocitos, un componente de densidad intermedia, tal como leucocitos o plaquetas, o un componente de baja densidad, tal como el plasma.

Generalmente, los sistemas de procesamiento de sangre, tales como los sistemas de aféresis, añaden un anticoagulante (por ejemplo, citrato de sodio/ácido cítrico en solución salina o solución de dextrosa) para evitar que la sangre o sus componentes se agreguen y se coagulen durante la extracción dentro del sistema de extracción de sangre o en los componentes extraídos. Habitualmente, el anticoagulante se mezcla directamente con la sangre completa que es extraída del donante. La proporción de anticoagulante con respecto a sangre completa se puede fijar en un determinado valor. La Food and Drug Administration estadounidense ha establecido determinadas proporciones de anticoagulante con respecto a sangre completa cuando se extrae plasma de una fuente. Véase, por ejemplo, Kathryn C. Zoon, directora, FDA Center for Biologics Evaluation and Research, Volume Limits for Automated Collection of Source Plasma (4 de noviembre de 1992); y Compliance Policy Guide § 252.110, Volume Limits for Automated Collection of Source Plasma (6 de marzo de 2000) (documentos denominados colectivamente en lo sucesivo "límites volumétricos de la FDA"; los mismos se indican en la siguiente tabla 1).

El dispositivo de aféresis comprende una centrífuga que tiene un puerto de entrada y un puerto de salida para separar la sangre completa en un componente de densidad más baja, un componente de densidad intermedia y un componente de alta densidad. Véase, por ejemplo, US 6743192 B1 (Sakota Koichiro [JP] y otros) 1 de junio de 2004.

Otro aspecto a tener en cuenta es la cantidad de anticoagulante añadido a los componentes extraídos más allá de la proporción prevista con respecto a la sangre completa. Toda cantidad adicional de anticoagulante diluye la concentración de los componentes extraídos en el volumen de la fracción (por ejemplo, plasma). Este volumen adicional puede dificultar o reducir la eficiencia del tratamiento posterior de diversos componentes sanguíneos, particularmente del plasma. Por consiguiente, es deseable limitar cualquier exceso en la cantidad de anticoagulante que se añade a los componentes sanguíneos extraídos.

Otra razón para limitar la cantidad de anticoagulante que se añade a la sangre es que, habitualmente, la cantidad (volumen) del componente sanguíneo extraído del donante se determina mediante el peso de la muestra anticoagulada extraída. Este peso incluye a menudo el anticoagulante utilizado para cebar los tubos antes de iniciarse la extracción de sangre del donante. Esta masa adicional aportada por el anticoagulante de cebado se añade a la masa aparente del componente sanguíneo extraído. De este modo, la cantidad de componente sanguíneo extraído se reduce debido a la masa de anticoagulante de cebado. Si bien la diferencia de masa provocada por el anticoagulante de cebado introducido en los tubos antes de la extracción puede ser despreciable para una sola donación y no tiene significado clínico para el donante, se acumula una diferencia de masa persistente cuando se llevan a cabo muchas donaciones de este tipo. De este modo, la cantidad de componente o componentes sanguíneos que se dejan de extraer por culpa del anticoagulante de cebado se vuelve significativa al cabo de numerosas extracciones, por ejemplo, en la preparación de componentes sanguíneos a escala comercial. La presente invención da a conocer un procedimiento para evitar el aumento de peso debido al anticoagulante de cebado mediante la alineación de dicho anticoagulante dentro del dispositivo de extracción de sangre, de tal modo que se hace llegar un volumen reducido de anticoagulante puro al sistema de separación antes de hacer pasar la sangre anticoagulada al inicio de la extracción sanguínea.

**CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION**

La presente invención se define mediante las reivindicaciones.

La presente invención se refiere a un procedimiento para reducir la dilución del anticoagulante en los componentes sanguíneos extraídos, que comprende la reducción del volumen de anticoagulante utilizado durante la extracción de componentes sanguíneos, y que comprende, además, la alineación del anticoagulante dentro de un dispositivo de extracción de sangre.

La presente invención también se refiere a un dispositivo para reducir el volumen extraído durante la extracción de componentes sanguíneos, que comprende un medio para reducir el volumen de anticoagulante utilizado durante dicha extracción de componentes sanguíneos, y que comprende, además, un medio para alinear el anticoagulante dentro de un dispositivo de extracción de sangre.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para reducir el volumen recogido durante la extracción de componentes sanguíneos, que comprende (a) cebar y alinear el equipo de procesamiento de sangre con una solución anticoagulante, que comprende: (i) bombear sincrónicamente mediante -2-, -11- el anticoagulante de -1-, hasta que el mismo es detectado por un sensor de aire/líquido -8- en un tubo de extracción/retorno -7-, y (1) confirmar el funcionamiento de las bombas y la geometría de los tubos comparando el número de revoluciones de las bombas necesario para hacer avanzar la solución anticoagulante entre los sensores de aire/líquido -3-, -8- según las previsiones preestablecidas a partir de la comprensión del desplazamiento de las bombas y la longitud de los tubos; y (2) confirmar el funcionamiento correcto de las bombas -2-, -11- y de la tapa -6- del dispositivo de acceso venoso -5- manteniendo una bomba fija y moviendo la otra a la vez que se compara el cambio de presión que se observa en un sensor de presión -9- con el cambio esperado teniendo en cuenta el volumen de líquido con respecto a aire previsto en los tubos; y (3) comunicar cualquier discrepancia al operador para que pueda adoptar las medidas oportunas, y (ii) bombear sincrónicamente en sentido inverso mediante -2-, -11- el anticoagulante hasta que el límite de la interfase aire/anticoagulante está presente en el punto de alineación de anticoagulante de cebado -100-; (b) proceder a la extracción y separación de los componentes sanguíneos, que comprende la conexión de un dispositivo de acceso venoso -5- a un donante, estando conectado dicho dispositivo de acceso venoso mediante líquido a un dispositivo de separación de la sangre a través del tubo de extracción/retorno -7-; (c) extraer sangre completa del donante, de tal modo que la sangre completa extraída se recoge en el dispositivo de separación de componentes sanguíneos para su procesamiento; (d) separar la sangre completa extraída en un primer y un segundo componentes sanguíneos mediante el dispositivo de separación de componentes sanguíneos; (e) extraer, como mínimo, un componente sanguíneo del dispositivo de separación de componentes sanguíneos; (f) retornar al donante otros componentes, tales como eritrocitos, leucocitos o plaquetas, a través de un tubo de extracción/retorno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para reducir el volumen recogido durante la extracción de componentes sanguíneos, que comprende (a) cebar y alinear el equipo de procesamiento de sangre con una solución anticoagulante, que comprende (i) bombear sincrónicamente mediante -2-, -11- anticoagulante de -1- hasta que el mismo es detectado por un sensor de aire/líquido -3- en un tubo de anticoagulante -4-; y (ii) bombear sincrónicamente en sentido inverso mediante -2-, -11- el anticoagulante, hasta que el límite de la interfase aire/anticoagulante se encuentra en el punto de alineación de anticoagulante de cebado -100-; (b) proceder a la extracción y separación de los componentes sanguíneos, que comprende la conexión de un dispositivo de acceso venoso -5- a un donante, estando conectado dicho dispositivo de acceso venoso mediante líquido a un dispositivo de separación de la sangre a través del tubo de extracción/retorno -7-; (c) extraer sangre completa del donante, de tal modo que la sangre completa extraída se recoge en el dispositivo de separación de componentes sanguíneos para su procesamiento; (d) separar la sangre completa extraída en un primer y un segundo componentes sanguíneos mediante el dispositivo de separación de componentes sanguíneos; (e) extraer, como mínimo, un componente sanguíneo del dispositivo de separación de componentes sanguíneos; (f) retornar al donante otros componentes, tales como eritrocitos, leucocitos o plaquetas, a través de un tubo de extracción/retorno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un dispositivo para reducir el volumen recogido durante la extracción de componentes sanguíneos, que comprende: (a) un medio para cebar y alinear el equipo de procesamiento de la sangre con una solución anticoagulante; (b) un medio para introducir un dispositivo de acceso venoso -5- en un donante, estando conectado de forma fluida dicho dispositivo de acceso venoso con un dispositivo de separación de la sangre a través de un tubo de extracción/retorno -7-; (c) un medio para extraer sangre completa del donante, de tal modo que la sangre completa extraída se recoge en el dispositivo de separación de componentes sanguíneos para su procesamiento; (d) un medio para separar la sangre completa extraída en un primer y un segundo componentes sanguíneos mediante el dispositivo de separación de componentes sanguíneos; (e) un medio para extraer el segundo componente sanguíneo (plasma) del dispositivo de separación de componentes sanguíneos; (f) un medio para retornar al donante el primer componente sanguíneo (eritrocitos, leucocitos, plaquetas) a través de un tubo de extracción/retorno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un dispositivo de procesamiento de sangre sin dilución, para extraer e intercambiar componentes sanguíneos, que comprende: (a) un depósito de anticoagulante; (b) un

dispositivo de acceso venoso para la extracción de sangre completa de un donante y el retorno de los componentes sanguíneos no utilizados a dicho donante; (c) un tubo de anticoagulante que conecta mediante líquido el depósito de anticoagulante con el dispositivo de acceso venoso; (d) un dispositivo de separación de componentes sanguíneos para separar la sangre completa extraída de un donante en un primer y un segundo componentes sanguíneos, estando configurado dicho dispositivo de separación de componentes sanguíneos de tal modo que transfiere el segundo componente sanguíneo a un segundo depósito de almacenamiento del segundo componente sanguíneo; (e) un tubo de extracción/retorno que conecta mediante líquido el dispositivo de acceso venoso y el dispositivo de separación de componentes sanguíneos para la extracción de sangre completa de un donante y el retorno del primer componente sanguíneo al donante; (f) como mínimo, una bomba conectada mediante líquido a cada uno de los tubos de anticoagulante y de extracción/retorno; (g) como mínimo, un detector de líquido/aire conectado mediante líquido al tubo de anticoagulante; (h) dos detectores de líquido/aire conectados mediante líquido al tubo de extracción/retorno; estando conectado el primer detector de líquido/aire -200- al tubo de extracción/retorno inmediatamente adyacente al dispositivo de acceso venoso y estando conectado el segundo detector de líquido/aire al tubo de extracción/retorno entre el primer detector de líquido/aire y la bomba de extracción/retorno; (i) como mínimo, un sensor de presión conectado mediante líquido al tubo de extracción/retorno situado entre el dispositivo de separación de componentes sanguíneos y el dispositivo de acceso venoso para la determinación de un valor de presión dentro del tubo de extracción/retorno; en el que la bomba conectada al tubo de extracción/retorno controla el caudal dentro del tubo de extracción/retorno, basándose dicho control en la presión medida.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un dispositivo de procesamiento de sangre sin dilución, para extraer e intercambiar componentes sanguíneos, que comprende: (a) un medio para cebar y alinear el equipo de procesamiento de la sangre con una solución anticoagulante, que comprende bombear sincrónicamente anticoagulante hasta que el anticoagulante es detectado por un sensor de aire/líquido en un tubo de extracción/retorno; (b) un medio para introducir un dispositivo de acceso venoso en un donante, estando conectado dicho dispositivo de acceso venoso mediante líquido a un dispositivo de separación de la sangre; (c) un medio para extraer sangre completa del donante, de tal modo que la sangre completa extraída se recoge en el dispositivo de separación de componentes sanguíneos para su procesamiento; (d) un medio para separar la sangre completa extraída en un primer y un segundo componentes sanguíneos mediante el dispositivo de separación de componentes sanguíneos; (e) un medio para extraer el segundo componente sanguíneo (plasma) del dispositivo de separación de componentes sanguíneos; (f) un medio para retornar al donante el primer componente sanguíneo (eritrocitos, leucocitos, plaquetas) a través del tubo de extracción/retorno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un dispositivo de procesamiento de sangre sin dilución para la extracción y el intercambio de componentes sanguíneos, que comprende un medio para reducir el volumen de anticoagulante utilizado durante la extracción sanguínea, y que comprende, además, un medio para alinear el anticoagulante dentro de un dispositivo de extracción de sangre.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de extracción e intercambio de componentes sanguíneos, que utiliza un dispositivo de procesamiento de sangre sin dilución, que comprende: (a) cebar y alinear un dispositivo de procesamiento de sangre sin dilución con una solución anticoagulante, que comprende bombear sincrónicamente anticoagulante hasta que el mismo es detectado por un sensor de aire/líquido en un tubo de extracción/retorno; (b) introducir un dispositivo de acceso venoso en un donante, estando conectado dicho dispositivo de acceso venoso mediante líquido a un dispositivo de separación de la sangre a través del tubo de extracción/retorno; (c) extraer sangre completa del donante, de tal modo que la sangre completa extraída se recoge en el dispositivo de separación de componentes sanguíneos para su procesamiento; (d) separar la sangre completa extraída en un primer y un segundo componentes sanguíneos mediante el dispositivo de separación de componentes sanguíneos; (e) extraer el segundo componente sanguíneo (plasma) del dispositivo de separación de componentes sanguíneos; (f) retornar al donante el primer componente sanguíneo (eritrocitos, leucocitos, plaquetas) a través del tubo de extracción/retorno.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Estos aspectos y otras características de la presente invención se comprenderán mejor a partir de la siguiente descripción detallada, que hace referencia a las figuras adjuntas.

La figura 1 es un dibujo esquemático de un sistema de extracción de sangre, a modo de ejemplo, útil para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención (no representado a escala). Los componentes del sistema ilustrativo de extracción de sangre son los siguientes:

- 1- Depósito de anticoagulante
- 2- Bomba de anticoagulante
- 3- Detector de líquido/aire
- 4- Tubo de anticoagulante hacia el conector en Y y dispositivo de acceso venoso
- 5- Conector en Y y dispositivo de acceso venoso
- 6- Tapa extraíble del dispositivo de acceso venoso
- 7- Tubo de extracción/retorno de sangre hacia el equipo de separación y extracción

- 8- Detector de líquido/aire
- 9- Sensor de presión
- 10- Filtro
- 11- Bomba para la sangre anticoagulada y los componentes que se retornan
- 5 -12- Componentes separados, extraídos y de retorno (no se muestran individualmente)
- 100- Punto de alineación de anticoagulante de cebado en el espacio de extracción/retorno distal

La figura 2 es un diagrama de flujo de las etapas típicas del procedimiento llevadas a cabo por los dispositivos automáticos de extracción de sangre. El proceso comprende: Cebado (hacer avanzar las bombas de forma sincronizada hasta que se detecte anticoagulante en el retorno/salida del detector de líquido/aire); Extracción (insertar el dispositivo de acceso venoso a la vena del donante, hacer avanzar las bombas extrayendo sangre completa del donante y mezclándola con anticoagulante); Separación (separar mediante centrifugación los componentes sanguíneos en base a su densidad; colectar y retener los componentes deseados); y Retornar (retornar componentes sanguíneos no deseados al donante).

La figura 3 es un diagrama de flujo de un procedimiento de extracción de sangre que comprende el procedimiento de alineación del anticoagulante de cebado, según la presente invención. El proceso comprende: Cebado (hacer avanzar las bombas sincronizadamente hasta que el anticoagulante se detecte mediante un detector líquido/aire de la salida/extracción); Alineación de Anticoagulante de cebado (hacer avanzar de forma inversa las bombas hasta que el anticoagulante se localice en el punto de alineación de anticoagulante de cebado); Extracción (insertar el dispositivo de acceso venoso en la vena del donante, hacer avanzar las bombas, extrayendo sangre completa del donante y mezclándola con anticoagulante); Separación (separar por centrifugación los componentes sanguíneos en base a su densidad; colectar y retener los componentes deseados); y Retornar (retornar los componentes sanguíneos no deseados al donante).

La figura 4 es un dibujo esquemático de un ejemplo de sistema de extracción útil para la presente invención, que comprende un detector de líquido/aire -200- en el punto de alineación del anticoagulante de cebado -100-, adyacente al dispositivo de acceso venoso -5-. Los demás componentes son los mismos de la figura 1.

La figura 5 es un diagrama de flujo de un procedimiento de extracción de sangre que comprende el procedimiento de cebado con anticoagulante en un sistema de extracción de sangre, que comprende, como mínimo, un detector de líquido/aire -200- en el punto de alineación del anticoagulante de cebado -100- adyacente al dispositivo de acceso venoso -5-, tal como se muestra en la figura 4. El proceso comprende: Cebado (hacer avanzar las bombas sincronizadamente hasta que el anticoagulante se detecte mediante un detector líquido/aire de la salida/extracción); Alineación de Anticoagulante de cebado (hacer avanzar de forma inversa las bombas hasta que el anticoagulante se localice en el punto de alineación de anticoagulante de cebado); Extracción (insertar el dispositivo de acceso venoso en la vena del donante, hacer avanzar las bombas, extrayendo sangre completa del donante y mezclándola con anticoagulante); Separación (separar por centrifugación los componentes sanguíneos en base a su densidad; colectar y retener los componentes deseados); y Retornar (retornar los componentes sanguíneos no deseados al donante).

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

La sangre es un tejido que transporta oxígeno y nutrientes a las células a través de las arterias y se lleva dióxido de carbono y productos de desecho a través de las venas. Generalmente, la sangre completa está compuesta por células suspendidas en un líquido rico en proteínas que se conoce con el nombre de plasma. En la sangre están presentes tres tipos de células: eritrocitos (glóbulos rojos), leucocitos (glóbulos blancos) y trombocitos (plaquetas). El plasma es la parte líquida de la sangre y contiene metabolitos disueltos, electrolitos y numerosas proteínas, incluidas la albúmina, los factores de coagulación y las inmunoglobulinas. La sangre completa se puede separar en diferentes componentes por diversos métodos, entre los cuales se incluye la centrifugación, que aprovecha las diferencias de densidad entre los componentes sanguíneos individuales. Durante la centrifugación, los componentes sanguíneos se depositan en capas según su densidad. Para llevar a cabo esta separación, se aplican velocidades de centrifugación y tiempos predeterminados y bien conocidos. Los eritrocitos (RBC, por sus siglas en inglés) son los componentes sanguíneos más densos y, en consecuencia, se depositan en el fondo de la columna de líquido. Los leucocitos (WBC, por sus siglas en inglés), que tienen una densidad intermedia, se estratifican como "capa leucocitaria" sobre la capa de eritrocitos. La fracción menos densa de la sangre es el plasma, que se deposita sobre la capa leucocitaria. Las plaquetas están suspendidas en el plasma y se pueden separar del mismo mediante una centrifugación adicional.

La sangre completa se coagula poco tiempo después de su extracción de un donante, a menos que se le incorpore un anticoagulante. Entre los anticoagulantes comunes se incluyen quelantes de calcio, tales como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el oxalato (ácido oxálico) o el citrato (ácido cítrico). Estos anticoagulantes actúan mediante la quelación de los iones de calcio de la sangre, lo que impide la formación de coágulos (trombosis). El anticoagulante más habitual es el citrato de sodio y/o ácido cítrico en suspensión en una solución de dextrosa (glucosa).

Los componentes individuales de la sangre se pueden extraer de un donante mediante un proceso llamado aféresis, que utiliza un equipo determinado (equipo de extracción). El equipo de extracción puede incorporar algunos componentes desechables en el recorrido del líquido, con el objetivo de reducir los riesgos de transmisión de infecciones entre donantes y para proteger la pureza de los componentes recogidos. Se puede introducir anticoagulante en el equipo antes de la extracción, mientras se conectan los componentes desechables y el equipo se pone a punto para la extracción. Al inicio del proceso de extracción, se introduce en el brazo del donante una aguja que está conectada a un dispositivo de separación. Se extrae cuidadosamente sangre de la vena del donante, se añade anticoagulante a la sangre completa a medida que esta se va extrayendo y la mezcla de sangre anticoagulada se bombea hasta el rotor del separador de células, en el que la fuerza centrífuga provoca la separación de los componentes. A medida que el recipiente se llena y entra más líquido, los componentes menos densos salen en primer lugar. El componente sanguíneo que se quiere recoger se transfiere a un recipiente o bolsa de recogida y los componentes que no se pretende recoger son devueltos al donante, a veces tras una dilución. El procedimiento de extracción y retorno prosigue hasta que se ha recogido la cantidad deseada del componente sanguíneo, momento en el que se detiene el proceso y se retornan al donante todos los componentes sanguíneos que no se han recogido.

Los sistemas de aféresis son ampliamente utilizados para la obtención de plaquetas y plasma de un solo donante. Sin embargo, una característica esencial de los dispositivos de aféresis es que se separan los componentes sanguíneos en el punto de recogida, pero los componentes que no se pretende utilizar se devuelven al donante. En consecuencia, los dispositivos de aféresis deben incorporar una serie de características de seguridad, tales como detectores de aire y monitores de presión, a fin de proteger al donante mientras se extraen y se separan los componentes sanguíneos. Estos mecanismos de seguridad añaden complejidad a los equipos de aféresis pero son esenciales para la seguridad y protección del donante. Las protecciones incluyen medidas para asegurar que solamente sean retornados los componentes deseados al donante (tales como los glóbulos rojos) y sustancias potencialmente peligrosas, tales como el anticoagulante puro o aire, que no pueden ser introducidas en el donante en ninguna circunstancia. Los métodos de extracción también deben asegurar que toda la sangre extraída del donante debe mezclarse con el anticoagulante, para asegurar que no comience la coagulación no controlada, que afecta posiblemente al donante cuando se retornan los componentes y que afecta posiblemente la calidad de los componentes extraídos.

Habitualmente, un dispositivo básico automático de extracción de sangre para llevar a cabo la aféresis consiste en: un depósito con solución anticoagulante; una bomba para bombear dicha solución anticoagulante; una aguja (u otro dispositivo de tipo cánula) para su introducción en una vena del donante y la extracción de sangre completa; un medio de mezclado para mezclar el anticoagulante con la sangre completa (por ejemplo, un conector en Y); una bomba para bombear la sangre anticoagulada hasta el separador; un medio separador; y un depósito para recoger el componente sanguíneo deseado; tubos para las diversas interconexiones; válvulas para controlar la dirección del flujo y la presión; sensores o detectores de líquido/aire para determinar la ubicación de los líquidos en los tubos; y sensores de presión para determinar la presión del líquido en los tubos o conductos. Tal como se utilizan en el presente documento, los términos tubo o tubos y conducto o conductos se utilizan indistintamente para describir los tubos de líquido a través de los cuales se puede bombear un líquido, tal como la sangre.

Se describen ejemplos específicos de dispositivos automáticos de extracción de sangre, útiles para los procedimientos que se describen en la presente invención, en las patentes de Estados Unidos 5.387.187; 5.494.592; y 5.637.082, y en el documento WO 2009/129140.

El experto en la materia reconocerá otros dispositivos de extracción útiles.

La presente invención se refiere a un procedimiento para llevar a cabo un proceso de extracción de sangre, en el que se reduce el volumen de anticoagulante utilizado durante dicho procedimiento, con lo que se evita la dilución de los componentes sanguíneos extraídos y se aumenta el volumen de los componentes extraídos para un determinado volumen total. Aspectos específicos de los dispositivos y procedimientos que se describen en el presente documento optimizan el volumen de sangre completa extraída de un donante y el retorno al mismo de los componentes sanguíneos no recogidos o procesados, reduciendo la cantidad de anticoagulante que se utiliza para cebar el sistema. El dispositivo y el procedimiento pueden utilizar diversos sensores de líquido/aire en el tubo de extracción y/o retorno, junto con bombas y secuencias de control, con el fin de determinar la ubicación específica de la solución anticoagulante o de la sangre completa y controlar el caudal de los líquidos dentro del sistema sobre la base de la ubicación concreta dentro del sistema. A continuación, se describen detalles de aspectos ilustrativos de la presente invención. Los dispositivos y procedimientos que se describen en el presente documento evitan cualquier posibilidad de que aire o anticoagulante no diluido se inyecte accidentalmente en el donante. Esto se logra integrando una confirmación de control de fluido adecuado de la posición del anticoagulante y confirmando que el donante no se ha desconectado de la secuencia (de forma temprana).

A modo de introducción, se describe un procedimiento de aféresis general, ilustrativo, no limitativo, con el fin de proporcionar una base para ilustrar el procedimiento que se describe en el presente documento. La figura 1 da a conocer una representación esquemática de un sistema de aféresis ilustrativo, no limitativo (no representado a escala). La figura 2 muestra un diagrama de flujo de un procedimiento de aféresis general, ilustrativo, no limitativo.

Habitualmente, los dispositivos de extracción de sangre por aféresis se ceban con anticoagulante antes de la extracción de sangre del donante. Esto se hace para garantizar la disponibilidad y el control de caudal del anticoagulante para su adición sobre la base de una proporción durante la fase posterior de extracción. Durante el cebado, el anticoagulante contenido en el depósito de anticoagulante -1- se bombea por medio de una bomba de anticoagulante -2- y de un tubo de anticoagulante -4- a través de un conector en Y con tapa y dispositivo de acceso venoso -5-, y a través de un tubo de extracción/retorno -7- por medio de una bomba de extracción/retorno -11-, hasta que el líquido es detectado por un sensor de líquido/aire -8-. La presión del sistema se controla mediante un sensor de presión -9-. Se pueden utilizar válvulas (no representadas) para controlar la dirección del flujo de líquido y la presión del sistema. En un caso típico, tras finalizar el cebado con anticoagulante, se dispone un volumen continuo de anticoagulante desde el depósito de anticoagulante -1- hasta el sensor de líquido/aire -8- del tubo de extracción/retorno -7-. El cebado se completa cuando el sensor de líquido/aire -8- detecta el anticoagulante.

Tras la etapa de cebado, se retira la tapa -6- del conector en Y y dispositivo de acceso venoso -5-, el dispositivo de acceso venoso -5- se conecta a una vena de un donante y se inicia la extracción de sangre. El dispositivo de acceso venoso -5- se puede conectar a un número cualquiera de dispositivos capaces de acceder a las venas del donante, incluida, aunque sin limitarse a la misma, una aguja de flebotomía (no representada). El conector en Y y el dispositivo de acceso venoso -5- permiten que la sangre completa extraída se mezclen con el anticoagulante en el punto de extracción.

Durante el procedimiento de extracción, la sangre extraída/anticoagulada es bombeada por la bomba de extracción/retorno -11- y fluye desde el dispositivo de acceso venoso -5-, por medio del tubo de extracción/retorno -7- y a través de un filtro opcional -10-, hasta los componentes de separación y recogida -12- (no representados en detalle). A medida que el sistema extrae la sangre completa del donante, puede introducir anticoagulante en la sangre completa extraída a fin de evitar que la sangre se coagule en el tubo -7-, en el dispositivo de separación de componentes sanguíneos -12- o en los componentes recogidos tras la separación (no representados). El anticoagulante se puede administrar al sistema en una relación volumétrica específica de anticoagulante con respecto a sangre anticoagulada (es decir, la mezcla de anticoagulante y sangre completa). El volumen de sangre anticoagulada extraída por el sistema de extracción depende del peso del donante (véase la tabla 1). Para la extracción de plasma, la proporción de anticoagulante con respecto a sangre anticoagulada puede ser de 1:16 (es decir, 0,06; una parte de anticoagulante citrato de sodio al 4% por cada 16 partes de sangre anticoagulada). Véase "Límites volumétricos de la FDA".

La bomba de anticoagulante -2-, a través de la cual pasa el tubo de anticoagulante -4-, controla el flujo de anticoagulante dentro del tubo de anticoagulante -4-, y el anticoagulante introducido en el tubo es sincrónico con el bombeo de sangre completa por parte de la bomba -11-. El volumen de anticoagulante bombeado no es idéntico al volumen de sangre completa, sino que el anticoagulante se introduce en el sistema en una proporción específica. Véase la tabla 1. Aunque se puede añadir anticoagulante a la sangre completa en cualquier punto del sistema, habitualmente el anticoagulante se introduce tan cerca como sea posible al dispositivo de acceso venoso -5- para permitir que el anticoagulante se mezcle con la sangre completa y evitar la coagulación tras la extracción al donante. El tubo de anticoagulante -4- también puede incluir un filtro bacteriano opcional (no representado) que impide que ninguna bacteria presente en el depósito -1-, en el anticoagulante o en el tubo de anticoagulante -4-, entre en el sistema de extracción y/o en el donante. El dispositivo de recogida puede tener opcionalmente válvulas (no representadas) que impiden el reflujo de la sangre del donante a los tubos de anticoagulante. Además, el tubo de anticoagulante -4- presenta habitualmente un detector de líquido/aire -3- que detecta la presencia de aire en el tubo de anticoagulante. La presencia de burbujas de aire en cualquiera de los tubos del sistema puede resultar problemática para el funcionamiento del sistema, indica la ausencia del control de líquidos que permite la administración medida de anticoagulante a la sangre y puede incluso resultar perjudicial para el donante si las burbujas de aire entran en su torrente sanguíneo. Por consiguiente, el, como mínimo, un detector de líquido/aire -3- se puede conectar a una válvula de bloqueo (no representada) que detiene el flujo del tubo de anticoagulante -4- si se detectan burbujas de aire (por ejemplo, deteniendo la bomba de anticoagulante -3- o cerrando una válvula del tubo de anticoagulante -4-), con lo que se evita que las burbujas de aire entren en el torrente sanguíneo del donante. El dispositivo de separación de componentes sanguíneos -12- separa la sangre completa en diversos componentes sanguíneos. Por ejemplo, el dispositivo de separación de componentes sanguíneos -12- puede separar la sangre completa en un primer, un segundo, un tercer e incluso un cuarto componente sanguíneo. Más específicamente, el dispositivo de separación de componentes sanguíneos puede separar la sangre completa en plasma, eritrocitos, leucocitos e incluso plaquetas.

Un dispositivo de separación de componentes sanguíneos -12- ilustrativo, no limitativo, es una centrífuga estándar de tipo Latham. El dispositivo de separación de componentes sanguíneos -12- separa la sangre completa en sus componentes constitutivos (por ejemplo, eritrocitos, leucocitos, plasma y plaquetas). Aunque anteriormente se ha mencionado una centrífuga de tipo Latham como ejemplo no limitativo, se pueden utilizar otros tipos de cámaras de separación y dispositivos, tales como, sin limitación alguna, un recipiente de centrifugación integral moldeado por soplado, tal como se describe en las patentes de Estados Unidos 4.983.156 y 4.943.273, que se incorporan al presente documento como referencia por su descripción de dichos dispositivos.

Después de que el dispositivo de separación de componentes sanguíneos -12- haya separado y recogido el componente o componentes deseados, el sistema puede devolver los componentes restantes al donante. Los componentes retornados se pueden diluir opcionalmente con solución salina fisiológica o con anticoagulante antes de ser devueltos al donante. El sistema puede utilizar la bomba de extracción/retorno -11- para devolver los componentes al donante a través del tubo de extracción/retorno -7-, que conecta mediante líquido el dispositivo de separación de componentes sanguíneos -12- y el dispositivo de acceso venoso -5-. Otros aspectos que se describen en el presente documento pueden utilizar una bomba y/o un tubo de retorno independientes (no representados). El tubo de extracción/retorno -4- también puede incluir un filtro -10- que impide que entren (o retornen) partículas o bacterias en el sistema y/o el donante.

El dispositivo de separación de componentes sanguíneos puede, de forma iterativa, extraer sangre del donante; separar los componentes sanguíneos; recoger y guardar el componente deseado; y devolver los componentes que no se necesitan al donante de un modo cíclico, hasta que se haya obtenido una cantidad determinada (peso) del componente sanguíneo deseado. El dispositivo de separación de componentes sanguíneos puede determinar si se ha recogido una determinada cantidad del componente sanguíneo deseado midiendo la masa o volumen del componente recogido. Así, el dispositivo de separación de componentes sanguíneos puede, de forma iterativa, extraer, separar y devolver componentes sanguíneos hasta que se ha alcanzado la cantidad especificada del componente sanguíneo deseado.

En el anterior ejemplo no limitativo de un dispositivo de extracción de sangre general, el volumen específico de anticoagulante de cebado ubicado como líquido en los tubos que conectan el conector en Y con tapa y dispositivo de acceso venoso -5- con el sensor de líquido/aire -8- del tubo de extracción/retorno -7- no es esencial, y comprende "anticoagulante de cebado" en exceso que, durante la separación por densidad, aportará un volumen de líquido adicional a los componentes extraídos con una densidad parecida. En consecuencia, este volumen de anticoagulante de cebado diluirá innecesariamente los componentes recogidos en dicho volumen. En los dispositivos de extracción de sangre que miden el peso del componente sanguíneo obtenido, este exceso de anticoagulante afecta al peso neto de la cantidad recogida y, por lo tanto, reduce la cantidad de componente sanguíneo obtenida del donante. Además, el anticoagulante de cebado tiene una densidad parecida a la del plasma. Por lo tanto, el anticoagulante se fracciona en el separador -12- con el plasma sanguíneo y, de este modo, aumenta el volumen y diluye la concentración de plasma recogido. La dilución del plasma recogido con este volumen de anticoagulante de cebado puede afectar a los usos posteriores del plasma recogido, tales como el fraccionamiento posterior y las etapas subsiguientes de transformación. Los procedimientos y dispositivos que se describen en el presente documento resultan útiles para solucionar estos problemas potenciales.

En un aspecto descrito en el presente documento, se utiliza un dispositivo de aféresis estándar y se añaden etapas adicionales a la secuencia de cebado del sistema con anticoagulante. Compárense las figuras 2 y 3. Tal como se ha descrito anteriormente, el dispositivo de extracción de sangre se ceba mediante el bombeo (por ejemplo, mediante la bomba -2-) de anticoagulante desde el depósito de anticoagulante -1- a través del sensor de líquido/aire -3- y el tubo de anticoagulante -4-, hasta el conector en Y con tapa y dispositivo de acceso venoso -5-, y continuando a través del tubo de extracción/retorno -7- mediante la bomba de extracción/retorno -11-, hasta que el sensor de líquido/aire -8- del tubo de extracción/retorno detecta líquido anticoagulante. La presión del sistema se controla mediante un sensor de presión -9-. Al finalizar esta etapa, un volumen continuo de solución anticoagulante está conectada mediante líquido desde el depósito de anticoagulante -1- hasta el sensor de líquido/aire -8- del tubo de extracción/retorno -7-. En un aspecto que se describe en el presente documento, se invierte el sentido de las dos bombas -2- y -11- de forma sincrónica durante un número determinado de revoluciones, o durante un tiempo determinado, o durante un volumen determinado, a fin de hacer retroceder el límite de la interfase anticoagulante/aire desde el sensor de líquido/aire -8- inmediatamente distal con respecto al lado correspondiente al tubo de extracción/retorno -7- del conector en Y con tapa y dispositivo de acceso venoso -5- hasta la posición marcada con la referencia numérica -100-, denominada en lo sucesivo "punto de alineación del anticoagulante de cebado" -100-.

Dicho de otro modo, el anticoagulante de cebado se bombea en dirección inversa (en sentido contrario a las agujas del reloj, mediante las bombas -2- y -11-, respectivamente) a través de los tubos del sistema (por ejemplo, el anticoagulante -4- y los tubos de extracción/retorno -7-, respectivamente), de tal modo que existe un volumen reducido de anticoagulante dentro del tubo de extracción/retorno -7- adyacente al lado eferente del conector en Y con tapa y dispositivo de acceso venoso -5- con respecto al depósito de anticoagulante, es decir, en el punto de alineación del anticoagulante de cebado -100-. Dicho volumen reducido de anticoagulante comprende suficiente anticoagulante para llenar adecuadamente el conector en Y y dispositivo de acceso venoso -5-, y una región del punto de alineación del anticoagulante de cebado -100-, para impedir que la interfase anticoagulante/aire se acerque al conector en Y y dispositivo de acceso venoso -5-. El volumen de anticoagulante que está presente en un sistema de extracción habitual en los tubos entre el conector en Y y el sensor de líquido/aire es de aproximadamente 12 ml en los tubos del equipo. Se requiere que los tubos tengan una longitud adecuada para extenderse entre el equipo de extracción fijo y colgar cómodamente hacia cualquier brazo preferente del donante. Una parte de este volumen de anticoagulante (es decir, ~11 ml) se puede reducir mediante el procedimiento de flujo inverso que se da a conocer en el presente documento. Dicho volumen reducido de anticoagulante puede comprender aproximadamente 11,5 ml o aproximadamente 10,5 ml o 10 ml o aproximadamente 9 ml, o aproximadamente 8 ml, o aproximadamente 7 ml, o aproximadamente 6 ml, o aproximadamente 5 ml, o aproximadamente 4 ml, o aproximadamente 3 ml, o

aproximadamente 2 ml, o aproximadamente 1 ml, o aproximadamente 0,5 ml, o aproximadamente 0,2 ml o aproximadamente 0,1 ml, de anticoagulante en el punto de alineación del anticoagulante de cebado -100-, en función de la geometría de los tubos del sistema de extracción de sangre.

5 Al finalizar esta circulación inversa, el anticoagulante permanece en un recorrido de líquido continuo desde el depósito, a través de la bomba -2-, pasando por el conector en Y -5- y hasta el punto de alineación del anticoagulante de cebado -100-. A continuación, el sistema se prepara con anticoagulante para la extracción: el anticoagulante está bajo el control de caudal de la bomba -2-, y está presente en el punto en el que la sangre se introduce en el conector en Y -5-. En consecuencia, el anticoagulante de cebado se ha “alineado” dentro del dispositivo de extracción de sangre con el fin de reducir el volumen de anticoagulante presente dentro de los tubos de extracción antes de iniciar la extracción de sangre. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión “alineación del anticoagulante” dentro de un dispositivo de extracción de sangre se refiere a cualquier procedimiento o etapa que reduce el volumen de anticoagulante dentro de los tubos de un dispositivo de extracción de sangre.

15 Los procedimientos para cebar un dispositivo de extracción de sangre antes de la extracción de la misma descritos en el presente documento evitan un exceso de anticoagulante en el tubo de extracción/retorno. En el presente documento, dichos aspectos se denominan “alineación del anticoagulante de cebado”.

20 Un aspecto descrito en el presente documento se refiere a la secuencia de acontecimientos con la que se prepara el equipo de extracción de sangre para la extracción. El cebado con anticoagulante empieza con la bomba -2- y la bomba -11-, que bombean sincrónicamente a medida que el anticoagulante se extrae del depósito de anticoagulante -1-. El dispositivo registra el momento en el que se detecta líquido en el sensor de líquido/aire -3- y contabiliza el número de revoluciones requeridas por las bombas -2- y -11- para bombear líquido anticoagulante desde el sensor de líquido/aire -3-, a través de los tubos de anticoagulante y de extracción/retorno, para alcanzar el sensor de líquido/aire -8-. Cuando se detecta anticoagulante en el sensor de líquido/aire -8-, se detienen la bomba -2- y la bomba -11-.

30 En algunos aspectos descritos en el presente documento, se puede evaluar la medición de volumen/revoluciones/tiempo entre los sensores de líquido/aire como una comprobación adicional del funcionamiento correcto de la instalación (longitudes de los tubos, funcionamiento de las bombas), e informar de cualquier discrepancia al operador y/o decidir no llevar a cabo la parte inversa de la secuencia de cebado. Esta contabilización, combinada con las previsiones de la geometría relativa de tubos entre los detectores de aire -3- y -8-, se puede utilizar para inferir el número de revoluciones necesarias para devolver el límite de la interfase anticoagulante/aire hasta el punto de alineación del anticoagulante de cebado -100-.

35 Durante la primera parte de la secuencia de cebado, dado que el límite de la interfase anticoagulante/aire se encuentra en un punto conocido (tal como el detector de aire -8-), se pueden verificar el correcto funcionamiento de las bombas -2- y -11- y la integridad de la tapa -6- del dispositivo de acceso venoso -5- deteniendo momentáneamente una de las bombas -2- u -11- y conectando el bombeo de la otra para un desplazamiento determinado. El sellado y el desplazamiento volumétrico adecuados de las bombas -2- y -11-, además de la integridad de la tapa -6-, resultará evidente por un cambio en la presión controlada por el sensor de presión -9-, dado que un volumen determinado de aire (presente entre el límite anticoagulante/aire y la bomba -11-) se comprime en volumen por el desplazamiento de un volumen conocido por parte de la bomba. Si el funcionamiento correcto de las bombas o la integridad del sellado no se confirman en esta etapa, el equipo puede avisar de un error para que un operador corrija la situación y/o decida no ejecutar la parte inversa de la secuencia de cebado.

50 A fin de eliminar el exceso de anticoagulante del tubo de extracción/retorno -7-, las dos bombas -2- y -11- inician el bombeo en sentido inverso (antihorario), de tal modo que bombean una cantidad de anticoagulante presente en el tubo de extracción/retorno -7- a través del conector en Y y dispositivo de acceso venoso -5-, y hacia el tubo de anticoagulante -4-. El bombeo inverso se detiene cuando el anticoagulante alcanza el punto de alineación del anticoagulante de cebado -100-, antes del punto en el que el límite entre el aire y el anticoagulante alcanza el dispositivo de acceso venoso -5-. Dicho de otro modo, cierta cantidad de anticoagulante permanece en el punto de alineación del anticoagulante de cebado -100-, pasado el dispositivo de acceso venoso -5-.

55 En algunos aspectos descritos en el presente documento, las bombas -2- y -11- pueden funcionar en sentido inverso para un determinado volumen de desplazamiento. En otros aspectos descritos en el presente documento, las bombas -2- y -11- pueden funcionar en sentido inverso para un determinado número de revoluciones que corresponden a un determinado volumen de desplazamiento. En otros aspectos descritos en el presente documento, las bombas -2- y -11- pueden funcionar en sentido inverso a velocidad constante durante una determinada cantidad de tiempo que se corresponde con un determinado volumen de desplazamiento. En otros aspectos descritos en el presente documento, las bombas -2- y -11- pueden funcionar en sentido inverso mientras un operador observa el desplazamiento y determina que el anticoagulante ha alcanzado el punto de alineación del anticoagulante de cebado -100-.

65 En otros aspectos descritos en el presente documento, la cantidad de movimiento inverso (en tiempo o en revoluciones) se puede calcular como la cantidad relativa de tiempo o de revoluciones que ha sido necesaria para

hacer avanzar inicialmente el límite de la interfase anticoagulante/aire entre otros puntos de medición de detección de aire, tales como los detectores de aire -3- y -8-. En otros aspectos descritos en el presente documento, las bombas -2- y -11- pueden funcionar en sentido inverso hasta que el límite de la interfase anticoagulante/aire alcanza un sensor físico situado a lo largo del tubo en el punto -100-.

En otro aspecto descrito en el presente documento, no se lleva a cabo ningún bombeo inverso durante el ciclo de cebado. Las bombas -2- y -11- funcionan sincrónicamente durante un cierto período tras el momento en el que el anticoagulante pasa por el detector de aire -3- y, a continuación, se detienen cuando el límite anticoagulante/aire alcanza el punto de alineación de anticoagulante -100-. El período de funcionamiento adicional se puede definir en términos de tiempo, de caudal o de revoluciones la bomba.

En otro aspecto descrito en el presente documento, un dispositivo de extracción de sangre comprende un detector de líquido/aire -200- situado en el sistema de extracción de sangre en una posición inmediatamente adyacente al conector en Y y dispositivo de acceso venoso -5-, y adyacente al tubo de extracción/retorno -7- (es decir, dentro del punto de alineación del anticoagulante de cebado -100-). Véase la figura 4. Dicho detector de líquido/aire -200- permite la detección directa de la posición del anticoagulante, el aire o la interfase anticoagulante/aire en el punto de alineación del anticoagulante de cebado -100-. En este aspecto descrito en el presente documento, la etapa de alineación de cebado es innecesaria, dado que el anticoagulante no llena el tubo de extracción/retorno. En consecuencia, una vez detectado el anticoagulante en el detector de líquido/aire -200-, situado en el punto de alineación del anticoagulante de cebado -100-, pueden comenzar la extracción y la separación de sangre tras la introducción de una aguja en el brazo de un donante y la conexión del dispositivo de acceso venoso -5-. Véase la figura 5. En este aspecto, el procedimiento de extracción es análogo al funcionamiento normal de un proceso estándar de extracción de sangre. Compárese la figura 2 y la figura 5.

Algunos aspectos descritos en el presente documento se muestran en los siguientes ejemplos no limitativos.

### EJEMPLOS

Los ejemplos no limitativos descritos en el presente documento se ilustran mediante un sistema de extracción de plasma PCS@2 para la extracción de plasma pobre en plaquetas (Haemonetics, Boston, Massachusetts, Estados Unidos). La cantidad de sangre que se extrae de un donante para su utilización en aféresis está regulada por la Food and Drug Administration estadounidense y se recoge en el título 21 del código de regulaciones federales CFR § 640.65. Véase la tabla 1: Dicha regulación cita un memorando de Kathryn C. Zoon, directora, FDA Center for Biologics Evaluation and Research, Volume Limits for Automated Collection of Source Plasma (4 de noviembre de 1992); y véase Compliance Policy Guide § 252.110 Volume Limits for Automated Collection of Source Plasma (6 de marzo de 2000). La cantidad de anticoagulante (una solución de citrato de sodio al 4%) que se agrega a la sangre completa se basa en una proporción de anticoagulante con respecto a sangre anticoagulada. El Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) ha desarrollado un nomograma que especifica el volumen máximo de plasma que se puede extraer de un donante en función de su peso.

La cantidad de plasma obtenido del donante no se mide directamente durante el proceso de extracción, sino que se mide mezclado con anticoagulante. Véase la tabla 1. Los dispositivos de extracción se programan de tal modo que detienen la extracción una vez obtenido un determinado volumen de extracción. El volumen está basado en una proporción 1:16 (0,06) de anticoagulante en relación con sangre anticoagulante. Ver límites volumétricos de la FDA. Durante la extracción, el volumen extraído se calcula en base al peso del plasma anticoagulado (es decir, se agrega anticoagulante a sangre completa fraccionada en plasma por centrifugación).

<b>TABLA 1: Límites volumétricos para la extracción automática de plasma</b>		
<b>Peso del donante</b>	<b>Volumen o peso del plasma</b>	<b>Volumen o peso de extracción</b>
110-149 libras (50-68 kg)	625 ml (640 g)*	690 ml (705 g)
150-174 libras (68-79 kg)	750 ml (770 g)	825 ml (845 g)
175 libras y más (>80 kg)	800 ml (820 g)	880 ml (900 g)

Véase Kathryn C. Zoon, directora, FDA Center for Biologics Evaluation and Research, Volume Limits for Automated Collection of Source Plasma, (4 de noviembre de 1992) y Compliance Policy Guide § 252.110, Volume Limits for Automated Collection of Source Plasma (6 de marzo de 2000). \* Suponiendo una densidad de aproximadamente 1,026 g/ml para el plasma humano.

La figura 1 muestra el esquema general de un sistema de extracción de plasma PCS@2. El procedimiento del sistema de extracción de plasma PCS@2 empieza con el cebado con anticoagulante. Durante esta etapa, la bomba de anticoagulante -2- bombea anticoagulante (citrato de sodio al 4%) desde su depósito -1- (una bolsa i. v. estéril) a través del tubo de anticoagulante -4- y del conector en Y con tapa y dispositivo de acceso venoso -5-, continuando por el tubo de extracción/retorno -7-, hasta que el líquido anticoagulante es detectado por el detector de líquido/aire -8-. Durante esta etapa de cebado, las dos bombas -2- y -11- giran a la misma velocidad (es decir, con el mismo desplazamiento de volumen) hasta que el detector de líquido/aire -8- detecta el anticoagulante. En el sistema de extracción de plasma PCS@2 están presentes aproximadamente 11,4 ml de anticoagulante al 100% entre el

conector en Y y dispositivo de acceso venoso -5- y el detector de líquido/aire -8-. A continuación, el donante se conecta extrayendo la tapa -6- del conector en Y y dispositivo de acceso venoso -5- e introduciendo el dispositivo de acceso venoso -5- en una vena del brazo del donante.

5 Cuando comienza el ciclo de donación, se bombea el volumen de 100% de anticoagulante contenido en el tubo de extracción/retorno entre el conector en Y y dispositivo de acceso venoso -5- y el detector de líquido/aire -8- (aproximadamente 11,4 ml) hacia el separador antes del flujo de sangre anticoagulada (que es la mezcla de sangre completa y anticoagulante combinados en el conector en Y y dispositivo de acceso venoso -5-). Durante la extracción de sangre, la bomba de anticoagulante -2- bombea a una velocidad igual a 1/16 de la velocidad de la bomba de extracción/retorno -11-. Esta diferencia de velocidades da lugar a una proporción de 1:16 de anticoagulante con respecto a sangre anticoagulada, según lo recomendado por los límites volumétricos de la FDA. Después de la separación, se recoge el plasma anticoagulado y los eritrocitos, leucocitos y plaquetas se devuelven al donante a través del tubo de extracción/retorno -7-.

15 Durante la separación por centrifugación, el anticoagulante, que tiene una densidad parecida a la del agua (aprox. 1,022 g/ml), se separa junto con el plasma sanguíneo (aprox. 1,026 g/ml. En consecuencia, los aproximadamente 11,4 ml (~11,4 g) de anticoagulante de cebado al 100% hace aumentar el volumen del componente de plasma en la extracción resultante hasta en un 1,7%. Además, el punto final de la recogida de plasma está determinado por el peso de plasma anticoagulado recogido. Los 11,4 ml de anticoagulante al 100% que se utilizan para cebar el sistema de extracción se añaden al peso de punto final y provocan que el ciclo de extracción de sangre se detenga prematuramente (es decir, antes de alcanzar el volumen o peso de recogida). Esto puede conllevar una pérdida de volumen de plasma recogido de hasta el 1,2-1,7%, y reduce la concentración proteínica total en hasta un 1,2-1,7%, en función del peso del donante y de la eficiencia del separador. Véase la tabla 2.

**TABLA 2: Valores calculados de pérdida potencial de volumen y disminución de la concentración del plasma debido al anticoagulante de cebado**

Peso del donante	Volumen o peso del plasma	Volumen o peso de extracción	Pérdida de volumen de plasma	Disminución de la concentración de plasma
110–149 libras (50–68 kg)	625 ml (640 g)	690 ml (705 g)	1,7%	1,7%
150–174 libras (68–79 kg)	750 ml (770 g)	825 ml (845 g)	1,4%	1,4%
175 libras y más (>80 kg)	800 ml (820 g)	880 ml (900 g)	1,3%	1,3%

25 Aunque estas pérdidas y disminuciones de la concentración son relativamente insignificantes para un solo donante, se acumulan en una escala de producción industrial, particularmente teniendo en cuenta los ensayos asociados al procedimiento y los costes de estructura. En consecuencia, el anticoagulante de cebado reduce significativamente el rendimiento de plasma y afecta a la eficiencia de producción.

30 La alineación del anticoagulante de cebado elimina el exceso de anticoagulante en los tubos de extracción/retorno y evita las pérdidas de volumen y los efectos de dilución asociados al mismo. El procedimiento se puede llevar a cabo sin realizar ninguna modificación en los sistemas de extracción de plasma, únicamente con la adición de una etapa al proceso de extracción. Esta etapa se puede implementar en bloqueos adecuados para evitar cualquier riesgo potencial del donante o calidad de los componentes extraídos.

35 A modo de ejemplo no limitativo, el sistema PCS@2 se ceba, tal como se ha descrito anteriormente, mediante el bombeo de anticoagulante a través del sistema pasado el detector líquido/aire -3- continuando hasta que el líquido anticoagulante es detectado por el detector de líquido/aire -8-. El sistema puede comprobarse para determinar la integridad de la presión señalando la presión absoluta en un sensor tal como -9- y/o hacer rotar una bomba en forma diferente a la otra (tal como una fija y la otra moviéndose ligeramente). Debido a que cada bomba envía hacia dentro o fuera un volumen conocido de líquido y/o aire, el cambio de presión en ese segmento del sistema se puede medir mediante un sensor de presión tal como -9-. Características, tales como la relación de los cambios de presión con respecto a los cambios de volumen, se pueden comparar en un intervalo de expectativas del sistema previamente establecido que representa una instalación y funcionamiento adecuado y excluye un funcionamiento no adecuado. Los problemas de integridad de presión pueden indicar situaciones tales como fallo de conexión adecuada del tubo en cada bomba, o la conexión prematura del donante. El control de líquido adecuado del sistema se puede verificar comparando las características observadas de avance del líquido entre los dos detectores líquido/aire (tal como -3- y -8-) por características tales como tiempo, rotaciones o volumen bombeado en un intervalo de expectativas del sistema previamente establecido que representa una instalación y funcionamiento adecuados.

50 En base al grado adecuado de confirmación de que tiene lugar una instalación adecuada, se invierte sincrónicamente el sentido de las dos bombas -2- y -11- a la misma velocidad durante un determinado período, durante un determinado número de revoluciones o hasta bombear un determinado volumen, durante una proporción

o compensación de la acción de bombeo requeridas para avanzar el fluido entre los sensores líquido/aire tales como -3- y -8-. En esta etapa, se vuelve a bombear el exceso de anticoagulante a través de los tubos del sistema hasta que el límite aire/anticoagulante se coloca dentro del punto de alineación del anticoagulante de cebado -100-. Esta etapa puede ser llevada a cabo manualmente por un operador que observa o dirige manualmente el bombeo inverso del anticoagulante hasta el punto de alineación del anticoagulante de cebado -100-. Sin embargo, un sistema de bloqueo automatizado es preferente para reducir cualquier variabilidad humana en la ejecución o detección de problemas que pudieran tener cualquier potencial para afectar negativamente la seguridad del donante o la calidad de los componentes extraídos. Es importante que esté presente un volumen de anticoagulante en la parte correspondiente al tubo de extracción/retorno del conector en Y y dispositivo de acceso venoso -5- con el fin de garantizar que esté presente el anticoagulante para que se mezcle con la sangre cuando se extrae. Fijar como objetivo una pequeña cantidad de anticoagulante (ejemplo, pueden incluir entre aproximadamente 0,5 y 10 ml) para que esté presente en el punto de alineación del anticoagulante de cebado -100- y el dispositivo de acceso venoso -5- es suficiente para evitar la fuga de aire hacia el conector en Y y dispositivo de acceso venoso -5-. Dicha cantidad no afecta negativamente al volumen, la concentración o el procesamiento posterior del plasma y es menor que si estuviera presente si no ocurriera el bombeo inverso. Tras la etapa de alineación del anticoagulante de cebado, el funcionamiento normal del sistema de extracción de plasma PCS@2 puede proseguir tal como se ha descrito anteriormente, empezando por la introducción del dispositivo de acceso venoso en la vena del donante. Compárese las figuras 2 y 3.

Cuando se establecen los intervalos de expectativa a ser utilizados para verificar la instalación que permite el bombeo inverso durante el cebado, se debe considerar el coste (tal como el riesgo de falsas alarmas e interrupciones de ciclo) contra el riesgo (tal como ejecutar una etapa de bombeo inverso cuando no se ha confirmado un control de líquido adecuado y la ausencia de donante). La detección de problemas del equipo debe producir una notificación inmediata y la detención del proceso de extracción. Sin embargo, pueden existir regiones de funcionamiento en las que el único aspecto del ciclo que puede ser cuestionable es el bombeo inverso de la secuencia de cebado. Si el "coste" es limitado para solamente informar al operario que el bombeo inverso podría no estar acoplado en esa donación (al contrario de prohibir que se ejecute la donación), éste podría permitir que se establezcan estrechos intervalos de expectativa, con un beneficio de confianza que cualquier condición anormal será detectada de forma confiable.

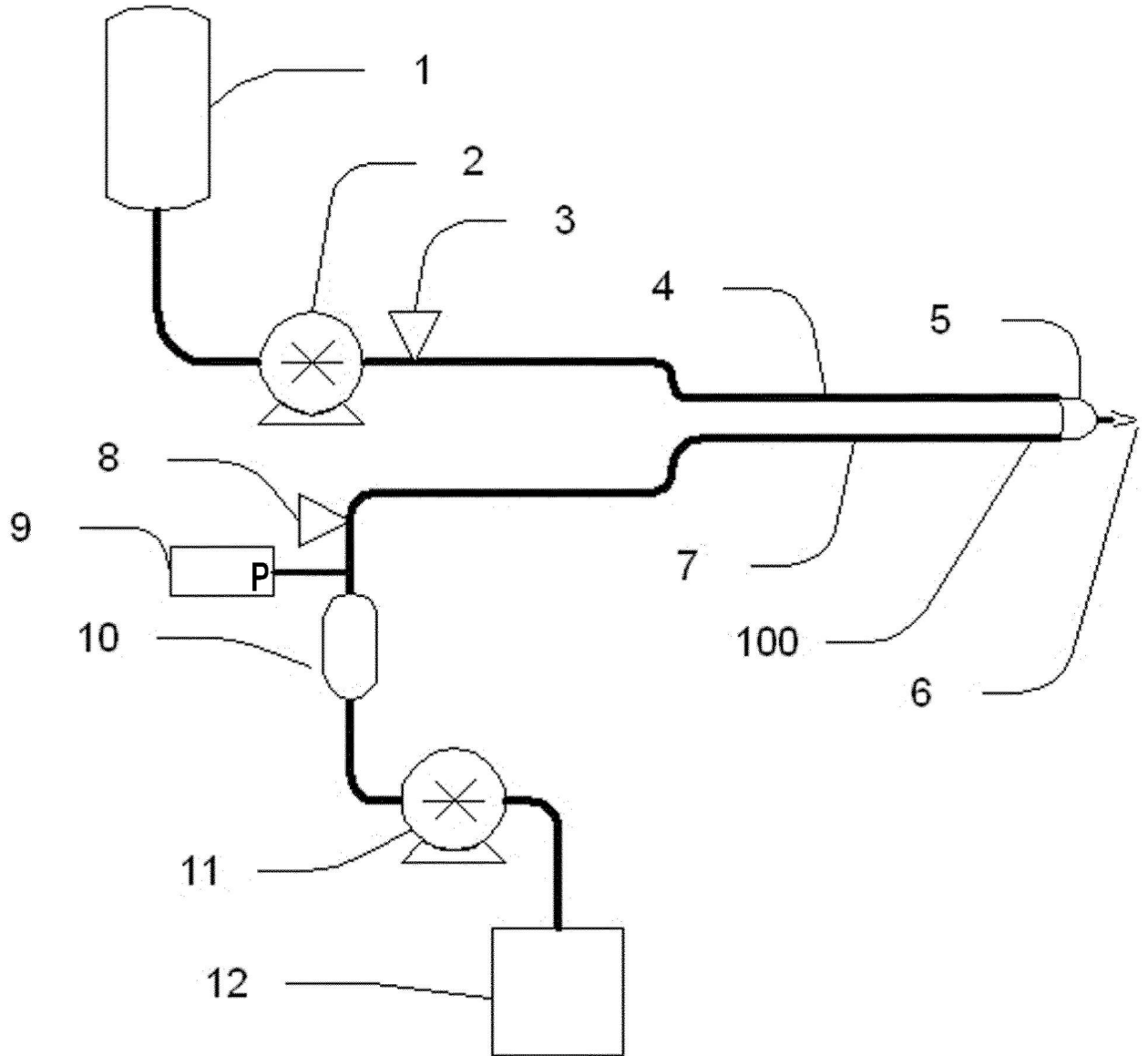
A modo de otro ejemplo no limitativo, el sistema PCS@2 se ceba, tal como se ha descrito anteriormente, mediante el bombeo de anticoagulante a través del sistema hasta que el líquido anticoagulante es detectado por el detector de líquido/aire -3-. En este momento, se hacen funcionar sincrónicamente las dos bombas -2- y -11- a la misma velocidad durante un determinado período, durante un determinado número de revoluciones o hasta bombear un determinado volumen. En esta etapa, se vuelve a bombear el exceso de anticoagulante a través de los tubos del sistema hasta que el límite aire/anticoagulante se coloca dentro del punto de alineación del anticoagulante de cebado -100-. Esta etapa también puede ser llevada a cabo manualmente por un operador que observa el bombeo inverso del anticoagulante hasta el punto de alineación del anticoagulante de cebado -100-. Es importante que esté presente una cantidad de anticoagulante en la parte correspondiente al tubo de extracción/retorno del conector en Y y dispositivo de acceso venoso -5- con el fin de impedir el posible reflujó del aire al torrente sanguíneo del donante y para garantizar la presencia del anticoagulante cuando se introduce la sangre tras la conexión. Son suficientes entre aproximadamente 0,5 y 10 ml de anticoagulante en el punto de alineación del anticoagulante de cebado -100- para evitar la fuga de aire hacia el conector en Y y dispositivo de acceso venoso -5-, y dicha cantidad no afecta negativamente al volumen, la concentración o el procesamiento posterior del plasma. Tras la etapa de alineación del anticoagulante de cebado, el funcionamiento normal del sistema de extracción de plasma PCS@2 puede proseguir tal como se ha descrito anteriormente, empezando por la introducción del dispositivo de acceso venoso en la vena del donante.

La descripción anterior de los aspectos de la presente invención se ha expuesto únicamente a título ilustrativo y descriptivo, y no se pretende que la misma sea exhaustiva o que limite las invenciones a las formas concretas descritas.

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento de cebado y alineación de un equipo de procesamiento de la sangre que comprende un depósito de anticoagulante (1), un componente de acceso venoso con tapa extraíble provisto de un conector en Y (5), un  
 5 componente configurado para la separación, extracción y retorno de los componentes sanguíneos (12), un tubo de anticoagulante (4) provisto de una bomba de anticoagulante (2), cuyo tubo de anticoagulante conecta el depósito de anticoagulante con el conector en Y, y un tubo de extracción/retorno de sangre (7) que comprende una bomba de extracción/retorno de sangre (11) un sensor de presión (9) y un detector líquido/aire (8), cuyo tubo de extracción/retorno de sangre conecta el componente configurado para la separación, extracción y retorno de los  
 10 componentes sanguíneos con el conector en Y, con una solución de anticoagulante, **caracterizado por que** comprende las etapas de:
- i) bombear sincrónicamente anticoagulante con las bombas (2), (11) desde el depósito de anticoagulante mediante el tubo de anticoagulante, el conector en Y y el tubo de extracción/retorno de sangre hasta que el anticoagulante es detectado por un detector de líquido/aire; y
- 15 ii) bombear sincrónicamente anticoagulante en sentido inverso con las bombas (2), (11) hasta que el límite de la interfase aire/anticoagulante esté presente en el punto de alineación de anticoagulante de cebado (100) situado inmediatamente adyacente al dispositivo de acceso venoso en el tubo de extracción/retorno de  
 20 sangre.
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, que además comprende la etapa de confirmación del funcionamiento de las bombas y la geometría de los tubos comparando el número de revoluciones de las bombas necesario para hacer  
 25 avanzar la solución de anticoagulante entre los detectores de líquido/aire (8) y un segundo detector de líquido/aire (3), localizado en el tubo de anticoagulante, según las previsiones preestablecidas a partir de la comprensión del desplazamiento de las bombas y la longitud de los tubos.
3. Procedimiento, según la reivindicación 1 o 2, que además comprende una confirmación del funcionamiento correcto de las bombas (2, 11) mediante la detención de una de las bombas y el bombeo de anticoagulante para un  
 30 desplazamiento finito utilizando la otra bomba, a la vez que se compara el cambio de presión que se observa en el sensor de presión (9) con el cambio esperado teniendo en cuenta el volumen de líquido con respecto al aire previsto en los tubos.
4. Dispositivo de extracción de sangre, que comprende un depósito de anticoagulante (1), un dispositivo de acceso venoso con tapa extraíble con un conector en Y (5), un componente configurado para la separación, extracción y  
 35 retorno de los componentes sanguíneos (12), un tubo de anticoagulante (4) provisto de una bomba de anticoagulante (2), cuyo tubo de anticoagulante conecta el depósito anticoagulante con el conector en Y, y un tubo de extracción/retorno de sangre (7) que comprende una bomba extracción/retorno de sangre (11) un sensor de presión (9) y un detector líquido/aire (8), cuyo tubo de extracción/retorno de sangre conecta el componente configurado para la separación, extracción y retorno de los componentes sanguíneos con el conector en Y,  
 40 caracterizado por que un segundo detector líquido/aire (200) está situado en el punto de alineación de anticoagulante de cebado (100) inmediatamente adyacente al dispositivo de acceso venoso en el tubo de extracción/retorno de sangre, de manera que hay entre 0,5 y 10 ml de volumen entre el segundo detector líquido/aire y el dispositivo de acceso venoso.  
 45

FIG. 1



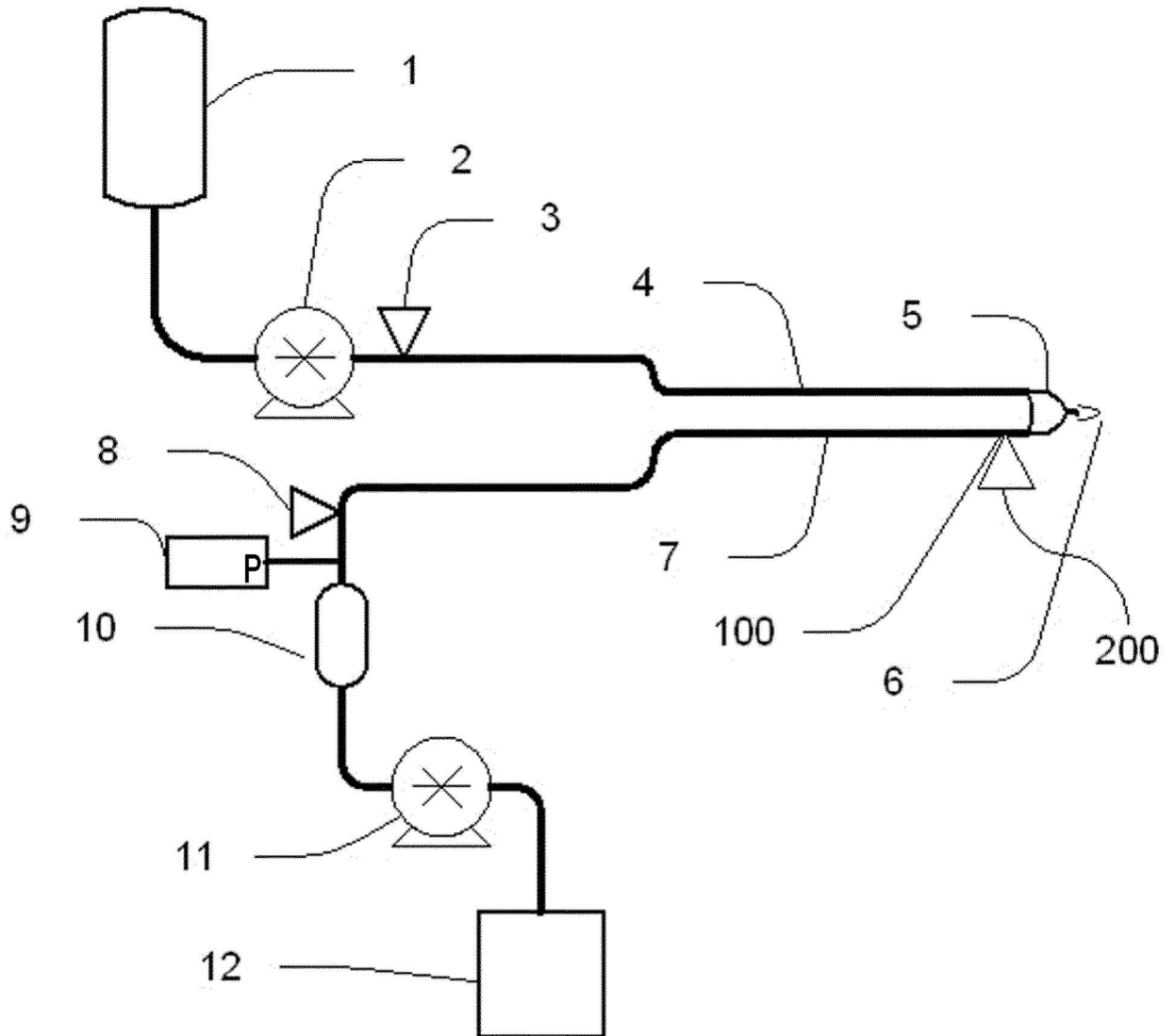
**FIG. 2**



**FIG. 3**



FIG. 4



**FIG. 5**

