

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 831**

51 Int. Cl.:
B01D 39/16 (2006.01)
A61M 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03792376 .0**
96 Fecha de presentación: **19.08.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1531922**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.05.2005**

54 Título: **FILTRO PARA LA REDUCCIÓN DE LEUCOCITOS DE HEMODERIVADOS.**

30 Prioridad:
21.08.2002 IT TO20020736

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.11.2011

73 Titular/es:
FRESENIUS HEMOCARE ITALIA S.R.L.
VIA SANTI 293
I-41032 CAVEZZO, MODENA, IT

72 Inventor/es:
MARI, Giorgio;
VERRI, Paolo y
ORI, Alessandra

74 Agente: **Zuazo Araluze, Alexander**

ES 2 368 831 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

Filtro para la reducción de Leucocitos de hemoderivados.

5 La presente invención se refiere un dispositivo de filtro para la reducción del contenido en leucocitos de hemoderivados tales como sangre completa y/o componentes sanguíneos.

10 Más particularmente, la invención se refiere a un dispositivo de filtro de leucocitos adaptado para su uso en los sistemas de bolsa de sangre que se usan convencionalmente para la separación de sangre completa en hemocomponentes con reducción de leucocitos.

Se conocen sistemas de bolsa de sangre por ejemplo de los documentos US- 4.596.657, EP-A-0 556 303 y EP-A-0 879 608.

15 El documento US-4.596.657 describe un sistema de bolsa de sangre que incluye una bolsa principal que está conectada por medio de tubos flexibles a una primera y una segunda bolsa satélite; un medio filtrante está dispuesto de manera solidaria entre la bolsa principal y una bolsa satélite para eliminar plaquetas y leucocitos de una mezcla de un concentrado de glóbulos rojos y una disolución de aditivo que se hace pasar a través del medio filtrante desde la bolsa principal hacia dicha bolsa satélite.

20 Los documentos EP-A-0 556 303 y US-5.100.564 describen un sistema de recogida y procesamiento de sangre para preparar, a partir de sangre completa donada, plasma rico en plaquetas (PRP), glóbulos rojos empaquetados (PRC), concentrado de plaquetas (PC) y plasma; en el sistema descrito, se reducen los leucocitos de PRP interponiendo en el conducto entre una bolsa de recogida de sangre y una primera bolsa satélite un conjunto de filtro para reducir los leucocitos de PRP; de la misma forma, se reducen los leucocitos de PRC interponiendo entre la bolsa de recogida de sangre y una segunda bolsa satélite un segundo conjunto de filtro para eliminar leucocitos de PRC.

25 El documento EP-A-0 879 680 describe un sistema de bolsa de sangre para separar sangre en componentes sanguíneos en el que se prepara PRC libre de leucocitos haciendo pasar eritrocitos resuspendidos en un agente aditivo a través de un filtro de leucocitos.

30 Los filtros de leucocitos, a los que se refiere la presente invención, normalmente comprenden un alojamiento con orificios de entrada y salida y al menos un elemento poroso, dentro del alojamiento, interpuesto entre los orificios de entrada y salida. Dicho elemento poroso normalmente consiste en una malla o estera que puede estar formada por una o más capas de material filtrante, normalmente un material textil no tejido, que pueden estar o no unidas entre sí.

35 Según la técnica anterior, los elementos porosos pueden producirse de cualquier material compatible con la sangre que puede formar fibras incluyendo fibras naturales o sintéticas. Los materiales preferidos son polímeros sintéticos tales como particularmente poliolefinas, poliésteres y poliamida; actualmente se considera un polímero preferido el poli(tereftalato de butileno) (PBT).

40 Un parámetro que se considera en el diseño de los elementos porosos es la tensión superficial crítica (CST) del material empleado. La CST de una superficie es una medida de las propiedades repelentes de esa superficie; es la tensión superficial máxima para un líquido que tiene un ángulo de contacto $\theta = 0^\circ$. La CST no puede medirse directamente en hilos textiles que son haces complejos de fibras torsionadas; sin embargo, la CST para los hilos puede aproximarse a la de superficies planas químicamente relacionadas.

45 Con referencia a los materiales usados en los filtros para la reducción de leucocitos, el documento EP-A-0 313 348 describe un procedimiento empírico para medir la tensión superficial crítica de un medio poroso, definida en ese documento como "tensión superficial crítica de humectación" (CWST). Según dicho procedimiento, la CWST de un medio poroso se determina aplicando individualmente a su superficie, preferiblemente gota a gota, una serie de líquidos con una tensión superficial que varía en de 2 a 4 dyn/cm (mN/m) y observando la absorción y la no absorción de cada líquido. La CWST del medio poroso en unidades de dyn/cm se define como el valor medio de la tensión superficial del líquido que se absorbe y la de un líquido de tensión superficial circundante que no se absorbe. Los líquidos con tensión superficial inferior a la CWST de un medio poroso o la CST de un material dado humectarán espontáneamente el medio o el material con el que están en contacto. Con referencia al agua (tensión superficial 72 dyn/cm), los materiales que tienen una CST inferior a la tensión superficial del agua, no se humectarán. Por tanto, la CST de un material puede considerarse como una medida de la hidrofiliidad del propio material; cuanto mayor es la CST o la CWST, mayor es la hidrofiliidad del material.

60 El documento EP-A-0 313 348 describe un dispositivo para la reducción del contenido en leucocitos de un hemoderivado que comprende un primer elemento poroso para eliminar geles, un segundo elemento poroso para eliminar microagregados y un tercero elemento para eliminar leucocitos, en el que al menos el tercer elemento se ha modificado para obtener una tensión superficial crítica de humectación en el intervalo de desde más de 53 dyn/cm hasta menos de 90 dyn/cm y en el que cada elemento sucesivo, desde la entrada hacia la salida, tiene un diámetro de poro menor que el que le precede.

- 5 En estos filtros, se eliminan los geles y los microagregados antes de filtrar los leucocitos. En los ejemplos prácticos del documento EP-A-0 313 348, el dispositivo comprende una primera capa para la filtración del gel compuesta por PET perforado por aguja unido a material acrílico, con una CWST de 50 y una pluralidad de capas adicionales para la eliminación de microagregados y la adsorción de leucocitos que tienen CWST aumentada que está compuestas normalmente por PBT ablandado por soplado que se injerta en superficie para aumentar su CWST. Cuando el elemento poroso final para la eliminación de leucocitos está compuesto por una pluralidad de capas, éstas están compuestas en general por el mismo material.
- 10 El documento US-5.580.465 describe un procedimiento para preparar plaquetas haciendo pasar plasma rico en plaquetas (PRP) a través de un filtro que comprende un medio poroso con una CWST de al menos 70 dyn/cm en condiciones suficientes como para eliminar aproximadamente el 99,99% de los leucocitos del PRP. A partir de este documento puede deducirse que la hidrofiliidad aumentada del elemento de filtro de PBT modificado está mejorando la recuperación de trombocitos.
- 15 El documento US-4.963.260 describe un dispositivo filtrante de líquidos para separar leucocitos que comprende un primer elemento de filtro y un segundo elemento de filtro en una posición aguas abajo del primero, en el que el segundo elemento de filtro está compuesto por un material que tiene una resistencia de filtración más grande que el primer elemento de filtro; la resistencia de filtro puede aumentarse disminuyendo el tamaño de poro lo que también regula la presión del líquido.
- 20 El documento EP 0 542 655 da a conocer un dispositivo de filtro para separar eritrocitos aglutinados usando una membrana de material compuesto que comprende un primer elemento altamente hidrófilo (nailon 66), un segundo elemento intermedio moderadamente hidrófobo (polipropileno) y un tercero elemento altamente hidrófobo (politetrafluoretileno) en la dirección de filtración.
- 25 En vistas de la técnica anterior disponible existe todavía una necesidad de dispositivos de filtro de leucocitos que tengan eficiencia mejorada en la eliminación de leucocitos y un mejor rendimiento global.
- 30 Para este fin, la presente invención proporciona un dispositivo de filtro para la reducción del contenido en leucocitos de hemoderivados según la reivindicación 1. Otras características distintivas del dispositivo de filtro según la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas.
- 35 Tal como se ha observado anteriormente, la CST del material filtrante o la CWST de un material textil poroso compuesto por dicho material pueden considerarse como una medida de la hidrofiliidad del material empleado, por lo que una hidrofiliidad superior corresponde a una CST o CWST superior.
- 40 Cada elemento poroso para la reducción de leucocitos puede comprender una o más capas de material de lámina filtrante adyacente, capas que pueden opcionalmente pueden estar unidas entre sí. Cuando un elemento poroso está compuesto por dos o más capas, éstas estarán compuestas normalmente por el mismo material filtrante y tendrán las mismas propiedades filtrantes y de hidrofiliidad. Sin embargo, dichas capas filtrantes pueden tener un tamaño de poro diferente, tal como opcionalmente un tamaño de poro decreciente desde la entrada hacia la salida, tal como se ha sugerido por la técnica anterior.
- 45 El filtro según la invención puede incluir dentro del alojamiento del filtro aguas arriba del primer elemento poroso para la reducción de leucocitos, uno o más elementos porosos adaptados específicamente para eliminar geles o microagregados del hemoderivado.
- 50 No se pretende que el principio constructivo subyacente a la invención se limite a cualquier material filtrante específico y, en principio, puede usarse cualquier material filtrante disponible en el mercado compatible con la sangre. Sin embargo, el material filtrante se basa preferiblemente en poliésteres, tales como PET o PBT o en polímeros más hidrófobos tales como poliolefinas, particularmente polipropileno o poliamida.
- 55 Dicho material de polímero hidrófobo puede hacerse más hidrófilo recubriendo las fibras del material con un polímero más hidrófilo tal como polímeros y copolímeros acrílicos particularmente hidrófilos o poliuretano hidrófilo. El material polimérico también puede hacerse más hidrófilo injertando en superficie el material polimérico, particularmente PBT, con componentes que contienen un grupo etilénicamente insaturado, tal como un resto acrílico combinado con grupos hidroxilo o acrilato de metilo o metacrilato de metilo y combinaciones de los mismos, tal como se describe en el documento EP-A-0 313 348. Las capas de los elementos filtrantes habitualmente están compuestas por un material
- 60 textil no tejido obtenido de fibras de los materiales poliméricos; sin embargo, en principio también podrían usarse membranas porosas o medios porosos sinterizados.
- 65 El valor absoluto de la CWST de la capa filtrante de entrada y de las capas sucesivas puede seleccionarse en un intervalo amplio, según los principios conocidos en la técnica y dependiendo del hemoderivado (sangre completa u otros hemocomponentes) del que se van a reducir los leucocitos haciéndolo pasar a través del dispositivo de filtro.

Preferiblemente, la CWST de la capa de entrada es de al menos 53 dyn/cm (PBT puro) y más preferiblemente de al menos 63 dyn/cm.

5 La diferencia de humectabilidad mínima y máxima (CWST) entre la primera y la última capa de filtro desde la entrada hacia la salida puede variar dentro de un intervalo amplio y puede depender de la distancia entre la bolsa que contiene el hemoderivado y la capa, es decir, de la presión generada por la columna de líquido que está disponible para conducir el hemoderivado a través del filtro.

10 Una diferencia mínima de humectabilidad (CWST) preferida es de aproximadamente 10 dyn/cm, particularmente cuando la capa de entrada tiene una CWST de aproximadamente 63 e independientemente de la distancia entre la bolsa y el dispositivo de filtro. Una diferencia máxima de humectabilidad (CWST) preferida es de aproximadamente 20 dyn/cm cuando la CWST de la capa de salida tiene un valor de 53 dyn/cm (PBT puro).

15 Tal como se ha mencionado anteriormente, una realización preferida de la invención considera el uso de una pluralidad de elementos de filtro, consistiendo cada uno en un conjunto de capas de filtro, tal como particularmente desde 3 hasta 8 conjuntos, comprendiendo cada uno una pluralidad de capas, tal como preferiblemente desde 2 hasta 50 capas. La diferencia de humectabilidad (CWST) de conjuntos de capas adyacentes puede estar en el intervalo de desde 2 hasta 50 dyn/cm.

20 El objeto de la invención también incluye un dispositivo de bolsa de sangre que incluye al menos una bolsa principal y una bolsa satélite, conectadas mediante un conducto flexible en el que un dispositivo de filtro según la invención está interpuesto con el conducto flexible para la reducción de leucocito.

25 En una realización preferida de un dispositivo de este tipo, la distancia entre la bolsa principal y el elemento de filtro es de 20 a 80 cm, más preferiblemente entre 30 y 50 cm.

Otro objeto de la invención es el uso del dispositivo de filtro para la reducción de leucocitos de hemoderivados descrito. Los hemoderivados incluyen sangre completa y otros hemocomponentes tales como particularmente plasma rico en plaquetas (PRP), glóbulos rojos empaquetados (PRC), concentrado de plaquetas (PC) y plasma (PL).

30 Con el fin de permitir que el usuario configure correctamente el dispositivo de filtro de la invención en el sistema de bolsa de sangre, el alojamiento del dispositivo de filtro puede incluir marcas adecuadas que permiten identificar los orificios de entrada y salida de modo que el dispositivo de filtro se monta según el gradiente de hidrofiliidad negativo adecuado desde la entrada hacia la salida.

35 Se ha constatado que en el filtro según la invención, el primer conjunto (o elemento de filtro) de capas más hidrófilas se humecta fácilmente por el líquido y por tanto la presión del líquido se distribuye uniformemente en las capas más hidrófobas siguientes. Con este filtro, pueden evitarse diferencias de presión regionales de configuración debidas a burbujas de gas unidas a la superficie del filtro, lo que disminuye el riesgo de micro-roturas en el filtro.

40 La disposición descrita mejora la eliminación de aire del material de filtro, evitando la canalización del flujo de sangre, lo que conduce a una mejor eficacia de eliminación de leucocitos; además, al utilizar mejor el material filtrante completo, su cantidad puede reducirse con reducción consecuente de pérdida de células.

45 Otra ventaja de un sistema de filtración que contiene el elemento de filtro descrito es la que debido a la humectabilidad mejorada de la capa de entrada, se reduce la presión de cebado necesaria así como el tiempo de cebado del filtro.

50 Por la misma razón, puede reducirse la carga de presión por gravedad que se necesita para la filtración eficaz del líquido. Por tanto, la distancia necesaria entre la bolsa principal y el elemento de filtro es más pequeña, lo que ahorra a la vez espacio y material para los tubos.

A diferencia de un filtro con una capa de entrada de 53 dyn/cm para la que se necesita una distancia hasta la bolsa principal de al menos 80 cm, para un filtro con una capa de entrada de 68 dyn/cm es suficiente una distancia de 30 cm para una filtración eficaz de sangre o de componentes sanguíneos.

55 Los ejemplos siguientes no forman parte de la invención.

Ejemplo 1

60 El dispositivo de filtro consiste en 39 capas de PBT (50 g/m², CWST 53 dyn/cm) y una capa de polipropileno (10 g/m², CWST 33 dyn/cm). El dispositivo de filtro se usa con un sistema de bolsa de sangre convencional y está montado en el conducto flexible que conecta la bolsa principal a una primera bolsa satélite a una distancia de 80 cm de la bolsa principal. Se filtra sangre completa a través del dispositivo de filtro y se obtienen las características y parámetros siguientes:

Tiempo de cebado del filtro: 3 min.

Tiempo de filtración de una unidad de sangre completa (aproximadamente 450 cm³): 28 min.

65 Recuperación del volumen de sangre: 92%

Glóbulos blancos residuales: 200.000/unidad

A modo de comparación, se usó un dispositivo de filtro sin la capa de polipropileno que se substituyó por una capa de PBT para lograr el mismo volumen de filtro; se encontró que la contaminación por glóbulos blancos era de 900.000/unidad.

5

Ejemplo 2

Se usa un filtro que consiste en 35 capas de PBT recubierto (50 g/m^2) humectable con un líquido de 68 dyn/cm y 5 capas de PBT no recubierto (50 g/m^2), CWST 53 dyn/cm ; se colocó el filtro a la distancia desde la bolsa principal de 30 cm.

10

Tiempo de cebado del filtro: 1,5 min.

Tiempo de filtración de una unidad de sangre completa (aproximadamente 450 cm^3): 20 min.

Recuperación del volumen de sangre: 92%

Glóbulos blancos residuales: 100.000/unidad

15

Para un filtro con una CWST de 53 dyn/cm sin gradiente de hidrofiliidad, se encontró que la contaminación por glóbulos blancos era de 1.100.000/unidad.

Ejemplo 3

Se usa un filtro que consiste en 5 paquetes de 5 capas cada uno de PBT recubierto y no recubierto que se apilaron juntos de la siguiente forma:

20

Primer conjunto: 63 dyn/cm

Segundo conjunto: 61 dyn/cm

Tercer conjunto: 59 dyn/cm

Cuarto conjunto: 55 dyn/cm

25

Quinto conjunto: 52 dyn/cm

Distancia bolsa/filtro: 30 cm

Tiempo de cebado del filtro: 1 min.

Tiempo de filtración de una unidad de sangre completa (aproximadamente 450 cm^3): 15 min.

Recuperación del volumen de sangre: 92%

Glóbulos blancos residuales: 50.000/unidad

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo de filtro para la reducción del contenido en leucocitos de hemoderivados que comprende un alojamiento con un orificio de entrada y un orificio de salida y, dentro de dicho alojamiento, interpuestos entre el orificio de entrada y el orificio de salida, más de dos elementos porosos, comprendiendo cada elemento poroso una o más capas de material filtrante, caracterizado porque cualquier elemento poroso dado está compuesto por un material filtrante que tiene un tamaño de poro superior al tamaño de poro de su elemento poroso sucesivo, en la dirección de flujo, desde el orificio de entrada hacia el orificio de salida, del hemoderivado a través del dispositivo de filtro, y en el que dichos más de dos elementos porosos tienen una hidrofili­cidad diferente y están dispuestos en el dispositivo de filtro de modo que cualquier elemento poroso dado tiene una hidrofili­cidad superior que su elemento poroso sucesivo en la dirección de flujo, desde el orificio de entrada hacia el orificio de salida, del hemoderivado a través del dispositivo de filtro.
- 10 2. Dispositivo de filtro según la reivindicación 1, en el que cada elemento poroso comprende al menos dos capas de material filtrante adyacentes.
- 15 3. Dispositivo de filtro según la reivindicación 2, en el que dichas al menos dos capas de material filtrante están compuestas por el mismo material que tiene las mismas propiedades de hidrofili­cidad.
- 20 4. Dispositivo de filtro según la reivindicación 2 ó 3, en el que dichas al menos dos capas tienen un tamaño de poro decreciente en la dirección de flujo, desde el orificio de entrada hacia el orificio de salida, del hemoderivado a través del dispositivo de filtro.
- 25 5. Dispositivo de filtro según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dichos elementos porosos están compuesto por fibras de un material polimérico seleccionado del grupo que consiste en poliéster, poliolefinas, poliamida y poliéster, poliolefinas o poliamidas recubiertas con un polímero hidrófilo y mezclas de dichas fibras.
- 30 6. Dispositivo de filtro según la reivindicación 5, en el que dicho polímero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en polímeros y copolímeros acrílicos hidrófilos y poliuretano hidrófilo.
- 35 7. Dispositivo de filtro según la reivindicación 1, en el que un primer elemento poroso, en la dirección de flujo, desde la entrada hacia la salida, del hemoderivado a través del dispositivo de filtro, está compuesto por capas de fibras de poli(tereftalato de butileno) recubiertas con un polímero o copolímero hidrófilo y en el que un segundo elemento poroso, en la dirección de flujo, desde la entrada hacia la salida, del hemoderivado a través del dispositivo de filtro, está compuesto por capas de poli(tereftalato de butileno) o polipropileno no recubiertas.
- 40 8. Dispositivo de filtro según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la diferencia entre la hidrofili­cidad del primer elemento poroso, en la dirección de flujo, desde el orificio de entrada hacia el orificio de salida, del hemoderivado a través del dispositivo de filtro, y el elemento poroso final, en la dirección de flujo, desde el orificio de entrada hacia el orificio de salida, del hemoderivado a través del dispositivo de filtro, tal como se mide por el valor de la CST o CWST del material constituyente es de al menos 10 dyn/cm.
- 45 9. Dispositivo de filtro según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la diferencia entre la hidrofili­cidad del primer elemento poroso, en la dirección de flujo, desde el orificio de entrada hacia el orificio de salida, del hemoderivado a través del dispositivo de filtro, y el elemento poroso final, en la dirección de flujo, desde el orificio de entrada hacia el orificio de salida, del hemoderivado a través del dispositivo de filtro, tal como se mide por el valor de la CST o CWST del material constituyente es de desde 10 hasta 20 dyn/cm.
- 50 10. Dispositivo de filtro según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el primer elemento poroso, en la dirección de flujo, desde el orificio de entrada hacia el orificio de salida, del hemoderivado a través del dispositivo de filtro, está compuesto por un material que tiene una hidrofili­cidad tal como se mide por la CST o CWST del material constituyente superior a 63 dyn/cm.
- 55 11. Dispositivo de filtro según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende dentro de dicho alojamiento uno o más elementos de filtro adicionales de cualquier hidrofili­cidad para la eliminación de gel o microagregado.
- 60 12. Dispositivo de filtro según la reivindicación 11, en el que dichos elementos de filtro para la eliminación de gel o microagregado están ubicados aguas arriba de los primeros elementos porosos para la eliminación de leucocitos, en la dirección de flujo, desde el orificio de entrada hacia el orificio de salida, del hemoderivado a través del dispositivo de filtro.
- 65 13. Dispositivo de bolsa de sangre para la separación de sangre en componentes sanguíneos con reducción de leucocitos que comprende al menos una primera bolsa conectada, en comunicación de flujo de

fluido con una segunda bolsa a través de un dispositivo de filtro de leucocitos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

5

14. Procedimiento para la reducción de leucocitos de hemoderivados que comprende alimentar dicho hemoderivado a través del dispositivo de filtro según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

10

15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que dicho hemoderivado se selecciona del grupo que consiste en sangre completa, plasma rico en plaquetas, glóbulos rojos empaquetados, concentrado de plaquetas y plasma.