

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 951 551**

51 Int. Cl.:

A61M 1/38 (2006.01)

A61M 1/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2019 E 21198088 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2023 EP 3954407**

54 Título: **Sistemas y métodos para la optimización de los volúmenes de recolección de plasma**

30 Prioridad:

21.05.2018 US 201862674144 P

30.10.2018 US 201862752480 P

10.05.2019 US 201962846400 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
23.10.2023

73 Titular/es:

**FENWAL, INC. (100.0%)
Three Corporate Drive
Lake Zurich, IL 60047, US**

72 Inventor/es:

**PATEL, AMIT J.;
PLANAS, SAMANTHA M.;
WATTS, WALTER T.;
MIN, KYUNGYOON y
BOGGS, DANIEL R.**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 951 551 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

Sistemas y métodos para la optimización de los volúmenes de recolección de plasma

5 **Antecedentes**

La presente solicitud se refiere a sistemas para realizar la plasmaféresis y, más particularmente, a sistemas de plasmaféresis en los que se optimiza el volumen del producto plasmático fuente o sin procesar que se puede recolectar de un donante particular.

10 La plasmaféresis es un procedimiento de aféresis en el que se extrae sangre entera de un donante, se separa el plasma de los componentes celulares de la sangre (glóbulos rojos, plaquetas y leucocitos) y se retiene, y los componentes celulares de la sangre se devuelven al donante. La separación del plasma de los componentes celulares generalmente se logra en un procedimiento automatizado mediante centrifugación o filtración por membrana.

15 En la plasmaféresis automatizada, se extrae sangre entera del donante, se mezcla en una relación especificada con anticoagulante ("AC") y, luego, se separa en plasma anticoagulado, glóbulos rojos y otros componentes celulares. Una vez que se recolectó un volumen diana de plasma anticoagulado (o "producto plasmático"), según se determina mediante una escala de peso asociada con un recipiente de recolección de plasma, cesa la extracción de sangre entera del donante, y los glóbulos rojos y otros componentes celulares se devuelven al donante. A menudo, el producto plasmático se recolecta en múltiples ciclos de recolección y reinfusión, hasta recolectar el volumen diana total de plasma anticoagulado. El plasma anticoagulado se utiliza para su posterior transfusión o elaboración adicional.

20 El plasma que se recolecta para utilizar como material fuente ("plasma fuente") para su elaboración adicional se recolecta de múltiples donantes y se combina o se agrupa con este fin. La FDA emitió pautas para los centros de recolección de sangre registrados con respecto al volumen de plasma que se puede recolectar como plasma fuente durante la plasmaféresis, con el fin de mejorar la consistencia de los procedimientos para la elaboración de plasma fuente y minimizar la posibilidad de errores del personal. (Memorando de la FDA: "Volume Limits-Automated Collection of Source Plasma (4/11/92)"). El memorando de la FDA señaló inconsistencias debido a los diversos tipos de soluciones anticoagulantes utilizadas, las diferentes concentraciones del anticoagulante y el rango de relaciones entre el anticoagulante con respecto al plasma.

30 El memorando de la FDA estableció un nomograma simplificado del volumen de plasma, que se reproduce en la tabla de la Figura 1, en el que se limita el volumen (o peso) del plasma que se puede recolectar de un donante particular para garantizar la seguridad y comodidad del donante. Más específicamente, el nomograma de la FDA limita el volumen (o peso) del plasma en función del peso del donante, y establece el volumen de anticoagulante que se puede agregar a una relación de 1:16 de anticoagulante con respecto a sangre anticoagulada, o 0,06 partes de anticoagulante con respecto a 1 parte de sangre anticoagulada, para llegar a un volumen de recolección máximo para todo el plasma más el anticoagulante para un donante particular.

35 El nomograma simplificado establecido en el memorando de la FDA ha sido el método predominante para determinar los volúmenes de recolección de productos plasmáticos utilizados por los centros de recolección de sangre. Por lo tanto, los dispositivos de plasmaféresis utilizados en dichos centros suelen estar programados para recolectar un volumen/peso especificado de plasma anticoagulado (suponiendo una densidad conocida) de acuerdo con el volumen de recolección máximo permitido por el nomograma de la FDA, en el que el anticoagulante se agrega a la sangre entera en una relación de 1:16 o 0,06.

40 Una simplificación realizada en el nomograma de la FDA debe excluir la consideración del hematocrito del donante al determinar el volumen de recolección del producto plasmático. Sin embargo, las proporciones relativas de plasma sin procesar y anticoagulante en el producto plasmático dependen del hematocrito de la sangre del donante y de la relación en la que se combina el AC con la sangre entera del donante. Como consecuencia, los donantes con hematocrito más alto alcanzan el volumen máximo de recolección establecido en el nomograma de la FDA antes de alcanzar el volumen de plasma máximo (sin procesar) que se puede recolectar de forma segura del donante. Esto representa una ineficiencia para el centro de recolección de plasma, ya que el volumen de plasma sin procesar que se recolecta es menor que la cantidad máxima posible.

50 Además, la cantidad de plasma que se puede recolectar de forma segura de un donante puede depender de factores además del peso y hematocrito del donante, tales como la altura, el sexo y la edad del donante, ya que estos factores afectan el volumen de sangre entera del donante (y el volumen de plasma). WO2019/084278 describe un sistema de recolección de plasma que tiene en cuenta el peso, la altura y el hematocrito del donante.

55 Debido a que se combina el plasma fuente de múltiples donantes, es importante maximizar el volumen de plasma que se puede recolectar de cada donante individual, ya que incluso pequeñas ganancias en el volumen recolectado de cada donante individual, cuando se suman, dan como resultado un aumento significativo en el volumen total del plasma agrupado. Si un dispositivo de plasmaféresis fuera capaz de dirigir mejor el volumen de plasma sin procesar, se

podrían recolectar más proteínas plasmáticas de cada donante, lo que mejoraría la eficacia general del centro de recolección de plasma. En consecuencia, a modo de la presente divulgación, se proporcionan sistemas para optimizar el volumen de plasma recolectado que son consistentes con la seguridad y comodidad del donante.

Resumen

- 5 Se proporciona un sistema de recolección de plasma como se establece en la reivindicación 1. El alcance de la invención se establece en las reivindicaciones adjuntas. A modo de la presente divulgación, que no se reivindica, se proporcionan métodos para hacer funcionar un sistema de plasmaféresis para recolectar un volumen de plasma anticoagulado (es decir, el producto plasmático) que garantiza que el volumen total de plasma sin procesar en el producto plasmático sea el máximo que se puede recolectar de un donante en particular, de acuerdo con la seguridad y comodidad del donante, ya sea como dictaminan las características físicas únicas del donante, como indica el nomograma de la FDA o alguna otra metodología.

- 10 En concordancia con un primer aspecto de la divulgación, que no se reivindica, se proporciona un método para hacer funcionar un sistema de plasmaféresis para recolectar un volumen de producto plasmático que comprenda el volumen/peso máximo permitido de plasma sin procesar de acuerdo con los límites establecidos en el nomograma de la FDA en función del peso del donante.

- 15 Con el fin de recolectar el volumen/peso máximo de plasma sin procesar permitido por el nomograma de la FDA, se proporciona un nomograma modificado que utiliza el hematocrito del donante para calcular un volumen/peso diana para un producto plasmático que tenga el volumen máximo de plasma sin procesar permitido por el nomograma de la FDA. Un volumen/peso calculado de plasma sin procesar se compara con el volumen/peso máximo para el plasma sin procesar permitido por el nomograma de la FDA. Si el volumen/peso calculado de plasma sin procesar es menor que el volumen/peso máximo permitido, el volumen/peso del producto plasmático que se va a recolectar se ajusta hacia arriba con respecto al volumen/peso máximo permitido por el nomograma de la FDA para el producto plasmático en una cantidad igual a la diferencia más la cantidad adicional de anticoagulante que se agrega para procesar el volumen/peso adicional de plasma.

- 20 Por lo tanto, con el conocimiento del hematocrito del donante y la relación de AC del instrumento, se determina el volumen de plasma sin procesar adicional que se puede recolectar de manera segura del donante, consistente con los límites establecidos en el nomograma de la FDA, y luego, se ajusta en consecuencia el volumen/peso total del producto plasmático a recolectar, en función del peso del donante establecido en el nomograma de la FDA.

- 25 Por lo general, los procedimientos de plasmaféresis implican ciclos secuenciales de fases alternantes, una en la que se extrae sangre entera del donante y el plasma se separa y recolecta, y la otra en la que los glóbulos rojos separados y cualquier otro componente celular que no sea glóbulo rojo se devuelven al donante. El hematocrito del donante cambiará durante el curso del procedimiento de plasmaféresis, lo que afectará la cantidad de anticoagulante en el producto plasmático recolectado de un ciclo al siguiente.

- 30 En consecuencia, en el primer aspecto de la divulgación, que no se reivindica, antes del comienzo de la fase de extracción/separación posterior, se determina un nuevo valor de hematocrito para el donante, y el volumen/peso diana del producto plasmático para el procedimiento se recalcula antes del comienzo de cada fase de extracción/separación para garantizar que se recolecta la cantidad máxima de plasma sin procesar permitida por el nomograma de la FDA.

- 35 En concordancia con un segundo aspecto, que no se reivindica, se proporciona un método adicional para recolectar un volumen de plasma durante un procedimiento de aféresis. Las etapas del método comprenden: determinar un volumen total de sangre entera (V_b) para el donante; determinar un volumen de plasma sin procesar (V_{RP}) que se puede recolectar del donante en función de V_b ; determinar un volumen diana del producto plasmático (V_{PP}) a recolectar, en donde V_{PP} es igual al volumen de plasma sin procesar (V_{RP}) a recolectar más un volumen de anticoagulante (V_{Ac}) que se agrega al V_{RP} durante el procedimiento de aféresis, de manera que $V_{PP} = V_{RP} * K$, en donde $K = (ACR * (1 - Hct/100) + 1) / (ACR * (1 - Hct/100))$, en función de una relación de anticoagulante (ACR, definida como la relación del volumen de sangre del donante con respecto al volumen de anticoagulante para la sangre del donante sin anticoagulante) establecida para el procedimiento y un Hct del donante; extraer sangre entera del donante; agregar anticoagulante a la sangre entera en una cantidad consistente con la ACR; separar el producto plasmático de la sangre entera; y transferir el producto plasmático a un recipiente de recolección hasta que el volumen de producto plasmático en el recipiente de recolección alcance V_{PP} . Dado que el procedimiento de plasmaféresis comprende múltiples fases de extracción/separación y regreso, el V_{PP} para el procedimiento se recalcula antes de comenzar cada fase de extracción/separación, en función de un valor para el hematocrito del donante determinado antes del comienzo de cada fase de extracción, y el volumen diana para el producto plasmático que se ajusta en consecuencia. Alternativamente, se puede determinar el V_{RP} a partir de un valor calculado para el volumen de plasma total del donante, en función de V_b y el hematocrito del donante.

- 40 En un tercer aspecto, que no se reivindica, se proporciona un método para determinar un volumen de producto plasmático (V_{PP}) que se puede recolectar durante un procedimiento de aféresis, en donde el V_{PP} es igual a un volumen de plasma sin procesar (V_{RP}) que se puede recolectar más un volumen de anticoagulante (V_{Ac}) que se agrega al V_{RP} durante el procedimiento de aféresis. Las etapas del método comprenden: determinar el peso (W_{kg}) y el sexo (M o F)

del donante, determinar el hematocrito (Hct) del donante; determinar el volumen de plasma sin procesar (V_{RP}) que se puede recolectar en función del peso (W_{kg}) y el sexo (M o F) del donante; determinar una relación K entre el V_{PP} y el V_{RP} , de modo que $K = V_{PP}/V_{RP}$, en función de una relación anticoagulante (ACR) y el Hct del donante; determinar el V_{PP} , de modo que $V_{PP} = V_{RP} \cdot K$. Además, $K = (ACR \cdot (1 - Hct/100) + 1) / (ACR \cdot (1 - Hct/100))$. Después de determinar el V_{PP} , se extrae sangre entera del donante; se agrega anticoagulante a la sangre entera en una cantidad consistente con la ACR; se separa el producto plasmático de la sangre entera; y se transfiere el producto plasmático a un recipiente de recolección. Una vez extraída la cantidad deseada de sangre entera del donante, los glóbulos rojos se devuelven al donante. Luego, se determina el Hct del donante y V_{PP} antes de cada fase de extracción.

En un aspecto relacionado, las etapas de extracción y separación se repiten hasta que el volumen de producto plasmático en el recipiente de recolección alcanza V_{PP} .

En un aspecto relacionado, que no se reivindica, el hematocrito del donante posterior a la primera fase de recolección se puede calcular mediante un balance de volumen, suponiendo que la cantidad de glóbulos rojos del donante es la misma al inicio de cada ciclo de extracción, mientras que el volumen total de sangre disminuye de un ciclo al siguiente en una cantidad igual a la cantidad de plasma sin procesar recolectado. Alternativamente, el hematocrito del donante al inicio de cada ciclo de extracción se puede medir mediante un sensor óptico o de otro tipo.

En un aspecto adicional, que no se reivindica, el volumen de plasma sin procesar que se puede recolectar de un donante particular se puede determinar por uno de varios medios diferentes. Tales medios incluyen, por ejemplo, el nomograma de la FDA, que tiene en cuenta únicamente el peso del donante; un nomograma de la FDA modificado, que tiene en cuenta además el hematocrito del donante, y que toma una fracción de un volumen de sangre total o volumen de plasma total calculado para un donante particular. El volumen de sangre total o el volumen de plasma total se puede determinar mediante el uso, por ejemplo, de las ecuaciones de Nadler, la Regla de los Cinco de Gilcher, tablas proporcionadas por el Consejo Internacional de Estandarización en Hematología (ICSH) o cualquier otro método generalmente aceptado que utilice la altura, el peso, el sexo y la edad del donante, consistente con la seguridad y comodidad del donante.

En un cuarto aspecto, que no se reivindica, se proporciona un sistema automatizado para separar el plasma de la sangre entera que comprende un componente de *hardware* reutilizable y un kit descartable. El kit descartable comprende además i) un separador para separar la sangre entera en una fracción de plasma y una fracción de células concentradas, el separador tiene una entrada con una línea de sangre conectada integralmente a este, para transportar la sangre entera de un donante al separador, un puerto de salida de plasma conectado integralmente a un recipiente de recolección de plasma por una línea de plasma, y un puerto de salida de células concentradas conectado integralmente a un depósito para recibir las células concentradas antes de la reinfusión al donante; ii) una línea de donante que termina en una aguja de venopunción para transportar sangre entera de un donante a la línea de sangre, iii) una línea de anticoagulante conectada integralmente a la línea de sangre y configurada para conectarse a una fuente de anticoagulante para transportar anticoagulante a la línea de donante, y iv) una línea de reinfusión para transportar células concentradas del depósito a la línea de donante.

El componente de *hardware* reutilizable comprende además: i) una primera bomba peristáltica para administrar anticoagulante a una velocidad controlada en la línea de sangre durante una fase de recolección, ii) una segunda bomba para administrar sangre entera anticoagulada al separador durante la fase de recolección y para devolver los componentes celulares concentrados durante una fase de reinfusión, iii) una tercera bomba para administrar los componentes celulares concentrados desde el separador hasta el depósito durante la fase de recolección, iv) una abrazadera asociada con cada una de la línea de sangre, la línea de plasma y la línea de reinfusión, v) una balanza de peso para pesar cada uno de los recipientes de recolección de plasma, el depósito y la fuente de anticoagulante, y vi) un controlador programable que comprende una pantalla táctil para recibir información de un operador, el controlador programable configurado para recibir una señal de cada una de las escalas de peso y para hacer funcionar automáticamente la primera, segunda y tercera bombas y las abrazaderas para separar la sangre entera en una fracción de plasma y una fracción de células concentradas durante la fase de recolección y para devolver las células concentradas al donante durante la etapa de reinfusión. El controlador programable está configurado además para determinar una cantidad diana del producto plasmático a recolectar en el recipiente de recolección de plasma de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en la presente, y para terminar la fase de recolección al recibir una señal de que la cantidad de producto plasmático en el recipiente de recolección de plasma es igual a la cantidad diana del producto plasmático determinada por el controlador. Para determinar la cantidad diana del producto plasmático que debe recolectarse, el controlador puede estar configurado para calcular el hematocrito del donante antes de la fase de recolección de cada ciclo. Alternativa o adicionalmente, el controlador puede recibir una señal de un sensor o similar que indica el hematocrito del donante. Además, la cantidad de producto plasmático en el recipiente de recolección de plasma puede determinarse mediante, por ejemplo, la escala asociada con el recipiente de recolección de plasma o un sensor óptico que mide directamente el volumen.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una tabla que muestra el nomograma simplificado presentado en el memorando de la FDA: "Volume Limits-Automated Collection of Source Plasma (4/11/92)".

La Figura 2 es una vista en perspectiva de un instrumento de plasmaféresis de ejemplo adecuado para su uso en el sistema y método de la presente solicitud.

La Figura 3 es una vista en perspectiva de un separador de membrana giratoria del tipo incorporado en un equipo descartable, con porciones separadas para mostrar detalles, que puede usarse con el sistema de plasmaféresis de la Figura 2.

La Figura 4 es una vista en perspectiva del panel frontal del sistema de plasmaféresis de la Figura 2 donde se muestran los componentes del equipo descartable que están montados a este.

La Figura 5 es una vista esquemática que muestra el funcionamiento del sistema de plasmaféresis en la fase de recolección.

La Figura 6 es una vista esquemática que muestra el funcionamiento del sistema de plasmaféresis en la fase de reinfusión.

La Figura 7 es una tabla que muestra el volumen de plasma sin procesar, en función del hematocrito del donante, que se encuentra dentro de un límite de volumen del producto plasmático establecido por el nomograma de la FDA mediante una relación de 1:16 de anticoagulante con respecto a la sangre entera.

La Figura 8 es una tabla que muestra el volumen de plasma sin procesar "no reivindicado" en el producto plasmático en función de la diferencia entre los valores establecidos en la Figura 7 y el volumen máximo de plasma sin procesar que se puede recolectar en función del nomograma de la FDA.

La Figura 9 es una tabla que muestra el volumen de producto plasmático que se puede recolectar de un donante, en función del peso y el hematocrito del donante, que da como resultado el volumen máximo permisible de plasma sin procesar permitido por el nomograma de la FDA.

La Figura 10 es una tabla que muestra las entradas a un controlador programable para realizar un procedimiento de plasmaféresis hipotético de acuerdo con el método de la presente solicitud.

Las Figuras 11a y 11b comprenden una tabla, dividida en dos partes, que ilustra cómo aumenta el hematocrito del donante en el transcurso de un procedimiento de plasmaféresis hipotético de acuerdo con la información de la tabla de la Figura 10, lo que da como resultado un aumento del volumen de recolección total de producto plasmático necesario para recolectar el volumen diana de plasma sin procesar.

La Figura 12 es un gráfico que ilustra la dilución de IgG durante la plasmáfesis.

Descripción detallada

A continuación se presenta una descripción más detallada de los sistemas de acuerdo con la presente divulgación. Se debe entender que la descripción a continuación de dispositivos y métodos específicos pretende ser de ejemplo y no exhaustiva de todas las posibles variaciones o aplicaciones.

En el contexto de la presente solicitud, la plasmaféresis se realiza en un sistema automatizado que comprende un componente de *hardware*, generalmente designado 10, y un equipo descartable, generalmente designado 12, para recolectar el plasma que se procesará como plasma fuente. Con referencia a las Figuras 2-6, y tal como se describe en mayor detalle a continuación, el equipo descartable 12 consiste en un separador conectado integralmente, recipientes y tubos para transportar sangre y soluciones dentro de una vía de fluido estéril.

El separador 14, que se ve mejor en la Figura 3, tiene un filtro de membrana giratoria 16 montado en un rotor 18 para su rotación dentro de una carcasa 20 con el fin de separar la sangre en componentes. Se puede encontrar una descripción detallada de un separador de membrana giratoria en la patente estadounidense N.º 5.194.145 de Schoendorfer. Como se puede apreciar, en un sistema diferente, la separación de la sangre entera se puede lograr mediante centrifugación. Ver, por ejemplo, US 5.360.542 a Williamson *et al.*

Durante la plasmaféresis, la sangre entera anticoagulada ingresa al separador 14 a través de un puerto de entrada 22 de sangre entera. El plasma se separa mediante el filtro de membrana giratoria y, luego, sale de un puerto de salida de plasma 24, a través de una línea de plasma 26 y en un recipiente de recolección de plasma 28. Las células concentradas se bombean fuera de un puerto de salida de células concentradas 30 hacia un depósito 32, donde permanecen las células hasta la reinfusión al donante.

El equipo descartable 12 también incluye líneas de tubos para introducir la sangre entera del donante en el sistema durante la recolección y devolver las células concentradas al donante durante la reinfusión (línea del donante 34, que termina en la aguja de venopunción 36), y para transportar sangre entera anticoagulada al separador (línea de sangre 38), células concentradas al depósito (línea celular 40), células concentradas desde el depósito hasta la línea del donante (línea de reinfusión 42), plasma al recipiente de recolección de plasma (línea de plasma 44), solución salina (línea de solución salina 46) y anticoagulante (línea de AC 48).

El componente de *hardware* 10 incluye un controlador programable 50 y una pantalla táctil 52 con una interfaz de usuario gráfica ("GUI") a través de la cual el operador controla el procedimiento. Por ejemplo, la GUI permite introducir cualquiera de ID del donante, sexo del donante, altura del donante, peso del donante, edad del donante, hematocrito/hemoglobina del donante, un volumen de infusión de solución salina diana (si se selecciona un protocolo de solución salina) y un volumen de plasma diana. La pantalla táctil 52 también permite al operador recopilar información acerca del estado y gestionar condiciones de error.

Tres bombas peristálticas se ubican en el panel frontal del componente de *hardware* 10, que incluyen una bomba de AC 54, una bomba de sangre 56 y una bomba de células 58. La bomba de AC 54 administra solución anticoagulante (AC) a una velocidad controlada en la línea de sangre 38 a medida que la sangre entera ingresa al equipo del donante. La bomba de sangre 56 administra sangre entera anticoagulada al separador durante la fase de recolección del procedimiento y devuelve componentes celulares concentrados y, si se desea, fluido de reemplazo al donante durante la fase de reinfusión del procedimiento. La bomba celular 58 administra los componentes celulares concentrados desde el separador 14 hasta un depósito durante la fase de recolección.

El panel frontal también incluye cuatro abrazaderas en las que se instala el equipo descartable 12, que incluyen una abrazadera de reinfusión 60, una abrazadera de sangre 62, una abrazadera de solución salina 64 y una abrazadera de plasma 66. La abrazadera de reinfusión 60 se cierra para bloquear la línea de reinfusión (42) durante la fase de recolección (Figura 5) y está abierta durante la fase de reinfusión (Figura 6) para permitir que la bomba de sangre reinfunda los componentes celulares concentrados del depósito 32 al donante. La abrazadera de sangre 62 se abre durante la fase de recolección para permitir que la sangre entera anticoagulada se bombee al separador 14 y se cierra durante la fase de reinfusión para bloquear la línea de sangre 38. La abrazadera de solución salina 64 se cierra para bloquear la línea de solución salina 46 durante la fase de recolección y durante la reinfusión de los componentes celulares separados. Si se va a utilizar solución salina como fluido de reemplazo, la abrazadera de solución salina 64 se abre durante la fase de reinfusión. La abrazadera de plasma 66 se abre durante la fase de recolección para permitir que el plasma fluya hacia el recipiente de recolección de plasma 28 y se cierra durante la fase de reinfusión.

El componente de *hardware* 10 incluye tres escalas de peso para monitorear el volumen actual de recolección de plasma (escala 68), el volumen de solución de AC (escala 70) y el volumen de contenido celular concentrado (escala 72). El sistema también incluye diversos sensores y detectores, incluso un sensor de presión venosa 74, un sensor de presión en el separador 76, detectores de sangre ópticos 78 y un detector de aire 80.

El donante está conectado al sistema durante todo el procedimiento. Como se ilustra, el equipo descartable 12 incluye una única aguja de venopunción 36, a través de la cual se extrae sangre entera del donante en una fase de recolección (Figura 5) y se devuelven células concentradas al donante en una etapa de reinfusión (Figura 6). Como se mencionó anteriormente, el procedimiento de plasmaféresis puede comprender una pluralidad de ciclos, cada uno con una fase de recolección/separación seguida de una fase de regreso o reinfusión. Durante la fase de recolección, la sangre entera se separa en plasma y células concentradas. El equipo descartable incluye un recipiente de recolección de plasma 28 para la recepción del plasma separado y un depósito 32 para la recepción de las células concentradas. Durante la fase de reinfusión, las células concentradas del depósito 32 se reinfunden al donante a través de la aguja de venopunción 36. Normalmente, la plasmaféresis realizada con una única aguja de venopunción 36 implica múltiples ciclos de recolección y reinfusión.

Al observar nuevamente la Figura 5, durante la fase de recolección, la solución anticoagulante (AC) se bombea a una velocidad controlada y se mezcla con la sangre entera a medida que ingresa al equipo descartable 12. La sangre anticoagulada se bombea al separador 14, donde el plasma se separa de los componentes celulares y se dirige al recipiente de recolección de plasma 28.

Los componentes celulares se bombean desde el separador 14 hasta el depósito 32. La fase de recolección se detiene cuando el depósito 32 alcanza un volumen esperado de células concentradas o si se alcanzó el volumen de recolección de plasma diana.

Luego, comienza la fase de reinfusión. Con referencia a la Figura 6, durante la fase de reinfusión, la bomba de sangre 56 revierte la dirección y bombea las células concentradas desde el depósito 32 de vuelta al donante a través de la aguja de aféresis 36. Si se seleccionó un protocolo de solución salina, mediante el cual se devuelve solución salina al donante como fluido de reemplazo para el plasma recolectado, la fase de reinfusión final está seguida por la infusión de solución salina.

En concordancia con un aspecto de la divulgación, el dispositivo de recolección de plasma automatizado está configurado para recolectar un volumen/peso de plasma anticoagulado (es decir, el producto plasmático) que tiene el volumen/peso máximo de plasma sin procesar permitido para el donante de acuerdo con los límites establecidos en el nomograma de la FDA. Para maximizar el volumen de plasma sin procesar que comprende el producto plasmático, el dispositivo está programado con un nomograma que representa el hematocrito del donante. Con la información del hematocrito del donante y la relación de AC del instrumento, se puede determinar el volumen/peso total del producto plasmático a recolectar de manera que el producto plasmático incluya el volumen/peso máximo de fracción de plasma sin procesar que se puede recolectar de un donante, consistente con los límites de volumen/peso total de plasma sin procesar establecidos en el nomograma de la FDA. Al tener los cálculos programados en el controlador, se reduce

la probabilidad de un error del operador en comparación con el cálculo fuera de línea del volumen de recolección que luego se ingresa en el instrumento.

- 5 Durante la plasmaféresis, cuando el anticoagulante se mezcla con la sangre entera mientras se extrae del donante, el anticoagulante se distribuye de manera uniforme dentro del plasma sin procesar en la sangre. Sin embargo, la cantidad de plasma sin procesar en la sangre entera depende del hematocrito (Hct) de la sangre entera. Se establecen las siguientes relaciones:

Volumen de glóbulos rojos = Volumen de sangre entera * Hct/100 [1]

Volumen de plasma sin procesar = Volumen de sangre entera * (1 - Hct/100). [2]

- 10 Cuando el anticoagulante se mezcla con la sangre entera, generalmente se mide en una relación de AC (ACR) de 16 partes de sangre entera con respecto a 1 parte de AC, o de 1 parte de sangre entera con respecto a 0,06 partes de AC.

ACR = Volumen de sangre entera/Volumen de anticoagulante (la sangre del donante no tiene anticoagulante). [3]

- 15 (Esto produce un resultado ligeramente diferente al nomograma de la FDA, que, como se mencionó anteriormente, estandariza el volumen de anticoagulante que se puede agregar en una relación de 1:16 de anticoagulante con respecto a sangre anticoagulada, o 0,06 partes de anticoagulante con respecto a 1 parte de sangre anticoagulada).

Volumen de sangre anticoagulada = Volumen de anticoagulante + Volumen de sangre total. [4]

Al combinar las ecuaciones, se obtiene:

Volumen de plasma sin procesar = ACR * Volumen de anticoagulante * (1 - Hct/100). [5]

Debido a que los glóbulos rojos se devuelven al donante:

- 20 Volumen de plasma recolectado = Volumen de plasma sin procesar + Volumen de anticoagulante. [6]

Las ecuaciones [5] y [6] se pueden combinar para calcular la cantidad de anticoagulante en una cantidad determinada de plasma recolectado:

Volumen de anticoagulante = Volumen de plasma recolectado / (1 + ACR*(1 - Hct/100)). [7]

Además:

- 25 Volumen de plasma recolectado = Volumen de plasma sin procesar * K, donde K = (ACR*(1 - Hct/100) + 1) / (ACR*(1 - Hct/100)). [8]

- 30 En vista de las relaciones expresadas en las ecuaciones anteriores, el volumen de plasma sin procesar contenido dentro del volumen de producto plasmático permitido de acuerdo con el nomograma de la FDA se puede determinar en función del hematocrito del donante. Los resultados de tales cálculos se establecen en la Figura 7, que muestra el volumen de plasma sin procesar en función del hematocrito del donante, que está contenido dentro de un límite de volumen de producto plasmático establecido por el nomograma de la FDA.

- 35 Como se puede apreciar con referencia a la Figura 7, para los donantes que pesan entre 110 y 149 libras (para quienes el volumen de producto plasmático máximo de acuerdo con el nomograma de la FDA es de 690 ml), si el donante tiene un hematocrito de 42 o más, el volumen de plasma sin procesar recolectado es menor que los 625 ml permitidos por el nomograma de la FDA. La situación es similar para los donantes que tienen un peso de 150 a 174 libras (para quienes el volumen de recolección de plasma máximo según el nomograma de la FDA es de 825 ml) y para los donantes que tienen un peso de 175 libras en adelante (para quienes el volumen de recolección de plasma máximo según el nomograma de la FDA es de 880 ml) cuando el hematocrito del donante es igual o mayor a 40.

- 40 La tabla presentada en la Figura 8 muestra el volumen de plasma sin procesar "no reivindicado" en el producto plasmático en función de la diferencia entre los valores establecidos en la Figura 7 y el volumen máximo de plasma sin procesar que se puede recolectar en función del nomograma de la FDA. Por lo tanto, como se muestra en la tabla presentada en la Figura 9, el producto plasmático recolectado de cualquier donante en particular puede ajustarse en relación al establecido en el nomograma de la FDA mediante una cantidad correspondiente a la cantidad de plasma sin procesar "no reivindicado" establecido en la Figura 8, más la cantidad de anticoagulante necesario para procesar el volumen adicional.

- 45 Alternativamente, el volumen del producto plasmático a recolectar se puede calcular al determinar primero un peso y hematocrito (Hct) para el donante; al determinar el volumen de plasma sin procesar (V_{RP}) que puede recolectarse en función del peso del donante (W_{kg}); al determinar una relación K entre el V_{PP} y el V_{RP} , de manera que $K = V_{PP}/V_{RP}$, en función de una relación de anticoagulante (ACR; 1:16 o 0,06:1, de acuerdo con el nomograma de la FDA) y el Hct del donante; y al calcular V_{PP} , de manera que $V_{PP} = V_{RP} * K$. Además, $K = (ACR(1-Hct/100) + 1) / (ACR(1-Hct/100))$.
- 50

En una alternativa adicional, el volumen del producto de plasma a recolectar (V_{PP}) puede calcularse al determinar primero el peso (W_{kg}) y el hematocrito (Hct) del donante; al determinar el volumen de plasma sin procesar (V_{RP}) que puede recolectarse en función del peso del donante (W_{kg}); al determinar el volumen de anticoagulante a agregar (V_{AC}) en función de la relación de anticoagulante (ACR; 1:16 o 0,06:1, de acuerdo con el nomograma de la FDA) y el hematocrito del donante, de manera que $V_{AC}=V_{RP}*(ACR*(1-Hct/100))$; y al determinar el volumen de recolección de plasma de manera que $V_{PP}=V_{RP}+V_{AC}$.

Pueden utilizarse diversos métodos para determinar el volumen de plasma sin procesar que puede recolectarse en función del peso del donante. Por ejemplo, el peso del donante se puede multiplicar por una constante establecida " K_1 " (tal como 10 ml/kg). Alternativamente, el peso del donante se puede segregar en categorías de peso, con un volumen fijo establecido para cada categoría (como en el nomograma de la FDA analizado anteriormente, en el que los rangos de peso del donante se dividen en tres categorías).

Alternativamente, el volumen de plasma de un donante se puede estimar en función del volumen de sangre total del donante, y un volumen de plasma que puede ser recolectado consistente con la seguridad y comodidad del donante puede basarse en esta estimación. Los métodos que utilizan los parámetros del donante se utilizan habitualmente para estimar el volumen de sangre total de un donante. Los ejemplos de tales métodos incluyen las ecuaciones de Nadler (que tienen en cuenta la estatura, el sexo y el peso del donante), la regla de los cinco de Gilcher (que tiene en cuenta el sexo, el peso y la morfología (obeso, delgado, normal o musculoso), o las normas del Consejo Internacional de Normalización en Hematología ("ICSH") que se establecen en Br. J. Haem. 1995, 89:748-56) (que tienen en cuenta la estatura, el peso, la edad y el sexo del donante). También se puede utilizar cualquier otra metodología generalmente aceptada para determinar el volumen de sangre total del donante. Una vez determinado el volumen de sangre total del donante, el volumen de plasma del donante se puede estimar al multiplicar el volumen de sangre total por una constante " K_2 ", donde K_2 es igual a $(1 - Hct \text{ del donante})$.

A partir de un análisis de los datos demográficos, de exámenes y de laboratorio de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición 2015-2016, en la que se extrajeron el sexo, la edad, la altura, el peso, los datos de embarazo y el hematocrito, presentados en Pearson *et al.*, Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology, British J. Haematology, 89: 748-756 (1995), (de la que se derivan las fórmulas recomendadas por el ICSH), se ha determinado que para los donantes que tienen determinadas características (a saber, mujeres de bajo peso con hematocritos elevados), se puede recolectar hasta 36 % del plasma disponible, respetando la normativa vigente. Los procedimientos de plasmáferesis con dichos donantes se han llevado a cabo de manera rutinaria sin reacciones adversas, por lo que se consideran seguros. Esto sugiere que se puede recolectar de manera segura hasta 36 % del plasma disponible de un donante en un procedimiento de plasmáferesis.

Debido a que sólo las desviaciones negativas del volumen de sangre real de un donante con respecto a un volumen de sangre total previsto/calculado presentan un riesgo potencial, puede ser adecuado un ajuste descendente adicional del volumen de plasma que se puede recolectar. En función de la desviación entre el volumen de sangre calculado por Pearson *et al.*, citado anteriormente, y los datos de volumen de sangre experimental presentados en Retzlaff *et al.*, Erythrocyte Volume, Plasma Volume, and Lean Body Mass in Adult Men and Women, J. Haematology, 33, 5:649-667 (1969), existe 95% de confianza de que el volumen de sangre previsto de un individuo no difiera en más de 20,5 %. Por lo tanto, se puede aplicar un factor de escala de 0,795 para determinar el volumen de plasma sin procesar que se puede recolectar, que corresponde a 36 % del volumen de plasma total del donante descrito anteriormente, de modo que se pueda recolectar 28,6 % del volumen calculado de plasma crudo de un donante, consistente con la seguridad y comodidad del donante.

Alternativamente, se puede realizar un ajuste V_C al volumen calculado de sangre entera V_{WB} antes de calcular el volumen de plasma que se puede recolectar V_{RP} , de modo que $V_{RP} = 0,36(1-Hct)(V_{WB} - V_C)$. Un análisis de regresión de los datos presentados por Retzlaff dio como resultado una determinación de $V_C = 523$ ml.

Por lo tanto, el volumen de recolección (el volumen del producto plasmático) se determina en función del volumen de plasma sin procesar que se puede recolectar de un donante particular, el hematocrito del donante y la relación anticoagulante fija (ACR). En consecuencia, esta metodología permite un control más consistente del volumen de plasma sin procesar del donante, que es la variable más relacionada con la seguridad del donante.

En la práctica, el operador introduce en el controlador del sistema el volumen de recolección del producto plasmático para el donante en particular, en función del volumen diana de plasma sin procesar que se puede recolectar. El volumen de recolección de plasma diana puede ser el establecido en la Figura 9, en función del peso y el hematocrito del donante para la fase de recolección inicial, o mediante cualquiera de los otros métodos establecidos anteriormente. Alternativamente, el controlador está configurado para calcular el volumen diana de recolección de producto plasmático para la fase de recolección inicial de acuerdo con una metodología como las descritas anteriormente, cuando el operador ingresa, por ejemplo, el peso y el hematocrito del donante, y/o cualquiera de las informaciones adicionales específicas del donante (como el sexo, la altura y la edad del donante) requeridas por las metodologías utilizadas para determinar el volumen de sangre total del donante, el volumen de plasma total y el volumen diana de plasma recolectable que se puede recolectar. En una alternativa adicional, el dispositivo de recolección de plasma se puede integrar con un sistema de gestión de donantes, mediante el cual los parámetros del donante utilizados para la

selección de calificación (como el peso, el hematocrito, etc.) se pueden enviar de manera electrónica al instrumento, lo que elimina la posibilidad de que el operador cometa errores al ingresar los parámetros del donante. El sistema de gestión del donante también podría utilizar las mediciones de evaluación del donante, junto con la relación entre el volumen de plasma sin procesar y el volumen de recolección, para calcular automáticamente un volumen de recolección de plasma que transmitiría al controlador del dispositivo de plasmáferesis.

Como se mencionó anteriormente, los procedimientos de plasmáferesis se llevan a cabo con múltiples ciclos de fases de recolección/extracción y fases de regreso/reinfusión. Si la fase de regreso/reinfusión no incluye la reinfusión de un fluido de reemplazo, el hematocrito del donante aumentará de un ciclo a otro. En consecuencia, si el volumen diana para el producto plasmático se determina en función únicamente del hematocrito inicial del donante, y no tiene en cuenta el aumento del hematocrito del donante, el volumen de anticoagulante en el producto plasmático será mayor (y el volumen de plasma sin procesar menor) que lo previsto por el cálculo inicial para determinar el volumen diana del producto plasmático. Por lo tanto, para asegurar que el volumen del producto plasmático recolectado contenga el volumen máximo de plasma sin procesar que se determinó que se recolectaría de un donante en particular, el volumen diana del producto plasmático se recalcula periódicamente durante todo el procedimiento de plasmáferesis, como antes de comenzar la fase de recolección de cada ciclo, para tener en cuenta el cambio en el hematocrito del donante.

En consecuencia, se realiza una determinación del volumen diana del producto plasmático en función del hematocrito inicial del donante. El procedimiento de plasmáferesis comienza con una primera fase de extracción hasta que se haya extraído del donante un volumen especificado de sangre entera (por lo general, aproximadamente 500 ml). Se agrega un anticoagulante a la sangre entera y la sangre entera anticoagulada se separa en un producto plasmático, glóbulos rojos y otros componentes sanguíneos que no son glóbulos rojos. Al final de la primera fase de extracción, los glóbulos rojos y los componentes sanguíneos no sanguíneos se devuelven al donante. El volumen actual de producto plasmático recolectado después de la primera fase de extracción se determina, por ejemplo, mediante la escala de peso. A continuación, se establece un valor actual para el hematocrito del donante y se determina un nuevo volumen diana de producto plasmático que se debe recolectar, y se realiza el segundo ciclo de fases de extracción y regreso. El ciclo de fases de extracción y regreso se repite hasta que se recolecta el volumen diana de producto plasmático para el procedimiento de plasmáferesis, recalculado antes del inicio de cada fase de extracción. Después de la fase de recolección final, el controlador inicia la etapa de reinfusión de glóbulos rojos final, y luego se desconecta al donante.

Los beneficios de llevar a cabo un procedimiento de plasmáferesis con múltiples ciclos de recolección/reinfusión de acuerdo con la metodología establecida anteriormente pueden observarse mediante referencia a las tablas de la Figura 10 y 11a, 11b. La Figura 10 muestra los datos de entrada para un procedimiento de plasmáferesis hipotético para un donante que pesa 190 libras (86,4 kg) y tiene un hematocrito inicial de 44. Con referencia a la tabla de la Figura 1, el nomograma simplificado de la FDA limitaría el volumen de plasma que se puede recolectar de tal donante a 800 ml, y el volumen de recolección total para el producto de plasma a 880 ml. En el presente ejemplo, el límite del nomograma de la FDA en el volumen de plasma sin procesar que se puede recolectar se utiliza únicamente con fines ilustrativos. Como se indicó anteriormente, se pueden utilizar otras metodologías para determinar la cantidad de plasma sin procesar que se puede extraer de manera segura de un donante, y estas pueden diferir de lo indicado por el nomograma de la FDA.

La cantidad de ciclos de recolección y reinfusión en un procedimiento de plasmáferesis puede variar de tres a doce. En el procedimiento de plasmáferesis hipotético, hay cinco ciclos de recolección y reinfusión, que se seleccionan con fines ilustrativos.

Antes de comenzar el primer ciclo de recolección, el volumen de plasma sin procesar que se debe recolectar y el volumen diana total de producto plasmático que se debe recolectar se determinan de acuerdo con las metodologías descritas anteriormente, en función del hematocrito inicial del donante. Como se indica en la primera fila de la tabla (inicio del ciclo 1), el volumen diana inicial para el producto plasmático que se debe recolectar es de 889 ml, que es el mismo que se indica en la tabla de la Figura 9 para un donante con un peso igual o mayor de 175 libras y un hematocrito de 44, con el fin de recolectar el límite de la FDA de 800 ml de plasma sin procesar del donante.

Durante cada fase de recolección, se extraen 500 ml de sangre entera del donante, a la que se le agrega anticoagulante en una relación predeterminada (es decir, 1:16), de manera que se agregan 31 ml por cada ciclo de recolección de 500 ml. La sangre entera más el anticoagulante se separa en una fracción de plasma y una fracción de glóbulos rojos.

Durante la primera fase de regreso (fin del ciclo 1 de regreso), los glóbulos rojos y los componentes sanguíneos que no son glóbulos rojos se devuelven al donante, de modo que al final del primer ciclo de regreso el hematocrito del donante haya aumentado hasta 45,6 %, de acuerdo con los cálculos del controlador en función de un volumen de sangre que disminuye por la cantidad de plasma sin procesar recolectado, mientras que la cantidad de glóbulos rojos en el volumen de sangre total sigue siendo la misma que al inicio del procedimiento. El controlador también puede tener en cuenta el volumen de anticoagulante que se reinfunde en cada fase de regreso junto con los glóbulos rojos, así como el anticoagulante residual en la sangre entera del donante que se extrae en los ciclos 2 y siguientes, al determinar el nuevo valor de hematocrito para el próximo ciclo. El volumen de plasma sin procesar y el volumen diana total de producto plasmático que se debe recolectar para el procedimiento luego se recalculan en función del nuevo

hematocrito aumentado del donante y del volumen de plasma sin procesar. Esto proporciona un nuevo volumen de recolección diana total de 891 ml.

Luego, se lleva a cabo la segunda fase de recolección, lo que da como resultado que se recolecte un total de 430 ml de producto plasmático que comprende 386 ml de plasma sin procesar a lo largo de las dos primeras fases de extracción (final de extracción del ciclo 2). Los glóbulos rojos y los componentes sanguíneos que no son glóbulos rojos se devuelven nuevamente al donante, tras lo cual se calcula que el hematocrito del donante es de 47,2 %.

Se realizan dos fases más de recolección de 500 ml, cada una seguida de una fase de regreso, en las que se determinan nuevos valores para el volumen de plasma sin procesar y el volumen de producto plasmático total a recolectar antes del inicio de cada fase de recolección. Al aumentar el hematocrito del donante, el volumen de recolección diana recalculado para el procedimiento aumenta a 893 ml (para la tercera fase de recolección) y luego a 894 ml (para la cuarta fase de recolección). Se realiza un quinto ciclo de recolección "mini" para alcanzar el volumen de 800 ml de plasma sin procesar permitido por el nomograma de la FDA para el donante hipotético. El volumen de recolección diana recalculado del producto de plasma para la quinta fase de recolección se mantiene en 894 ml.

Así, como se ilustra en el ejemplo anterior, cuando se recalcula el volumen de recolección diana para el producto plasmático en cada fase de recolección, se obtiene un volumen de recolección diana para el producto plasmático de 894 ml, que es necesario para recolectar el volumen diana de plasma sin procesar de 800 ml. En contraste, se habrían recolectado 889 ml de producto plasmático si el volumen de recolección diana se determina únicamente en función del hematocrito inicial del donante, o 880 ml si el volumen diana de recolección se basa en el nomograma de la FDA simplificado. En ambos casos, se habría recolectado menos que el volumen diana de 800 ml.

Como puede apreciarse, cuanto mayor sea la precisión con la que pueda determinarse el hematocrito del donante, tanto antes como durante el procedimiento, más probable será que el volumen diana de producto plasmático recolectado incluya el volumen máximo de plasma sin procesar que se puede recolectar para un donante particular. Como se describió anteriormente, el hematocrito del donante durante el procedimiento se basa en los supuestos de que 100 % de los glóbulos rojos que se extraen en cada ciclo de extracción se reinfunden en cada ciclo de regreso, junto con 100 % de los productos celulares que no son glóbulos rojos y un volumen de anticoagulante. Sin embargo, se determinó que durante el curso de un procedimiento de separación de sangre, el fluido intersticial se puede desplazar al espacio intravascular, lo que da como resultado la restauración de la mitad del volumen extraído. Ver Saito *et al.*, Interstitial fluid shifts to plasma compartment during blood donation, *Transfusion* 2013; 53(11):2744-50. El fluido intersticial desplazado se suma a los glóbulos rojos, los productos celulares que no son glóbulos rojos y el anticoagulante que se reinfunden en cada fase de regreso. Por lo tanto, si se tiene en cuenta el desplazamiento del fluido intersticial, se obtendría una determinación más precisa del hematocrito y, por lo tanto, una determinación más precisa del volumen diana para el producto plasmático que dará como resultado la máxima cantidad de plasma sin procesar.

El desplazamiento del fluido intersticial durante la plasmáferesis se corroboró mediante el seguimiento del nivel de inmunoglobulina G (IgG) de un donante a lo largo de un procedimiento de plasmáferesis. Ver, por ejemplo, Burkhardt *et al.*, Immunoglobulin G levels during collection of large volume plasma for fractionation; *Transfusion* 2017; 56:417-420. Si no se desplazara el fluido intersticial, el nivel de IgG del donante se mantendría estable durante el procedimiento de plasmáferesis. Sin embargo, se demostró que el nivel de IgG disminuye, y la cantidad en que disminuye es en función del volumen de fluido intersticial que se desplazó al sistema sanguíneo.

Con referencia a la Figura 12, se muestra un gráfico del volumen de plasma recolectado (a lo largo del eje X frente a la concentración de IgG (a lo largo del eje Y) que se desarrolló empíricamente. Se observa una disminución de 9 % en los niveles de IgG del donante desde el inicio de que se recolecta cero plasma (al inicio del procedimiento) hasta que se recolectan 200 ml de plasma, y una disminución de 4 % adicional desde que se recolectan 200 ml hasta 800 ml. Esto se atribuyó a un desplazamiento del fluido intersticial igual a aproximadamente 9 % del volumen de sangre total inicial del donante (después de recolectar 200 ml de plasma) a aproximadamente 13 % del volumen de sangre total inicial del donante (después de recolectar 800 ml de plasma).

De acuerdo con la gráfica de la Figura 12, se estableció la siguiente relación entre la cantidad de concentración de IgG del donante y el volumen de plasma recolectado: $y = 1,0017x^{-0,02}$, donde y = concentración de IgG y x = volumen de plasma recolectado. Por lo tanto, el porcentaje del volumen de sangre del donante que se reemplaza por el desplazamiento del fluido intersticial es igual a $V_b(1-y)$, donde V_b es el volumen inicial de sangre entera del donante. Así, el volumen desplazado de fluido intersticial se puede calcular en función del volumen de plasma recolectado, y esta cantidad se puede agregar al volumen de glóbulos rojos, productos celulares que no son glóbulos rojos y anticoagulante reinfundido en cada fase de regreso para determinar el volumen de sangre total actual y, por lo tanto, el hematocrito del donante. Como puede apreciarse, el controlador se puede configurar para determinar automáticamente el volumen de fluido intersticial que se desplazó en función del volumen de plasma recolectado, y para incluir el volumen desplazado al determinar el hematocrito del donante antes de cada fase de extracción.

Alternativamente, se pueden emplear otros métodos que midan directamente el hematocrito del donante, tal como un sensor óptico o, si se está utilizando un separador centrífugo, que midan el volumen de glóbulos rojos en la centrifuga.

Además, el anticoagulante se introduce normalmente en el kit descartable antes del inicio del procedimiento de plasmaféresis en las etapas previas al procesamiento, como para el cebado del kit descartable, realizar uno o más ciclos previos, o para realizar otras etapas previas al procedimiento. En la medida en que el anticoagulante utilizado para estos fines esté dirigido en última instancia al recipiente de recolección del producto plasmático, esto puede explicarse al determinar el volumen contenido en el recipiente de recolección de plasma que da lugar al volumen diana de plasma sin procesar recolectado. Esto se puede hacer, por ejemplo, al medir el peso del recipiente "lleno" de anticoagulante y el peso del recipiente de anticoagulante antes del inicio del primer ciclo de extracción, y agregar ese volumen de anticoagulante al volumen diana de producto plasmático. El controlador se puede configurar para realizar automáticamente las etapas necesarias para explicar el anticoagulante introducido en el contenedor de recolección de plasma por separado del plasma anticoagulado.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para recolectar plasma, que comprende:
 - una aguja de venopunción (36) para extraer sangre entera de un donante;
 - un separador de sangre (14) para separar la sangre entera en plasma anticoagulado y un segundo componente sanguíneo que comprende glóbulos rojos; el separador de sangre tiene un puerto de salida de plasma conectado a una línea de plasma para enviar el plasma anticoagulado a un recipiente de recolección de plasma anticoagulado;
 - una línea de donante (34) conectada de manera fluida a la aguja de venopunción para introducir la sangre entera del donante al separador, donde una primera bomba (56) controla el flujo a través de la línea de donante;
 - una línea de anticoagulante (48) conectada a una fuente de anticoagulante, donde la línea de anticoagulante está configurada para introducir anticoagulante en la sangre entera del donante en una relación específica; y
 - un controlador (50) configurado para controlar el funcionamiento del separador de sangre (14) y la primera bomba (56),
 - en donde el controlador está configurado para recibir electrónicamente los parámetros del donante desde un sistema de gestión del donante, en donde (a) el controlador está configurado para, antes de una fase de extracción inicial, calcular un volumen diana para el plasma sin procesar y/o el plasma anticoagulado que se va a extraer en función, al menos en parte, de los parámetros del donante que comprenden el peso y la altura, utilizados para calcular el volumen total de sangre del donante, y el hematocrito (Hct), utilizados para calcular el volumen total de plasma del donante, o (b) el sistema de gestión del donante está programado para calcular el volumen diana de plasma sin procesar y/o plasma anticoagulado que debe recolectarse en función, al menos en parte, de los parámetros del donante que comprenden el peso y la altura, utilizados para calcular el volumen total de sangre del donante, y el hematocrito (Hct), utilizado para calcular el volumen total de plasma del donante y enviarlo al controlador;
 - en donde el controlador está configurado además para controlar el sistema para hacer funcionar las fases de extracción y regreso para extraer sangre entera de un donante y separar la sangre entera en el plasma anticoagulado y el segundo componente sanguíneo, y devolver el segundo componente sanguíneo al donante, en donde el plasma sin procesar es plasma sin anticoagulante; y
 - en donde el controlador está configurado además para operar las fases de extracción y regreso hasta que un volumen de plasma sin procesar (V_{RP}) en el recipiente de recolección sea igual al volumen diana de plasma sin procesar, donde el volumen de plasma sin procesar (V_{RP}) está en función de un volumen medido de plasma anticoagulado (V_{PP}), en donde $K = V_{PP}/V_{RP}$ y $K = (ACR \cdot (1 - Hct/100) + 1) / (ACR \cdot (1 - Hct/100))$, en donde ACR es una relación anticoagulante.
2. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación específica es una relación de anticoagulante (ACR), en donde $ACR = \text{Volumen de sangre entera} / \text{Volumen de anticoagulante}$.
3. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el volumen de plasma anticoagulado (V_{PP}) se mide mediante una escala de peso.
4. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el controlador está configurado para controlar el funcionamiento del sistema para combinar el anticoagulante con la sangre entera del donante en una relación de anticoagulante (ACR) de alrededor de 16 partes de sangre entera con respecto a 1 parte de anticoagulante.
5. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el controlador determina el volumen diana para el plasma anticoagulado y/o plasma sin procesar al calcular el volumen diana para el plasma anticoagulado que debe recolectarse y/o el plasma sin procesar que debe recolectarse, y en donde el controlador es local y está acoplado al separador de sangre.
6. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el controlador está programado para determinar el volumen total de sangre del donante antes de iniciar la recolección de sangre entera del donante.
7. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el controlador está programado para determinar el volumen diana para el plasma anticoagulado que debe recolectarse y que comprende plasma sin procesar y anticoagulante, en donde el volumen diana para el plasma anticoagulado se determina antes de extraer la sangre entera del donante en función, al menos en parte, de una relación de anticoagulante, el peso del donante y el hematocrito del donante.

8. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende además un depósito separado del separador de sangre para recibir los glóbulos rojos concentrados.

PESO DEL DONANTE	VOLUMEN O PESO DE PLASMA	VOLUMEN DE RECOLECCIÓN
110-149 libras	625 ml (640 g)	690 ml (705 g)
150-174 libras	750 ml (770 g)	825 ml (845 g)
175 libras en adelante	800 ml (820 g)	880 ml (900 g)

FIGURA 1

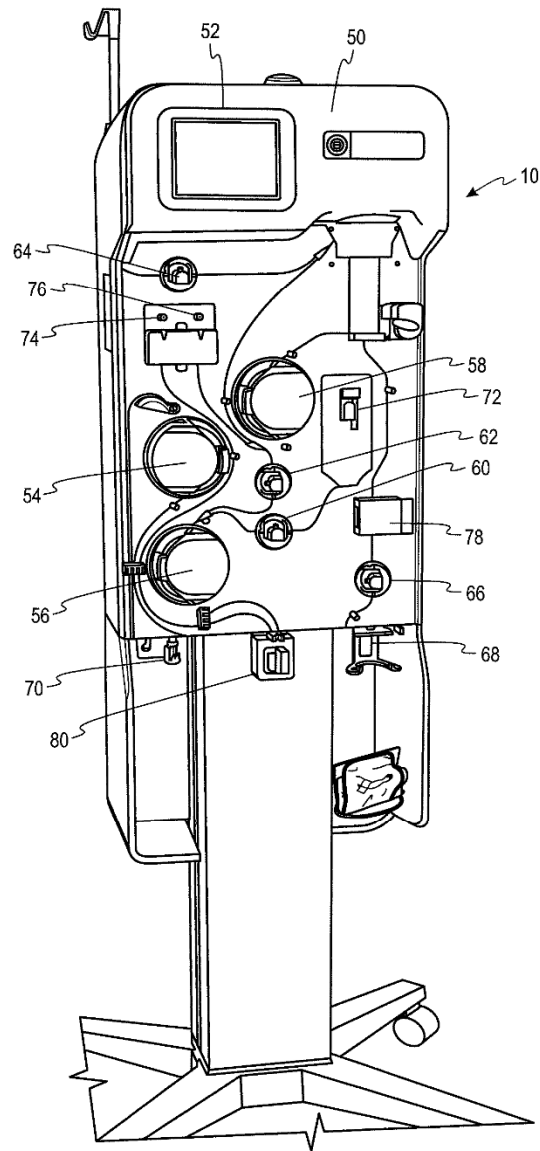


FIGURA 2

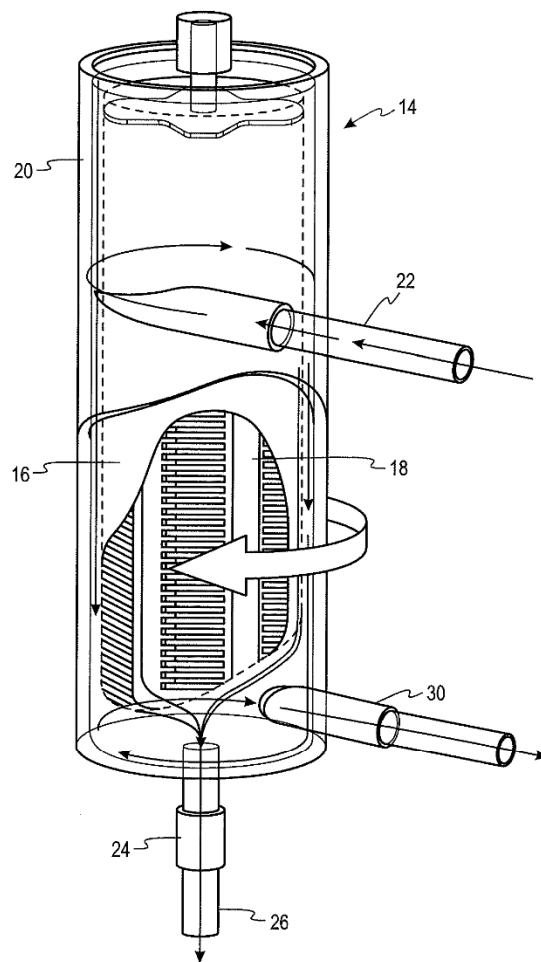


FIGURA 3

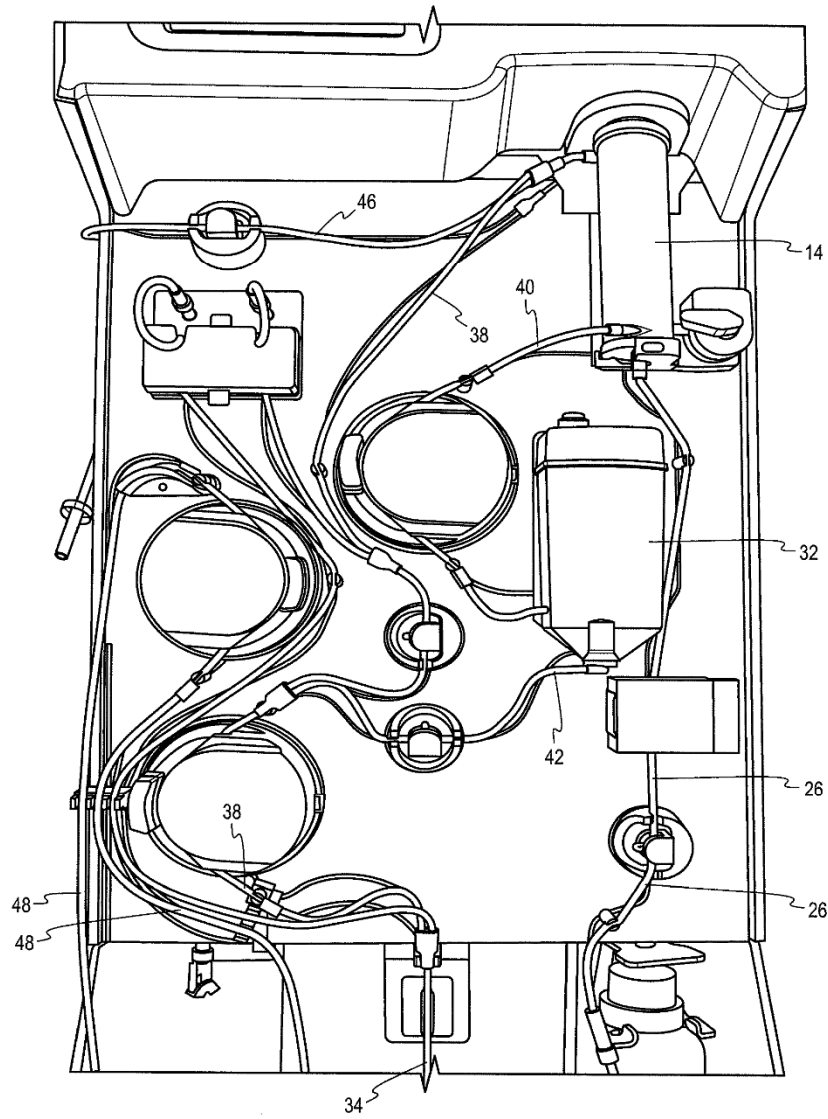


FIGURA 4

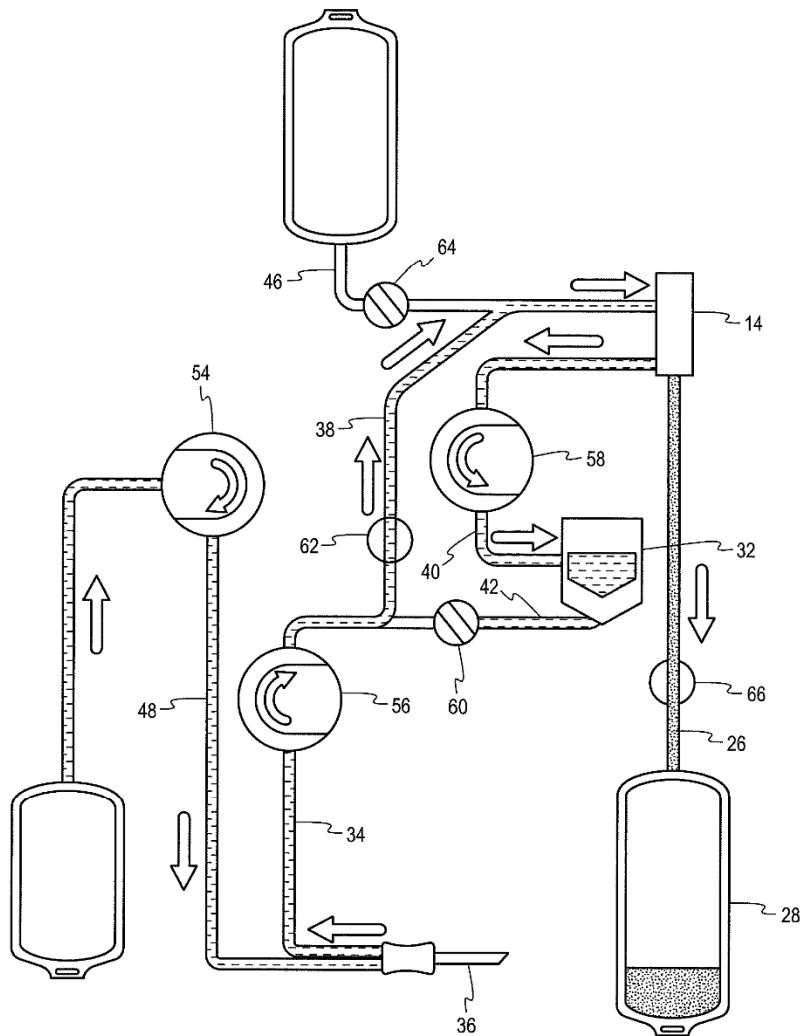


FIGURA 5

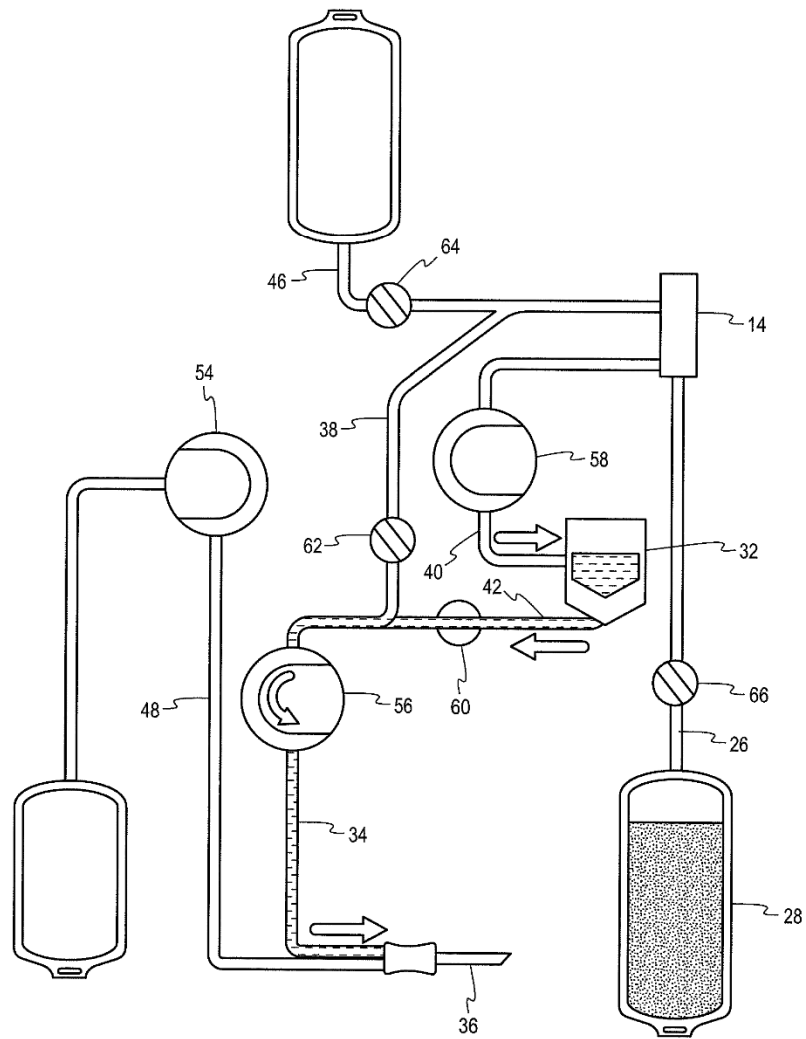


FIGURA 6

VOLUMEN DE PLASMA SIN PROCESAR EN PRODUCTO DE PLASMA (ml)
PARA UNA RELACIÓN DE AC DE 1:16

PESO DEL DONANTE LIBRAS	VOLUMEN DE PRODUCTO DE PLASMA (ml)	HEMATOCRITO DEL DONANTE (%)											
		36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	
110-149	690	629	627	625	623	621	618	616	613	611	607	604	
150-174	825	752	749	747	745	742	739	736	733	730	726	722	
175 & up	880	802	799	797	794	792	789	786	782	779	775	771	

FIGURA 7

PLASMA SIN PROCESAR NO REIVINDICADO (ml) PARA UNA RELACIÓN DE AC DE 1:16

PESO DEL DONANTE LIBRAS	VOLUMEN DE PRODUCTO DE PLASMA (ml)	HEMATOCRITO DEL DONANTE (%)											
		36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	
110-149	690	-4	-2	0	2	4	7	9	12	14	18	21	
150-174	825	-2	1	3	5	8	11	14	17	20	24	28	
175 & up	880	-2	1	3	6	8	11	14	18	21	25	29	

FIGURA 8

VOLUMEN PERMITIDO DE PRODUCTO DE PLASMA (ml) PARA UNA RELACIÓN DE AC DE 1:16

PESO DEL DONANTE LIBRAS	HEMATOCRITO DEL DONANTE											
	VOLUMEN SIN PROCESAR	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56
110-149	625	686	688	690	692	695	697	700	703	706	710	714
150-174	750	823	826	828	831	834	837	840	844	848	852	857
175 & up	800	878	881	883	886	889	893	896	900	904	909	914

FIGURA 9

ENTRADAS	
PESO DEL DONANTE (libras)	190
HCT DEL DONANTE DE INICIO (%)	44
VOLUMEN DE PLASMA SIN PROCESAR DIANA (ml)	800
VOLUMEN DE SANGRE (ml/kg)	62,5
VELOCIDAD DE REEMPLAZO DE PLASMA (ml/min)	0
PESO DEL DONANTE (kg)	86,4
VOLUMEN DE GLÓBULOS ROJOS (ml)	2375
VOLUMEN DE PLASMA (ml)	3023
VOLUMEN DE EXTRACCIÓN (ml WB)	500
RELACIÓN DE AC (1:xx)	16
EFICACIA	70%

FIGURA 10

DESCRIPCIÓN	VOLUMEN DE GLOBULOS ROJOS DE DONANTE (ml)	VOLUMEN DE PLASMA DE DONANTE (ml)	HCT DE DONANTE (%)	AC EXTRAIDO (ml)	GLOBULOS ROJOS EXTRAIDOS (ml)	PLASMA SIN PROCESAR EXTRAIDO (ml)
INICIO DEL CICLO 1	2375	3023	44,0 %			
FINAL DE EXTRACCIÓN DEL CICLO 1	2155	2743	44,0 %	31	220	280
FINAL DE REGRESO DEL CICLO 1	2375	2836	45,6 %			
FINAL DE EXTRACCIÓN DEL CICLO 2	2147	2664	45,6 %	31	228	272
FINAL DE REGRESO DEL CICLO 2	2375	2655	47,2 %			
FINAL DE EXTRACCIÓN DEL CICLO 3	2139	2391	47,2 %	31	236	264
FINAL DE REGRESO DEL CICLO 3	2375	2480	48,9 %			
FINAL DE EXTRACCIÓN DEL CICLO 4	2130	2224	48,9 %	31	245	255
FINAL DE REGRESO DEL CICLO 4	2375	2310	50,7 %			
FINAL DE EXTRACCIÓN DEL CICLO 5	2301	2239	50,7 %	31	245	255
FINAL DE REGRESO DEL CICLO 5	2375	2263	51,2 %			

FIGURA 11a

DESCRIPCIÓN	VOLUMEN DE DEPÓSITO DE GLOBULOS ROJOS (ml)	VOLUMEN DE DEPÓSITO QUE NO SON GLOBULOS ROJOS (ml)	VOLUMEN DE RECOLECCIÓN (ml)	PLASMA SIN PROCESAR RECOLECTADA (ml)	VOLUMEN DE RECOLECCIÓN DIANA (ml)
INICIO DEL CICLO 1	0	0	0	0	889
FINAL DE EXTRACCIÓN DEL CICLO 1	220	93	218	196	
FINAL DE REGRESO DEL CICLO 1	0	0	218	196	891
FINAL DE EXTRACCIÓN DEL CICLO 2	228	91	430	386	
FINAL DE REGRESO DEL CICLO 2	0	0	430	386	893
FINAL DE EXTRACCIÓN DEL CICLO 3	236	89	637	571	
FINAL DE REGRESO DEL CICLO 3	0	0	637	571	894
FINAL DE EXTRACCIÓN DEL CICLO 4	245	86	837	750	
FINAL DE REGRESO DEL CICLO 4	0	0	837	750	894
FINAL DE EXTRACCIÓN DEL CICLO 5	74	24	894	800	
FINAL DE REGRESO DEL CICLO 5	0	0	894	800	894

FIGURA 11b

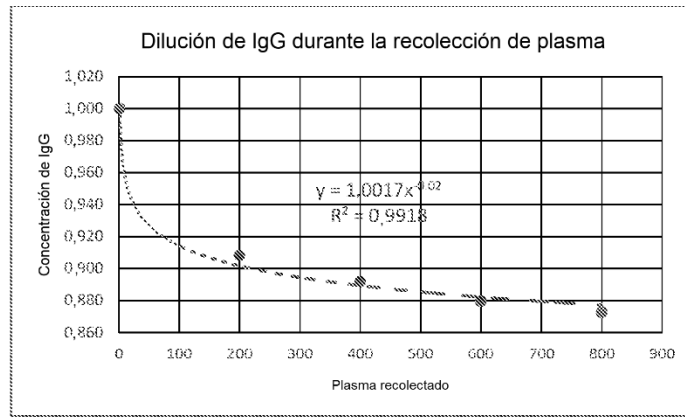


FIGURA 12