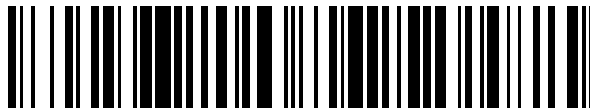


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 354**

51 Int. Cl.:

**A61M 1/02** (2006.01)

**B01D 39/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2005 E 05748940 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016 EP 1754496**

54 Título: **Procedimiento para eliminar leucocitos y filtro para su utilización en el mismo**

30 Prioridad:

**09.06.2004 JP 2004171815**

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

**03.03.2016**

73 Titular/es:

**ASAHI KASEI MEDICAL CO., LTD. (100.0%)  
9-1, KANDA MITOSHIRO-CHO, CHIYODA-KU  
TOKYO 101-8482, JP**

72 Inventor/es:

**YAMADA, YUKIHIRO y  
UCHI, YUKIHIKO**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Carlos**

**ES 2 562 354 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para eliminar leucocitos y filtro para su utilización en el mismo

## 5 SECTOR TÉCNICO

La presente invención se refiere a un procedimiento para capturar leucocitos a partir de líquidos que contienen leucocitos, tales como la sangre, y a un filtro de eliminación de leucocitos para capturar leucocitos a partir de soluciones que contienen leucocitos, tales como la sangre, o para su utilización en un tratamiento de eliminación de leucocitos por circulación extracorporeal de la sangre.

## TÉCNICA ANTERIOR

En el sector de las transfusiones, se utilizan un producto hemoderivado de sangre completa, un producto de glóbulos rojos, un producto de plaquetas, un producto de plasma y similares, según las necesidades de los receptores. En los últimos años, se ha utilizado ampliamente la transfusión de sangre sin leucocitos, en la que se transfunde un producto hemoderivado tras eliminar los leucocitos contenidos en el mismo. Esto se debe a que se descubrió que los efectos secundarios relativamente leves asociados a las transfusiones de sangre, tales como dolor de cabeza, náuseas, escalofríos o reacción febril no hemolítica, o los efectos secundarios graves que afectan gravemente al destinatario, tales como sensibilización a aloantígenos, infección vírica o enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) posterior a la transfusión están causados, principalmente, por los leucocitos contenidos en el producto hemoderivado utilizado en la transfusión sanguínea.

Se considera que los efectos secundarios relativamente leves, tales como dolor de cabeza, náuseas, escalofríos y fiebre, pueden prevenirse mediante la eliminación de leucocitos en el producto hemoderivado hasta que la tasa residual de leucocitos está comprendida entre  $10^{-1}$  y  $10^{-2}$  o es menor. Se considera que los leucocitos deben eliminarse hasta que la tasa residual esté comprendida entre  $10^{-4}$  y  $10^{-6}$  o sea menor, con el fin de evitar efectos secundarios graves, tales como sensibilización a aloantígenos o infecciones víricas.

En los últimos años, se ha llevado a cabo una terapia de eliminación de leucocitos aplicando circulación sanguínea extracorporeal para tratar enfermedades como el reumatismo o la colitis ulcerosa, y se han obtenido excelentes efectos clínicos.

Como procedimiento para eliminar leucocitos de un producto hemoderivado, se ha aplicado muy ampliamente un procedimiento de filtración para eliminación de leucocitos que utiliza un material de filtración constituido por una masa de fibras, tal como una tela no tejida, o una estructura porosa con poros continuos, debido a ventajas tales como simplicidad operativa, bajo coste y similares.

En el mecanismo de eliminación de leucocitos que utiliza el material de filtración, por ejemplo, una masa de fibras, tal como una tela no tejida o una estructura porosa con poros continuos, se considera que los leucocitos que entran en contacto con la superficie del material de filtración se adhieren a la superficie del material de filtración o se adsorben sobre la misma. Por consiguiente, como medio para mejorar el rendimiento de la eliminación de leucocitos del material de filtración convencional, se ha llevado a cabo un procedimiento que aumenta la frecuencia de contacto entre el material de filtración y los leucocitos, y específicamente se han llevado a cabo estudios para reducir el diámetro de fibra o el tamaño de poro de la tela no tejida, o para aumentar la densidad aparente (véase el documento de patente 1). Sin embargo, dado que la caída de presión aumenta cuando se hace pasar el producto hemoderivado a través del material de filtración que acompaña la mejora del rendimiento de eliminación de leucocitos, ha surgido el problema de que la velocidad de filtración se reduce significativamente antes de completar la filtración de una cantidad deseada de sangre.

Por otro lado, en cuanto a la estructura porosa con poros continuos, se ha dado a conocer un material poroso con un punto de burbuja comprendido entre  $0,08 \text{ kg/cm}^2$  y  $0,3 \text{ kg/cm}^2$  como material de separación de leucocitos que no se obstruye con los leucocitos (véase el documento de patente 2). Sin embargo, los inventores de la presente invención han examinado dicho material de separación de leucocitos y han descubierto que es adecuado para reducir los leucocitos contenidos en el producto hemoderivado a un valor comprendido entre  $10^{-2}$  y  $10^{-3}$ , y que posee el siguiente problema cuando se utiliza un material poroso con un diámetro medio de poro relativamente pequeño, necesario para alcanzar una tasa residual de leucocitos de  $10^{-4}$ , que es el valor diana de la presente invención. Específicamente, aunque se puede obtener un filtro que presenta un alto rendimiento de eliminación de leucocitos utilizando un material poroso con un diámetro medio de poro adecuado, al mismo tiempo dicho material poroso presenta una caída de presión elevada debido a la obstrucción por parte de los leucocitos y similares, lo que provoca una disminución significativa de la velocidad de filtración de la sangre, del mismo modo que cuando se utiliza una tela no tejida con un diámetro de fibra pequeño.

En los últimos años, el sector de los tratamientos médicos ha planteado exigencias adicionales para el filtro de eliminación de leucocitos. Una de estas exigencias es la mejora de la tasa de recuperación de los componentes útiles, además de la mejora del rendimiento de eliminación de leucocitos. La sangre como materia prima para el

producto hemoderivado es, principalmente, sangre válida procedente de donaciones voluntarias de sangre. Sin embargo, la sangre no recuperable que permanece en el filtro de eliminación de leucocitos se desecha junto con el filtro, por lo que se desperdicia. Por consiguiente, es extremadamente importante mejorar la tasa de recuperación de los componentes útiles con respecto al filtro de eliminación de leucocitos existente.

5 Por consiguiente, con el fin de satisfacer la exigencia del sector de los tratamientos médicos descrita anteriormente, se ha exigido un filtro de eliminación de leucocitos con una menor cantidad de material de filtración empaquetado mediante la utilización de un material de filtración de eliminación de leucocitos con un alto rendimiento de  
10 eliminación de leucocitos por unidad de volumen. La utilización de un filtro de este tipo reduce la cantidad de sangre que permanece en el filtro debido a una reducción de la cantidad de material de filtración empaquetado y hace innecesaria la operación de recogida de componentes útiles que permanecen en el filtro, con lo que se espera que la proporción de recuperación de componentes útiles aumente en comparación con la de un filtro convencional.

15 Otra exigencia con respecto al filtro de eliminación de leucocitos presente en el mercado consiste en que la cantidad deseada de sangre sea tratada en un periodo breve. Para satisfacer esta exigencia, se espera que el filtro de eliminación de leucocitos tenga una forma tal que el área de sección transversal del filtro sea igual o mayor a la utilizada en un filtro convencional, y el espesor del material de filtración sea menor. Es necesario aumentar el rendimiento de eliminación de leucocitos por unidad de volumen con el fin de reducir el espesor del material de filtración, manteniendo el rendimiento de eliminación de leucocitos.

20 Para satisfacer estas demandas, se han llevado a cabo intentos de mejorar el rendimiento de eliminación de leucocitos por unidad de volumen aumentando la uniformidad de los elementos de propiedad del material de filtración. Como material en el que los elementos de propiedad del material de filtración se hacen uniformes en el sector técnico de eliminación de leucocitos, se ha propuesto un material de captura de leucocitos en el que el  
25 volumen de la sección de los poros útiles para la eliminación de los leucocitos se aumenta estrechando la distribución de tamaños de poro (véase el documento de patente 3) y un material poroso continuo tridimensional de tipo malla con un tamaño de poro uniforme, en el que la relación entre el diámetro de poro promedio en volumen y el diámetro de poro promedio en número está comprendida entre 1,5 y 2,5 (véase el documento de patente 4). Como tela no tejida para el material de filtración, se ha propuesto una tela no tejida en la que la uniformidad del diámetro de fibra se mejora reduciendo la distribución de diámetros de fibra (véase los documentos de patente 5 y 6).

30 Además, se sabe que el factor de utilización efectiva del material de filtración se mejora utilizando una tela no tejida con un índice de formación comprendido entre 15 y 50, que corresponde a un espesor de 0,3 mm, como material de filtración, ya que, si se utiliza un material de filtración de este tipo, la sangre fluye de manera uniforme en la dirección del espesor de un filtro en toda el área de filtro (véase el documento de patente 7).

35 De esta manera, se han llevado a cabo intentos de aumentar el rendimiento de eliminación de leucocitos por unidad de volumen, haciendo que el tamaño de poro o el diámetro de fibra y las propiedades en la dirección del espesor de la superficie de filtración del material de filtración sean uniformes. Sin embargo, las técnicas anteriores sólo se ocupan de las propiedades en la dirección de flujo del líquido (es decir, la dirección vertical a la superficie de filtración). Específicamente, los documentos de la técnica anterior no tienen en cuenta la importancia del flujo de líquido mientras experimenta una difusión tridimensional y uniforme dentro de un material de filtración. Incluso si la uniformidad del tamaño de poro y del diámetro de fibra se controlan dentro de un intervalo óptimo, existe una limitación a la operación de evitar o inhibir la obstrucción y el aumento de la caída de presión a la vez que mejora el  
45 rendimiento de eliminación de leucocitos por unidad de volumen.

50 Por consiguiente, se han deseado un procedimiento de eliminación de leucocitos que cumpla las exigencias contradictorias de una excelente fluidez y a la vez un alto rendimiento de eliminación de leucocitos en el sector de los tratamientos médicos, así como un filtro de eliminación de leucocitos que posea un rendimiento suficiente.

[Documento de patente 1] JP-B-H02-13587

[Documento de patente 2] JP-A-H01-224324

55 [Documento de patente 3] WO 93/03740

[Documento de patente 4] JP-A-H07-124255

[Documento de patente 5] JP-A-S63-175157

60 [Documento de patente 6] JP-2811707

[Documento de patente 7] WO 2004/050146

65 El documento US-A-4.701.267 da a conocer una unidad de filtro para eliminar leucocitos a partir de una suspensión que contiene leucocitos, comprendiendo dicha unidad de filtro un recipiente que presenta un filtro principal

empaquetado en el mismo y que se encuentra en forma de tela no tejida, que se define por fibras con un diámetro medio de fibra, una densidad aparente y una distancia entre fibras adyacentes específicos.

CARACTERÍSTICAS DE LA PRESENTE INVENCION

5

PROBLEMAS QUE PRETENDE RESOLVER LA INVENCION

10

Con el fin de resolver los problemas mencionados de las técnicas anteriores y satisfacer las nuevas exigencias por parte del sector de los tratamientos médicos, un objetivo de la presente invención consiste en dar a conocer, en el procedimiento de eliminación de leucocitos que utiliza un filtro de eliminación de leucocitos, un procedimiento que presenta un mayor rendimiento de eliminación de leucocitos por unidad de volumen del filtro y que no presenta obstrucción ni aumento de la caída de presión. Otro objetivo de la presente invención es dar a conocer un filtro de eliminación de leucocitos que se utiliza en el procedimiento anterior.

15

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

20

Los inventores de la presente invención han llevado a cabo extensos estudios sobre el caso de tratamiento de un líquido que contiene leucocitos, que tiende a provocar la obstrucción debido a su elevada viscosidad, utilizando un filtro de eliminación de leucocitos, a la vez que se presta atención a la importancia de que el líquido se difunda uniformemente y fluya dentro del material de filtración.

25

Como resultado, los inventores de la presente invención han descubierto que se puede obtener un filtro de eliminación de leucocitos que muestra un elevado rendimiento de eliminación de leucocitos por unidad de volumen y que no presenta obstrucción ni un aumento significativo de la caída de presión utilizando un material de filtración en el que la facilidad de fluidez del fluido (coeficiente de permeabilidad) en la dirección vertical a la superficie de filtración y en la dirección paralela a la superficie de filtración se ajusta a un valor apropiado, en lugar de utilizar un filtro que tiene un único elemento de propiedad uniforme, tal como se conoce en la técnica anterior.

30

Específicamente, la presente invención incluye lo siguiente:

35

(1) Un procedimiento para eliminar leucocitos de un líquido que contiene leucocitos, que comprende hacer fluir un líquido que contiene leucocitos a través de un filtro de eliminación de leucocitos, que comprende un recipiente que presenta una entrada y una salida de líquidos y un material de filtración poroso empaquetado en el recipiente, en el que el filtro comprende un material de filtración poroso con un coeficiente de permeabilidad ( $k_x$ ) en la dirección vertical a la superficie de filtración comprendido entre  $0,5 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $2,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ , y una relación ( $k_y/k_x$ ) entre el coeficiente de permeabilidad ( $k_y$ ) en la dirección paralela a la superficie de filtración y el coeficiente de permeabilidad ( $k_x$ ) comprendida entre 0,5 y 1,5, en el que los coeficientes de permeabilidad  $k_x$  y  $k_y$  se miden tal como se describe en los párrafos [0019], [0021] y [0022] de la presente descripción.

40

(2) El procedimiento para eliminar leucocitos, según el punto (1), en el que el coeficiente de permeabilidad ( $k_x$ ) del material de filtración poroso está comprendido entre  $1,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $2,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ , y el coeficiente de permeabilidad ( $k_y$ ) está comprendido entre  $1,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $3,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ .

45

(3) El procedimiento para eliminar leucocitos, según los puntos (1) o (2), en el que el material de filtración poroso es una tela no tejida.

50

(4) Un filtro de eliminación de leucocitos para eliminar leucocitos de un líquido que contiene leucocitos, que comprende un recipiente que presenta una entrada y una salida de líquidos y un material de filtración poroso empaquetado en dicho recipiente, en el que el filtro comprende un material de filtración poroso con un coeficiente de permeabilidad ( $k_x$ ) en la dirección vertical a la superficie de filtración comprendido entre  $0,5 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $2,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ , y una relación ( $k_y/k_x$ ) entre el coeficiente de permeabilidad ( $k_y$ ) en la dirección paralela a la superficie de filtración y el coeficiente de permeabilidad ( $k_x$ ) comprendida entre 0,5 y 1,5, en el que los coeficientes de permeabilidad  $k_x$  y  $k_y$  se miden tal como se describe en los párrafos [0019], [0021] y [0022] de la presente descripción.

55

(5) El filtro de eliminación de leucocitos, según el punto (4), en el que el coeficiente de permeabilidad ( $k_x$ ) del material de filtración poroso está comprendido entre  $1,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $2,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ , y el coeficiente de permeabilidad ( $k_y$ ) está comprendido entre  $1,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $3,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ .

60

(6) El filtro de eliminación de leucocitos, según los puntos (4) o (5), en el que el material de filtración poroso es una tela no tejida.

EFFECTOS DE LA INVENCION

65

Dado que el procedimiento de eliminación de leucocitos y el filtro utilizado para el procedimiento de la presente invención muestran un elevado rendimiento de eliminación de leucocitos a la vez que inhiben la obstrucción y el

aumento de la caída de presión, el procedimiento y el filtro son muy eficaces para capturar leucocitos contenidos en la sangre y los productos hemoderivados.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5 La figura 1 es un diagrama esquemático que muestra la dirección vertical a la superficie de filtración y la dirección paralela a la superficie de filtración.

10 La figura 2 es un diagrama esquemático que muestra un procedimiento de empaquetamiento del material de filtración cuando se mide un coeficiente de permeabilidad horizontal.

La figura 3 es un gráfico que muestra la relación entre el coeficiente de permeabilidad vertical y el coeficiente de permeabilidad horizontal del material de filtración utilizado en un filtro de eliminación de leucocitos convencional.

15 La figura 4 es un gráfico que muestra la relación entre el coeficiente de permeabilidad vertical y el cociente entre la tasa residual de leucocitos y el espesor de los materiales de filtro utilizados en los filtros de eliminación de leucocitos de los ejemplos 1 a 3 y los ejemplos comparativos 1 a 5.

20 La figura 5 es un gráfico que muestra la relación entre el coeficiente de permeabilidad vertical y el cociente entre la presión de filtración de sangre y el espesor de los materiales de filtro utilizados en los filtros de eliminación de leucocitos de los ejemplos 1 a 3 y los ejemplos comparativos 1 a 5.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

25 A continuación, se describe detalladamente la presente invención.

La expresión "líquido que contiene leucocitos", utilizada en la presente invención, se refiere al nombre genérico para un fluido corporal y sangre sintética que contiene leucocitos. Más detalladamente, líquido que contiene leucocitos se refiere a sangre completa y a un líquido que contiene uno o varios componentes sanguíneos preparado a partir de sangre completa, tal como sangre completa, concentrado de glóbulos rojos, suspensión lavada de glóbulos rojos, glóbulos rojos concentrados congelados-descongelados, sangre sintética, plasma pobre en plaquetas (PPP), plasma rico en plaquetas (PRP), plasma, plasma congelado, concentrado de plaquetas y capa leucocitaria (BC), una solución en la que se añaden un anticoagulante, una solución conservante o similar al líquido mencionado anteriormente, un producto de sangre completa, un producto de glóbulos rojos, un producto de plaquetas, un producto de plasma y similares.

El coeficiente de permeabilidad al que se hace referencia en la presente invención es una constante que refleja la facilidad de flujo de un fluido y que se utiliza en la ecuación de Darcy, que refleja el flujo de un fluido en un material poroso, y puede determinarse mediante la siguiente ecuación (1):

$$40 \quad k = (dt/dp) \times \mu \times v \quad (1)$$

en la que k es un coeficiente de permeabilidad (m<sup>2</sup>), dp es la caída de presión (Pa), dt es el espesor (m), μ es la viscosidad (Pa·s) y v es el caudal (m/s).

45 Un coeficiente de permeabilidad elevado indica que el material poroso tiene una estructura en la que un fluido fluye fácilmente; en cambio, un coeficiente de permeabilidad reducido indica que el material poroso tiene una estructura en la que un fluido fluye con dificultad; específicamente, la ecuación (1) muestra la relación entre el caudal (v) y la caída de presión (dp) cuando un fluido que tiene una viscosidad (μ) fluye a través de un material poroso con un espesor (dt). Cuando esto se traslada a la ley de Ohm, que se refiere a la corriente y la tensión, la caída de presión, el caudal y (μ x dt)/k corresponden a la tensión, la corriente y la resistencia, respectivamente. Dado que la resistencia a un flujo se expresa mediante la viscosidad μ, que es un valor de propiedad del fluido, el espesor dt del material poroso, que es una longitud de pase aparente, y el coeficiente de permeabilidad k, que se expresa en [m<sup>2</sup>], puede considerarse que el coeficiente de permeabilidad corresponde al área de la sección transversal del canal de flujo. Por otro lado, dado que el coeficiente de permeabilidad k es un valor calculado mediante la ecuación (1) a partir del resultado de la medición, y que la ecuación (1) utiliza el espesor dt de un material poroso en lugar de la longitud de un canal de flujo dentro del material poroso, realmente complicado, el coeficiente de permeabilidad k, que es información de área, también incluye parcialmente un efecto de la verdadera longitud del canal de flujo. Por consiguiente, un coeficiente de permeabilidad reducido indica un área de sección transversal pequeña de un canal de flujo o una longitud de canal de flujo larga, a través de la cual pasa un fluido.

En la presente invención, el coeficiente de permeabilidad se midió como sigue.

65 <Coeficiente de permeabilidad en la dirección vertical a la superficie de filtración (en adelante, denominado "coeficiente de permeabilidad vertical")>

El coeficiente de permeabilidad vertical es un coeficiente de permeabilidad obtenido cuando se hace fluir un fluido en la dirección vertical a una superficie de filtración. En este contexto, la dirección vertical a una superficie de filtración indica la dirección arriba/abajo (dirección vertical) cuando se hace fluir un líquido que contiene leucocitos desde la entrada a la salida, tal como se muestra en la figura 1, por ejemplo, mientras que la dirección paralela a la superficie de filtración indica la dirección izquierda/derecha (dirección horizontal). La caída de presión del flujo de aire  $dpx$  de la dirección vertical se determinó midiendo la diferencia de presión con la atmósfera cuando se hizo fluir aire a un caudal de 0,1 l/min en una columna con un diámetro de abertura de 1,3 cm y empaquetado con un material de filtración preparado hasta un espesor de aproximadamente 1,0 mm. Para garantizar un flujo de fluido, se proporcionaron espacios abiertos de 1 mm o más en el lado de entrada y el lado de salida del material de filtración de la columna. El coeficiente de permeabilidad vertical ( $kx$ ) se calculó sustituyendo el valor resultante de caída de presión, el espesor del material de filtración como  $dtx$ , la viscosidad del aire como  $\mu x$  y el caudal del aire como  $vx$  en la ecuación (1). El espesor del material de filtración se determinó midiendo el espesor del centro utilizando un medidor de espesor (Ozaki Mfg. Co., Ltd., Peacock Model G).

<Coeficiente de permeabilidad en la dirección paralela a la superficie de filtración (en adelante, denominado "coeficiente de permeabilidad horizontal")>

Para medir la caída de presión del flujo de aire  $dpy$  en la dirección horizontal, se formó con un material de filtración un paralelepípedo rectangular de 0,9 cm x 0,9 cm x 2 cm (tamaño de la superficie de filtración: 0,9 cm x 2 cm) y se empaquetó en un recipiente de tipo paralelepípedo rectangular con una salida de 1,0 cm x 1,0 cm y una longitud de 4 cm, tal como se muestra en la figura 2. Cuando el espesor del material del filtro es menor de 0,9 cm, es preferente apilar una cantidad adicional de material de filtración hasta alcanzar un espesor de 0,9 cm. Si el espesor es mayor de 0,9 cm, preferentemente se extrae una parte del material de filtración o se elimina mediante molienda a fin de reducir el espesor a 0,9 cm. Se midió la diferencia de presión entre la atmósfera y el interior del recipiente de tipo paralelepípedo rectangular cuando se hizo fluir aire a través del material de filtración empaquetado en el recipiente a un caudal de 0,1 l/min. En este caso, entre el material de filtración y el recipiente de tipo paralelepípedo rectangular se dispuso una sustancia de relleno que no penetra en el material de filtración a fin de evitar fugas de aire. El coeficiente de permeabilidad horizontal ( $ky$ ) se calculó sustituyendo en la ecuación (1) el valor resultante de caída de presión, 2 cm como  $dty$ , la viscosidad del aire como  $\mu y$  y el caudal del aire como  $vy$ .

El coeficiente de permeabilidad vertical ( $kx$ ) del material de filtración utilizado en la presente invención debe ser de  $0,5 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  o mayor, pero no mayor de  $2,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ . Si el coeficiente de permeabilidad vertical ( $kx$ ) es menor de  $0,5 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ , la resistencia a la permeabilidad del líquido que contiene leucocitos aumenta, lo que provoca una obstrucción indeseada y un retraso de la filtración. Por otro lado, si el coeficiente de permeabilidad vertical ( $kx$ ) es mayor de  $2,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ , la resistencia disminuye cuando el líquido que contiene leucocitos fluye a través del material de filtración, es decir, indica que el área de sección transversal del canal de flujo es grande o la longitud del canal de flujo es corta. Como resultado, de forma no preferente, los leucocitos no pueden capturarse en grado suficiente. El valor del coeficiente de permeabilidad vertical ( $kx$ ) está comprendido, más preferentemente, entre  $0,7 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $2,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ , aún más preferentemente entre  $1,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  a  $2,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ , y de forma particularmente preferente entre  $1,2 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $2,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ .

Además, la relación ( $ky/kx$ ) entre el coeficiente de permeabilidad horizontal ( $ky$ ) y el coeficiente de permeabilidad vertical ( $kx$ ) del material de filtración utilizado en la presente invención debe estar comprendida entre 0,5 y 1,5. Una relación ( $ky/kx$ ) comprendida dentro de este intervalo reduce la anisotropía del flujo y garantiza un modo difusivo de flujo, parecido a la conducción del calor, según el cual el fluido puede fluir sin verse interferido significativamente por la presencia de puntos de inhibición del flujo, tales como obstrucciones. Se puede obtener un filtro excelentemente equilibrado que garantiza una fluidez excelente y un alto rendimiento de eliminación de leucocitos controlando adecuadamente el equilibrio entre la fluidez en la dirección vertical a la superficie de filtración y la fluidez en la dirección paralela a la superficie de filtración. Específicamente, a pesar de poseer la resistencia de filtración suficiente para capturar los leucocitos, se garantiza una excelente fluidez incluso cuando el flujo se inhibe en algunos poros del material poroso, ya que el líquido puede pasar a otros poros. Por consiguiente, puede obtenerse el efecto de que las características contradictorias anteriores se pueden mantener al mismo tiempo. Si la relación ( $ky/kx$ ) es menor de 0,5, un líquido fluye con dificultad en la dirección horizontal a la superficie de filtración en comparación con la dirección vertical a la misma. Por consiguiente, si se obstruyen algunos poros del material de filtración, a la sangre le cuesta pasar a los otros poros, lo que provoca un aumento de la resistencia al flujo de sangre. Por otra parte, la obstrucción aumenta debido a que la sangre continúa fluyendo a la zona obstruida, con lo que se ralentiza la filtración. Por otro lado, si la relación ( $ky/kx$ ) es mayor de 1,5, dado que un líquido fluye fácilmente en la dirección horizontal a la superficie de filtración en comparación con la dirección vertical a la misma, la filtración se retrasa debido a un aumento de la longitud del canal de flujo que incluye la circunvalación de las áreas obstruidas, y aparecen fácilmente obstrucciones y aumentos de la caída de presión. Si la relación ( $ky/kx$ ) está comprendida entre 0,5 y 1,5, puede asegurarse un flujo paralelo a la superficie de filtración. El tiempo de filtración puede reducirse, ya que el líquido puede moverse eficientemente hacia los otros poros, incluso si algunos poros interfieren en el flujo del fluido. Más preferentemente, la relación ( $ky/kx$ ) está comprendida entre 0,7 y 1,5, aún más preferentemente entre 1,0 y 1,5.

A fin de obtener un material de filtración con un excelente equilibrio entre unas mejores propiedades de flujo y un alto rendimiento de eliminación de leucocitos, el coeficiente de permeabilidad horizontal ( $k_y$ ) está comprendido preferentemente entre  $0,5 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $3,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ , más preferentemente entre  $1,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $3,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ , aún más preferentemente entre  $1,2 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $3,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ , y de forma especialmente preferente entre  $1,5 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $3,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ .

La importancia del intervalo de valores del coeficiente de permeabilidad descrito anteriormente se puede apreciar en la figura 4 y la figura 5, que muestran los resultados obtenidos en los ejemplos 1 a 3 y los ejemplos comparativos 1 a 5. En estas figuras se puede observar que, cuando el coeficiente de permeabilidad vertical es mayor de  $2,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  (ejemplos comparativos 1 y 3), no se puede obtener un alto rendimiento de eliminación de leucocitos. También puede entenderse que, incluso si se puede obtener un alto rendimiento de eliminación de leucocitos, la fluidez no es excelente cuando la relación entre el coeficiente de permeabilidad horizontal y el coeficiente de permeabilidad vertical es menor de 0,5 (ejemplo comparativo 4) o mayor de 1,5 (ejemplo comparativo 2), o si el coeficiente de permeabilidad vertical es menor de 0,5 (ejemplo comparativo 5), ya que, en estos casos, aumenta la relación entre la presión de filtración de la sangre y el espesor. Por consiguiente, puede obtenerse un material de filtración con un alto rendimiento de eliminación de leucocitos y con una fluidez excelente manteniendo un coeficiente de permeabilidad vertical entre  $0,5 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $2,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ , y una relación entre el coeficiente de permeabilidad horizontal y el coeficiente de permeabilidad vertical entre 0,5 y 1,5.

El coeficiente de permeabilidad es un parámetro determinado por diversos factores, tales como el diámetro de fibra, la tasa de llenado, la orientación de las fibras, la dispersabilidad de las fibras y similares, en el caso en el que el material de filtración es una tela no tejida, por ejemplo. Por consiguiente, el coeficiente de permeabilidad varía dependiendo de estos factores. Dado que estos factores afectan a la vez al coeficiente de permeabilidad vertical y al coeficiente de permeabilidad horizontal, si uno de los coeficientes de permeabilidad aumenta, el otro puede aumentar o disminuir. Por consiguiente, para obtener un material de filtración con un coeficiente de permeabilidad vertical y una relación entre el coeficiente de permeabilidad horizontal y el coeficiente de permeabilidad vertical dentro del intervalo de la presente invención, debe aclararse la relación entre las propiedades de un material de filtración seleccionado y el coeficiente de permeabilidad vertical o el coeficiente de permeabilidad horizontal, y estos factores deben seleccionarse y controlarse exhaustivamente. Por ejemplo, si se selecciona y controla un factor que tiene un efecto pequeño sobre el coeficiente de permeabilidad vertical o el coeficiente de permeabilidad horizontal, es posible controlar cada coeficiente de permeabilidad y puede obtenerse un material de filtración con coeficientes de permeabilidad óptimos. Es difícil determinar la relación entre los factores seleccionados y los coeficientes de permeabilidad, ya que la misma difiere según el tipo de material de filtración utilizado. Si el material de filtración es una tela no tejida, por ejemplo, puede describirse como sigue un procedimiento de control de los coeficientes de permeabilidad. Puede confirmarse experimentalmente que el coeficiente de permeabilidad vertical se multiplica en un factor de 0,3 y el coeficiente de permeabilidad horizontal se multiplica en un factor de 0,5 aumentando la tasa de llenado en un factor de 1,7, siempre que el diámetro de fibra sea el mismo. Por consiguiente, la relación entre el coeficiente de permeabilidad horizontal y el coeficiente de permeabilidad vertical puede controlarse mediante el control de la tasa de llenado. Además, puede confirmarse experimentalmente que el coeficiente de permeabilidad vertical se multiplica en un factor de 1,6 y el coeficiente de permeabilidad horizontal permanece igual aumentando el diámetro de fibra en un factor de dos, siempre que la tasa de llenado sea la misma. Por consiguiente, controlando el diámetro de fibra únicamente puede controlarse el coeficiente de permeabilidad vertical. Además, dado que puede confirmarse que el coeficiente de permeabilidad vertical disminuye y el coeficiente de permeabilidad horizontal aumenta cambiando la orientación de las fibras en la dirección del espesor, y que el coeficiente de permeabilidad vertical disminuye más significativamente que el coeficiente de permeabilidad horizontal aumentando la dispersabilidad de la fibra, puede controlarse la relación entre el coeficiente de permeabilidad horizontal y el coeficiente de permeabilidad vertical. Sin embargo, en muchos casos es difícil obtener un material de filtración que cumpla los requisitos de la presente invención controlando un único factor. Se hace necesario un control global de diversos factores.

Debe puntualizarse que los inventores de la presente invención han medido el coeficiente de permeabilidad vertical y el coeficiente de permeabilidad horizontal de materiales de filtro utilizados en filtros de eliminación de leucocitos convencionales, según el procedimiento descrito anteriormente, pero no han encontrado filtros de eliminación de leucocitos que utilicen un material de filtración con un coeficiente de permeabilidad que cumpla los requisitos de la presente invención (figura 3).

El filtro de eliminación de leucocitos de la presente invención comprende un recipiente con una entrada y una salida de líquido y un material de filtración empaquetado en dicho recipiente. El filtro puede formarse a partir de un único material de filtración o de una pluralidad de materiales de filtro. Si el filtro se forma a partir de una pluralidad de materiales de filtro, es suficiente que el filtro contenga, como mínimo, un material de filtración que cumpla los requisitos descritos anteriormente con respecto al coeficiente de permeabilidad ( $k_x$ ) y la relación ( $k_y/k_x$ ). Por supuesto, es aceptable una combinación de dos o más materiales de filtro de este tipo. Resulta preferente una configuración en la que se dispone un primer material de filtración para la eliminación de microagregados en una posición anterior y un segundo material de filtración para la eliminación de leucocitos en una posición posterior con respecto al primer material de filtración. Por ejemplo, puede disponerse un material de filtración que comprende tela no tejida con un diámetro de fibra de entre varios  $\mu\text{m}$  y varias decenas de  $\mu\text{m}$  en el lado de entrada como primer

material de filtración para eliminar agregados, puede disponerse un material de filtración que comprende tela no tejida con un diámetro de fibra comprendido entre 0,3  $\mu\text{m}$  y 3,0  $\mu\text{m}$  como segundo material de filtración para la eliminación de leucocitos y, si es necesario, puede disponerse un material de posfiltración en una posición posterior con respecto al segundo material de filtración. En este caso, el primer material de filtración y el material de posfiltración, cuyo objetivo principal no es la eliminación de leucocitos, no tienen que cumplir necesariamente los requisitos relativos al coeficiente de permeabilidad ( $k_x$ ) y a la relación ( $k_y/k_x$ ), pero el segundo material de filtración sí debe cumplirlos. Se puede utilizar una configuración en la que se alterna tela no tejida con un diámetro de fibra grande y tela no tejida con un diámetro de fibra pequeño, o una configuración en la que se dispone tela no tejida con un diámetro de fibra grande en una posición anterior y tela no tejida con un diámetro de fibra más pequeño en una posición posterior. Esta última configuración resulta preferente.

En el caso de un filtro de eliminación de leucocitos que comprende un recipiente plano y flexible, la disposición del material de posfiltración evita, preferentemente, que el material de filtración se vea presionado contra el recipiente en el lado de salida, debido a la presión positiva presente en el lado de entrada durante la filtración, y evita que, en el lado de salida, el recipiente se adhiera al material de filtración, debido a la presión negativa presente en el lado de salida, e impida el flujo de sangre. Por otra parte, se aumenta la soldabilidad entre el recipiente flexible y el material de filtración. Como material de posfiltración, se puede utilizar un medio de filtración convencional, tal como un medio fibroso poroso, como una tela no tejida, una tela tejida o una malla, o un material poroso con poros continuos tridimensionales de tipo malla. Como material para la posfiltración, pueden utilizarse polipropileno, polietileno, copolímero de estireno-isobutileno-estireno, poliuretano, poliéster y similares. Resulta preferente que el material de posfiltración esté formado por tela no tejida desde el punto de vista de la productividad y de la resistencia de la soldadura del filtro de eliminación de leucocitos. Resulta particularmente preferente que el material de posfiltración presente una pluralidad de protuberancias formadas por estampación o similar, ya que el flujo de sangre se vuelve más uniforme. Como medio para evitar la inhibición del flujo de sangre, resulta eficaz un procedimiento de prevención de la adhesión de un material de filtración al recipiente en el lado de salida disponiendo concavidades y convexidades mediante proyecciones de moldeo sobre la superficie interior del recipiente flexible, o moldeando el propio recipiente flexible con una forma que presente surcos o con una forma que presente concavidades y convexidades.

Como material para el recipiente en el que se dispone el material de filtración, se pueden utilizar una resina dura o una resina flexible. Como ejemplos de resina dura, pueden mencionarse resina de fenol, resina acrílica, resina epoxi, resina de formaldehído, resina de urea, resina de silicona, resina ABS, nylon, poliuretano, policarbonato, cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno, poliéster, copolímero de estireno-butadieno y similares. Si se utiliza una resina flexible, el recipiente está formado, preferentemente, por un producto de tipo lámina o cilíndrico constituido por una resina sintética flexible. Preferentemente, el material del recipiente tiene propiedades térmicas y eléctricas parecidas a las del material del elemento de filtración. Por ejemplo, como materiales adecuados pueden mencionarse cloruro de polivinilo blando, poliuretano, copolímero de etileno-acetato de vinilo, poliolefina, tal como polietileno y polipropileno, elastómero termoplástico, tal como copolímero de estireno-butadieno-estireno hidrogenado, copolímero de estireno-isopreno-estireno o copolímero de estireno-isopreno-estireno hidrogenado, una mezcla de elastómero termoplástico y agente de reblandecimiento, tal como poliolefina, etileno-acrilato de etilo o similares. Entre éstos, son preferentes el cloruro de polivinilo blando, poliuretano, copolímero de etileno-acetato de vinilo, poliolefina y los elastómeros termoplásticos que contienen estos polímeros como componente principal, siendo particularmente preferentes el cloruro de polivinilo blando y la poliolefina.

La forma del recipiente no está particularmente limitada, siempre que el mismo presente una entrada para un líquido que contiene leucocitos y una salida para un líquido sin leucocitos. Resulta preferente que el recipiente tenga una forma que se adapte a la forma del material de filtración de eliminación de leucocitos. Si el material de filtración de eliminación de leucocitos tiene forma de placa plana, la forma del recipiente puede ser poligonal, tal como de tetragono o hexágono, o una forma plana formada por una curva, tal como un círculo o una elipse. Más detalladamente, resulta preferente que el recipiente incluya un recipiente del lado de entrada que presente una entrada de líquido y un recipiente del lado de salida que presente una salida de líquido, y que entre el recipiente del lado de entrada y el recipiente del lado de salida se intercale el material de filtración de eliminación de leucocitos directamente o mediante un soporte para dividir el interior del filtro en dos compartimientos, a fin de formar un filtro de eliminación de leucocitos plano. Como otro ejemplo, si el material de filtración de eliminación de leucocitos es cilíndrico, resulta preferente que el recipiente sea también cilíndrico. Más detalladamente, resulta preferente que el recipiente incluya un cuerpo cilíndrico, en el que se coloca el material de filtración, una cabecera en el lado de entrada, que comprende una entrada de líquido, y una cabecera en el lado de salida, que comprende una salida de líquido. El recipiente se divide en dos compartimientos por encapsulamiento, de modo que el líquido introducido por la entrada fluye desde el lado exterior circunferencial del filtro cilíndrico hasta el lado interior circunferencial (o desde el lado circunferencial interior hasta el lado circunferencial exterior), formándose un filtro de eliminación de leucocitos cilíndrico.

El material de filtración poroso utilizado en la presente invención se refiere a una masa de fibras, tal como una tela no tejida producida por un procedimiento de soplado en fundido ("melt-blown"), un procedimiento de hilatura rápida, un procedimiento de fabricación de papel o similar, o un material de filtración formado a partir de un material poroso con poros continuos, tal como una estructura esponjosa de poros continuos. Entre los materiales porosos, la tela no



tejida es el más preferente desde el punto de vista de la facilidad de fabricación, la facilidad de manejo y procesamiento, y similares. Como materia prima para el material poroso, son adecuados polivinil formal, poliuretano, poli(met)acrilato, poliacrilonitrilo, polivinil acetal, poliéster, poliamida, polisulfona, poliestireno, polietileno, polipropileno, celulosa, acetato de celulosa, cáñamo, algodón, seda, vidrio, carbono y similares.

La forma del material de filtración no está particularmente limitada. Por ejemplo, pueden mencionarse un material obtenido por laminación de láminas del material de filtración en forma de placa plana y un material obtenido mediante la formación cilíndrica del material en forma de placa plana. El material anterior se ha utilizado ampliamente para filtros de transfusión de sangre o similares, ya que es compacto y puede formarse de un modo relativamente sencillo. Dado que este último material es adecuado para el tratamiento de una gran cantidad de líquido, preferentemente dicho material se utiliza como filtro para la circulación extracorporeal.

A fin de controlar las propiedades de separación selectiva de células sanguíneas y la hidrofilia de la superficie, la superficie del material de filtración se puede modificar mediante una tecnología conocida, tal como revestimiento, tratamiento químico o tratamiento por radiación.

Preferentemente, la tasa de llenado del material poroso está comprendida entre 0,05 y 0,30, aún más preferentemente entre 0,07 y 0,25, y de forma particularmente preferente entre 0,07 y 0,20. Si la tasa de llenado es mayor de 0,30, aumenta la resistencia al flujo del material poroso, con lo que la fluidez disminuye de forma no preferente. Si la tasa de llenado es menor de 0,05, los leucocitos pasan a través del material poroso sin ser capturados por el mismo, con lo que disminuye el rendimiento de eliminación de leucocitos. Además, de forma no preferente, disminuye también la resistencia mecánica del material poroso.

La tasa de llenado del material poroso utilizado en la presente invención se determina midiendo el área, el espesor y el peso del material poroso cortado en unas dimensiones arbitrarias y el peso específico del material que constituye el material poroso, para calcularla a continuación utilizando la siguiente ecuación (2). El espesor se midió utilizando un medidor de espesor (Ozaki Mfg. Co., Ltd. Peacock Model G).

Tasa de llenado =  $\frac{\text{peso de material poroso (g)}}{\text{área de material poroso (cm}^2\text{)} \times \text{espesor del material poroso (cm)}}$  / peso específico del material que constituye el material poroso (g/cm<sup>3</sup>) (2)

El diámetro medio de poro del material poroso está comprendido, preferentemente, entre 1 µm y 10 µm, más preferentemente entre 2 µm y 8 µm, y aún más preferentemente entre 2 µm y 6 µm. Si el diámetro medio de poro es menor de 1 µm, el material poroso se obstruye con los componentes de la sangre, lo que disminuye la fluidez; si el diámetro medio de poro es mayor de 10 µm, la probabilidad de que los leucocitos atraviesen el material poroso aumenta. En la presente invención, el diámetro medio de poro se mide utilizando un porómetro Automated Perm Porometer (Porous Materials, Inc., EE. UU.) en una cámara de muestra con un tamaño de muestra de 4,25 cm, después de sumergir un material poroso con un borde de aproximadamente 5 cm y un espesor de aproximadamente 0,6 mm en un líquido inerte fluorado "FC-43" (Mitsubishi 3M, Inc.).

Cuando el material poroso está constituido por una masa de fibras, tal como una tela no tejida, el diámetro medio de fibra de la tela no tejida está comprendido entre 0,3 µm y 3,0 µm, preferentemente entre 0,5 µm y 2,7 µm, aún más preferentemente entre 0,5 µm y 2,5 µm, y de forma particularmente preferente entre 0,8 µm y 2,5 µm. Si el diámetro medio de fibra es mayor de 3,0 µm, el número de contactos con los leucocitos se reduce debido a la disminución de la superficie específica, con lo cual tiende a ser difícil capturar leucocitos. Si el diámetro medio de fibra es menor de 0,3 µm, tiende a aumentar la obstrucción provocada por las células sanguíneas.

En el presente documento, el diámetro medio de fibra se refiere a un valor que se determina de acuerdo con el siguiente procedimiento. Específicamente, se muestrean partes del material de filtración consideradas sustancialmente uniformes en diversos puntos a partir de una lámina de tela no tejida o una pluralidad de láminas de tela no tejida que tienen sustancialmente la misma calidad y que componen el material de filtración, y se fotografían con un microscopio electrónico de barrido o similar. El material de filtración se fotografía continuamente hasta que el número total de fibras fotografiadas es mayor de 100, y a continuación se miden los diámetros de todas las fibras que aparecen en las fotografías así obtenidas. En el presente documento, el diámetro se refiere a la anchura de la fibra en la dirección perpendicular al eje de la misma. El valor que se obtiene dividiendo la suma de los diámetros medidos para todas las fibras por el número de fibras se define como diámetro medio de fibra. Sin embargo, cuando las diversas fibras se superponen entre sí y una fibra queda oculta detrás de otra fibra, con lo que no se puede medir su anchura, cuando las fibras se funden y forman una fibra gruesa, cuando se mezclan fibras con un diámetro significativamente diferente entre sí, cuando el borde de la fibra no se ve con claridad debido a un enfoque incorrecto, o similares, los datos obtenidos se eliminan. Si el diámetro medio de fibra difiere significativamente entre la parte anterior y la parte posterior en el sentido del flujo, el material no se considera un único material de filtración. En el presente documento, la expresión "el diámetro medio de fibra difiere significativamente" se refiere al caso en el que se reconoce una diferencia estadísticamente significativa. En este caso, la parte anterior y la parte posterior del material se consideran materiales de filtro diferentes, y los diámetros medios de fibra de la parte anterior y de la parte posterior se miden por separado tras identificar la interfaz entre dichas partes anterior y posterior.

En la presente invención, el índice de formación se midió utilizando un medidor de la formación FMT-MIII (Nomura Shoji Co., Ltd.; fabricado en 2002; S/N: 130). El ajuste básico no se modificó tras el envío desde la fábrica, y la medición se llevó a cabo en aproximadamente 3.400 del número total de píxeles utilizando una cámara CCD. En la presente invención, se midió el índice de formación ajustando el tamaño de medición a 7 cm x 3 cm (tamaño de un píxel = 0,78 mm x 0,78 mm), de modo que el número total de píxeles era de 3.400. Sin embargo, el tamaño de la medición se puede variar según la forma de la muestra, de modo que el número total de píxeles sea el mismo. Dado que el índice de formación se ve significativamente afectado por el espesor de la tela no tejida, se calculó el índice de formación correspondiente a un espesor de 0,3 mm utilizando el siguiente procedimiento. Específicamente, se disponen tres láminas de tela no tejida que tienen sustancialmente la misma calidad y un espesor uniforme de 0,3 mm o menor, y se miden el índice de formación y el espesor de cada lámina. El espesor se mide en cuatro puntos utilizando un medidor del espesor (Ozaki Mfg. Co., Ltd., Peacock Model G), y el valor medio se define como el espesor de la tela no tejida. A continuación, dos de las tres láminas de tela no tejida se colocan una sobre otra, de modo que el espesor sea de 0,3 mm o mayor, y se miden el índice de formación y el espesor. Tras completar la medición del índice de formación para las tres combinaciones, se genera una ecuación de regresión lineal del espesor y el índice de formación, y se calcula el índice de formación para un espesor de 0,3 mm mediante dicha ecuación. Si el espesor total de dos láminas de tela no tejida no alcanza 0,3 mm, se colocan láminas de tela no tejida una sobre otra, de modo que el espesor sea de 0,3 mm, y se mide el índice de formación. A continuación, el número de láminas de tela no tejida se reduce para que el espesor sea de 0,3 mm o menor y se mide el índice de formación. Los índices de formación se miden para todas las combinaciones de tela no tejida en las que el espesor total es de 0,3 mm o menor. A continuación, se genera una ecuación de regresión lineal del espesor y el índice de formación, y se calcula el índice de formación para un espesor de 0,3 mm mediante dicha ecuación. La expresión "tela no tejida que tiene sustancialmente la misma calidad" significa que las propiedades de la tela no tejida (material, diámetro de fibra, tasa de llenado y similares) son idénticas. Si las láminas de tela no tejida que tienen sustancialmente la misma calidad, necesaria para la medición, no se pueden obtener a partir de un único filtro, el índice de formación se puede medir mediante la combinación de láminas de tela no tejida del mismo tipo de filtro.

La tela no tejida utilizada en la presente invención puede producirse por un procedimiento húmedo o un procedimiento en seco. En particular, la tela no tejida se produce, preferentemente, por un procedimiento de soplado en fundido, un procedimiento de hilatura rápida o un procedimiento de fabricación de papel, ya que puede obtenerse una fibra ultrafina.

A continuación, se describe un ejemplo del procedimiento de soplado en fundido como procedimiento de fabricación de la tela no tejida en la presente invención.

Un fluido de polímero fundido en una extrusora se filtra a través un filtro apropiado, se introduce en una sección de entrada de polímero fundido de una matriz de soplado en fundido y se descarga a través de una boquilla de orificio. Al mismo tiempo, un gas calentado introducido en una sección de entrada de gas caliente se introduce en una ranura de descarga de gas caliente formada por la matriz de soplado en fundido y un borde de la misma. El polímero fundido descargado se atenúa descargando el gas calentado de la ranura para provocar que se formen fibras ultrafinas y se superpongan para obtener una tela no tejida. En este caso, puede obtenerse una tela no tejida con un diámetro de fibra y un peso por metro cuadrado ("metsuke") deseados, y la orientación y la dispersabilidad de las fibras se pueden controlar seleccionando y controlando adecuadamente diversos factores de hilado, tales como la viscosidad de la resina, la temperatura de fusión, la cantidad de descarga por poro, la temperatura del gas calentado, la presión del gas calentado, la distancia entre hilera y red de acumulación y similares, según el tipo de resina. Además, es posible controlar el espesor de la tela no tejida, es decir, la tasa de llenado, por procesamiento de prensado en caliente.

Como materia prima para la tela no tejida, son preferentes el poliéster, la poliamida, el poliacrilonitrilo, el polipropileno y similares, siendo materiales particularmente preferentes el tereftalato de polietileno, el tereftalato de polibutileno y el polipropileno.

A continuación, se describe el procedimiento de eliminación de leucocitos según la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a la siguiente descripción.

En el procedimiento de eliminación de leucocitos, los leucocitos pueden eliminarse permitiendo que un líquido que contiene leucocitos fluya hacia el filtro de eliminación de leucocitos desde un recipiente, que contiene el líquido que contiene leucocitos, dispuesto en una posición más alta que el filtro de eliminación de leucocitos, a través de un tubo utilizando caída de cabeza, o los leucocitos pueden eliminarse permitiendo que un líquido que contiene leucocitos fluya aumentando la presión en el líquido que contiene leucocitos desde el lado de entrada del filtro de eliminación de leucocitos y/o descomprimiendo el líquido que contiene leucocitos desde el lado de salida del filtro de eliminación de leucocitos utilizando un medio tal como una bomba.

Puede utilizarse, sin limitaciones específicas, cualquier procedimiento de preparación de productos hemoderivados sin leucocitos que utilice un filtro.

65

A continuación, se describe un procedimiento que utiliza el filtro de eliminación de leucocitos en terapia de circulación extracorporeal.

5 Tras acondicionar el interior del filtro de eliminación de leucocitos con una solución salina fisiológica o similar, el líquido de dentro del filtro de eliminación de leucocitos se reemplaza con una solución que contiene, como mínimo, un anticoagulante como heparina, mesilato de nafamostat, ACD-A o ACD-B. Se hace fluir sangre por la entrada del filtro de eliminación de leucocitos desde un circuito conectado a un ser humano, con un caudal comprendido entre 10 ml/min y 200 ml/min, mientras se añade un anticoagulante a la sangre, que se hace fluir desde el cuerpo para eliminar los leucocitos utilizando el filtro de eliminación de leucocitos. En el período inicial de eliminación de leucocitos (rendimiento: 0 a 0,51), el caudal está comprendido preferentemente entre 10 ml/min y 50 ml/min, y aún más preferentemente entre 10 ml/min y 40 ml/min, y de forma particularmente preferente entre 10 ml/min y 30 ml/min. En el período posterior al período inicial de eliminación de leucocitos (rendimiento: 0,2 a 121), el caudal está comprendido preferentemente entre 20 ml/min y 120 ml/min, aún más preferentemente entre 20 ml/min y 100 ml/min, y de forma particularmente preferente entre 20 ml/min y 60 ml/min. Resulta preferente sustituir el líquido del interior del filtro de eliminación de leucocitos con una solución salina fisiológica o similar tras la eliminación de leucocitos para devolver la sangre, ya que la sangre del interior del filtro de eliminación de leucocitos no se desperdicia.

A continuación, se describe la presente invención a partir de los ejemplos.

#### 20 Ejemplo 1

Se utilizó como material de filtración una tela no tejida formada por tereftalato de polietileno (en adelante, abreviado "PET") y con un espesor de 0,22 mm, un peso por metro cuadrado ("metsuke") de 40 g/m<sup>2</sup>, una tasa de llenado de 0,14, un diámetro medio de fibra de 1,4 μm, un índice de formación de 55, un coeficiente de permeabilidad vertical de 1,78 x 10<sup>-12</sup> m<sup>2</sup> y un coeficiente de permeabilidad horizontal de 2,46 x 10<sup>-12</sup> m<sup>2</sup>. El coeficiente de permeabilidad vertical y el coeficiente de permeabilidad horizontal se midieron mediante el procedimiento mencionado anteriormente.

30 A continuación, se describe el procedimiento para evaluar el rendimiento de eliminación de leucocitos y la fluidez del material de filtración. La sangre utilizada para la evaluación era sangre completa, preparada añadiendo 14 ml de una solución de CPD como anticoagulante a 100 ml de sangre inmediatamente tras su recolección, agitando la mezcla resultante y dejando reposar la mezcla durante dos horas (en adelante, denominada "sangre de prefiltración"). Se empaquetó una columna con un área de filtración efectiva de 1,3 cm<sup>2</sup> con ocho láminas de tela no tejida. Se conectó una jeringa llena de la sangre de prefiltración a la entrada de la columna a través de un tubo de cloruro de polivinilo con un diámetro interior de 3 mm y un diámetro exterior de 4,2 mm. La sangre se hizo fluir a través de la columna a un caudal de 1,2 ml/min utilizando una bomba de jeringa para recoger 3 ml de la sangre (en adelante, denominada "sangre posfiltración"). El rendimiento de eliminación de leucocitos se evaluó calculando la tasa residual de leucocitos. La tasa residual de leucocitos se determinó midiendo el número de leucocitos por un procedimiento de citometría de flujo (equipo: "FACS Calibur" fabricado por Becton, Dickinson and Company) y calculando la tasa residual de leucocitos según la siguiente ecuación (3).

Tasa residual de leucocitos = [concentración de leucocitos (número de leucocitos por μl) (sangre de posfiltración)]/[concentración de leucocitos (número de leucocitos por μl) (sangre de prefiltración)] (3)

45 El número de leucocitos se midió tomando 100 μl de muestra de cada sangre y utilizando un kit "Leucocount" con perlas (Nippon Becton Dickinson Co., Ltd.). La fluidez se evaluó midiendo la presión de filtración de la sangre. Se midió la presión de filtración de la sangre al finalizar la filtración conectando un manómetro al tubo en el lado de entrada de la columna. Como resultado, se obtuvo una tasa residual de leucocitos/espesor de 3,3 x 10<sup>-5</sup>/mm y una presión de filtración de la sangre/espesor de 2,7 kPa/mm, lo que confirma que el rendimiento de eliminación de leucocitos se puede aumentar sin aumentar la presión de filtración. Los resultados de la evaluación de la sangre de los ejemplos 1 a 3 y los ejemplos comparativos 1 a 5 se exponen en la figura 4 y la figura 5. Las líneas discontinuas de la figura 4 indican líneas de  $k_x = 0,5 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $k_x = 2,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ . Las líneas discontinuas de la figura 5 indican líneas de  $k_y/k_x = 0,5$  y  $k_y/k_x = 1,5$ .

#### 55 Ejemplo 2

Se utilizó como material de filtración una tela no tejida formada por PET, con un peso por metro cuadrado de 40 g/m<sup>2</sup>, un espesor de 0,19 mm, una tasa de llenado de 0,16, un diámetro medio de fibra de 1,4 μm, un coeficiente de permeabilidad vertical de 1,35 x 10<sup>-12</sup> m<sup>2</sup>, un índice de formación de 53 y un coeficiente de permeabilidad horizontal de 1,59 x 10<sup>-12</sup> m<sup>2</sup>. La evaluación se llevó a cabo del mismo modo que en el ejemplo 1. Como resultado, la tasa residual de leucocitos/espesor fue de 1,8 x 10<sup>-5</sup>/mm y la presión de filtración de la sangre/espesor fue de 5,4 kPa/mm.

#### 65 Ejemplo 3

Se utilizó como material de filtración una tela no tejida formada por PET, con un peso por metro cuadrado de 40 g/m<sup>2</sup>, un espesor de 0,22 mm, una tasa de llenado de 0,14, un diámetro medio de fibra de 0,9 µm, un coeficiente de permeabilidad vertical de 0,85 x 10<sup>-12</sup> m<sup>2</sup>, un índice de formación de 61 y un coeficiente de permeabilidad horizontal de 1,16 x 10<sup>-12</sup> m<sup>2</sup>. La evaluación se llevó a cabo del mismo modo que en el ejemplo 1. Como resultado, la tasa residual de leucocitos/espesor fue de 1,6 x 10<sup>-5</sup>/mm y la presión de filtración de la sangre/espesor fue de 8,3 kPa/mm.

Ejemplo comparativo 1

Se utilizó como material de filtración una tela no tejida formada por PET, con un peso por metro cuadrado de 41 g/m<sup>2</sup>, un espesor de 0,23 mm, una tasa de llenado de 0,13, un diámetro medio de fibra de 1,6 µm, un índice de formación de 65, un coeficiente de permeabilidad vertical de 2,27 x 10<sup>-12</sup> m<sup>2</sup> y un coeficiente de permeabilidad horizontal de 3,16 x 10<sup>-12</sup> m<sup>2</sup>. La evaluación se llevó a cabo del mismo modo que en el ejemplo 1. Como resultado, la tasa residual de leucocitos/espesor fue de 51,6 x 10<sup>-5</sup>/mm y la presión de filtración de la sangre/espesor fue de 2,0 kPa/mm. En este ejemplo, el filtro tenía un coeficiente de permeabilidad (kx) mayor de 2,0 y no pudo exhibir un rendimiento de eliminación de leucocitos suficiente.

Ejemplo comparativo 2

Se utilizó como material de filtración una tela no tejida formada por PET, con un peso por metro cuadrado de 41 g/m<sup>2</sup>, un espesor de 0,18 mm, una tasa de llenado de 0,17, un diámetro medio de fibra de 1,1 µm, un índice de formación de 61, un coeficiente de permeabilidad vertical de 0,95 x 10<sup>-12</sup> m<sup>2</sup> y un coeficiente de permeabilidad horizontal de 2,00 x 10<sup>-12</sup> m<sup>2</sup>. La evaluación se llevó a cabo del mismo modo que en el ejemplo 1. Como resultado, la tasa residual de leucocitos/espesor fue de 1,7 x 10<sup>-5</sup>/mm y la presión de filtración de la sangre/espesor fue de 13,3 kPa/mm. En este ejemplo, el filtro tenía un valor de ky/kx mayor de 1,5 y un rendimiento de eliminación de leucocitos elevado, pero se observó un aumento de la presión de filtración.

Ejemplo comparativo 3

Se utilizó como material de filtración una tela no tejida formada por PET, con un peso por metro cuadrado de 40 g/m<sup>2</sup>, un espesor de 0,24 mm, una tasa de llenado de 0,12, un diámetro medio de fibra de 1,7 µm, un índice de formación de 59, un coeficiente de permeabilidad vertical de 2,60 x 10<sup>-12</sup> m<sup>2</sup> y un coeficiente de permeabilidad horizontal de 4,33 x 10<sup>-12</sup> m<sup>2</sup>. La evaluación se llevó a cabo del mismo modo que en el ejemplo 1. Como resultado, la tasa residual de leucocitos/espesor fue de 73,6 x 10<sup>-5</sup>/mm y la presión de filtración de la sangre/espesor fue de 1,7 kPa/mm. En este ejemplo, pasaron un mayor número de leucocitos que en el ejemplo comparativo 2 sin ser capturados debido a un valor de kx mayor de 2 y un valor de ky/kx mayor de 1,5. De este modo, el filtro no pudo exhibir un rendimiento de eliminación de leucocitos suficiente.

Ejemplo comparativo 4

Se utilizó como material de filtración una tela no tejida formada por PET, con un peso por metro cuadrado de 40 g/m<sup>2</sup>, un espesor de 0,14 mm, una tasa de llenado de 0,22, un diámetro medio de fibra de 2,4 µm, un índice de formación de 62, un coeficiente de permeabilidad vertical de 1,50 x 10<sup>-12</sup> m<sup>2</sup> y un coeficiente de permeabilidad horizontal de 0,53 x 10<sup>-12</sup> m<sup>2</sup>. La evaluación se llevó a cabo del mismo modo que en el ejemplo 1. Como resultado, la tasa residual de leucocitos/espesor fue de 3,7 x 10<sup>-5</sup>/mm y la presión de filtración de la sangre/espesor fue de 14,3 kPa/mm. En este ejemplo, el filtro tenía un valor de ky/kx menor de 0,5 y, por consiguiente, un rendimiento de eliminación de leucocitos elevado, pero se observó un aumento de la presión de filtración.

Ejemplo comparativo 5

Se utilizó como material de filtración una tela no tejida formada por PET, con un peso por metro cuadrado de 41 g/m<sup>2</sup>, un espesor de 0,15 mm, una tasa de llenado de 0,22, un diámetro medio de fibra de 1,6 µm, un índice de formación de 56, un coeficiente de permeabilidad vertical de 0,43 x 10<sup>-12</sup> m<sup>2</sup> y un coeficiente de permeabilidad horizontal de 0,52 x 10<sup>-12</sup> m<sup>2</sup>. La evaluación se llevó a cabo del mismo modo que en el ejemplo 1. Como resultado, la tasa residual de leucocitos/espesor fue de 1,8 x 10<sup>-5</sup>/mm y la presión de filtración de la sangre/espesor fue de 16,7 kPa/mm. En este ejemplo, el filtro tenía un valor de kx menor de 0,5 y, por consiguiente, un rendimiento de eliminación de leucocitos elevado, pero se observó un aumento de la presión de filtración.

Ejemplo comparativo 6

Se midieron el coeficiente de permeabilidad vertical y el coeficiente de permeabilidad horizontal de los filtros de eliminación de leucocitos disponibles en el mercado por el procedimiento descrito anteriormente. Los nombres comerciales de los filtros disponibles en el mercado que se evaluaron eran los siguientes: RZ-2000, RS-2000, R-500(II), Pure RC y Flex RC, fabricados por Asahi Kasei Medical Co., Ltd.; RCM1, RCXL1, WBF2, WBF3 y BPF4, fabricados por Pall Corp.; LST1 y LCR4, fabricados por MacoPharma Co., Ltd.; IMUGARD III, fabricado por Terumo

Corp. Los resultados de las mediciones se resumen y se muestran en la tabla 1 y en la figura 3. En la figura 3, las líneas discontinuas indican  $k_x = 0,5$ ,  $k_x = 2,0$ ,  $k_y/k_x = 0,5$  y  $k_y/k_x = 1,5$ .

Tabla 1

Nombre comercial		Coefficiente de permeabilidad vertical ( $k_x$ ) ( $\times 10^{-12} \text{ m}^2$ )	Coefficiente de permeabilidad horizontal ( $k_y$ ) ( $\times 10^{-12} \text{ m}^2$ )	Coefficiente de permeabilidad horizontal/coeficiente de permeabilidad vertical ( $k_y/k_x$ )
ASAHIKASEI MEDICAL	RZ-2000	1,7	4,2	2,5
	RS-2000	1,4	3,0	2,1
	R-500 (II)	2,1	3,5	1,5
	Pure RC	1,1	2,7	2,5
	Flex RC	1,2	2,3	2,1
PALL	RCM1	0,8	6,5	8,2
	RCXL1	2,3	3,1	1,4
	WBF2	1,6	2,9	1,8
	WBF3	1,6	4,4	2,7
	BPF4	0,8	2,2	2,7
MACO PHARMA	LST1	3,0	7,0	2,4
	LCR4	2,8	5,1	1,9
TERUMO	IMUGARD III	3,0	2,8	0,9

5

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

El procedimiento y el filtro de eliminación de leucocitos de la presente invención son muy útiles para eliminar leucocitos de la sangre que se utiliza, principalmente, en transfusiones. También es útil como filtro utilizado para un tratamiento de eliminación de leucocitos mediante circulación extracorporeal de la sangre.

10

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Procedimiento para eliminar leucocitos de un líquido que contiene leucocitos, que comprende hacer fluir un líquido que contiene leucocitos a través de un filtro de eliminación de leucocitos, que comprende un recipiente que presenta una entrada y una salida de líquidos y un material de filtración poroso empaquetado en el recipiente, en el que el filtro comprende un material de filtración poroso con un coeficiente de permeabilidad ( $k_x$ ) en la dirección vertical a la superficie de filtración comprendido entre  $0,5 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $2,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ , y una relación ( $k_y/k_x$ ) entre un coeficiente de permeabilidad ( $k_y$ ) en la dirección paralela a la superficie de filtración y el coeficiente de permeabilidad ( $k_x$ ) comprendida entre 0,5 y 1,5, en el que los coeficientes de permeabilidad  $k_x$  y  $k_y$  se miden tal como se describe en los párrafos [0019], [0021] y [0022] de la presente descripción.
- 10
- 15 2. Procedimiento para eliminar leucocitos, según la reivindicación 1, en el que el coeficiente de permeabilidad ( $k_x$ ) del material de filtración poroso está comprendido entre  $1,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $2,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ , y el coeficiente de permeabilidad ( $k_y$ ) está comprendido entre  $1,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $3,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ .
3. Procedimiento para eliminar leucocitos, según la reivindicación 1 o 2, en el que el material de filtración poroso es una tela no tejida.
- 20 4. Filtro de eliminación de leucocitos para eliminar leucocitos de un líquido que contiene leucocitos, que comprende un recipiente que presenta una entrada y una salida de líquidos y un material de filtración poroso empaquetado en el recipiente, en el que el filtro comprende un material de filtración poroso con un coeficiente de permeabilidad ( $k_x$ ) en la dirección vertical a la superficie de filtración comprendido entre  $0,5 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $2,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ , y una relación ( $k_y/k_x$ ) entre un coeficiente de permeabilidad ( $k_y$ ) en la dirección paralela a la superficie de filtración y el coeficiente de permeabilidad ( $k_x$ ) comprendida entre 0,5 y 1,5, en el que los coeficientes de permeabilidad  $k_x$  y  $k_y$  se miden tal como se describe en los párrafos [0019], [0021] y [0022] de la presente descripción.
- 25
- 30 5. Filtro de eliminación de leucocitos, según la reivindicación 4, en el que el coeficiente de permeabilidad ( $k_x$ ) del material de filtración poroso está comprendido entre  $1,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $2,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ , y el coeficiente de permeabilidad ( $k_y$ ) está comprendido entre  $1,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$  y  $3,0 \times 10^{-12} \text{ m}^2$ .
6. Filtro de eliminación de leucocitos, según la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que el material de filtración poroso es una tela no tejida.

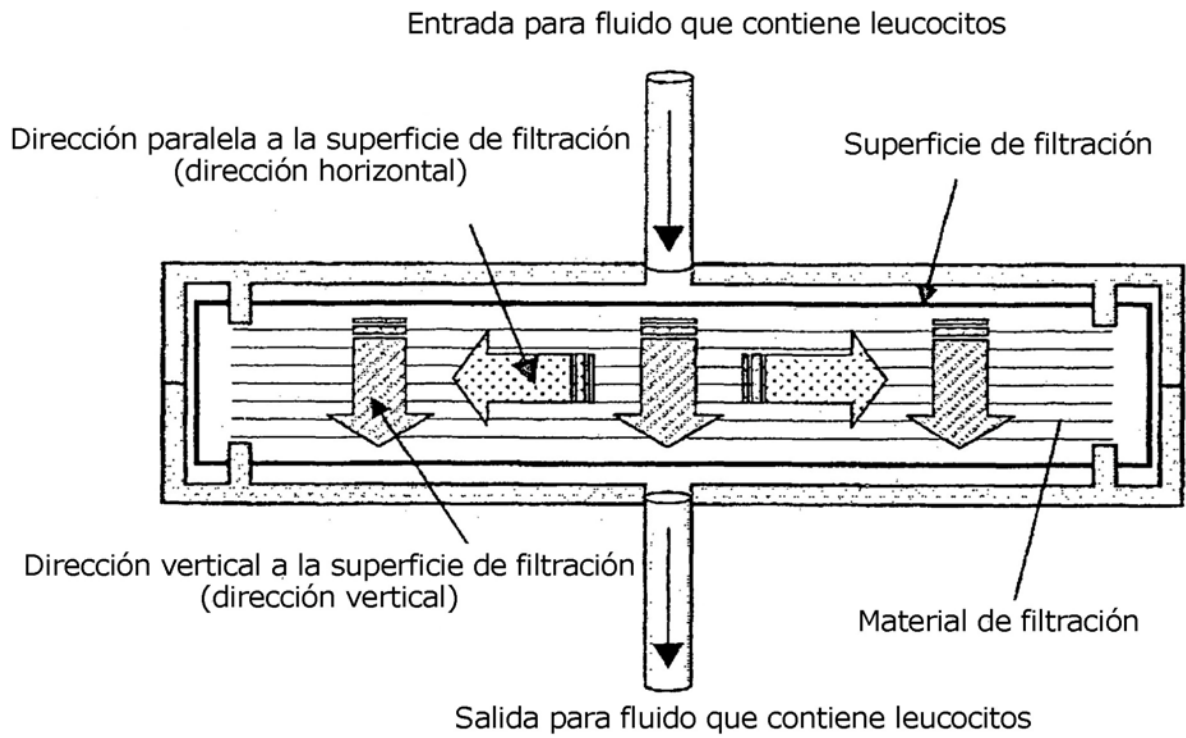


Fig. 1

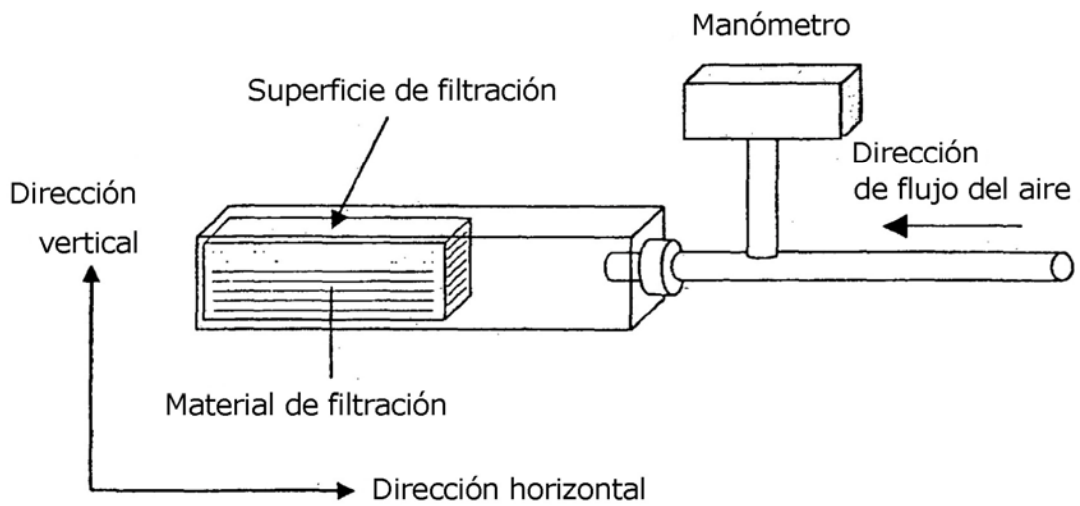


Fig. 2

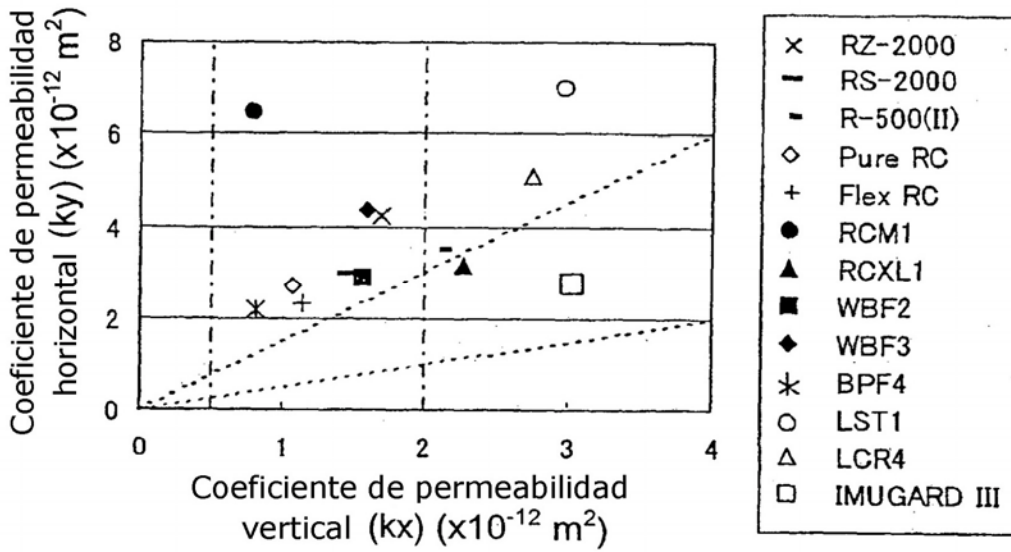


Fig. 3

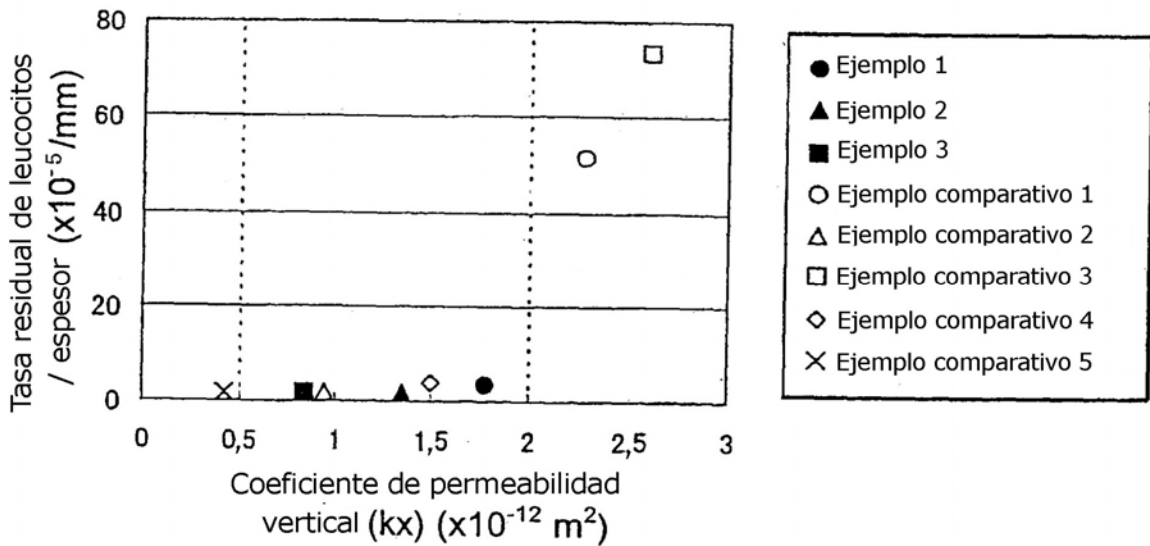


Fig. 4



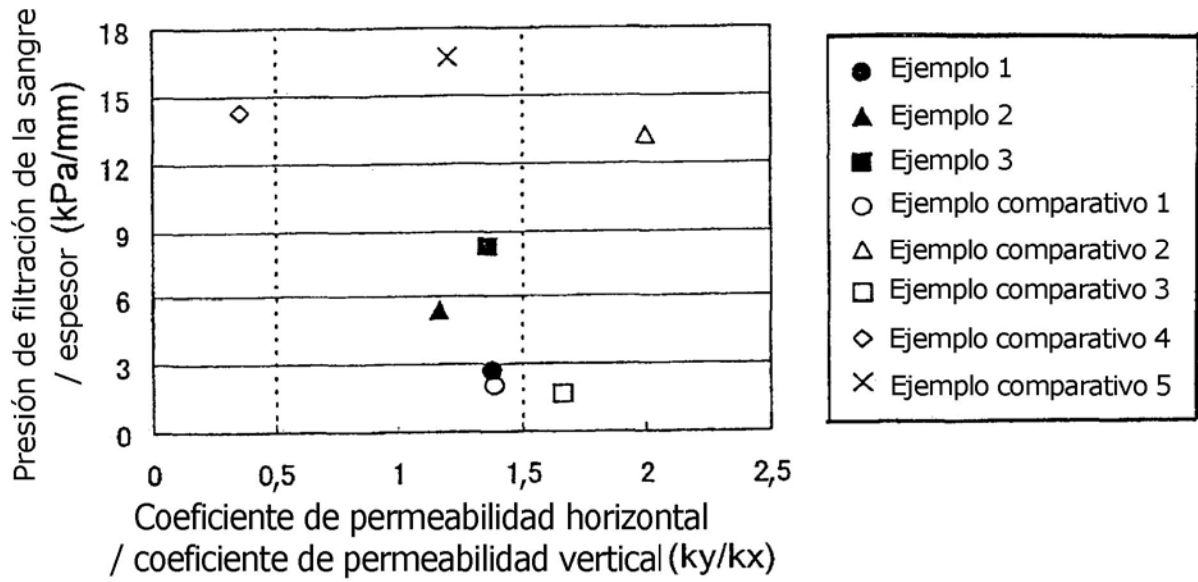


Fig. 5