

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 966 312**

51 Int. Cl.:

A61M 1/36 (2006.01)

A61M 1/34 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2020** **PCT/EP2020/067529**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2021** **WO21018481**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2020** **E 20734529 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2023** **EP 4007917**

54 Título: **Procedimiento para controlar la cantidad de anticoagulante presente en plasma recolectado después de la aféresis**

30 Prioridad:

01.08.2019 US 201962881781 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.04.2024

73 Titular/es:

GRIFOLS WORLDWIDE OPERATIONS LIMITED
(100.0%)
Grange Castle Business Park Grange Castle
Clondalkin
Dublin 22, IE

72 Inventor/es:

FLEXMAN, GREG

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 966 312 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

Procedimiento para controlar la cantidad de anticoagulante presente en plasma recolectado después de la aféresis

5

La presente invención se refiere al sector de los procedimientos para recolectar componentes sanguíneos. En particular, se refiere a un procedimiento para controlar la cantidad de anticoagulante en plasma recolectado después de la aféresis.

10

La aféresis es un procedimiento en el que se recolectan componentes sanguíneos individuales y se separan de la sangre completa que se extrae temporalmente de un donante. Normalmente, se extrae la sangre completa mediante una aguja que se inserta en una vena del brazo del donante; se añade anticoagulante a la sangre y la mezcla se bombea a un separador, tal como un recipiente centrífugo. La sangre completa coagulará o "se aglutinará" poco después de extraerse de un donante, a menos que se añada un anticoagulante. Entre los anticoagulantes típicos se incluyen quelantes de calcio, tales como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el oxalato (ácido oxálico) o el citrato (ácido cítrico). Estos anticoagulantes funcionan quelando iones de calcio en la sangre que impiden la formación de coágulos (trombosis). El anticoagulante más común es el citrato de sodio y/o el ácido cítrico suspendidos en una solución de dextrosa (glucosa).

20

Una vez que la sangre completa se separa en sus diversos componentes en función de características físicas, tales como la densidad (por ejemplo, glóbulos rojos (RBC, *red blood cells*), glóbulos blancos, plaquetas y plasma), uno o más de los componentes se pueden extraer del dispositivo de separación. Los componentes restantes se pueden devolver al donante, en algunos casos con líquido de compensación opcional para compensar el volumen del componente extraído o facilitar el tránsito. El líquido de compensación suele ser solución salina. El proceso de extraer sangre completa y devolver los componentes separados al donante continúa hasta que se ha recolectado la cantidad del componente deseado, momento en el cual se detiene el proceso. Una característica central de los sistemas de aféresis es que los componentes procesados, pero no deseados, se devuelven al donante. Entre los componentes sanguíneos separados se pueden incluir, por ejemplo, un componente de densidad elevada, tal como glóbulos rojos, un componente de densidad intermedia, tal como glóbulos blancos o plaquetas, o un componente de densidad baja, tal como plasma.

25

30

35

Los sistemas de aféresis se utilizan ampliamente para la recolección de plaquetas y plasma de un solo donante. Sin embargo, una característica central de los dispositivos de aféresis es que, mientras separan los componentes sanguíneos en el punto de recolección, los componentes sanguíneos no deseados se devuelven al donante. En consecuencia, los dispositivos de aféresis deben incorporar una variedad de características de seguridad, tales como detectores de aire y monitores de presión, para proteger al donante de daños mientras se recolectan y separan los componentes sanguíneos. Estos mecanismos de seguridad añaden complejidad al equipo del sistema de aféresis, pero son esenciales para la seguridad y la protección del donante. Entre las protecciones se incluyen medidas para garantizar que solo se devuelvan al donante los componentes deseados (tales como los glóbulos rojos) y que no se introduzcan al donante, bajo ninguna circunstancia, sustancias potencialmente dañinas, tales como anticoagulantes puros o aire. Los procedimientos de recolección también deben garantizar que toda la sangre extraída de un donante se mezcle con anticoagulante, para garantizar que no comience una coagulación incontrolada, lo que podría afectar al donante al devolver los componentes y, posiblemente, afectar a la calidad de los componentes recolectados.

40

45

50

Un dispositivo básico de extracción de sangre automatizado que se utiliza para llevar a cabo la aféresis consiste normalmente en: un depósito que contiene una solución anticoagulante; una bomba para bombear la solución anticoagulante; una aguja (u otro dispositivo de tipo cánula) para su inserción en una vena del donante y extraer sangre completa; medios de mezcla para mezclar anticoagulante con sangre completa (por ejemplo, un conector en Y); una bomba para impulsar el anticoagulante para mezclarlo con la sangre completa; una bomba para bombear sangre anticoagulada al separador y devolver componentes seleccionados al donante; medios separadores y un depósito para recolectar el componente sanguíneo deseado; tubos para diversas interconexiones; sensores o detectores de líquido/aire para determinar la ubicación de fluidos dentro de los tubos y sensores de presión para determinar la presión del fluido dentro de los tubos o las líneas. Ejemplos específicos de dispositivos automatizados de extracción de sangre útiles con los procedimientos descritos en el presente documento se describen en las Patentes US 387,187; US 5,494,592 y US 5,637,082 y la Patente WO 2009/129140.

55

60

65

Otros dispositivos de recolección útiles serían reconocidos por alguien con conocimientos habituales en la técnica. Los donantes de plasmáféresis que se presentan para la recolección de plasma generalmente se someten a una serie de procesos de detección que miden su condición física actual y determinan la capacidad de elección para la donación. Esto incluye medidas de peso y HCT (hematocrito). El HCT, también conocido por varios otros nombres, es un análisis de sangre que mide el porcentaje en volumen (% vol) de

RBC en la sangre. La medición depende del número y tamaño de los RBC. Normalmente, es del 40,7 % al 50,3 % para los hombres y del 36,1 % al 44,3 % para las mujeres.

Los proveedores de equipos de recolección han presentado una variedad de estrategias para gestionar el flujo de sangre completa, la introducción de anticoagulante (AC) y la separación en plasma anticoagulado recolectado, y el retorno de los RBC al donante. Los sistemas de procesamiento de sangre, tales como los sistemas de aféresis, normalmente añaden un anticoagulante (por ejemplo, citrato de sodio/ácido cítrico en solución salina o de dextrosa) para evitar que la sangre o los componentes sanguíneos se aglutinen y se coagulen durante la recolección dentro del sistema de recolección de sangre o en los componentes recolectados. Normalmente, el anticoagulante se mezcla directamente con la sangre completa, tal como se extrae del donante. La proporción de anticoagulante respecto a sangre completa se puede establecer en una proporción específica. Por ejemplo, la Patente WO 1994/012223A1 da a conocer que, para la recolección de plasma, la proporción de AC respecto a sangre anticoagulada puede ser 1:16 (es decir, 0,06; una parte de anticoagulante de citrato de sodio al 4 % por cada 16 partes de sangre anticoagulada). Esta proporción fija, sin tener en cuenta el HCT, se ilustra en la figura 2(1), línea B.

Sin embargo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA, *Food and Drug Administration*) ha publicado expectativas sobre los volúmenes a alcanzar cuando se recolecta plasma. Véase, por ejemplo, Kathryn C. Zoon, Directora, Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos de la FDA, "Volume Limits for Automated Collection of Source Plasma" (4 de noviembre de 1992). Un nomograma emitido por la FDA "Volume limits-automated collection of Source Plasma" constituye actualmente la base para todas las recolecciones de plasma de EE. UU. Este documento de la FDA describe los límites para dos elementos: (1) volumen de plasma (el plasma que se extrae del donante) y (2) volumen recolectado (la cantidad neta de plasma + AC que se utilizará para la fabricación). Estos límites se describen como tres pares de valores, que se aplicarán según tres categorías de peso del donante. El "AC previsto" en el producto recolectado se puede inferir como la diferencia entre la cantidad recolectada y el volumen de plasma. Es de destacar que se trata de una proporción constante del 9 % entre los grupos de peso de los donantes.

Sin embargo, cuando se utiliza una proporción de 1:16 como proporción de flujo volumétrico entre la propulsión de AC hacia el punto de mezcla y la extracción de sangre completa anticoagulada (mezclada), la proporción entre el volumen de plasma y el volumen recolectado da como resultado un exceso de AC presente en el volumen recolectado, en comparación con la cantidad inferida por la FDA prevista. La cantidad de exceso de AC es variable y aumenta junto con el HCT del paciente.

La estimación basada en el hematocrito de una cantidad de anticoagulante en aféresis se conoce a partir de las Patentes WO 2019/085156 A1, JP 2012 081213 A y EP 2 896 415 A1.

En la práctica, el inconveniente mencionado anteriormente no se ha resuelto anteriormente en los sistemas disponibles en el mercado. Algunos sistemas de control existentes que utilizan una proporción fija de 1:16 establecen la terminación del proceso por el volumen recolectado, en cuyo caso el exceso de AC presente en el volumen recolectado significa que la donación es inferior a la cantidad permitida de volumen de plasma del donante. Cuando se utiliza la proporción 1:16, los donantes con valores de HCT de intervalo más bajo estaban donando casi la cantidad recomendada en plasma, mientras que los donantes con valores de HCT normales o más elevados no pudieron completar la cantidad total de la donación, dado que el volumen recolectado se alcanzaría antes debido al exceso de AC necesario con el flujo de sangre completa adicional para separar mecánicamente los glóbulos rojos del plasma. Esta reducción en el volumen a partir del donante (Vd) según el HCT se ilustra en la figura 2(2), línea B, *statu quo* para un ejemplo en el que se pretende extraer 800 ml del donante.

Otras manifestaciones existentes también utilizan una proporción fija de 1:16, pero utilizan el conocimiento del HCT de ese donante en particular para inferir el exceso de AC en el volumen recolectado y continúan la recolección hasta que se haya extraído la cantidad objetivo de plasma del donante. Esto da como resultado mayores cantidades de volumen recolectado. Si bien esto extrae la cantidad permitida de plasma del donante, extraer el exceso de volumen del frasco puede ser un desafío físico. También hay un exceso de AC presente en el material recolectado.

Por lo tanto, el exceso de AC puede causar problemas tales como: detener la recolección antes de alcanzar la cantidad objetivo del donante, o aumentar el volumen en el frasco de recolección, lo que da como resultado el desafío físico de extraer volúmenes más grandes del frasco, y en todos los casos de proporción de AC fija la dilución del plasma destinado a ser enviado al proceso de fraccionamiento, reduciendo de este modo la capacidad de rendimiento de la etapa del proceso. Esta dilución relativa respecto a la cantidad prevista de plasma del donante en la línea B de la figura 2(3) se ilustra en un ejemplo en el que se pretende extraer 800 ml del donante y mezclarlos con 80 ml de AC para un volumen de recolección de 880 ml. Cantidades de AC superiores a las necesarias también pueden afectar negativamente a las proteínas, lo que podría reducir el rendimiento del proceso de material utilizable. La porción excedente de AC de una recolección de proporción

fija, respecto a la cantidad prevista del nomograma de la FDA (por ejemplo, 80 ml en una recolección de 880), se ilustra en la figura 2(4), línea B.

Para superar los inconvenientes mencionados anteriormente, los inventores de la presente invención han descubierto que utilizando una proporción variable de AC respecto a sangre anticoagulada, dependiendo del HCT particular del donante que se somete al proceso, es posible controlar la cantidad de AC en el plasma recolectado respecto a una cantidad prevista deseada y reducir el grado de influencia no deseada del HCT, permitiendo que la cantidad de AC en el plasma recolectado sea menor que el valor recomendado por la FDA. Este valor de HCT se mide de forma rutinaria antes de la donación como parte del proceso de admisión de donantes y se puede transferir al equipo de recolección de forma manual o electrónica y/o derivarse de la observación de los flujos de componentes en el equipo durante la recolección. De esta manera, es posible apuntar tanto a los parámetros del nomograma de la FDA del plasma donado como al volumen recolectado, disminuyendo el exceso de AC presente en recolecciones de HCT normales o superiores. La bomba de AC se podría controlar en una proporción alternativa (variable) con respecto a la bomba de sangre anticoagulada y/o incorporar la tasa de cambio temporal observada en el volumen recolectado en el cálculo del flujo de AC objetivo óptimo.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención da a conocer un procedimiento para controlar la concentración de una composición anticoagulante añadida al plasma de un donante durante un proceso de extracción por aféresis de volumen fijo, comprendiendo el procedimiento la utilización de la medición del hematocrito (HCT) de un donante para determinar la proporción de la composición anticoagulante respecto a la sangre no coagulada del donante durante el proceso de extracción por aféresis.

En el procedimiento de la presente invención, dicha proporción de la composición de anticoagulante respecto a la sangre no coagulada del donante durante el proceso de extracción por aféresis se determina en función de, como mínimo, la medición del HCT del donante, y:

- i) El volumen total de plasma recolectado (V_C); y
- ii) El volumen deseado de anticoagulante en el plasma recolectado (V_{AC}).

En el procedimiento de la presente invención, dicha proporción de la composición anticoagulante respecto a la sangre no coagulada del donante durante el proceso de extracción por aféresis es 1:R, en la que R se calcula según la siguiente ecuación:

$$R = \frac{V_C/V_{AC} - HCT}{1 - HCT}$$

En la que V_C es el volumen total de plasma recolectado (ml); V_{AC} es el volumen de anticoagulante en el plasma recolectado (ml) y HCT es el hematocrito del paciente expresado en decimales; es decir, un valor del 44 % de HCT en la fórmula anterior se debe utilizar como 0,44.

Por ejemplo, cuando el volumen total de plasma recolectado (V_C) es 880 ml, el contenido deseado de anticoagulante (V_{AC}) es 80 ml y el HCT del paciente es 0,44, la proporción resultante (R) es 18,86. Para operar de esta manera, la bomba de AC (2) impulsaría 1 unidad de flujo por cada 18,857 unidades de flujo a través de la bomba (11).

En otro aspecto, la presente invención da a conocer un procedimiento para controlar la cantidad de AC presente en el plasma recolectado de un donante después de la aféresis, que comprende las etapas de:

- a) medir el valor de HCT en la sangre de dicho donante;
- b) calcular la proporción de AC respecto a sangre anticoagulada en vista de dicho valor de HCT de la etapa a);
- c) llevar a cabo la aféresis utilizando la proporción calculada en la etapa b); y
- d) recolectar el plasma;

en el que la cantidad de AC en el plasma recolectado es menor o igual al 9,1 %.

En el procedimiento de la presente invención, el HCT se puede medir de forma externa durante la selección del donante, dado que el HCT es un parámetro hematológico habitual. El HCT es la proporción (o porcentaje) entre el volumen de glóbulos rojos respecto al volumen de sangre completa. Además, el HCT se puede medir internamente utilizando el equipo de recolección durante el proceso. El HCT utilizado para calcular la proporción requerida de la bomba de AC puede utilizar cualquier valor o alguna combinación, proporción o secuencia de valores tanto externos como internos. La precisión del valor de HCT puede mejorar el grado de control del proceso. Por lo tanto, de forma preferente dicho valor de HCT se podría comunicar directamente al equipo de recolección.

También opcionalmente, en el procedimiento de la presente invención, las etapas (a) y (b) anteriores se pueden repetir durante el proceso de aféresis si se desea, y por lo tanto la proporción puede variar durante el proceso de aféresis, especialmente cuando el HCT del paciente se mide internamente utilizando el equipo de recolección.

La proporción de la bomba de flujo de AC respecto a la bomba de flujo de sangre anticoagulada se podría establecer para intentar alcanzar ambos objetivos del nomograma de la FDA (volumen del donante y volumen recolectado) lo más cerca posible, o alguna cantidad variable de compensación que disminuya el exceso de AC presente en las recolecciones de HCT más elevados, pero que aún ofrezca ventajas sobre las manifestaciones actuales. La bomba de AC se podría controlar en una proporción alternativa (variable) respecto a la bomba de sangre anticoagulada y/o incorporar la tasa de cambio temporal observada en el volumen recolectado en el cálculo del flujo óptimo de AC objetivo.

En el procedimiento de la presente invención, la proporción de AC respecto a sangre anticoagulada es inferior a 1:16; es decir, inferior a 0,06. De este modo, es posible aumentar la cantidad o flujo de sangre anticoagulada manteniendo constante la cantidad o flujo de AC. En una realización preferente, dicha proporción puede oscilar entre 1:17 y 1:24, dependiendo del valor de HCT del donante. En otras realizaciones preferentes, dicha proporción puede ser 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:21, 1:22, 1:23 o 1:24.

De forma preferente, la aféresis del procedimiento de la presente invención es una plasmaféresis, de forma más preferente, es una plasmaféresis de bajo volumen. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "plasmaféresis de bajo volumen" se refiere a tratamientos de intercambio de plasma que implican volúmenes de plasma recolectado entre 600 ml y 900 ml.

No existe una única correlación o curva única entre el flujo de AC y el HCT que se deba utilizar en el procedimiento de la presente invención. El concepto de la presente invención es que la proporción puede variar según el HCT del donante, y no permanecer fija para cada donación. El modo óptimo de apuntar a una determinada proporción se puede optimizar según una variedad de factores. Dicha correlación se puede obtener en base a un equilibrio del beneficio (de mayor concentración de recolección con la reducción del exceso de AC) y los peligros de una cascada de coagulación que comience durante el proceso de recolección, en el que no está prevista, así como otros factores operativos o de riesgo.

La presente invención se describirá, a continuación, haciendo referencia a las figuras, a modo de ejemplos explicativos y no restrictivos, de diversas realizaciones de la presente invención, en las que:

La figura 1 muestra el diseño del dispositivo de plasmaféresis según la presente invención.

La figura 2 muestra gráficos de las proporciones de AC respecto a sangre anticoagulada, el volumen de plasma del donante (Vd), la concentración de proteínas en el plasma recolectado (Conc. proteínas) y la cantidad de AC en el volumen recolectado en relación con el nomograma (AC/objetivo) como función del valor de HCT (eje X).

Tal como se muestra en la figura 1, cuando comienza la recolección, el conector en Y 5 se ha conectado a la aguja 6 que está en una vena del brazo del donante. Las manifestaciones disponibles actualmente del equipo de recolección impulsan el flujo de AC desde la bomba 2 en una proporción fija respecto al flujo que se extrae del donante a través de la bomba 11. En los diversos ejemplos disponibles actualmente, esta proporción se consigue utilizando tubos similares con bombas peristálticas de diferentes velocidades, o bombas peristálticas de velocidad similar que impulsan tubos con diferentes diámetros. Por ejemplo, para una proporción de 1:17, una unidad de flujo de la bomba de AC 2, por 17 unidades de flujo a través de la bomba 11. La porción de RBC en la corriente de flujo extraída por la bomba 11 a través de la línea 7 y que se aproxima al dispositivo de separación 12 variará según el HCT del donante.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Evaluación del contenido de AC en sangre recolectada utilizando el procedimiento de la presente invención.

Cuando se modelan estas proporciones de algoritmos modificados del ejemplo anterior, es evidente una mayor adherencia al volumen previsto de la guía de la FDA. En la tabla 1 se ilustran cinco casos para un objetivo de recolección de 880 ml.

Como resultado de la utilización de esta proporción alternativa, el volumen recolectado se compone de plasma y componentes de AC que cumplen con el documento de orientación de la FDA para todos los casos de HCT.

La concentración de proteínas en el volumen recolectado ha aumentado, con menos dilución de AC. Las cantidades de recolección objetivo de la FDA se pueden conseguir sin frascos con exceso de llenado que puedan ser difíciles de extraer. La eficiencia del fraccionamiento aumentará (mayor producción para la misma entrada volumétrica de líquido/esfuerzo). Si una actividad particular se ve limitada por la velocidad de entrada de fraccionamiento, es posible que la producción general de la actividad pudiera aumentar.

La tabla 1 muestra el objetivo del volumen de recolección de 880 ml con diferentes niveles de HCT, entre el 38 % y el 54 %, utilizando diferentes proporciones de flujo de bomba alternativas. La cantidad de anticoagulante en el plasma recolectado es constante (9 % v/v) para todos los niveles de HCT. Si esta cantidad es suficiente para prevenir la coagulación, entonces en todos los casos de HCT no se aplicará un exceso que pueda tener efectos nocivos sobre las proteínas que se desea recuperar en el proceso y, posteriormente, administrar a los pacientes como medicamento.

Tabla 1. Contenido de AC en sangre recolectada.

Objetivo de volumen de recolección (ml)	HCT del donante	Ejemplo de proporción de flujo de bomba alternativa	AC resultante en plasma recolectado (ml)	Plasma total recolectado (ml)
880	38 %	17,12903	80,00 (9 %)	800,00
880	41 %	17,94915	80,00 (9 %)	800,00
880	44 %	18,85715	80,00 (9 %)	800,00
880	49 %	20,60785	80,00 (9 %)	800,00
880	54 %	22,73913	80,00 (9 %)	800,00

Ejemplo 2: Medición de HCT utilizando el equipo de recolección para inferir la cantidad de AC en el plasma recolectado.

Cuando la medición del HCT se vuelva cada vez más importante en el proceso modificado (tanto en la selección de donantes como ahora también en el control del equipo de recolección), puede ser beneficioso aumentar la calidad de esta medición. Puede ser posible utilizar el propio equipo de recolección para inferir el HCT a partir de las características físicas de lo que se está extrayendo. Esta calidad mejorada de la medición del HCT obtenida durante la operación se puede utilizar para ajustar la proporción de AC objetivo durante el transcurso de la recolección.

Tal como se muestra en la figura 1, un ejemplo de la utilización del equipo de recolección para inferir AC sería controlar la acumulación de flujo general a través de la bomba 11 necesario para llenar la cámara de separación 12 con RBC hasta una cantidad detectable que se utiliza para iniciar el ciclo de retorno de RBC. Dado que la geometría de la cámara de separación se conoce como "x" mediante el diseño del equipamiento de artículos blandos, entonces, utilizando el flujo acumulado que pasa por la bomba 11 de RBC + plasma + AC en el momento en que se han recolectado los RBC de volumen "x", se puede realizar un cálculo del HCT.

Otro ejemplo para inferir el HCT en el equipo de recolección es, una vez que se han llenado la cámara de separación y el tubo al recipiente de recolección, el flujo adicional a través de la bomba 11 aumentará el volumen en el recipiente de recolección. El recipiente de recolección está en una celda de carga, y puede ser posible inferir el HCT comparando el caudal a través de la bomba 11 (que es conocido e incluye RBC + plasma + AC) y la tasa temporal de cambio del plasma separado que ingresa al recipiente de recolección (Plasma + AC).

Ejemplo 3: Diferentes algoritmos de proporción dependiendo del HCT del donante que se pueden utilizar en el procedimiento de la presente invención.

Dado que será necesario equilibrar el beneficio (de una mayor concentración de recolección con la reducción del exceso de AC) y los peligros de una cascada de coagulación que comience durante el proceso de recolección, en el que no está previsto, u otros factores operativos que deben incluirse en la búsqueda de las condiciones óptimas.

La figura 2 muestra algunas de las opciones para la proporción de fórmula dependiendo de la cantidad de HCT. Estos u otros enfoques se vuelven posibles una vez que se elimina la restricción de una proporción fija. La línea A) muestra el ejemplo anterior que ilustra un conjunto teóricamente preferencial de proporciones que podrían dar como resultado una cantidad constante de AC para todos los valores de HCT de todos los donantes. La línea B) ilustra la comparación con una proporción estática, sin tener en cuenta el HCT (la práctica general actual es una proporción fija de 1:16).

Se podrían adoptar una variedad de otros enfoques. Algunos (sin limitación) se ilustran en la línea C), que es una proporción respecto a HCT menos agresiva (promedio de la línea A y 16:1) y la línea D), que es una opción que pone un límite a la proporción (este ejemplo en 18,7).

Tal como se muestra en la figura 2, utilizando el procedimiento de la presente invención es posible obtener también una mayor cantidad de plasma de un donante (Vd) cuando el valor de HCT es superior al 44 %, y también una mayor concentración de proteínas (Conc. proteínas) y una menor cantidad de AC en el volumen recolectado en proporción con el objetivo del nomograma (AC/objetivo).

Tal como se puede observar en la figura 2.2 utilizando diferentes enfoques siguiendo el procedimiento de la presente invención (líneas A, C y D) es posible obtener una cantidad mayor de plasma de un donante (Vd) en comparación con la práctica actual (proporción 1:16, línea B) que no alcanza a recolectar la cantidad objetivo. Por ejemplo, con una recolección de un donante del grupo de peso superior con un HCT de 44, se pretende que el volumen extraído del donante sea de 800 ml, pero termina siendo solo de 786 ml debido al exceso de AC en el volumen recolectado. En todo el intervalo ilustrado de HCT, la proporción fija de 1:16 dibujada con la línea B muestra que la cantidad extraída del donante varía de 795 a 767 ml, en todos los casos, inferior al objetivo de 800 ml.

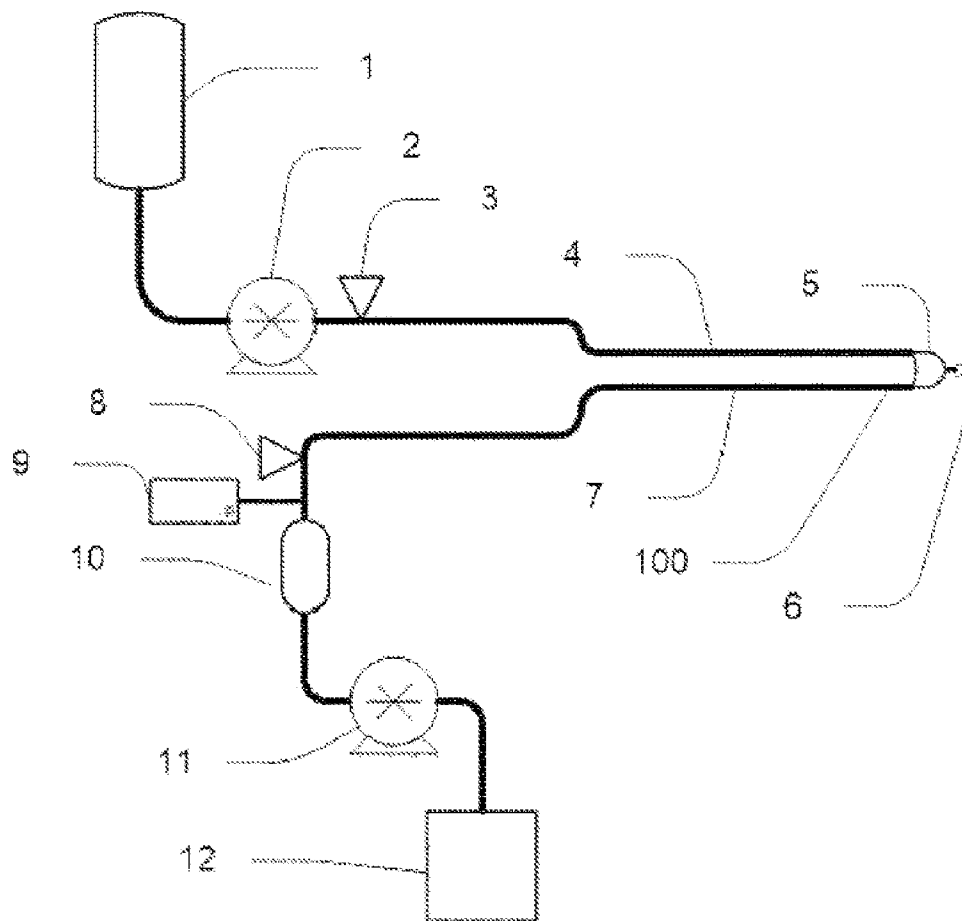
Además, tal como se muestra en la figura 2.3, también es posible obtener una concentración de proteínas más elevada en el plasma recolectado utilizando cualquiera de los enfoques que siguen el procedimiento de la presente invención (líneas A, C y D) en comparación con la práctica actual (proporción 1:16, línea B). Por ejemplo, con un HCT de 44, la concentración de proteínas en el volumen recolectado sería el 98,3 % del valor esperado si estuviera presente la cantidad objetivo de AC. En todo el intervalo ilustrado de HCT, la proporción fija de 1:16 dibujada con la línea B muestra que este efecto de dilución varía del 99,3 % al 96,1 %.

La cantidad de AC relativa al objetivo del 9 % se ilustra en la línea A de la figura 2.4 utilizando este enfoque de proporción variable. Esto se hace comparación con la línea B (una proporción fija de 1:16), en la que el AC en el material recolectado puede ser considerablemente mayor que el objetivo.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para controlar la concentración de una composición anticoagulante (AC) añadida al plasma de un donante durante un proceso de extracción por aféresis de volumen fijo, comprendiendo el procedimiento la utilización de la medición del hematocrito (HCT) de un donante para determinar la proporción de la composición anticoagulante respecto a la sangre no coagulada del donante durante el proceso de extracción por aféresis,
- en el que la proporción de la composición anticoagulante respecto a la sangre no coagulada del donante durante el proceso de extracción por aféresis es 1:R, en la que R se calcula según la siguiente ecuación:
- $$R = \frac{V_C/V_{AC} - HCT}{1 - HCT}$$
- en la que V_C es el volumen total de plasma recolectado (ml); V_{AC} es el volumen de anticoagulante en el plasma recolectado (ml) y HCT es el hematocrito del paciente expresado en decimales.
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- a) medir el valor de HCT en la sangre de dicho donante;
 - b) calcular la proporción de AC respecto a sangre anticoagulada en vista de dicho valor de HCT de la etapa a);
 - c) llevar a cabo la aféresis utilizando la proporción calculada en la etapa b); y
 - d) recolectar el plasma;
- en el que la cantidad de AC en el plasma recolectado es menor o igual al 9,1 % (v/v).
3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que dicho valor de HCT se mide de forma externa durante la selección del donante antes de la recolección.
4. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que dicho valor de HCT se mide de forma interna utilizando el dispositivo de aféresis durante el proceso.
5. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho valor de HCT es una combinación de un valor externo y un valor interno.
6. Procedimiento, según la reivindicación 2, en el que dichas etapas (a) y (b) se repiten durante el proceso de aféresis para recalcular dicha proporción R.
7. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la proporción de AC respecto a sangre anticoagulada es inferior a 1:16.
8. Procedimiento, según la reivindicación 7, en el que dicha proporción oscila entre 1:17 y 1:24.
9. Procedimiento, según la reivindicación 7, en el que dicha proporción es 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:21, 1:22, 1:23; o 1:24.
10. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha aféresis es una plasmaféresis.
11. Procedimiento, según la reivindicación 10, en el que dicha plasmaféresis es una plasmaféresis de bajo volumen, que implica volúmenes de plasma recolectado entre 600 ml y 900 ml.

Fig. 1



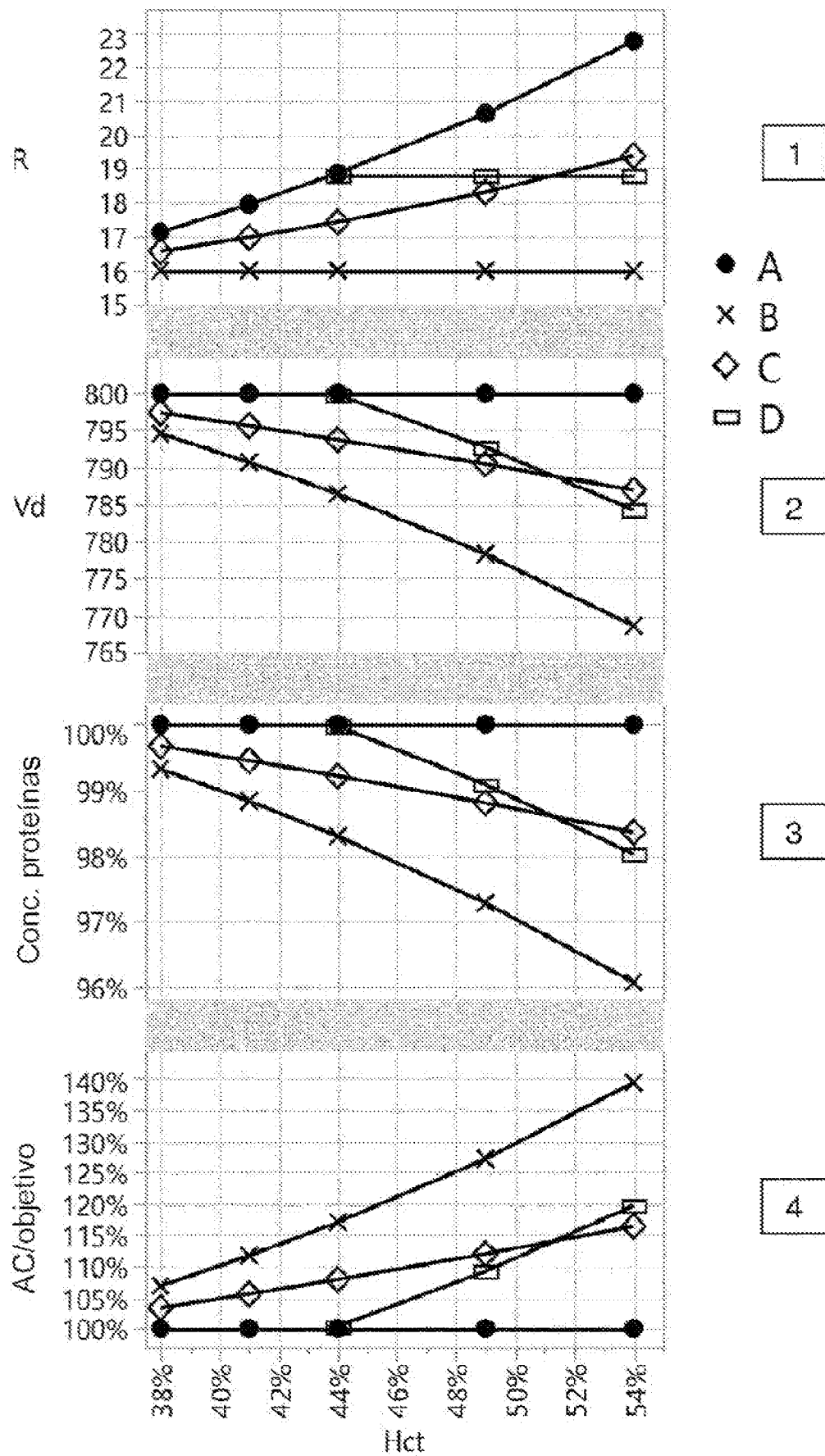


Figura 2

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

- | | |
|-------------------|--------------------|
| • US 5387187 A | • WO 1994012223 A1 |
| • US 5494592 A | • WO 2019085156 A1 |
| • US 5637082 A | • JP 2012081213 A |
| • WO 2009129140 A | • EP 2896415 A1 |