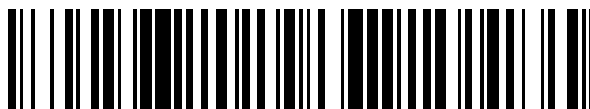


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 638**

51 Int. Cl.:

A61M 1/02 (2006.01)
A61L 2/00 (2006.01)
A61J 1/00 (2006.01)
C12N 7/04 (2006.01)
A61M 1/36 (2006.01)
A61K 41/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2007** **E 07726129 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015** **EP 2077867**

54 Título: **Sistema de bolsa de sangre y proceso para la desactivación de patógenos en concentrados de plaquetas mediante el uso del sistema de bolsa de sangre**

30 Prioridad:

19.09.2006 EP 06019589

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

11.11.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

WALKER, WOLFRAM, HUBERT;
TOLKSDORF, FRANK;
VERPOORT, THIERRY y
GOUDALIEZ, FRANCIS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 550 638 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

Sistema de bolsa de sangre y proceso para la desactivación de patógenos en concentrados de plaquetas mediante el uso del sistema de bolsa de sangre

5 La presente invención se refiere a un sistema de bolsa de sangre, a un método para su fabricación y a un proceso para reducir los patógenos y leucocitos en fluidos biológicos, en particular en cantidades terapéuticas de concentrados de plaquetas (PC).

10 La presencia de materiales potencialmente patógenos tales como virus y/o bacterias en fluidos biológicos es una gran preocupación para muchos protocolos, particularmente aquellos que implican el procesamiento de sangre y/o componentes sanguíneos, por ejemplo, para obtener productos de transfusión que se administran a pacientes. Se han desarrollado un número de ensayos diagnósticos que se usan de manera rutinaria para asegurar la seguridad viral y bacteriana de los productos sanguíneos. A pesar de los intensos ensayos, es difícil asegurar el grado
15 requerido de ausencia de patógenos en productos sanguíneos. Los patógenos existen en las donaciones de sangre humana y pueden conducir a una ineficacia en el receptor. Por tanto, se necesita encontrar y usar procedimientos seguros que permitan la destrucción y/o retirada de tales patógenos en la sangre humana o productos sanguíneos.

20 La presente invención se refiere a la seguridad viral y/o bacteriana de los concentrados de plaquetas. Los concentrados de plaquetas se preparan normalmente para la donación de sangre humana mediante técnicas de aféresis o mediante una llamada "técnica de acumulación de capa leucocitaria". Ambos métodos tienen como resultado, concentrados de plaquetas, que contienen normalmente entre $2 \text{ a } 5 \times 10^{11}$ plaquetas en un volumen de plasma de 100 a 400 ml. Tales productos sanguíneos se llaman concentrados de plaquetas y son adecuados para aplicaciones terapéuticas en pacientes con deficiencias de plaquetas.

25 Los concentrados de plaquetas se almacenan normalmente en bancos de sangre en estado líquido normalmente a temperatura ambiente y durante un periodo de tiempo definido. Es aconsejable realizar la reducción de patógenos antes del almacenamiento para evitar el aumento de concentración de plaquetas durante el almacenamiento. Además, los bancos de sangre se interesan por incrementar el tiempo de vida en la estantería de los concentrados
30 de plaquetas para permitir la disponibilidad necesaria de tales productos sanguíneos considerando la cantidad media donada frente al total usado en transfusión en los momentos de más demanda.

Sección de la técnica anterior

35 En la bibliografía se han sugerido un número de disposiciones de bolsa de sangre para almacenar y tratar los productos sanguíneos.

40 El documento EP 0 933 090-A divulga un sistema de bolsa de sangre para almacenar componentes sanguíneos que comprenden fotosensibilizadores. El sistema de bolsa de sangre comprende un filtro de leucocitos y tubos que conectan el filtro con dos bolsas de sangre. Una bolsa de sangre comprende el producto sanguíneo que necesita desactivación viral, el otro va destinado a comprender la mezcla del producto sanguíneo y el compuesto fotoactivo. El sistema permite además la retirada del compuesto fotoactivo y, si es necesario, sus fotoproductos generados durante la irradiación.

45 La solicitud de patente francesa FR 200506296 describe un sistema de bolsa de sangre para el almacenamiento de concentrados de plaquetas, que permite el muestreo de concentrados de plaquetas mediante una bolsa de muestras integrada por donde son posibles las detecciones de patógenos en la sangre o los concentrados de plaquetas.

50 El documento US 2001/0046450 A1 divulga un método y un aparato para desactivación de contaminantes en productos sanguíneos. El producto sanguíneo se guía más allá de una fuente de radiación UV-C por donde el flujo de producto sanguíneo se controla para recibir dosis de radiación inferiores a 640 J/m^2 . El producto sanguíneo está sustancialmente libre de virus no envueltos tras la irradiación. El aparato incluye un emisor de radiación ultravioleta de tipo C colocado para emitir radiación de tipo C hacia el producto sanguíneo en un tubo de cuarzo o un tubo fabricado de material de polímero que no absorbe la radiación de tipo C. El aparato también incluye un medidor de
55 flujo para controlar el caudal del producto sanguíneo a tratar.

60 La solicitud de patente alemana 10 2005 062 410.3, presentada el 23 de diciembre de 2005 por el presente solicitante como cosolicitante, enseña un proceso para la reducción de patógenos y/o leucocitos en concentrados de plaquetas usando una bolsa de sangre transparente a UV y flexible. Las bolsas de sangre flexibles se irradian mientras que se agita la bolsa.

65 El documento US 2003/0228564 divulga un método para desactivación de patógenos en sangre y componentes sanguíneos añadiendo riboflavina y óxido nítrico en la sangre o componente sanguíneo e irradiando, con agitación, la sangre o componente sanguíneo con luz UV o visible. La bolsa Sengewald utilizada en el método no se diseña para evitar áreas muertas durante la irradiación.

El documento WO 03/086479 enseña un método de descontaminación para eliminar agentes infecciosos, tales como virus, del fluido biológico. El método comprende las siguientes etapas: tratamiento con ultrasonidos para retirar el oxígeno disuelto, irradiación UV y tratamiento con ozono. Una bolsa de Teflon® puede usarse para los tratamientos con ultrasonidos e irradiación UV. La bolsa puede sellarse por calor bajo el orificio del tubo para evitar que cualquier fluido sin tratar que permanezca en el tubo contamine el fluido tratado.

El documento US 4.469.227 divulga una bolsa para un líquido congelado criogénicamente que tiene un tubo de entrada en una esquina de la bolsa. Un sello se aplica horizontalmente por debajo del tubo de entrada tras rellenar la bolsa.

En el documento US 2002/0138066, se enseña una bolsa que se usa para desactivación de patógenos. La bolsa tiene un sello parcial, que forma una porción estrechada dentro del interior de la bolsa para crear vórtices dentro del fluido y ayudar a mezclar el fluido con un fotosensibilizador.

El documento US-A-4586928 divulga un sistema de bolsa de sangre que comprende válvulas frágiles que pueden manipularse externamente. El sistema de bolsa de sangre comprende una bolsa de sangre convencional que incluye puertos convencionales sellados en la parte superior de la bolsa. La válvula frágil se extiende totalmente dentro de un puerto. Un sello que rodea los tubos o puertos de entrada y/o salida no se divulga. El sistema de bolsa de plástico cerrada comprende un miembro superior que tiene una perforación y se ubica dentro de un puerto en una bolsa de plástico y un miembro inferior sólido que se extiende dentro de la bolsa. El miembro inferior se une al miembro superior mediante al menos una atadura e incluye una porción de sellado de perforación unida al miembro superior por medio de una porción debilitada. Durante el uso, la porción de sellado de perforación se separa del miembro superior mediante la manipulación externa para permitir el flujo de fluido a través de la perforación mientras que la porción de sellado de perforación permanece unida a la válvula.

Objetivo de la invención

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un sistema de bolsa de sangre para llevar a cabo un procedimiento para desactivar eficazmente patógenos en concentrados de plaquetas sin afectar de manera negativa al concentrado de plaquetas. Los patógenos como virus, bacterias, esporas, hongos, protozoos así como leucocitos deberán desactivarse hasta cierto punto para permitir un almacenamiento seguro de los concentrados de plaquetas a temperatura ambiente y en estado líquido durante varios días sin dañar la eficacia terapéutica de los concentrados.

Otro objetivo de la presente invención es desarrollar un sistema de bolsa de plástico desechable, que comprende una o más bolsas para iluminar el PC y para el almacenamiento y transfusión del concentrado de plaquetas.

Sumario de la invención

Sorprendentemente, se demostró que mediante el uso del sistema de bolsa de plástico de acuerdo con la materia objeto de la reivindicación 1 y el proceso independiente /reivindicación del método, y tal como se define además en las subreivindicaciones o a continuación, la desactivación eficaz de virus, bacterias, protozoos, esporas y la reducción de leucocitos pueden lograrse sin la adición de ninguna sustancia de desactivación de patógenos.

Además, es parte de la presente invención sustituir opcionalmente parte del plasma contenido en el PC por una solución de almacenamiento de plaquetas para formar un PC suspendido. En el PC suspendido contenido en la bolsa de sangre, al menos el 20 % en peso, más preferentemente el 70 % del contenido de plasma de los concentrados de plaquetas se intercambia con una solución de almacenamiento de plaquetas.

Además, es parte de la presente invención que el concentrado de plaquetas tratado tal como se ha descrito antes pueda almacenarse durante un tiempo extendido sin dañar la calidad de las plaquetas.

Descripción de las realizaciones preferentes

El sistema de bolsa de sangre comprende una bolsa para la irradiación con luz UV y el almacenamiento de un PC suspendido, en el que la bolsa de irradiación forma al mismo tiempo la bolsa de almacenamiento, o comprende una primera bolsa para irradiación (bolsa de irradiación) con luz UV y una segunda bolsa (bolsa de almacenamiento) para el almacenamiento en el que, en cada uno de los diferentes sistemas de bolsa de sangre, el PC suspendido e irradiado puede almacenarse hasta 10 días sin una reducción clínicamente significativa de la calidad terapéutica.

De acuerdo con una realización, el fluido biológico contenido en el sistema de bolsa de sangre de la presente invención es un concentrado de plaquetas suspendido que comprende plasma en el que al menos el 20 % en peso del plasma contenido en el concentrado de plaquetas, preferentemente más del 50 % en peso y, más preferentemente, más del 70 % en peso, se intercambia con una solución de almacenamiento de plaquetas para formar un concentrado de plaquetas suspendido y la solución de almacenamiento de plaquetas comprende agua y sales solubles.

- De acuerdo con una realización adicional, el sistema de bolsa de sangre de la presente invención comprende una bolsa de irradiación (2) y una bolsa de almacenamiento (4), en el que la bolsa irradiación (2) es preferentemente diferente de la bolsa de almacenamiento (4) y la bolsa de almacenamiento (4) tiene opcionalmente la mitad o menos de la capacidad de volumen de la bolsa de irradiación (2) y el sistema de bolsa de sangre comprende unos tubos (3) para la interconexión de la bolsa de irradiación (2) y la bolsa de almacenamiento (4), opcionalmente desmontable. La bolsa de almacenamiento (4) puede tener el 20 % o menos de la capacidad de volumen de la bolsa de irradiación (2).
- La bolsa de irradiación (2) y la bolsa de almacenamiento (4) pueden consistir en el mismo material de plástico o uno diferente.
- En el proceso de acuerdo con la presente invención, la radiación UV se genera preferentemente mediante una lámpara de cuarzo, un LED y/o una linterna.
- De acuerdo con una realización preferente, el sistema de bolsa de sangre de acuerdo con la invención comprende un filtro de reducción de leucocitos para la reducción de leucocitos de la corriente de entrada del PC no irradiado. El filtro de reducción de leucocitos para el fin anterior se incorpora preferentemente en los tubos de entrada de la bolsa de irradiación.
- La bolsa de irradiación se fabrica de un material de plástico transparente a UV. Los materiales de polímero adecuados son poliolefinas y etilvinilacetato (EVA), extruido o satinado con un espesor de pared de 0,8 mm o menos, en particular aproximadamente 0,5 mm o menos. Las hojas de plástico obtenidas pueden sellarse para formar una bolsa. La bolsa de irradiación tiene un interior sustancialmente plano. En particular, la bolsa se fabrica a partir de un material que no tiene una adsorción máxima en el intervalo de 200 a 270 nm. El espesor y la calidad del material EVA tras la esterilización es tal que este muestra una adsorción mínima de luz UV. Particularmente, se prefieren polímeros de EVA de un grado bajo de polimerización y una baja reticulación. La adsorción de luz UV también puede estar influenciada por el grado de acetilación del EVA.
- La capacidad de volumen de la bolsa de irradiación es al menos 5 veces y, más preferentemente, al menos 10 veces el volumen de almacenamiento actual del PC/PC suspendido almacenado en la bolsa.
- La capacidad de volumen de la bolsa de irradiación se define como el volumen de llenado máximo obtenido por flujo de gravedad del agua en la bolsa a una diferencia de altura de 1 m. El volumen de almacenamiento actual del PC es el volumen, en el que se almacena el PC, que incluye tanto plasma como solución de almacenamiento de plaquetas.
- Por ejemplo, la capacidad de volumen de la bolsa de irradiación es 5 000 ml y el volumen de almacenamiento actual del PC es 500 ml. Por tanto, la relación de capacidad de volumen de la bolsa de irradiación con el volumen del PC es factor 10. Por consiguiente, la bolsa de irradiación no se llena completamente con PC. La bolsa de irradiación se llena al menos un 20 % y preferentemente del 1 al 10 % y más preferentemente del 1 hasta por debajo del 10 % (cada uno en % en volumen) de su capacidad con fluido biológico.
- Por tanto, la bolsa de irradiación, tras llenarse con PC, solo tiene unos cuantos milímetros de espesor, tal como menos de 5 mm. Por ejemplo, las bolsas con una dimensión de 19 x 38 cm rellenas con 200 o 300 mm de PC tienen un espesor por debajo de 5 mm. Se prefiere que los tubos que entran en la bolsa tengan diámetros pequeños. Además, para mejorar la agitación y la mezcla homogénea del PC, el interior de la bolsa de irradiación comprende esquinas recortadas o redondeadas. Cuando se ve desde la parte superior, el interior de la bolsa de irradiación tiene al menos 4, preferentemente 5, o incluso 8 esquinas o forma un círculo u óvalo cuando se llena con PC suspendido. Por tanto, el interior de la bolsa de irradiación tiene un volumen redondo u oval cuando se llena.
- De acuerdo con una realización preferente de la invención, la bolsa de irradiación tiene uno o más tubos de entrada para introducir el PC en la bolsa de irradiación y, opcionalmente, uno o más tubos de salida para descargar el PC irradiado en la bolsa de almacenamiento. La bolsa de irradiación está provista además de medios para evitar el acceso del fluido a los tubos de entrada y/o salida de manera que no se forme ningún área muerta dentro de la bolsa.
- Por ejemplo, es aconsejable tener asegurado o sellado el lado de entrada de la bolsa tras rellenar la bolsa con PC para evitar áreas muertas en la bolsa de irradiación. El sellado se realiza de tal manera que la esquina se recorta y por tanto tiene la forma de una esquina redondeada o similar a una esquina redondeada.
- En ese caso, el tubo de entrada se ubica preferentemente en una esquina de la bolsa de irradiación, entre las dos hojas de plástico que forman la bolsa de irradiación. Cuando el lado de entrada de la bolsa se asegura o se sella tras el llenado, se forma un compartimento sellado en el que se abre el tubo de entrada. El compartimento sellado no contiene preferentemente PC y se separa del compartimento principal de la bolsa que contiene el PC.
- Para facilitar el sellado de la esquina de la bolsa, la bolsa de irradiación comprende un sello parcial que se extiende desde un borde de la bolsa a un borde adyacente de la misma, encerrando por tanto parcialmente la abertura del tubo de entrada.

La abertura de salida puede contener preferentemente una pieza de separación o pieza de desprendimiento, para que el PC no pueda entrar en el tubo de salida. Tras la irradiación, la pieza de salida o pieza de desprendimiento se abre, para que el PC irradiado y con patógenos desactivados pueda transferirse a través del tubo 3 dentro de la bolsa de almacenamiento (véanse las Fig. 3 y 4).

En la parte inferior, la bolsa puede tener adicionalmente un área donde puede colocarse una etiqueta de la bolsa o un número de lote. Tal área no se usa para almacenar PC y queda fuera del área de irradiación ya que es beneficioso irradiar la bolsa de irradiación desde ambos lados de la bolsa.

La bolsa de almacenamiento puede fabricarse de material de PVC que comprende DEHP, ésteres de citrato o trioctil trimelitato (TOTM) como plastificantes. Sin embargo, de acuerdo con una realización preferente, la bolsa de almacenamiento consiste en el mismo material de plástico transparente a UV que la bolsa de irradiación.

Es importante que la bolsa de almacenamiento muestre permeabilidad al gas, en particular permeabilidad al oxígeno y al dióxido de carbono, y compatibilidad con las plaquetas, para que el PC pueda almacenarse hasta 10 días preferentemente con una ligera agitación.

El sistema de bolsa puede esterilizarse mediante técnicas estándar como tratamiento con vapor y óxido de etileno o mediante radiación con rayos β , para que las bolsas y tubos permitan preparaciones estériles tras la reducción del patógeno.

También se demostró que, opcionalmente, al menos parte del plasma contenido en el PC puede sustituirse por una solución de sal acuosa para formar un PC suspendido, que es adecuado para el almacenamiento de plaquetas. Una solución de sal acuosa preferente es SSP+ vendida por MacoPharma. El plasma en el PC que se va a irradiar puede sustituirse entre el 50 al 95 % en peso, preferentemente el 70 al 80 % en peso, por SSP+.

Sin embargo, también pueden usarse otras soluciones adecuadas de almacenamiento de plaquetas, que sustituyan el plasma para almacenamiento. Un almacenamiento óptimo del PC en la bolsa de almacenamiento se caracteriza por parámetros in vitro como vórtices, pH, estabilidad osmótica y agregación, tal como se describe en la tabla 1. Con la radiación UV de la solución de almacenamiento de plaquetas, la mezcla del PC intercambiado parcialmente con plasma mediante agitación de la bolsa de irradiación y almacenamiento en la bolsa de almacenamiento es óptima.

Los resultados de la eficacia de reducción de patógenos se describen en la solicitud de patente alemana en trámite junto con la presente y antes mencionada con n.º 10 2005 062 410.3 del presente solicitante y Forschungsgemeinschaft der DRK-Blutspendedienst e.V., presentada el 23 de diciembre de 2005.

La irradiación de UV se realiza idealmente desde ambos lados de la bolsa, preferentemente al mismo tiempo. La irradiación de UV debe acompañarse al menos parcialmente mediante agitación de la bolsa de irradiación. La agitación debe ser tal que se realice una mezcla homogénea del PC y al mismo tiempo, durante la mezcla del PC, los espesores de la bolsa de irradiación deben ser tales que la luz UV penetre a través del PC.

En particular, la bolsa de irradiación se agita mientras se irradia mediante una agitación continua usando una amplitud que va desde 0,2 a 8 cm en las direcciones x e y del plano, y una frecuencia de la amplitud que va desde 10 a 200 Hz. En una realización preferente, x e y son iguales y la trayectoria es circular.

Para la irradiación se usa luz con longitudes de onda entre 200 y 400 nm que cubre UV-A, UV-B y UV-C. Se demostró que, sin embargo, la luz UV más adecuada para el procedimiento es luz UV-C con frecuencias entre 200 a 350 nm, en particular 200 a 270 nm.

La luz UV-C usada también puede contener componentes de UV-B y UV-A así como componentes de luz visible. De acuerdo con una realización preferente, se usa luz UV-C monocromática, con un máximo de emisión de 254 nm.

La dosis de luz para irradiación puede estar entre 0,01 y 2 J/cm², sin embargo, dependiendo del intervalo de frecuencia y los filtros usados en el espesor de la capa de PC en la bolsa de iluminación, son posibles otras energías. Esto también depende de si la luz se ha generado con una lámpara de cuarzo, diodos emisores de luz (LED) o linternas, por ejemplo, con lámparas de Excímeros.

Descripción de las figuras

La invención se ilustra mediante las Figuras sin limitarse a la realización representada.

La Figura 1 muestra un sistema de bolsa de sangre de acuerdo con la invención.

La Figura 2 muestra una realización adicional del sistema de bolsa de sangre del sistema de bolsa de sangre de la Fig. 1 que comprende adicionalmente un filtro de leucocitos y una bolsa de muestreo.

La Figura 3 muestra un ejemplo de una bolsa de sangre, donde se representan detalles del tamaño de la bolsa y de los tubos de entrada y salida de la bolsa de irradiación.

- 5 La Figura 4 muestra un ejemplo diferente de una bolsa de sangre, en el que la bolsa de irradiación y la bolsa de almacenamiento forman una bolsa.

La Figura 5 muestra una realización de la bolsa de irradiación del sistema de bolsa de sangre.

- 10 El sistema de bolsa doble de plástico mostrado en la Fig. 1 comprende un tubo de entrada 1 conectado con la bolsa de irradiación 2 para el muestreo de la corriente entrante del PC procesado que comprende una solución de almacenamiento de plaquetas. La bolsa de irradiación 2 se conecta a través de un segundo tubo 3 a una bolsa de almacenamiento 4, usada para almacenar y administrar el producto sanguíneo a un paciente en necesidad de plaquetas. Tras la irradiación del PC en la bolsa de irradiación 2 y la transferencia de su contenido a la bolsa de almacenamiento 4 a través del tubo 3, el tubo 3 se sella y, de esta manera, la bolsa de irradiación 2 se separa de la bolsa de almacenamiento 4. La bolsa de almacenamiento 4 comprende un puerto 6 para puntas y opcionalmente un tercer tubo 7 adicional, que puede usarse para el muestreo, en circunstancias donde el tercer tubo 7 puede conectarse a una bolsa 10 de muestreo.

- 20 Una realización adicional del sistema de bolsa de sangre se representa esquemáticamente en la Fig. 2. Además de los elementos descritos en la Fig. 1, el sistema de bolsa de sangre comprende además un filtro de leucocitos 8 incluido en el tubo de entrada 1. Este filtro de leucocitos puede desviarse mediante un tubo 5 de desviación que permite además la ventilación con aire de la bolsa de irradiación 2.

- 25 La bolsa 10 de muestreo permite la detección temprana y tardía de contaminantes en el PC, tal como se ha explicado en el documento FR 200506296 antes mencionado. En resumen, en el momento de llenado de la bolsa de almacenamiento 4, una muestra de PC se transfiere a la bolsa 10 de muestreo. Antes del almacenamiento del PC, se realiza un primer ensayo de contaminación en una primera parte del PC muestreado, tomándose la primera parte de la bolsa 10 de muestreo por medio de una primera salida 11.

- 30 Si no se detecta contaminación, se almacena el PC. Antes de la transfusión del PC a un paciente, se realiza un segundo ensayo de contaminación en una segunda parte del PC muestreado tomado desde la bolsa 10 de muestreo por medio de una segunda salida 11.

- 35 Las bolsas en el sistema de bolsa de sangre tal como se muestra en las Fig. 1 y 2 tienen además abrazaderas o piezas 13 de desprendimiento para cerrar o permitir de otra manera el libre flujo del concentrado de plaquetas a través de los tubos.

- 40 La Fig. 3 representa una variación de la bolsa de irradiación 2 de la Fig. 1. En esta figura, el tubo de entrada 1 se mueve a una esquina de la bolsa, que no muestra ninguna esquina recortada dentro de la bolsa. Una vez que el PC se ha introducido en la bolsa, esta pieza puede sellarse a lo largo de la línea 16, que puede colocarse usando un sistema adecuado de sellado por calor o de sellado de alta frecuencia para obtener como resultado una esquina recortada de la bolsa. La razón para recortar o redondear la esquina de la bolsa de irradiación, es para no tener áreas muertas durante las etapas de agitación e irradiación antes descritas.

- 45 Este ejemplo muestra además una pieza de desprendimiento 15, que cierra el tubo 3 y que puede abrirse tras la irradiación, permitiendo de esta manera el libre flujo del PC irradiado a través del tubo 3 dentro de la bolsa de almacenamiento. Esta pieza de desprendimiento se construye y se coloca en la bolsa de manera que no existan áreas muertas, en las que el PC se atrapa y no se agita durante el proceso de irradiación. Esta pieza de desprendimiento puede sustituirse por cualquier sistema adecuado para cerrar y abrir las bolsas, como válvulas de bola, tapones u otros sistemas.

- 50 El ejemplo mostrado en la Fig. 3 muestra una bolsa que tiene un formato cuadrado, donde la longitud y la altura de la bolsa son casi iguales. El interior forma un octágono. La bolsa 2 también puede construirse como una bolsa circular, con entradas y salidas.

- 55 Las vistas superiores circulares y de tipo octágono de los límites interiores tienen ventajas para la agitación al reducir los posibles extremos cerrados incluso más, especialmente en la agitación horizontal, circular o elíptica. Por tanto, la bolsa (2) es adecuada para la iluminación, almacenamiento y transfusión del PC.

- 60 Para un uso rutinario, el tubo 1 se acopla de manera estéril a una fuente de PC, que puede obtenerse a través de donaciones de sangre por aféresis o mediante el procedimiento de acumulación de capa leucocitaria. Para fines de conexión, el tubo de entrada 1 puede contener una punta (14).

- 65 La bolsa 2+4 mostrada en la Fig. 4 puede usarse como una bolsa de almacenamiento 2 y una bolsa de irradiación 4 al mismo tiempo. Además de las características descritas para la realización de la Fig. 3, esta comprende

adicionalmente un cierre 17 con la forma de una pieza que permite la conexión con puntas de equipos de transfusión.

Otro ejemplo de la bolsa de irradiación se ilustra en la Fig. 5. La bolsa de irradiación 2 está provista de un tubo de entrada 1 para rellenar la bolsa con PC/PC suspendido y un tubo de salida 3 para descargar el PC/PC suspendido en una bolsa de almacenamiento.

La bolsa de irradiación 2 comprende un sello parcial 17 que se extiende desde un borde de la bolsa a un borde adyacente de la misma. Cuando el sello se completa, por ejemplo, usando un sellador manual, el sello crea un primer compartimento sellado que encierra la abertura del tubo de entrada 1 y un segundo compartimento sellado que comprende el PC/PC suspendido. Este primer compartimento sellado evita que el PC contenido en el segundo compartimento sellado entre en el tubo de entrada 1. En ese sentido, la bolsa no contiene ningún área muerta, asegurando que todo el PC se agite y se irradie durante el proceso de desactivación.

Además, tal como se muestra en las Figuras 3 a 5, el sello 16, 17 que encierra el tubo de entrada 1 en un borde de la bolsa de irradiación 2 es simétrico a al menos otro borde, proporcionando por tanto una bolsa de irradiación simétrica. Esta forma particular mejora la agitación del contenido de la bolsa.

Ventajosamente, la bolsa de irradiación también comprende un tubo de salida provisto de un tapón 18, asegurando que no entre PC/PC suspendido en el tubo de salida. Para descargar el PC en la bolsa de almacenamiento, el tapón 18 simplemente se retira del tubo de salida 3 presionando manualmente el tubo de salida para expulsar el tapón 18 dentro de la bolsa.

Es aparente para el lector experto que el sistema de bolsa de sangre y el método descrito en el presente documento y, en particular, en referencia a las Figuras 1 a 5 también pueden aplicarse para reducir patógenos en otros fluidos biológicos tales como lisados plaquetarios, suspensiones de células madre, medios de cultivo de tejido, plasma, soluciones de plasma y otras soluciones de proteínas. Para tales aplicaciones, la referencia a PC o PC suspendido en esta solicitud puede intercambiarse con uno cualquiera de los fluidos biológicos anteriores. Además, el propio término "sistema de bolsa de sangre" no pretende limitar la bolsa ni el método divulgados en el presente documento a un uso en relación con fluidos biológicos que se derivan solo de la sangre. A menos que el PC suspendido se intercambie con otros fluidos biológicos, todas las características descritas en más detalle en la parte general anterior también son aplicables.

Por ejemplo, debería apreciarse que el procedimiento y el sistema de bolsa según se describe en el presente documento y, en particular, en referencia a cualquiera de las reivindicaciones puede usarse para la reducción de patógenos de plasma solo sin la presencia de PC. Por tanto, las cantidades terapéuticas de plasma humano y soluciones de proteínas de plasma (tales como desde 100-350 ml, y hasta 700 ml) pueden sufrir una reducción de patógenos usando luz UV y el procedimiento antes mencionado.

Parte experimental

Un sistema de bolsa y procedimiento preferente usa una primera bolsa con el tamaño de una superficie de irradiación de 19 x 38 cm, que consiste en un revestimiento de EVA flexible con 0,25 mm de espesor, con características de adsorción de UV por minuto. La bolsa de irradiación se llena con 300 ml de PC suspendido con 4×10^{11} plaquetas, con una disminución de leucocitos menor de 10^6 de leucocitos residuales por PC, en plasma, donde el 70 % en peso del plasma se ha sustituido por SSP+ de MacoPharma como solución de almacenamiento para PC. La solución SSP+ comprende (en g/l):

Na-Citrato $2H_2O$: 3.18; Na-Acetato $3H_2O$: 4.42; Na-Fosfato $2H_2O$: 1.05; Di-Na-Fosfato: 3.05; KCl: 0.37; $MgCl_2 \cdot 6H_2O$: 0.3; NaCl: 4.05 y agua a 1000 ml.

El PC en la bolsa se irradió horizontalmente durante un periodo de 2 minutos desde ambos lados al mismo tiempo, usando una máquina de radiación UVC con tubos de cuarzo, un filtro de luz VIS, con agitación orbital de la bolsa a 100 Hz con amplitud de 2 cm en un eje y 4 cm en el otro eje a temperatura ambiente. Se demostró que se prefiere la mezcla orbital antes que la mezcla circular. En estas condiciones, se alcanzó una mezcla homogénea del PC. Al mismo tiempo, el fluido muestra un perfil con un espesor de líquido alto y muy bajo en la bolsa flexible con una distribución de ondas en movimiento y quietas en la bolsa.

Tras la etapa de irradiación, el PC tratado se transfirió a la segunda bolsa, que consistía en una bolsa de 1000 a 1500 ml de EVA (como alternativa, puede usarse un revestimiento de PVC/TOTM), permitiendo un intercambio de gas suficiente para CO_2 y O_2 durante hasta 10 días de almacenamiento, con agitación horizontal ligera a temperatura ambiente.

En el ejemplo práctico, se usó una bolsa de irradiación y almacenamiento realizada a partir de EVA y la bolsa de irradiación se irradió con radiación UV-C a un ritmo de $0,6 \text{ J/cm}^2$ con agitación constante.

Los resultados del procedimiento aplicado al PC en el sistema de bolsa de sangre de acuerdo con la invención se resumen en la Tabla 1. Estos resultados demuestran que la calidad del PC no cambia de manera significativa mediante el tratamiento o tras el almacenamiento durante varios días.

- 5 Este método de desactivación no requiere la adición de ninguna sustancia de desactivación, tal como una sustancia fotosensibilizadora o una sustancia activa fotodinámica, en el fluido biológico que se va a tratar. No se necesita ninguna etapa adicional, por ejemplo, retirada de la sustancia de desactivación. Se reconoce que la UVC activa directamente nucleótidos de virus y bacterias, sin la necesidad de sustancias exógenas.

10

Tabla 1

Parámetros de plaqueta durante almacenamiento con y sin tratamiento a 100 Hz, con agitación orbital y radiación UVC en solución de almacenamiento de plaquetas SSP+					
	Antes del tratamiento	Día 6* (tratamiento)		Día 8* (tratamiento)	
		Sin	Con	Sin	Con
Plaquetas (10⁹/ml)	11,2	9,98	10,4	10,8	10,5
pH	7,03	7,14	7,13	7,19	7,10
HSR (%)	54	58	62	61	61
Vórtice (grado)	5	5	5	5	5
Agregación (%)	87	87	86	82	86
- HSR: Reacción al choque hipotónico - Vórtice: inspección visual, 0 sin vórtice, 5 vórtice máximo - Agregación: agregación de plaquetas, inducidas con colágeno * almacenamiento a temperatura ambiente					

REIVINDICACIONES

1. Sistema de bolsa de sangre que comprende un fluido biológico tal como un concentrado de plaquetas y que comprende además:

- una bolsa de almacenamiento (4) fabricada de material de plástico,
- una bolsa de irradiación (2) fabricada de un material de plástico flexible sustancialmente transparente a la radiación UV y que tiene una capacidad de volumen de al menos 10 veces el volumen del fluido biológico contenido en la bolsa de irradiación y que comprende uno o más tubos de entrada (1) y/o tubos de salida (3) y,
- siendo la bolsa de almacenamiento (4) y la bolsa de irradiación (2) la misma bolsa o al menos dos bolsas diferentes pero que pueden interconectarse,
- comprendiendo la bolsa de irradiación (2) un sello (16, 17) que proporciona un compartimento que contiene el fluido biológico a tratar y un compartimento separado del mismo que comprende el extremo o los extremos internos del uno o más tubos de entrada (1) y/o tubos de salida (3), ubicándose el sello (16, 17) en una esquina de la bolsa de irradiación (2) y proporcionando una esquina recortada,

caracterizado por que el interior de la bolsa de irradiación (2) comprende esquinas recortadas o redondeadas y **por que** el sello tiene la forma de una esquina redondeada.

2. Sistema de bolsa de sangre de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los tubos de entrada (1) y/o los tubos de salida (3) comprenden al menos una pieza de separación, tapón (18) o pieza de desprendimiento (15) como cierre para el extremo del tubo que se extiende dentro de la bolsa de irradiación, ubicado preferentemente en el extremo interior del tubo, en particular, el tubo de salida (3), en cuyo caso el cierre puede abrirse.

3. Sistema de bolsa de sangre de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el sello es simétrico a al menos otro borde proporcionando por tanto una bolsa de irradiación simétrica.

4. Sistema de bolsa de sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compartimento separado comprende únicamente uno o más tubos de entrada.

5. Sistema de bolsa de sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el fluido biológico contenido en la bolsa de irradiación no contiene un fotosensibilizador con una absorción máxima en el intervalo de 200 a 270 nm, en particular de 200 a 350 nm, y preferentemente libre de cualquier sustancia de desactivación de patógenos añadida al fluido biológico y libre de cualquier fotosensibilizador.

6. Sistema de bolsa de sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el fluido biológico es un concentrado de plaquetas suspendido que comprende plasma en el que al menos el 20 % en peso del plasma contenido en el concentrado de plaquetas se intercambia con una solución de almacenamiento de plaquetas para formar un concentrado de plaquetas suspendido y la solución de almacenamiento de plaquetas comprende agua y sales solubles.

7. Sistema de bolsa de sangre de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado por que** la solución de almacenamiento de plaquetas contiene al menos una de las siguientes sales: citrato, fosfato y/o acetato.

8. Sistema de bolsa de sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el fluido biológico comprende de $0,2$ a $2,5 \times 10^9$ plaquetas por ml de fluido biológico contenido en el sistema de bolsa de sangre.

9. Sistema de bolsa de sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que**

- la bolsa de irradiación (2) es diferente de la bolsa de almacenamiento (4), en el que la bolsa de almacenamiento (4) tiene opcionalmente la mitad o menos de la capacidad de volumen de la bolsa de irradiación (2) y
- el sistema de bolsa de sangre comprende unos tubos (3) para la interconexión de la bolsa de irradiación (2) y la bolsa de almacenamiento (4), opcionalmente desmontable.

10. Sistema de bolsa de sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la bolsa de almacenamiento (4) es permeable para al menos un gas, seleccionado del grupo que consiste en aire, oxígeno y dióxido de carbono.

11. Sistema de bolsa de sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la bolsa de irradiación (2) se caracteriza independientemente de la otra mediante una o más de las siguientes características:

- a) la bolsa de irradiación (2) consiste en EVA,
- b) la bolsa de irradiación (2) se fabrica de material que no tiene una adsorción máxima en el intervalo de 200 a 350 nm, preferentemente de 250 a 300 nm y

c) la bolsa de irradiación (2) tiene un interior plano, teniendo el interior límites cuando se ve desde la parte superior que tienen al menos 4, preferentemente 6 u 8 esquinas o forman un círculo o un óvalo cuando se llena con fluido biológico.

5 12. Sistema de bolsa de sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además un filtro de leucocitos (8).

10 13. Proceso para la desactivación de patógenos y la reducción de leucocitos en concentrados de plaquetas en un sistema de bolsa de sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende las siguientes etapas:

- obtener un concentrado de plaquetas a partir de donación de sangre humana mediante técnicas de aféresis o mediante "técnicas de acumulación de capa leucocitaria",
- 15 - introducir el concentrado de plaquetas en la bolsa de irradiación (2) para que la bolsa de irradiación tenga menos de un 20 % en volumen llenado, preferentemente llenada del 10 al 1 % en volumen,
- irradiar la bolsa de irradiación (2) que comprende el concentrado de plaquetas con una fuente de radiación que comprende luz UV-C de una longitud de onda de 200 a 270 nm mientras se mantiene la bolsa de irradiación con agitación e
- 20 - introducir el concentrado de plaquetas irradiado en la bolsa de almacenamiento (4) para almacenarlo o dejar el concentrado de plaquetas irradiado en la bolsa de irradiación (2) para almacenarlo en la bolsa de irradiación.

14. Proceso de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende la siguiente etapa adicional:

- 25 - intercambiar al menos el 20 % en peso, preferentemente al menos el 50 % en peso, del plasma contenido en el concentrado de plaquetas con una solución de almacenamiento de plaquetas para formar un concentrado de plaquetas suspendido, la solución de almacenamiento de plaquetas comprende agua y una o más sales solubles antes de la exposición del concentrado de plaquetas a la radiación UV.

30 15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el proceso se caracteriza además independientemente de los demás mediante una o más de las siguientes características:

- a) la bolsa de irradiación (2) se coloca sobre una lámina rígida, fabricada opcionalmente de material de vidrio/cuarzo, mientras se irradia y se agita,
- 35 b) la bolsa de irradiación (2) rellena tiene un espesor medio menor de 5 mm, preferentemente menor de 2,5 mm, cuando se irradia,
- c) la bolsa de irradiación (2) se agita para mezclar homogéneamente el contenido fluido y/o para obtener un perfil de fluido con áreas superficiales similares a una onda en la bolsa de irradiación (2) que comprende múltiples depresiones y crestas móviles o quietas, en donde las depresiones tienen en su punto más bajo preferentemente un espesor de película medio menor de 2, 5 mm, y
- 40 d) en donde la dosis de luz para la irradiación de la bolsa de irradiación está entre 0,01 y 2 J/cm²

16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el concentrado de plaquetas/concentrado de plaquetas suspendido se almacena

- 45 a) a temperatura ambiente, preferentemente durante al menos 8 días, o
- b) a temperatura ambiente con una ligera agitación, preferentemente durante al menos 8 días.

50 17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la bolsa de irradiación (2) se agita mientras se irradia mediante una agitación continua usando una amplitud que va desde 0,2 a 8 cm en las direcciones x e y del plano, en el que x e y son preferentemente iguales, y una frecuencia de la amplitud desde 10 a 200 Hz.

55 18. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en el que la bolsa de irradiación (2) se irradia y agita mientras se estira plana y horizontal en una lámina sustancialmente plana sin ninguna sujeción de la capa superior de la bolsa de irradiación (2), permitiendo de esta manera que la capa superior se mueva libremente como reacción a la agitación de la bolsa.

19. Método para fabricar un sistema de bolsa de sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende las siguientes etapas:

- 60 - proporcionar una bolsa de irradiación (2) fabricada de un material de plástico flexible sustancialmente transparente a la radiación UV y que comprende al menos un tubo de entrada (1) ubicado en una esquina de la bolsa (2),
- introducir el fluido biológico en la bolsa de irradiación (2) por medio del tubo de entrada para que la bolsa de irradiación (2) se llene menos de un 20 % en volumen,
- 65 - sellar la bolsa creando por tanto un primer compartimento sellado en el que se abre el tubo de entrada (1) y un segundo compartimento sellado que comprende el fluido biológico.

Fig. 1

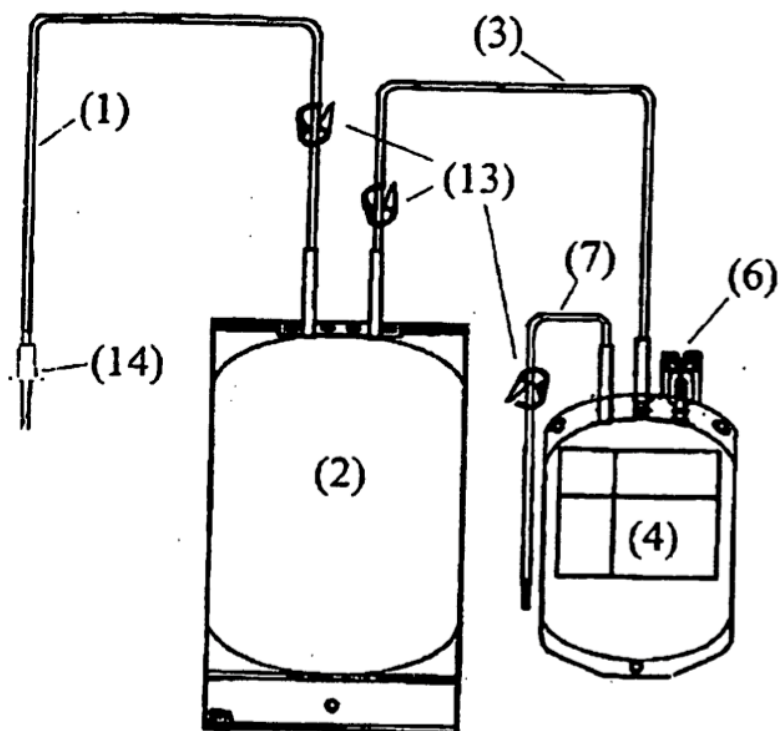


Fig. 2

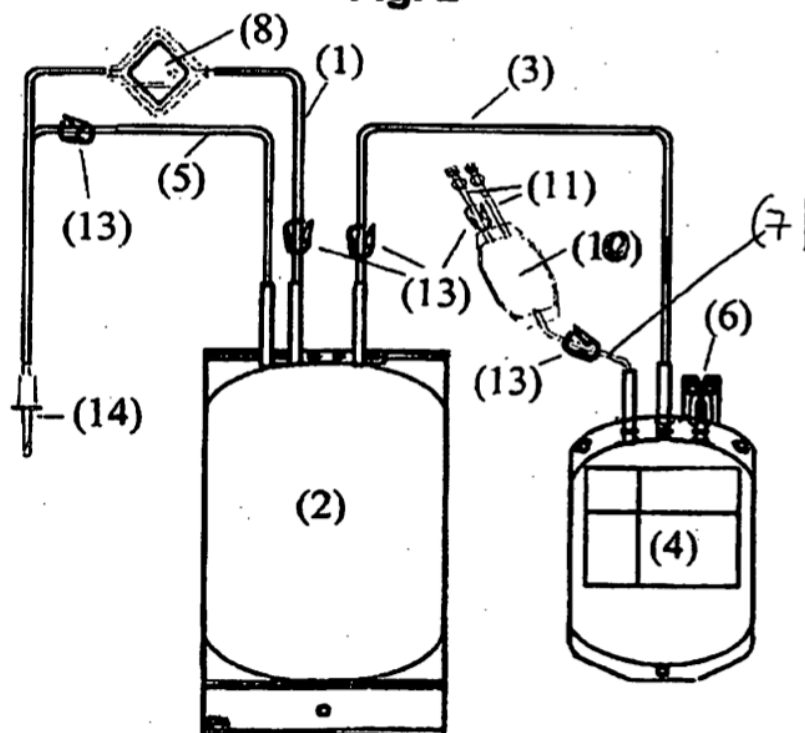


Fig. 3

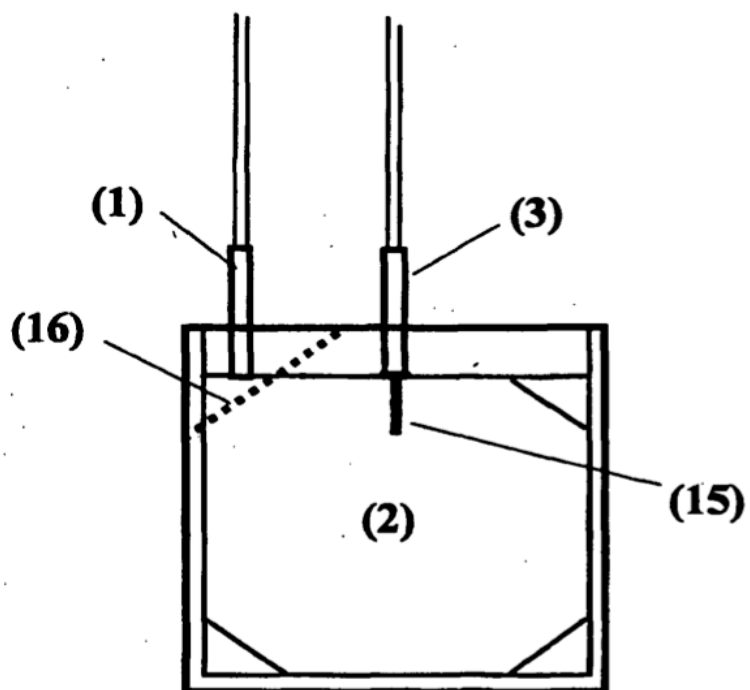


Fig. 4

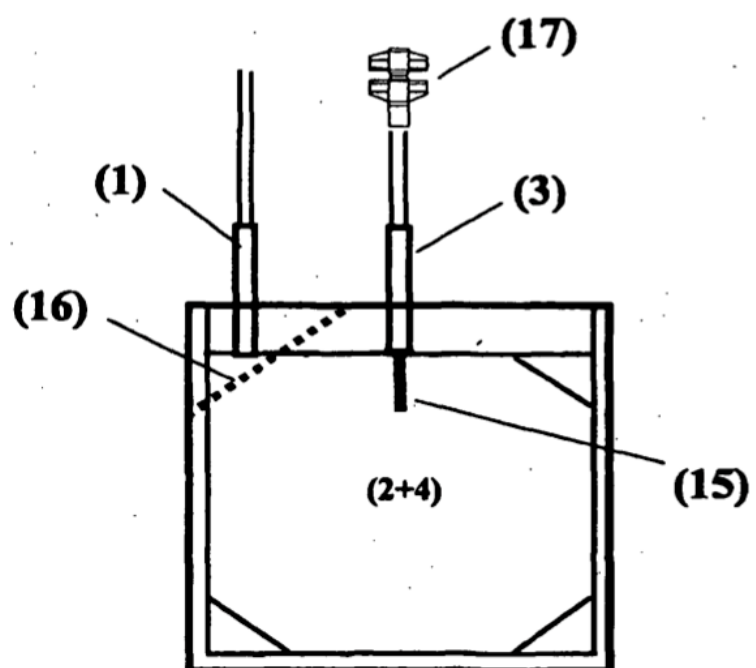


Fig. 5

