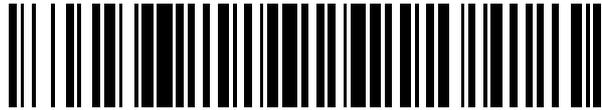


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 499 016**

51 Int. Cl.:

**A61L 2/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2008 E 08773484 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2175891**

54 Título: **Aparato de irradiación para inactivar patógenos y/o leucocitos en un fluido biológico y proceso**

30 Prioridad:

**22.06.2007 EP 07012298**

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

**26.09.2014**

73 Titular/es:

**MACO PHARMA S.A. (100.0%)  
RUE LORTHIOIS  
59420 MOUVAUX, FR**

72 Inventor/es:

**WALKER, WOLFRAM HUBERT;  
TOLKSDORF, FRANK;  
VERPOORT, THIERRY;  
GOUDALIEZ, FRANCIS;  
BEHAGUE, MAURICE y  
CHAVATTE, ARNAUD**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 499 016 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**

Aparato de irradiación para inactivar patógenos y/o leucocitos en un fluido biológico y proceso

5 La invención se refiere a un aparato de irradiación para inactivar patógenos y/o leucocitos en un fluido biológico, tal como una suspensión de plaquetas y/o plasma humano, y a un proceso para inactivar patógenos y/o leucocitos usando dicho aparato.

En el campo de la transfusión, la sangre se extrae de donantes y se separa en sus diferentes componentes que incluyen glóbulos rojos, plasma y concentrados de plaquetas. Estos componentes se someten a un tratamiento diferente, incluyendo eliminación de leucocitos e inactivación de patógenos y/o leucocitos para mejorar su calidad y seguridad.

10 La solicitud de patente alemana 10 2005 062 410.3, presentada el 23 de diciembre de 2005 por el solicitante de la presente solicitud como co-solicitante, enseña un proceso para la reducción de patógenos y/o leucocitos en concentrados de plaquetas usando bolsas de sangre transparentes a UV flexibles, cuyo contenido y particularmente el proceso descrito en ese documento se convierte en una referencia completa para la presente solicitud. Las bolsas de sangre flexibles se irradian mientras se agita la bolsa.

15 Del documento EP 1 308 172 A1 se conoce que la radiación UV en el intervalo de 260 a 300 nm puede inactivar virus en productos hemoderivados tales como plasma o suero, sin dañar las proteínas. También se indica que la radiación UVC destruye proteínas valiosas. En este documento no se describe ningún aparato de irradiación.

20 El documento US 2001/0046450 A1 desvela un aparato para inactivar contaminantes en hemoderivados. El hemoderivado es guiado pasada una fuente de radiación UV-C con lo que el flujo del hemoderivado está controlado para recibir dosis de irradiación de 230-400 J/m<sup>2</sup>. El aparato incluye un emisor de radiación ultravioleta de tipo C colocado para emitir radiación de tipo C hacia el hemoderivado en un tubo de cuarzo o un tubo fabricado de material polimérico que no absorbe la radiación de tipo C. El aparato también incluye una bomba para mover la sangre en el tubo y medios para mantener un flujo homogéneo en el tubo. Este aparato no es adecuado para irradiar sangre colocada en la bolsa.

25 El documento US 6.696.023 desvela un aparato para irradiar una suspensión de plaquetas contenida en una bolsa de sangre con luz UVB para reducir su capacidad inmunógena. El aparato comprende una bandeja para sujetar la bolsa de sangre y un par de luces UV dispuestas encima y debajo de la bandeja para irradiar la bolsa desde ambos lados. Este aparato no contiene ningún medio de agitación. Un aparato similar se describe en los documentos US 2003/0072676 y WO 03/090795 en relación con un proceso de inactivación que comprende las etapas de poner en contacto la sangre con un fotosensibilizador (riboflavina) e irradiar la mezcla resultante con luz visible o UV. El aparato comprende una bandeja para soportar la bolsa de sangre, que es móvil para oscilar, agitando y/o mezclando de este modo el contenido de la bolsa de sangre.

35 La invención proporciona un aparato para inactivar patógenos y/o leucocitos en un fluido biológico tal como una suspensión de plaquetas y/o plasma tal como se describe en las reivindicaciones o más adelante en el presente documento, en el que el fluido biológico contenido en una bolsa de sangre se irradia homogénea y uniformemente con una luz de longitud de onda e intensidad adecuadas para inactivar patógenos y/o leucocitos, sin añadir ninguna sustancia de inactivación de patógenos.

40 El documento WO 2005/089816 desvela un método y aparato para someter a un fluido biológico a radiación electromagnética. El aparato comprende una fuente de luz y medios para mezclar el fluido. La energía neta a suministrar al fluido biológico se determina sobre la base del volumen, la masa y/o velocidad de mezclado del fluido. Se desvelan fluidos que contienen plaquetas y plasma que comprenden un fotosensibilizador y su tratamiento con radiaciones que tienen una longitud de onda de 300-400 nm.

45 Un primer aspecto de la presente invención es un aparato de irradiación para inactivar patógenos y/o leucocitos en un fluido biológico tal como una suspensión de plaquetas que comprende; - una cubierta, - un miembro de soporte para sujetar al menos una bolsa de irradiación que contiene el fluido biológico, - una fuente de luz que comprende dos bancos de luces dispuestos encima y debajo del miembro de soporte, y - un sistema de agitación para mover el miembro de soporte, en el que la fuente de luz genera luz UVC de intensidad adecuada para inactivar patógenos y/o leucocitos y el sistema de agitación mueve el miembro de soporte en una trayectoria orbital, con amplitud y frecuencia de rotación predeterminadas, adecuada para exponer todo el fluido biológico a UVC.

50 De acuerdo con un aspecto preferido de la invención, la bandeja móvil constituye el miembro de soporte, en el que la bandeja puede comprender un marco y un fondo, al menos una parte del cual es permeable a UVC para permitir la irradiación del fluido biológico colocado sobre el fondo. De acuerdo con una realización, el fondo de la bandeja está,

al menos en parte, fabricado de cuarzo. El marco puede comprender, además, un sujetador para sujetar una bolsa. El sujetador puede tener forma de V y/o puede estar en forma de una cámara con una tapa.

5 De acuerdo con una realización preferida, el sistema de agitación comprende un motor con un árbol perpendicular al plano del miembro de soporte, teniendo el árbol un pasador de excéntrica acoplado al miembro de soporte a través de un cojinete.

El sistema de agitación preferentemente comprende un dispositivo de guiado para restringir el movimiento del miembro de soporte en una trayectoria orbital de amplitud predeterminada. De acuerdo con una realización, el dispositivo de guiado comprende un marco de guiado y miembros de guiado que cooperan con correderas laterales y longitudinales.

10 El soporte se agita con una frecuencia de 50 a 150 rpm, en particular de 70 a 130 rpm y, de la forma más preferida, 108 rpm, en una trayectoria circular que tiene un diámetro de 0,2 a 8 cm.

La fuente de luz usada emite luz en la longitud de onda de 200 a 270 nm y de la forma más preferida aproximadamente 254 nm e independiente de ella puede proporcionar, a modo de ejemplo, una energía total de 0,01 a 2 J/cm<sup>2</sup>. La intensidad de la radiación puede variar de 1 a 20 mW/cm<sup>2</sup>.

15 La invención se refiere, además, a un conjunto para inactivar patógenos y/o leucocitos en un fluido biológico tal como una suspensión de plaquetas que comprende el aparato de irradiación descrito anteriormente y al menos una bolsa de irradiación que contiene un fluido biológico sobre el miembro de soporte. La bolsa de irradiación está fabricada de material plástico flexible sustancialmente transparente a UVC y, preferentemente, tiene una capacidad volumétrica de al menos 10 veces el volumen del fluido biológico contenido en la bolsa de irradiación. La bolsa de irradiación generalmente no contiene una sustancia fotoinactivadora. Cuando una suspensión de plaquetas se irradia, la suspensión de plaquetas puede comprender, además, plasma.

Otro aspecto de la invención es un proceso para inactivar patógenos y/o leucocitos en un fluido biológico tal como una suspensión de plaquetas y/o plasma, que comprende:

- proporcionar un aparato de irradiación de acuerdo con el primer aspecto de la invención,
- 25 – colocar al menos una bolsa de irradiación que contiene un fluido biológico sobre el miembro de soporte,
- irradiar la bolsa de irradiación con UVC con agitación orbital con una frecuencia de rotación entre 50 y 150 rpm por medio de una trayectoria orbital (diámetro de 0,2 a 8 cm).

En los dibujos,

30 La figura 1 representa una vista lateral de un aparato de irradiación con una carcasa y una tapa de acuerdo con una realización de la invención.

La figura 2 representa una vista en perspectiva de un aparato de irradiación con una bandeja deslizante de acuerdo con otra realización de la invención.

Las figuras 3 y 4 muestran el interior del aparato de la figura 2, con la bandeja deslizante dentro y fuera de la cubierta, respectivamente.

35 La figura 5 representa un sistema de bolsa de sangre que comprende una bolsa de irradiación que contiene una suspensión de plaquetas a irradiar.

La figura 6 representa una vista lateral de un miembro de soporte que comprende un sujetador.

La figura 7 representa una vista lateral de un miembro de soporte que comprende una cámara con una tapa en una posición abierta.

40 Las figuras 8 y 9 representan vistas desde arriba y abajo, respectivamente, del miembro de soporte y del sistema de agitación del aparato de la figura 2.

La figura 10 representa una vista en despiece del miembro de soporte y del sistema de agitación del aparato de la figura 2.

5 De acuerdo con un primer aspecto de la invención, la figura 3 muestra un aparato 1 para inactivar patógenos y/o leucocitos en un fluido biológico tal como una suspensión de plaquetas y/o plasma que comprende una cubierta 2, un miembro de soporte 3 para portar al menos una bolsa de irradiación que contiene el fluido biológico, una fuente de luz 4 que genera una luz UVC de intensidad adecuada para inactivar patógenos y/o leucocitos, y un sistema de agitación 25 para mover el miembro de soporte 3 en una trayectoria orbital con amplitud y frecuencia de rotación predeterminadas.

La fuente de luz 4 comprende dos bancos de luces 5,6 dispuestos encima y debajo del miembro de soporte 3.

10 La cubierta 2 comprende una parte superior y una inferior. En una realización particular representada en la figura 1, la parte inferior está en forma de una carcasa 7 que comprende una fuente de luz y el miembro de soporte 3. La parte superior está en forma de una tapa 8 que comprende la segunda fuente de luz. La tapa 8 está conectada mediante una bisagra 9 a la carcasa 7 para permitir la apertura y el cierre de la cubierta 2.

En otra realización representada en la figura 2, la cubierta 2 consta de una pieza y comprende un miembro de soporte móvil 3 para la bolsa de sangre. El miembro de soporte, en ese caso, puede moverse dentro y fuera de la cubierta 2, tal como se explica a continuación.

15 Dado que la exposición a UVC puede ser perjudicial para seres humanos, animales y plantas, la cubierta 2 es impermeable a la luz. En particular, el aparato 1 comprende un mecanismo de cierre de seguridad, de modo que la iluminación comienza solamente cuando la tapa 8 está cerrada sobre la carcasa (figura 1) o cuando el miembro de soporte móvil 3 está en la cubierta 2 (figura 2).

20 La fuente de luz 4 comprende dos bancos de luces 5,6 dispuestos encima y debajo del miembro de soporte 3 para proporcionar una irradiación a ambos lados de la bolsa que contiene la suspensión de plaquetas.

25 En particular, el miembro de soporte está en forma de una bandeja 10 que se mueve manual o automáticamente dentro y fuera de la cubierta 2 mediante rotación, traslación horizontal o una combinación de las mismas. En particular, tal como se muestra en las figuras 3 y 4, la bandeja 10 comprende correderas 11 en lados laterales que cooperan con raíles 12 dispuestos en el interior de la cubierta 2. Tal como se muestra en la figura 4, cuando la bandeja está fuera de la cubierta, una bolsa de sangre puede colocarse fácilmente sobre o retirarse de la bandeja. Cuando la bandeja 10 está en la cubierta 2, está dispuesta entre los dos bancos de luces 5,6 para permitir que la bolsa de sangre sea irradiada desde ambos lados.

Ventajosamente, un mecanismo de seguridad permite que la irradiación comience solamente cuando la bandeja 10 está en la cubierta 2.

30 Tal como se muestra en la figura 6, la bandeja comprende un marco 13, por ejemplo fabricado de metal, y un fondo 14, al menos una parte del cual es permeable a UVC para permitir la irradiación de la suspensión de plaquetas.

35 La bandeja 10 es adecuada para disponer un sistema de bolsa de sangre tal como se representa en la figura 5. El sistema de bolsa de sangre comprende una bolsa de irradiación 19 y al menos otra bolsa de sangre, tal como una bolsa de almacenamiento de plaquetas 20 conectada a la bolsa de irradiación mediante un primer conducto 21. El sistema de bolsa de sangre también puede comprender una bolsa de muestreo 22 conectada a la bolsa de almacenamiento mediante un segundo conducto 23. La bolsa de muestreo está diseñada para recibir una muestra de la suspensión de plaquetas irradiada contenida en la bolsa de almacenamiento 20. La bolsa de irradiación 19 está conectada a un tercer conducto 24, que puede estar conectado de forma estéril a una bolsa que contiene una suspensión de plaquetas a irradiar.

40 En una realización particular, el sistema de bolsa de sangre comprende al menos una bolsa de irradiación 19 para irradiación con luz UVC y opcionalmente una bolsa de almacenamiento 20 para almacenamiento de la suspensión de plaquetas irradiada en la que puede almacenarse la suspensión de plaquetas, por ejemplo durante hasta 10 días sin reducción clínicamente significativa de la calidad terapéutica.

45 La bolsa de irradiación 19 está fabricada de un material plástico transparente a UVC. Son materiales poliméricos adecuados poliolefinas y acetato de etilenvinilo (EVA), extrudido o calandrado a grosores de pared de 0,8 mm o menos, en particular aproximadamente 0,5 mm o menos. La bolsa se forma sellando láminas fabricadas de material plástico transparente a UVC, de modo que la bolsa de irradiación 19 tenga un interior sustancialmente plano. En particular, la bolsa está fabricada de material que no tiene ningún máximo de adsorción en el intervalo de 200 a 270 nm. El grosor y la calidad del material de EVA después de la esterilización es tal que muestra adsorción mínima de luz UVC. Son particularmente preferidos polímeros de EVA de bajo grado de polimerización y reticulación. La adsorción de luz UV también puede resultar influida por el grado de acetilación del EVA.

50

Particularmente, la bolsa de irradiación 19 no está completamente llena con fluido biológico tal como suspensión de plaquetas. La bolsa de irradiación está llena como máximo al 30% y preferentemente como máximo al 20% y, de la forma más preferida, del 1 al 10% (cada uno en % en volumen) de su capacidad.

5 La capacidad volumétrica de la bolsa de irradiación 19 se define como el máximo volumen de llenado obtenido mediante el flujo por gravedad de agua al interior de la bolsa a 1 m de diferencia de altura.

Por ejemplo, la capacidad volumétrica de la bolsa de irradiación es de 5000 ml y el volumen de almacenamiento real de fluido biológico es 500 ml. Por lo tanto, la relación de capacidad volumétrica de la bolsa de irradiación con respecto a volumen e fluido biológico es un factor 10.

10 Por lo tanto, la bolsa de irradiación 19 después del llenado con fluido biológico tiene solamente varios milímetros de grosor, tal como menos de 5 mm. Por ejemplo, bolsas de una dimensión de 19 x 38 cm llenas con de 200 a 300 ml de fluidos biológicos tienen un grosor de por debajo de 5 mm.

15 Además, la bolsa de irradiación 19 comprende uno o más tubos de entrada y/o tubos de salida y está provista de medios para impedir que el fluido biológico contenido en la bolsa de irradiación 19 a ser tratada entre en y/o acceda a los tubos de entrada y/o salida para evitar la zona muerta formada dentro de la bolsa de irradiación 19 en o alrededor de los tubos.

Por ejemplo, los tubos de entrada y/o tubos de salida comprenden al menos una parte de liberación, tapón o una parte de separación como cierre para el tubo y que se extiende al interior de la bolsa de irradiación, preferentemente ubicada en el extremo interno del tubo, en particular el tubo de salida en cuyo caso el cierre puede abrirse.

20 En otro ejemplo, la bolsa de irradiación 19 (figura 5) comprende una junta parcial que se extiende desde un borde de la bolsa a un borde adyacente de la misma. Cuando la junta está completa, la junta crea un primer compartimento sellado que encierra la abertura del tubo de entrada y un segundo compartimento sellado que comprende el fluido biológico. Este primer compartimento sellado impide que el fluido biológico en el segundo compartimento sellado entre en el tubo de entrada. De esta manera, la bolsa de irradiación no contiene ninguna zona muerta, garantizando que todo el fluido biológico es agitado e irradiado durante el proceso de inactivación.

25 Además, tal como se muestra en la figura 5, la junta que encierra al tubo de entrada en un borde de la bolsa de irradiación 19 es simétrica con al menos otro borde, proporcionando de este modo una bolsa de irradiación simétrica. Esta forma particular mejora la agitación del contenido de la bolsa.

30 Ventajosamente, la bolsa de irradiación 19 también comprende un tubo de salida provisto de un tapón, que garantiza que ningún fluido biológico entra en el tubo de salida. Para descargar el fluido biológico al interior de la bolsa de almacenamiento 20, el tapón es simplemente retirado del tubo de salida presionando manualmente el tubo de salida para expulsar el tapón 18 al interior de la bolsa (figura 5).

La bolsa de almacenamiento 20 puede estar fabricada de material de PVC que comprende DEHP, ésteres de citrato o trimelitato de trioctilo (TOTM) como plastificante. Sin embargo, de acuerdo con una realización preferida, la bolsa de almacenamiento 20 consta del mismo material plástico transparente a UVC que la bolsa de irradiación 19.

35 Cuando el fluido biológico es una suspensión de plaquetas, es importante que la bolsa de almacenamiento 20 muestre permeabilidad a los gases, en particular permeabilidad al oxígeno y al dióxido de carbono, y compatibilidad con plaquetas, de modo que la suspensión de plaquetas pueda almacenarse durante hasta 10 días, preferentemente con una ligera agitación.

40 También se descubrió que, cuando el fluido biológico es un concentrado de plaquetas, opcionalmente al menos parte del plasma contenido en el concentrado de plaquetas puede sustituirse por una solución salina acuosa para formar un concentrado de plaquetas suspendido, que es adecuado para el almacenamiento de plaquetas.

Una solución salina acuosa preferida es SSP+ tal como la comercializa MacoPharma. El plasma en el concentrado de plaquetas a irradiar puede ser sustituido por del 50 al 95% en peso, preferentemente del 70 al 80% en peso con SSP+.

45 Sin embargo, también pueden usarse otras soluciones de almacenamiento de plaquetas adecuadas, que sustituyan al plasma para almacenamiento.

El sistema de bolsa puede esterilizarse mediante técnicas convencionales como tratamiento con vapor u óxido de etileno o mediante irradiación con rayos  $\beta$ , de modo que las bolsas y tubos permiten preparaciones estériles después de la reducción de patógenos.

En una realización particular representada en la figura 6, el fondo 14 de la bandeja 10 comprende una placa 15 permeable a UVC, por ejemplo fabricada de cuarzo. El tamaño de la placa 15 es adecuado para alojar a la bolsa de irradiación 19.

5 El marco 13 comprende una parte 16 que es impermeable a UVC. Parte del sistema de bolsa de sangre, incluyendo bolsas 20 y conductos, que no es necesario que sean irradiadas, se colocan en un sujetador 17 durante la irradiación. El sujetador está dispuesto sobre la parte impermeable 16 del marco 13. El sujetador es, por ejemplo, un soporte metálico en forma de V (figura 6) o una cámara que puede cerrarse con una tapa (figura 7). Las bolsas están preferentemente enrolladas dentro de la cámara. El sujetador está provisto de canales 41 para disponer conductos que conectan la bolsa de irradiación 19 con los conductos y/o bolsas restantes del sistema de bolsa de sangre.

10 La bolsa de almacenamiento 20 para conservar la suspensión de plaquetas está fabricada de un material que puede ser alterado por la irradiación de UVC, comprometiendo de este modo la calidad de las plaquetas almacenadas. Por ejemplo, la bolsa de almacenamiento 20 está fabricada de PVC plastificado con trimelitato de trioctilo (TOTM) o citrato de butiriltrihexilo. Por lo tanto, en una realización particular, se impide que la parte del sistema de bolsa de sangre en el sujetador 17 sea irradiada. Por ejemplo, cuando el sujetador está en forma de una cámara con una tapa, la tapa cierra herméticamente la cámara. Cuando el sujetador 17 está en forma de un soporte en forma de V, el aparato comprende una pared (no representada) que separa la fuente de luz del sujetador 17.

15 Cuando la placa permeable a UVC 15 está fabricada de cuarzo y la bolsa de irradiación 19 está fabricada de un material no de PVC tal como EVA, no es necesario fijar la bolsa 19 sobre la placa 15, dado que la bolsa se adhiere a la placa.

20 En otros casos, pueden proporcionarse pinzas o mordazas para sostener de forma fija la bolsa de irradiación durante la irradiación con agitación.

Sin embargo, la bolsa de irradiación 19 no se sostiene entre dos placas horizontales. De hecho, la bolsa debe estar en un estado no comprimido, permitiendo que la suspensión de plaquetas se mueva libremente en su interior durante la agitación.

25 En una realización particular (figura 6), la superficie de la bandeja 10 no contiene ningún ángulo agudo para evitar el doblado o plegado del conducto 21 que conecta la bolsa de irradiación 19 y la bolsa de almacenamiento 22. La superficie de la bandeja 10 consta de partes planas o redondeadas con bordes suaves.

30 De acuerdo con la invención, el aparato de irradiación también comprende un sistema de agitación 25 para mover el miembro de soporte 3 en una trayectoria orbital. El movimiento orbital permite que el fluido biológico sea expuesto suficiente y uniformemente a UVC durante la etapa de irradiación. La agitación compensa la baja penetración de UVC en la suspensión de plaquetas. La agitación se realiza en el plano horizontal, es decir el plano en el que la bolsa de irradiación 19 está descansando plana.

35 El "movimiento orbital" se refiere al movimiento que se mueve atrás y adelante entre dos puntos de manera continua, en el que la ruta del movimiento hacia atrás puede solaparse parcialmente o no solaparse con la ruta del movimiento hacia delante.

40 El movimiento orbital tiene una amplitud y frecuencia de rotación predeterminadas adecuadas para exponer todo el fluido biológico a UVC. Este movimiento particular produce una capa de fluido intermitente en el interior de la bolsa de irradiación 19 que tiene un grosor suficientemente bajo para ser penetrado por UVC así como una circulación de plaquetas dentro de la bolsa de irradiación, de modo que las plaquetas se sitúen sobre las superficies de la capa de fluido para recibir la irradiación UVC.

La trayectoria es circular con un diámetro de 0,2 a 8 cm, preferentemente de 2 a 5 cm. Por ejemplo, la trayectoria circular tiene una anchura de aproximadamente 4 cm.

45 El sistema de agitación proporciona una fuerte frecuencia de rotación de 50 a 150 rpm (revoluciones por minuto), preferentemente de 70 a 130 rpm, de la forma más preferida 108 rpm. La frecuencia puede ajustarse electrónicamente o mediante un potenciómetro conectado al motor. Al agitar el miembro de soporte 3, el contenido de la bolsa de irradiación 19 es agitado. El grosor de la suspensión de plaquetas varía en oleadas, permitiendo que el fluido biológico sea completamente iluminado. De forma intermitente, el grosor de líquido en la bolsa de irradiación es muy bajo, menor de aproximadamente 5 mm, permitiendo la penetración en la suspensión de plaquetas.

50 La elevada velocidad de agitación también homogeneiza el contenido de la bolsa de irradiación, de modo que el fluido biológico es irradiado de forma homogénea.

## ES 2 499 016 T3

Además, la intensidad de irradiación de la fuente de luz puede variar a lo largo de la lámpara de luz. Teniendo una elevada amplitud de agitación y frecuencia de rotación, el contenido de la bolsa se mueve dentro de la bolsa y a lo largo de la fuente de luz, proporcionando una irradiación homogénea.

5 Tal como se muestra en las figuras 8 a 10, el movimiento del miembro de soporte 3 es producido por un motor 26 que tiene un árbol 27 perpendicular al plano del miembro de soporte 3. El árbol tiene un pasador de excéntrica 28. La rotación del árbol 27 produce una órbita del pasador 28. El pasador 28 está acoplado al miembro de soporte a través de un cojinete 29.

10 El sistema de agitación 25 también comprende un dispositivo de guiado para restringir el movimiento del miembro de soporte 3 en una trayectoria orbital de una amplitud predeterminada. El dispositivo de guiado comprende un marco de guiado 30, mayor que el marco de la bandeja 10, al que el motor 26 está unido de forma fija.

Un primer y segundo miembro de guiado lateral 31, 32 está montado sobre los lados laterales del marco de guiado 30. En una realización particular, cada miembro de guiado 31, 32 incluye dos raíles independientes. Estos miembros de guiado están diseñados para alojar una primera y segunda corredera lateral 33, 34, respectivamente. Las correderas laterales 33, 34 pueden deslizarse al interior de los miembros de guiado.

15 Estas correderas laterales 33, 34 soportan juntas un primer y segundo miembro de guiado longitudinal 35, 36 mediante una placa 42. En particular, cada miembro de guiado 35, 36 incluye dos raíles independientes. Estos miembros de guiado están diseñados para alojar una primera y segunda corredera longitudinal 37, 38, respectivamente, fijada en el miembro de soporte 3. Las correderas longitudinales 37, 38 pueden deslizarse en los miembros de guiado longitudinales 35, 36.

20 En la realización representada en la figura 8, el sistema de agitación 25 es móvil dentro y fuera de la cubierta 2 con el miembro de soporte 3.

En otra realización no representada, el sistema de agitación 25 está montado de forma fija en el interior de la cubierta 2. Cuando la bandeja 10 se desliza al interior de la cubierta 2, se encaja sobre el motor excéntrico.

25 Ningún elemento del sistema de agitación 25 obstruye la trayectoria de la luz entre la fuente de luz y la bolsa de irradiación. En particular, se observa que el conjunto de motor está dispuesto próximo a la placa permeable 15 que aloja a la bolsa de irradiación 19.

30 Pueden usarse otros sistemas para producir el movimiento orbital. En particular, el movimiento orbital puede producirse mediante dos o más árboles diferentes con pasadores de excéntrica, conectados entre sí con una correa. En otra realización, pueden usarse dos o más motores. Por ejemplo, los árboles lateral y longitudinal están controlados por dos motores lineales para producir el movimiento orbital.

El aparato de irradiación 1 comprende una fuente de luz 4 que genera luz UVC. La fuente de luz comprende un banco de luces superior 5 en la parte superior de la cubierta 2 y un banco de luces inferior 6 en la parte inferior de la cubierta 2.

35 El miembro de soporte 3 que porta el hemoderivado tal como una suspensión de plaquetas se dispone entre el banco superior e inferior 5, 6 para proporcionar irradiación por ambos lados.

En particular, cada banco de luces comprende tres lámparas en forma de U 39 que emiten UVC en el intervalo de 200 a 270 nm, en particular aproximadamente 254 nm. Independiente de esto, la fuente de UVC suministra de 1 a 30 mW/cm<sup>2</sup>, particularmente 6-9 mW/cm<sup>2</sup>. La energía total suministrada a la bolsa de irradiación es de hasta 10 J/cm<sup>2</sup>. Un ejemplo de una lámpara adecuada incluye Philips TUV PL-L SSW/HF.

40 Gracias a la forma de U de las lámparas 39, las tomas se colocan solamente en un lado de la cubierta 2, lo que facilita las conexiones eléctricas.

Se proporcionan reflectores 40 de aluminio pulido detrás de las lámparas y permiten que la luz se difunda en la dirección de la bolsa de irradiación 19 de forma más homogénea. Para facilitar el sostén de las lámparas, los bancos de luces 5,6 pueden montarse sobre una corredera, tal como se muestra en las figuras 3 y 4.

45 La dosis de luz para irradiación puede ser de hasta 10, preferentemente entre 0,01 y 2 J/cm<sup>2</sup>, sin embargo, dependiendo del intervalo de frecuencia y los filtros usados y el grosor de la capa de PC en la bolsa de irradiación, pueden usarse otras energías. Esto también depende de si la luz ha sido generada por una lámpara de cuarzo, diodos emisores de luz (LED) o luces destellantes, por ejemplo por lámparas de excímeros.

La frecuencia de rotación de la agitación es un parámetro importante en el proceso de irradiación para inactivar patógenos y/o leucocitos de la suspensión de plaquetas.

Si la agitación no se produce como estaba predeterminado, la suspensión de plaquetas puede estar insuficiente o no uniformemente irradiada, dando como resultado una insuficiente inactivación de los patógenos.

- 5 El aparato I comprende un sistema de control de la velocidad para garantizar que la agitación se está produciendo y/o se ha producido tal como se predeterminó.

El sistema de control de la velocidad comprueba la frecuencia de rotación de la bandeja y controla que la bandeja ha sido agitada tal como se predeterminó.

- 10 Por ejemplo, el sistema de control de la velocidad comprueba la velocidad de rotación del motor 26 y/o la frecuencia de rotación del miembro de soporte 3.

- 15 En una realización particular, un miembro emisor de señales y un miembro detector de señales están dispuestos uno en una posición fija en el interior de la cubierta o el sistema de agitación y el otro sobre la bandeja móvil. Cuando la bandeja es agitada, el miembro de detección recibe periódicamente la señal emitida por el miembro emisor. El sistema de control de la velocidad envía señales a un microprocesador. En base al número de señales recibidas por unidad de tiempo, la frecuencia de rotación puede determinarse, de este modo, fácilmente.

En una segunda realización, el sistema de control de la velocidad comprende un miembro emisor/detector de señales, tal como un sensor inductivo u óptico, dispuesto para detectar el paso del miembro de soporte 3 en frente de éste.

- 20 La energía de la irradiación es también un parámetro de gran importancia en el proceso de inactivación. Para controlar la energía lumínica suministrada a la suspensión de plaquetas, están provistos sensores de luz en el aparato. Estos sensores también detectan la presencia de una lámpara defectuosa 39.

En particular, sensores de luz están dispuestos en cada extremo de las lámparas en forma de U para controlar la energía total de luz suministrada a la bolsa de irradiación. Por ejemplo, un sensor de luz está colocado entre dos lámparas 39, de modo que dos sensores controlen las tres lámparas de un banco 5, 6.

- 25 Cuando el aparato está en uso, la intensidad de luz detectada por los sensores de luz no es lineal, sino que varía en un patrón ondulado. Estas variaciones dependen, entre otras cosas, de la reflexión de luz dentro del aparato, de la agitación y/o de la transmisión de luz a través de la bolsa de irradiación 19. Detectando estas variaciones de intensidad, la ausencia de la bolsa de irradiación 19 sobre el miembro de soporte 3 así como los parámetros de la agitación, podrían comprobarse. La comprobación se suma al control realizado por el sistema de control de la  
30 velocidad.

En una realización particular, la temperatura dentro del aparato de irradiación está controlada por sensores y ventiladores. La temperatura no debe elevarse por encima de 25°C para impedir daño a las plaquetas.

El aparato de irradiación comprende una interfaz del usuario para ayudar al usuario en el uso del aparato. La interfaz del usuario comprende una pantalla y botones.

- 35 El aparato de irradiación comprende un sistema de trazabilidad: un microprocesador proporciona información tal como el estado de irradiación (plaqueta tratada o tratamiento inválido en caso de interrupción de la irradiación y/o la agitación), la fecha y la hora de irradiación, número de serie del aparato, curva de energía/intensidad, curva de temperatura, etc. Esta información puede implementarse en etiquetas de código de barras y/o RFID.

- 40 En una realización particular, un distintivo de RFID puede colocarse en el sistema de bolsa de sangre, por ejemplo la bolsa de almacenamiento 20 puede etiquetarse con un distintivo de RFID. El aparato de irradiación I comprende un escritor/lector de RFID para garantizar la trazabilidad del componente sanguíneo y el proceso de irradiación.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, a continuación se describe un proceso para inactivar patógenos y/o leucocitos en una suspensión de plaquetas con ayuda del aparato de irradiación de la invención.

Los patógenos incluyen bacterias, virus, parásitos, esporas, hongos o protozoos.

- 45 El proceso de inactivación comprende las etapas de

- proporcionar el aparato de irradiación de acuerdo con la invención,

## ES 2 499 016 T3

- colocar al menos una bolsa de irradiación 19 que contiene una suspensión de plaquetas sobre el miembro de soporte 3,

- irradiar la bolsa de irradiación con UVC con agitación orbital.

- 5 En una realización particular, la bolsa de irradiación está llena con, como máximo, el 30% de la capacidad volumétrica de la bolsa, preferentemente con, como máximo, el 10%. Por ejemplo, una bolsa que tiene una capacidad volumétrica de 5 l se llena con aproximadamente 500 ml.

- 10 El fluido biológico es una suspensión de plaquetas tal como un concentrado de plaquetas o una combinación de 3 a 8 concentrados de plaquetas. La suspensión de plaquetas comprende plasma, que puede sustituirse por una solución de almacenamiento de plaquetas en una cantidad de al menos el 25%. En particular, el 70% del plasma se sustituye por una solución de almacenamiento de plaquetas. Por ejemplo, la solución de almacenamiento de plaquetas es la solución SSP+ comercializada por MacoPharma. La solución SSP+ comprende (en g/l):

Citrato de Na 2H<sub>2</sub>O: 3,18; Acetato de Na 3H<sub>2</sub>O: 4,42; Fosfato de Na 2H<sub>2</sub>O: 1,05; Difosfato de Na: 3,05; KCl: 0,37; MgCl<sub>2</sub> 6H<sub>2</sub>O: 0,3; NaCl: 4,05 y Agua hasta 1000 ml.

En otra realización, el fluido biológico es plasma o proteínas de plasma humano.

- 15 De acuerdo con la invención, la bolsa de irradiación preferentemente no contiene ningún compuesto inactivador, fotosensible, fotoquímico o fotodinámicamente activo.

En el proceso de inactivación la fuente de luz emite luz en la longitud de onda de 200 a 270 nm y, de la forma más preferida, aproximadamente 254 nm. La UVC activa directamente nucleótidos de patógenos tales como virus y bacterias y, por lo tanto, destruye la función y la replicación de dichos patógenos.

- 20 La fuente de luz proporciona una energía total de hasta 10, preferentemente de 0,01 a 2 J/cm<sup>2</sup>.

La bolsa de irradiación sobre el miembro de soporte se mueve a una frecuencia de rotación comprendida entre 50 y 150 rpm, preferentemente 100 rpm.

La trayectoria orbital está en forma de un círculo con un diámetro comprendido entre 0,2 y 8 cm, particularmente entre 2 y 5 cm.

- 25 Estas frecuencia de rotación y amplitud predeterminadas de la trayectoria orbital proporcionan grosores de capa variables en la bolsa de irradiación, permitiendo de este modo que la UVC penetre en la suspensión de plaquetas.

REIVINDICACIONES

1. Aparato de irradiación para inactivar patógenos y/o leucocitos en un fluido biológico tal como una suspensión de plaquetas que comprende
- una cubierta (2),
- 5
- un miembro de soporte (3) para portar al menos una bolsa de irradiación que contiene el fluido biológico,
  - una fuente de luz (4) que comprende dos bancos de luces (5, 6) dispuestos por encima y por debajo del miembro de soporte (3), y
  - un sistema de agitación (25) para mover el miembro de soporte (3) en una trayectoria orbital, **caracterizado por que** la fuente de luz genera luz UVC en la longitud de onda de 200 a 270 nm para inactivar patógenos y/o leucocitos y el sistema de agitación mueve el miembro de soporte en dicha trayectoria orbital con amplitud y frecuencia de rotación predeterminadas adecuadas para exponer todo el fluido biológico a UVC, en el que dicho sistema de agitación (25) es accionable para mover el miembro de soporte (3) a una frecuencia de 50 a 150 rpm y en una trayectoria circular que tiene un diámetro de 0,2 a 8 cm.
- 10
2. El aparato de la reivindicación 1, en el que el miembro de soporte está en forma de una bandeja móvil (10), en el que la bandeja (10) tiene un fondo (14) y el fondo (14) de la bandeja (10) comprende una placa (15) fabricada de cuarzo.
- 15
3. El aparato de la reivindicación 2, en el que la bandeja (10) comprende un marco (13) y dicho fondo (14), al menos una parte del cual es permeable a UVC para permitir la irradiación del fluido biológico.
4. El aparato de la reivindicación 3, en el que el marco (13) comprende un sujetador (17) para sujetar al menos una
- 20
5. El aparato de la reivindicación 4, en el que el sujetador (17) es un soporte en forma de V o una cámara con una tapa.
6. El aparato de al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que el sistema de agitación comprende un motor (26) que tiene un árbol (27) perpendicular al plano del miembro de soporte (3), teniendo el árbol un pasador de excéntrica (28) acoplado al miembro de soporte a través de un cojinete (29).
- 25
7. El aparato de al menos una de las reivindicaciones anteriores, en el que el sistema de agitación (25) comprende un dispositivo de guiado para restringir el movimiento del miembro de soporte (3) en una trayectoria orbital de amplitud predeterminada.
8. El aparato de al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado**, además, **por** una o más de las siguientes características:
- 30
- a) cada banco de luces comprende lámparas en forma de U (39) que emiten UVC en el intervalo de 200 a 270 nm;
  - b) la fuente de luz suministra una intensidad de 1 a 20 mW/cm<sup>2</sup>.
9. El aparato de al menos una de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un sistema de control de la velocidad para comprobar la frecuencia de rotación del miembro de soporte (3).
- 35
10. El aparato de la reivindicación 9, en el que el sistema de control de la velocidad comprueba la velocidad de rotación del motor (26) o en el que el sistema de control de la velocidad comprende un miembro emisor de señales y un miembro detector de señales dispuestos en una posición fija en la cubierta y/o el sistema de agitación y sobre la bandeja.
- 40
11. El aparato de al menos una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado**, además, **por** una o más de las siguientes características:
- a) comprender, además, al menos un sensor de luz para controlar al menos la energía luminica suministrada por la fuente de luz;
  - b) comprender, además, un lector/escritor de RFID.

12. Conjunto para inactivar patógenos y/o leucocitos en un fluido biológico tal como una suspensión de plaquetas que comprende un aparato de irradiación (1) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, y al menos una bolsa de irradiación (19) que contiene el fluido biológico sobre el miembro de soporte (3).

5 13. Conjunto de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado**, además, **por** una o más de las siguientes características:

a) la bolsa de irradiación (19) está fabricada de un material plástico flexible sustancialmente transparente a UVC;

b) la bolsa de irradiación (19) tiene una capacidad volumétrica de al menos 10 veces el volumen del fluido biológico contenido en la bolsa de irradiación (19).

10 14. Proceso para inactivar patógenos y/o leucocitos en un fluido biológico tal como suspensiones de plaquetas, que comprende:

- proporcionar el aparato de irradiación (1) de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 11,

- colocar al menos una bolsa de irradiación (19) que contiene un fluido biológico sobre el miembro de soporte (3),

- irradiar la bolsa de irradiación (19) con UVC con agitación orbital.

15. El proceso de la reivindicación 14, **caracterizado**, además, **por** una o más de las siguientes características:

15 a) la bolsa de irradiación (19) está llena con, como máximo, el 30% de la capacidad volumétrica de la bolsa;

b) la bolsa de irradiación (19) no contiene ninguna sustancia fotoinactivadora;

c) la fuente de luz proporciona una energía total de 0,01 a 2 J/cm<sup>2</sup>;

d) el fluido biológico es una suspensión de plaquetas;

20 e) el fluido biológico es una suspensión de plaquetas y la suspensión de plaquetas comprende plasma, en el que al menos el 25% del plasma es sustituido por solución de almacenamiento de plaquetas;

f) el fluido biológico es plasma.

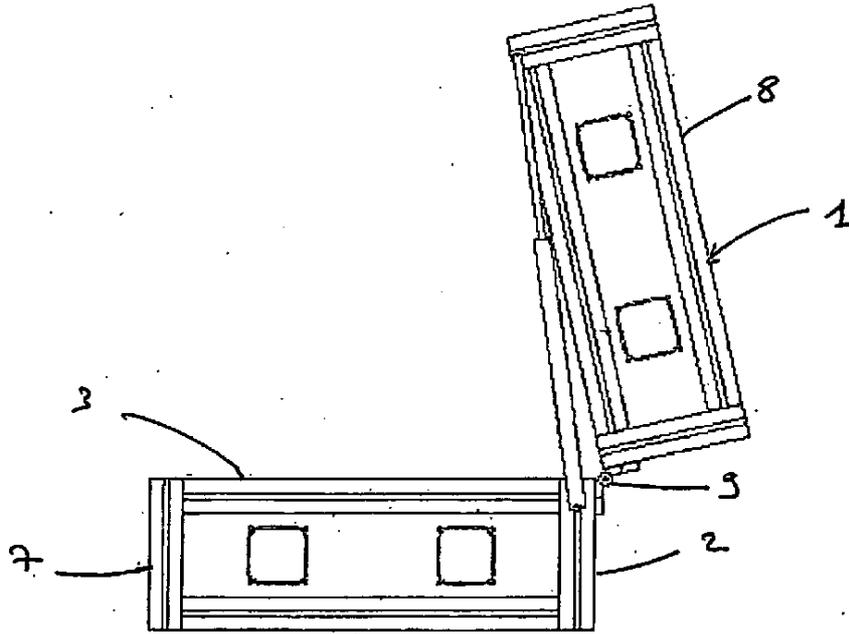


FIG. 1

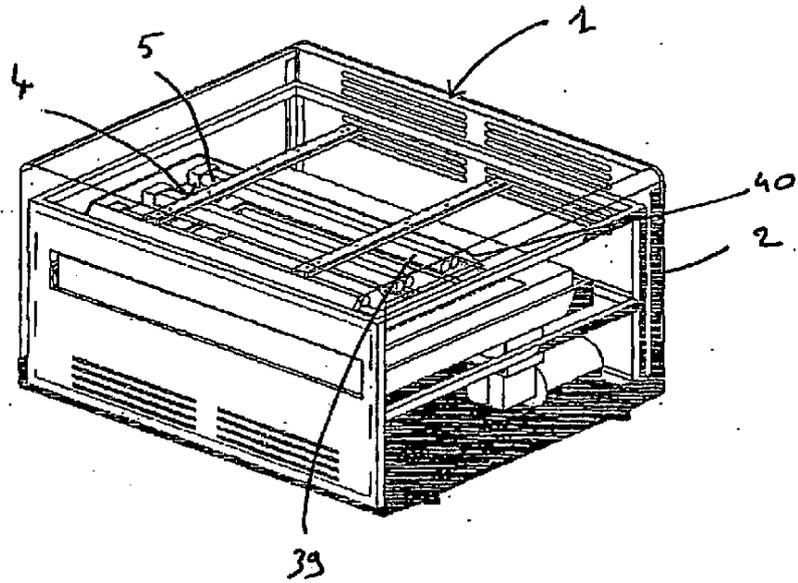


FIG. 2

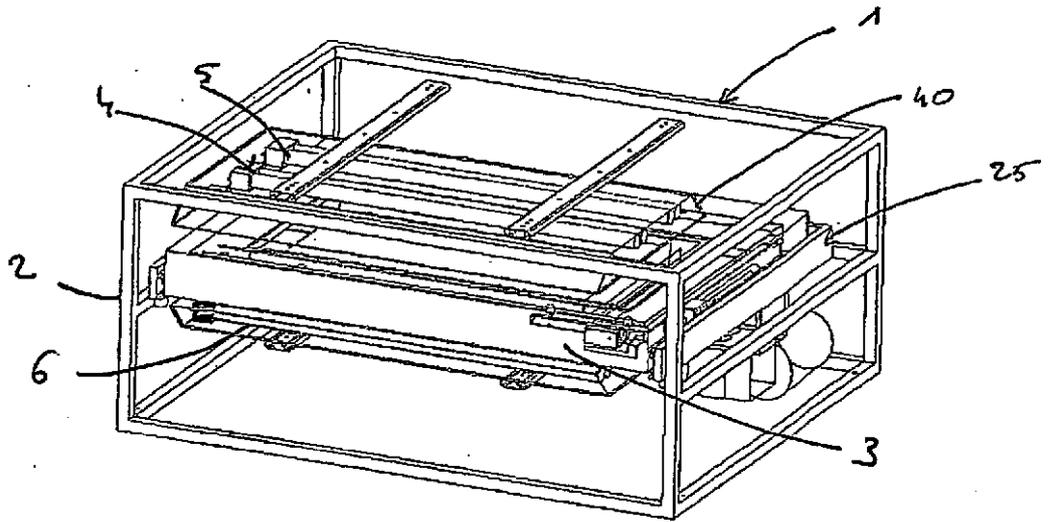


FIG. 3

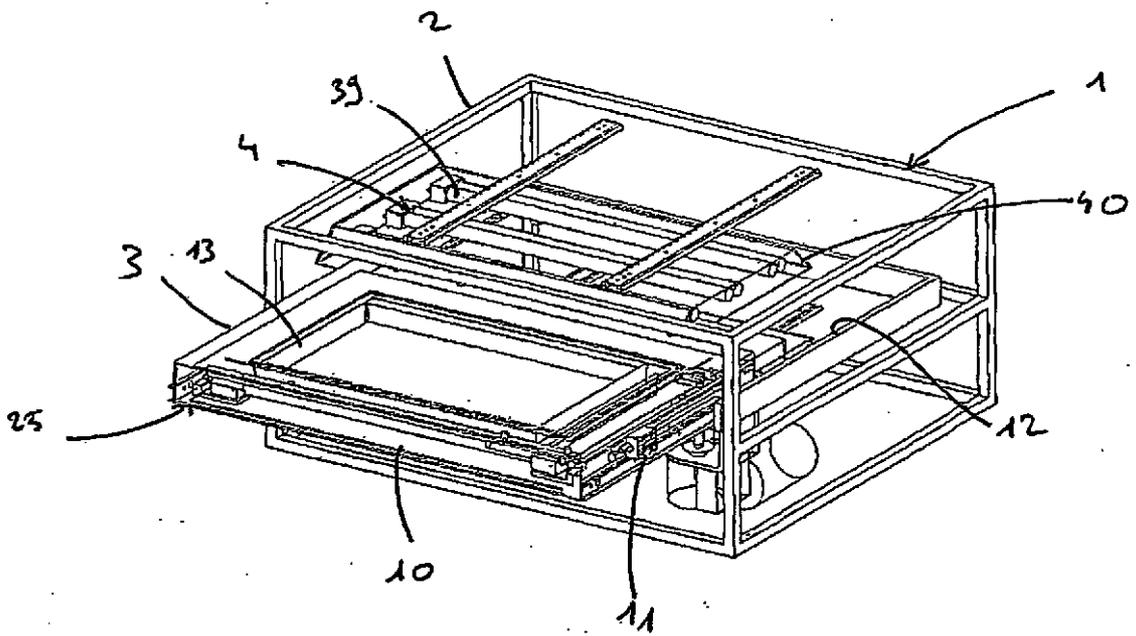


FIG. 4

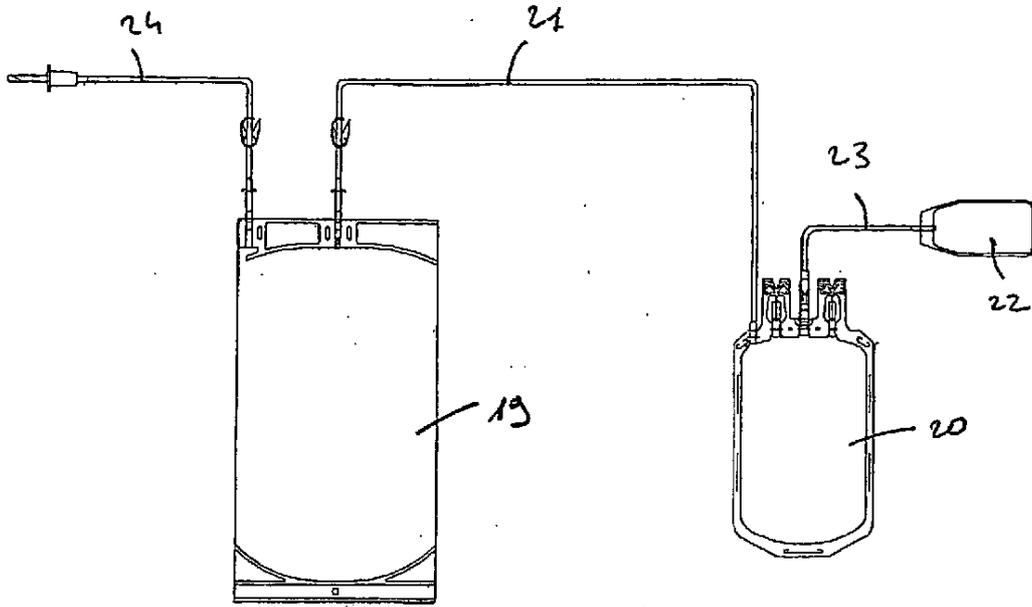


FIG. 5

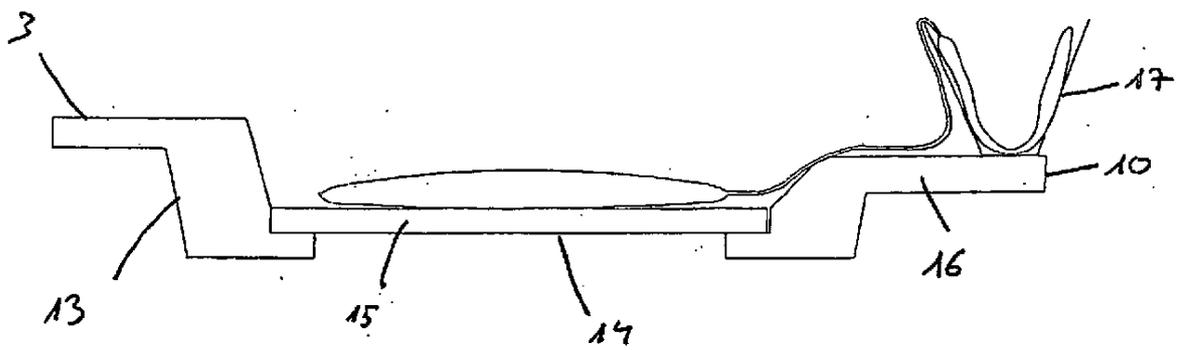


FIG. 6

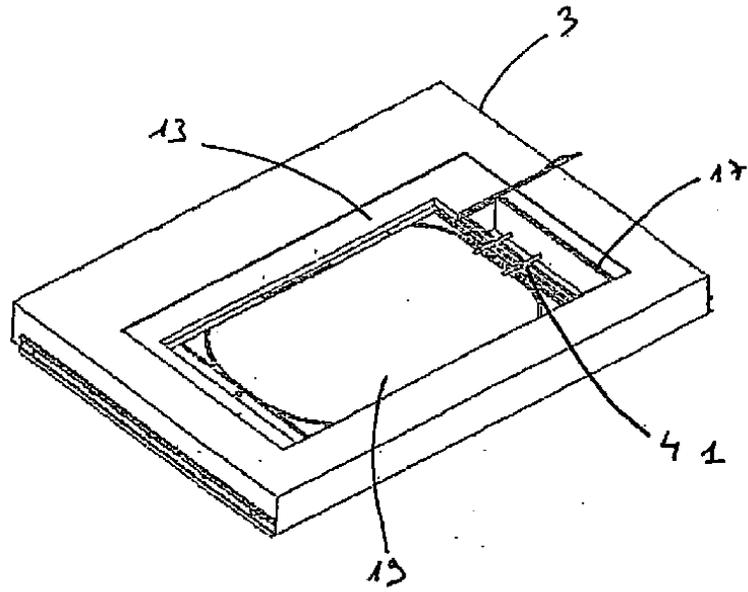


Fig. 7

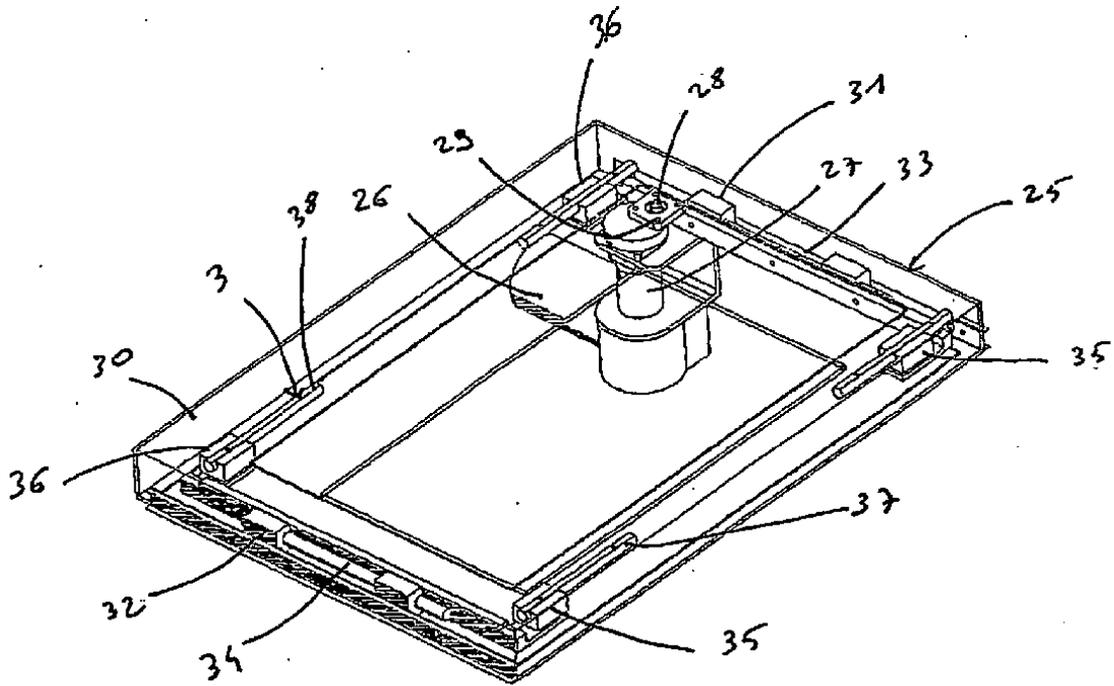


FIG. 8

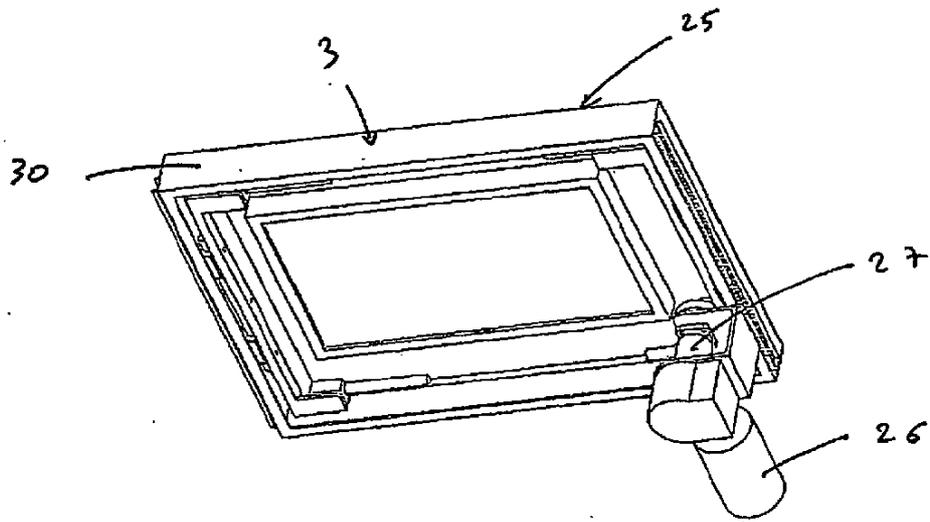


FIG. 9

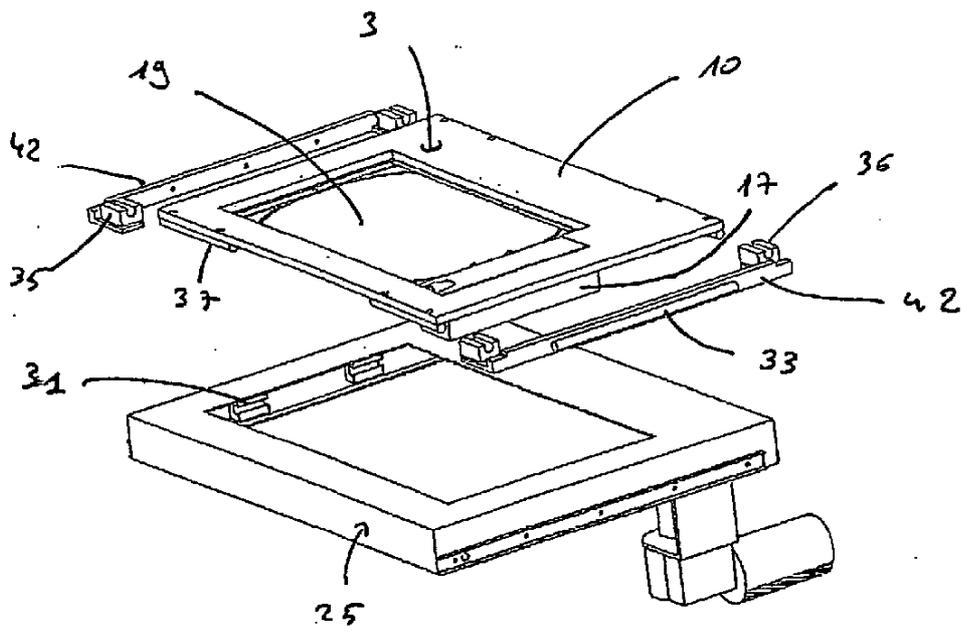


FIG. 10