

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 623**

51 Int. Cl.:

**A61M 1/02** (2006.01)

**A61M 1/34** (2006.01)

**A61M 1/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2010** **E 10163769 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017** **EP 2255838**

54 Título: **Procedimiento y dispositivo para descomponer sangre entera**

30 Prioridad:

**26.05.2009 DE 102009022605**

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

**17.11.2017**

73 Titular/es:

**LMB LAB MED BLUTBANK TECHNOLOGIE  
GMBH (100.0%)  
Möslstrasse 17  
85445 Schwaig, DE**

72 Inventor/es:

**JENTSCH, KLAUS**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 642 623 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 y dispositivo para descomponer sangre entera

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para descomponer sangre entera en una fracción de plasma sustancialmente acelular y una suspensión de eritrocitos/plasma, así como a un dispositivo para realizar este procedimiento.

10 La presente invención se define por el objeto de las reivindicaciones independientes. La descripción sirve para la ilustración del objeto de la invención y muestra posibles ámbitos de aplicación.

15 Los procedimientos y dispositivos para separar o descomponer sangre entera en determinadas fracciones son conocidos por el estado de la técnica en diferentes versiones. Puede hacerse referencia, por ejemplo, a los documentos DE 102 39 658 A1, el EP 1 089 778 B1 o el DE 295 16 471 U1.

Los dispositivos de filtro con los que puede dividirse la sangre entera en diferentes fracciones, son conocidos, entre otros, por los documentos EP 0 893 130 B1, el EP 0 868 208 B1 o el DE 200 14 311 U1.

20 Asimismo, el documento WO 2004/050145 A2 divulga un dispositivo para descomponer sangre entera en varias fracciones, con una bolsa de recepción para la sangre entera, una unidad de filtro, una bolsa de recogida para plasma y una bolsa de recogida para concentrado de eritrocitos. Estos componentes están unidos unos con otros por medio de conductos. Para fraccionar la sangre, un usuario mueve la bolsa de alojamiento con la sangre entera, por ejemplo hacia arriba, de tal manera que la sangre contenida en la bolsa de alojamiento fluya por la fuerza de la gravedad a través de la unidad de filtro y separada según fracciones hacia las respectivas bolsas de recepción. A  
25 continuación, el usuario mueve, por ejemplo, la bolsa de recogida con el concentrado de eritrocitos, por ejemplo hacia arriba, de tal manera que el concentrado de eritrocitos contenido en la bolsa de recogida refluya de nuevo por el mismo conducto hacia la bolsa de alojamiento a través de la unidad de filtro – esta vez en dirección contraria. De esta manera, la sangre puede moverse repetidamente en vaivén a través de la unidad de filtro y, por tanto, puede separarse en fracciones.

30 Asimismo, el documento WO 00/62840 divulga un dispositivo para separar sangre en diferentes fracciones con una bolsa de recepción, una unidad de filtro y una respectiva bolsa de recogida para plasma y concentrado de eritrocitos. Para poder ajustar la presión en la unidad de filtro, este dispositivo presenta aguas abajo de la unidad de filtro una pinza con la que puede generarse un represado definido en la unidad de filtro.

35 El documento EP 1 567 210 B1 describe un procedimiento y un dispositivo para separar sangre entera, bajo la fuerza de la gravedad, en un concentrado de eritrocitos y un plasma acelular o que contiene trombocitos. En este caso, se descompone la sangre entera bajo la fuerza de gravedad por filtración en un primer concentrado de eritrocitos y en una primera fracción de plasma que contiene trombocitos. Tras este primer proceso de separación, el  
40 concentrado de eritrocitos se somete de nuevo a una filtración de plasma elevando el hematocrito, pudiendo realizarse esta nueva filtración de plasma eventualmente una tercera vez. El concentrado de eritrocitos obtenido finalmente tras las etapas de filtración se provee de una solución de aditivo y se libera de microagregados y leucocitos por una última etapa de filtración.

45 Además, el documento WO 00/23140 divulga un dispositivo técnicamente bastante complejo para tratar la sangre con varias bombas peristálticas, sensores de presión, un gran número de válvulas y un mecanismo de control.

50 El coste técnico en conductos y, por tanto, en control y vigilancia en los documentos EP 1 567 210 B1 y el WO 00/23140 es considerable; la presente invención se ha impuesto la tarea de reducir este coste, de modo que, por ejemplo, pueda reducirse también correspondientemente el número o la cantidad de conductos que deben desecharse después de realizada la descomposición de una carga porque están contaminados.

55 El objeto de la presente invención se distingue sustancialmente por que, en un procedimiento para descomponer sangre entera en fracciones en el que la sangre entera se conduce bajo la influencia de la fuerza de la gravedad a través de una unidad de filtro de membrana de fibra hueca para obtener al menos dos fracciones, se devuelve entonces una de las fracciones por recirculación hacia la entrada a la unidad de filtro de membrana de fibra hueca para recorrer ésta de nuevo todavía al menos una vez.

60 Una configuración especialmente preferida de la invención trata de un procedimiento en el que la sangre entera se descompone en una fracción de plasma sustancialmente acelular y una suspensión de eritrocitos/plasma, en la que se separan de la sangre entera primeramente los trombocitos y leucocitos permaneciendo mientras tanto los eritrocitos y el plasma en suspensión. Tras la obtención de la fracción de plasma y la suspensión de eritrocitos/plasma por medio de la unidad de filtro de membrana de fibra hueca se guía de nuevo la suspensión de eritrocitos/plasma de manera recirculante a la entrada de la unidad de filtro de membrana de fibra hueca para  
65 recorrer ésta de nuevo todavía al menos una vez.

El retorno recirculante repetido de la suspensión de eritrocitos/plasma a la entrada de la unidad de filtro de membrana de fibra hueca puede realizarse en este caso de preferencia frecuentemente hasta que se consiga un límite de fluidez de los eritrocitos concentrados en el plasma restante.

5 El límite de la fluidez mencionado corresponde en este caso sustancialmente a un hematocrito de aproximadamente 90%.

10 La suspensión de eritrocitos/plasma retornada por recirculación puede suspenderse antes de recorrer nuevamente la unidad de filtro con una solución de nutrición y/o enjuagado en condiciones estériles. Por tanto, puede eliminarse una porción adicional de componentes perturbadores, dado que los componentes perturbadores mencionados se eliminan junto con la solución de enjuagado en la unidad de filtro, es decir, se extraen de la suspensión de eritrocitos/plasma.

15 La suspensión con la solución de nutrición y/o enjuagado puede realizarse en este caso preferiblemente antes de cada nuevo recorrido de la unidad de filtro, de modo que en el curso de cada recirculación de la suspensión de eritrocitos/plasma, se libere ésta sucesivamente de proporciones de plasma y metabolitos que quedan.

20 Preferiblemente o en caso de que las especificaciones de descomposición especiales lo hagan necesario, puede añadirse a la suspensión de eritrocitos/plasma, al menos antes de un recorrido de la unidad de filtro, al menos una sustancia que varía las propiedades celulares de la suspensión de una manera deseada y que pueda retirarse de nuevo seguidamente en la unidad de filtro.

25 Como órgano colector central para, por ejemplo, soluciones aditivas, o bien para la sangre entera, que puede estar liberada eventualmente ya de leucocitos y la suspensión de eritrocitos/plasma que debe obtenerse después del recorrido de la unidad de filtro y devolverse a la unidad de filtro mencionada, está prevista preferiblemente una bolsa de tratamiento central que está antepuesta a la unidad de filtro como un tipo de recipiente de presentación.

30 Un dispositivo para realizar el procedimiento según la invención en el que la sangre entera se descompone en la fracción de plasma sustancialmente acelular y la suspensión de eritrocitos/plasma, comprende sustancialmente una bolsa de extracción para recibir una conserva de sangre entera, un filtro de leucocitos pospuesto aguas abajo a la bolsa de extracción, una bolsa de procesamiento pospuesta aguas abajo al filtro de leucocitos, una unidad de filtro de membrana de fibra hueca pospuesta aguas abajo a la bolsa de procesamiento, y bolsa colectora pospuesta aguas abajo a la unidad de filtro de membrana de fibra hueca al menos para una suspensión de eritrocitos/plasma y una fracción de plasma separada por la unidad de filtro, presentando la bolsa colectora para la suspensión de eritrocitos/plasma una unión de fluido que devuelve la suspensión de eritrocitos/plasma desde su bolsa colectora aguas arriba a la bolsa de procesamiento y así la recircula.

40 Otros detalles, aspectos y ventajas de la presente invención resultan mejor de la descripción de una forma de realización con ayuda del dibujo:

Muestran:

45 Las figuras 1 a 5, respectivamente, la estructura de un dispositivo según la invención para descomponer sangre entera en representación esquemática y en diferentes etapas de desarrollo del procedimiento según la invención;

La figura 6, una modificación del dispositivo según las figuras 1 a 5; y

La figura 7, una representación correspondiente a la figura 6 en otra etapa de desarrollo.

50 La siguiente descripción de la presente invención se realiza con ayuda del ejemplo de realización orientado a la práctica de un dispositivo, en el que se descompone sangre entera en una fracción de plasma sustancialmente acelular y una suspensión de eritrocitos/plasma.

55 Un dispositivo según la invención comprende para ello de acuerdo con la representación esquemática en el dibujo y aquí, especialmente, según la figura 1, sustancialmente una bolsa de extracción 1 para sangre entera, un filtro de leucocitos 1a pospuesto aguas abajo a la bolsa de extracción 1, y una bolsa de procesamiento 2 central pospuesta de nuevo aguas abajo al filtro de leucocitos.

60 Una unidad de filtro 3 está pospuesta a la bolsa de procesamiento 2, en particular una unidad de filtro de membrana de fibra hueca, que sirve para descomponer o separar la sangre liberada de leucocitos por el filtro de leucocitos 1 a de la bolsa de extracción 1 o bien de la bolsa de procesamiento central 2. Aguas abajo a la unidad de filtro 3 está pospuesta una pluralidad de bolsas de recepción o colectoras 4 a 6, en donde la bolsa colectora 4 sirve para recibir una suspensión de eritrocitos/plasma procedente de la unidad de filtro 3, la bolsa colectora 5 sirve para recibir plasma sustancialmente acelular procedente de la unidad de filtro 3 y la bolsa colectora 6 sirve como bolsa de residuos para otros componentes que sean separados por la unidad de filtro 3.

65

Entre los respectivos componentes 1 a 7, se encuentran unos conductos flexibles 8 a 14, encontrándose unas pinzas 15 a 19 de tubo flexible en los conductos flexibles 10, 11, 12a, 12b, 13 y 14, con las cuales estos conductos pueden controlarse independientemente uno de otro para ponerlos en un estado abierto o bloqueado.

- 5 Además, haciendo referencia al dibujo, se explicará seguidamente con más detalle el desarrollo de un procedimiento de separación o descomposición según la invención por medio del dispositivo según la invención.

10 Para producir un concentrado de eritrocitos y plasma humanos se extrae de un donante adecuado una cantidad de 450 a 500 ml de sangre entera que se guarda mezclada en la bolsa de sangre 1 junto con una solución nutriente anticoagulante. La bolsa de sangre entera 1 así obtenida se coloca en el dispositivo de descomposición según la invención, es decir, la bolsa de extracción 1 se une con la entrada del filtro de leucocitos 1a por medio del conducto 8, de modo que la sangre entera circule desde la bolsa 1 a través del filtro de leucocitos 1a bajo la influencia de la fuerza de la gravedad y sea así depurada aquí de constituyentes leucocitarios y trombocitarios. Por tanto, una suspensión de eritrocitos, plasma y estabilizadores pasa por el filtro 1a y ésta llega a la bolsa de procesamiento central 2.

15 En esta bolsa de procesamiento central 2, la suspensión obtenida a partir del filtro de leucocitos 1a puede recuperarse de las fuerzas de deformación aplicadas, de modo que se puede ajustar de nuevo un equilibrio entre los constituyentes intracelulares y extracelulares. Tras un entremezclado a fondo, la suspensión se suministra entonces, a través de conducto 10 y bajo el efecto de la fuerza de la gravedad, a la unidad de filtro 3 que, en particular, es una unidad de filtro de membrana de fibra hueca. La presión en las membranas de fibra hueca se mantiene pequeña gracias a una diferencia en altura correspondientemente pequeña entre la altura de colgamiento de la bolsa de procesamiento central 2 y la entrada del filtro 3. La velocidad de flujo pequeña resultante de ello protege los eritrocitos circulantes de modo que estos no sean dañados en las membranas de la unidad de filtro 3.

20 Además, se mantiene pequeña la diferencia en altura entre la salida de la unidad de filtro 3 y la bolsa colectora 4 que se encuentra aguas abajo, para que la depresión de flujo ajustada en un valor correspondientemente bajo no puede provocar tampoco ningún daño en los constituyentes.

25 Tras el paso a través de la unidad de filtro 3, se acumula en la bolsa colectora 4 una suspensión de eritrocitos/plasma con una porción reducida de plasma y de solución nutriente anticoagulante y se acumula en la bolsa colectora 5 plasma sustancialmente acelular.

30 En esta primera etapa de separación, las pinzas de tubo flexible 15, 16a y 17 están abiertas en los conductos 10, 11 y 12a.

35 Tras esta primera etapa de separación, se cierran las pinzas de tubo flexible antes mencionadas y se abre la pinza 18 en el conducto 13 entre la bolsa colectora 4 y la bolsa de procesamiento central 2. Por tanto, el contenido de la bolsa colectora 4 se devuelve otra vez a la bolsa de procesamiento 2 y fluye entonces de nuevo a través de la unidad de filtro de membrana de fibra hueca 3 en la misma dirección que en la etapa de separación anterior. Por tanto, se separa de nuevo el plasma en la bolsa colectora 5 y la suspensión de eritrocitos/plasma más concentrada se transfiere a la bolsa colectora 4.

40 La suspensión de eritrocitos/plasma obtenida de la unidad de filtro 3 se guía así recirculando o en circuito cerrado a través de la unidad de filtro 3 en tanto que los eritrocitos permanezcan sigan siendo fluidos en la suspensión así obtenida.

45 Dado que se quiere un preparado de células corporales lo más pura posible y los eritrocitos están en suspensión tras la retirada del plasma en la solución anticoagulante con plasma y metabolitos adicionales, se utiliza preferentemente un proceso de enjuagado en el mismo sistema cerrado. Los eritrocitos se suspenden con una solución de enjuagado y/o nutrición adecuada y se conducen de nuevo a través de la unidad de filtro. La solución de enjuagado y/o nutrición es conducida en la unidad de filtro hasta el otro lado del filtro y a continuación es recogida en la bolsa colectora 6. Los eritrocitos se acumulan de nuevo otra vez debajo de la unidad de filtro 3 en la bolsa colectora 4. A través del conducto 13 pueden trasladarse desde allí de nuevo a la bolsa de procesamiento central 2 y suspenderse de nuevo con soluciones de enjuagado y/o nutrición o similares procedentes del recipiente o bolsa 7. Teóricamente, este proceso puede repetirse también con tanta frecuencia como se quiera en el curso del procedimiento de recirculación.

50 De esta manera, los eritrocitos se liberan en gran medida finalmente de proporciones de plasma y están a disposición como producto farmacéutico sustancialmente puro.

55 Puede ser necesario o deseable añadir a los productos sanguíneos celulares (eritrocitos, trombocitos, células madre, linfocitos T, linfocitos B, granulocitos o plasmocitos) sustancias activas o etapas de procedimiento que, no obstante, deben retirarse de nuevo antes del uso final de los eritrocitos obtenidos.

60

Puede ser necesario o deseable no retirar por filtración las células trombocitos, células madre, linfocitos T, linfocitos B, granulocitos o plasmocitos, sino dejarlos primeramente junto con los eritrocitos para añadir sustancias activas o etapas del proceso que se retiran eventualmente de nuevo tras esta manipulación.

- 5 No obstante, es posible también conectar al sistema de fibra hueca preparados de determinadas células como concentrados de trombocitos o altos concentrados en trombocitos, sangre del cordón umbilical, preparados de células madre, preparados de linfocitos T y B, células asesinas, macrófagos, células tumorales de origen humano o animal y dejar actuar deliberadamente fuerzas químicas, físicas e inmunológicas y, eventualmente, retirar o neutralizar las sustancias por procesos de barrido y dilución.
- 10 Debido a la unidad de filtro de membrana de fibra hueca 3 es posible añadir deliberadamente sólo estas sustancias, dejarlas actuar (en particular en la bolsa de procesamiento central 2) y/o aplicar fuerzas químicas o físicas adicionales (mezclado, centrifugación o similar).
- 15 Las etapas del procedimiento esenciales representadas en las figuras 1 a 7 son autoexplicativas a la luz de las aclaraciones anteriores, así como de las respectivas posiciones de apertura y cierre de las pinzas de tubo flexible en los respectivos conductos, de modo que puede renunciarse aquí a una descripción extensa de estas etapas del procedimiento.
- 20 Hay que señalar de nuevo que se ha descrito anteriormente un ejemplo de realización de un dispositivo en el que se descompone sangre entera en una fracción de plasma sustancialmente acelular y una suspensión de eritrocitos/plasma. No obstante, esto representa sólo una de las muchas formas de configuración posibles de la presente invención.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Procedimiento para descomponer sangre entera en al menos dos fracciones bajo la influencia de la fuerza de la gravedad con ayuda de una unidad de filtro de membrana de fibra hueca (3), con las etapas de:
- separar trombocitos y leucocitos de la sangre entera contenida en una bolsa de extracción (1) por medio de un filtro de leucocitos, permaneciendo mientras tanto eritrocitos y plasma en suspensión,
  - conducir la suspensión de eritrocitos/plasma a una bolsa de procesamiento (2),
  - separar plasma acelular de la suspensión de eritrocitos/plasma en una primera etapa de separación, para lo cual ésta se conduce desde la bolsa de procesamiento (2) a través de la unidad de filtro de membrana hueca (3) hasta unas bolsas colectoras (4, 5, 6),
  - suspender la suspensión de eritrocitos/plasma así obtenida en la bolsa de procesamiento (2) con una solución de nutrición y/o enjuagado en condiciones estériles (7, 14, 19),
  - separar plasma acelular de la suspensión de eritrocitos/plasma suspendida en una segunda etapa de separación, para lo cual ésta se conduce en circuito cerrado desde la al menos una bolsa colectora (4) para la suspensión de eritrocitos/plasma a través de una unión de fluido (13) hasta la bolsa de procesamiento (2) y después de nuevo a través de la unidad de filtro de membrana de fibra hueca (3),
  - circulando la suspensión de eritrocitos/plasma en la misma dirección por la unidad de filtro de membrana de fibra hueca (3) en ambas etapas de separación.
- 20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el retorno recirculante (13, 18, 2) eventualmente repetido de la suspensión de eritrocitos/plasma hacia la entrada de la unidad de filtro de membrana de fibra hueca (3) se realiza con cierta frecuencia hasta que se alcance un límite de fluidez de los eritrocitos concentrados en el plasma restante.
- 25 3. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado por que** el límite de fluidez corresponde sustancialmente a un hematocrito de aproximadamente 90%.
- 30 4. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** la suspensión con la solución de nutrición y/o de enjuagado se realiza antes de cada nuevo recorrido de la unidad de filtro de membrana de fibra hueca (3).
- 35 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** al menos antes de un recorrido de la unidad de filtro de membrana de fibra hueca (3) se añade a la suspensión de eritrocitos/plasma al menos una sustancia que modifica las propiedades celulares de la suspensión de eritrocitos/plasma en la forma deseada.
- 40 6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado por que** la al menos una sustancia que modifica las propiedades celulares de la suspensión de eritrocitos/plasma se retira de nuevo en la unidad de filtro de membrana de fibra hueca (3).
- 45 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** el retorno y, eventualmente, el tratamiento de la suspensión de eritrocitos/plasma obtenida en el primer recorrido se realizan en una bolsa de manipulación central (2) que está antepuesta a la unidad de filtro de membrana de fibra hueca (3).
- 50 8. Dispositivo previsto para realizar el procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, que presenta:
- una bolsa de extracción (1) para recibir una conserva de sangre entera;
  - un filtro de leucocitos (1a) pospuesto aguas abajo a la bolsa de extracción (1);
  - una bolsa de procesamiento (2) pospuesta aguas abajo al filtro de leucocitos (1a);
  - una bolsa (7) unida con la bolsa de tratamiento (2) por medio de un conducto (14) con una solución de nutrición y/o enjuagado;
  - una unidad de filtro de membrana de fibra hueca (3) pospuesta aguas abajo a la bolsa de procesamiento (2);
  - y
  - bolsas colectoras (4, 5, 6) pospuestas aguas abajo a la unidad de filtro de membrana de fibra hueca (3) al menos para una suspensión de eritrocitos/plasma y una fracción de plasma separada por la unidad de filtro,
  - presentando la bolsa colectora (4) para la suspensión de eritrocitos/plasma una unión de fluido (13, 18) que suministra la suspensión de eritrocitos/plasma desde la bolsa colectora (4) hasta la bolsa de procesamiento (2), de modo que se forma un circuito cerrado a través de la bolsa de procesamiento (2), la unidad de filtro de membrana de fibra hueca (3) y el recipiente colector (4).
- 55

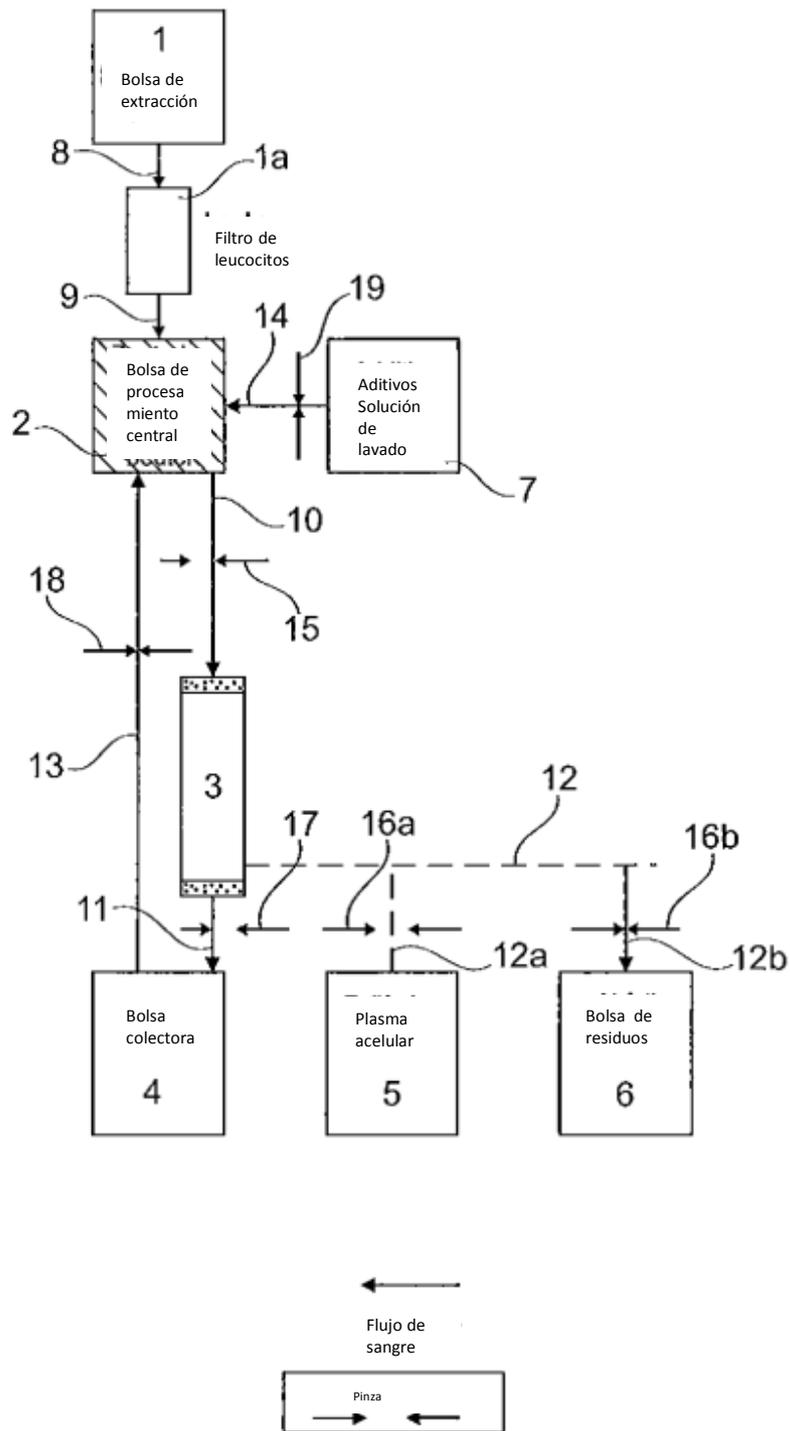


Fig. 1

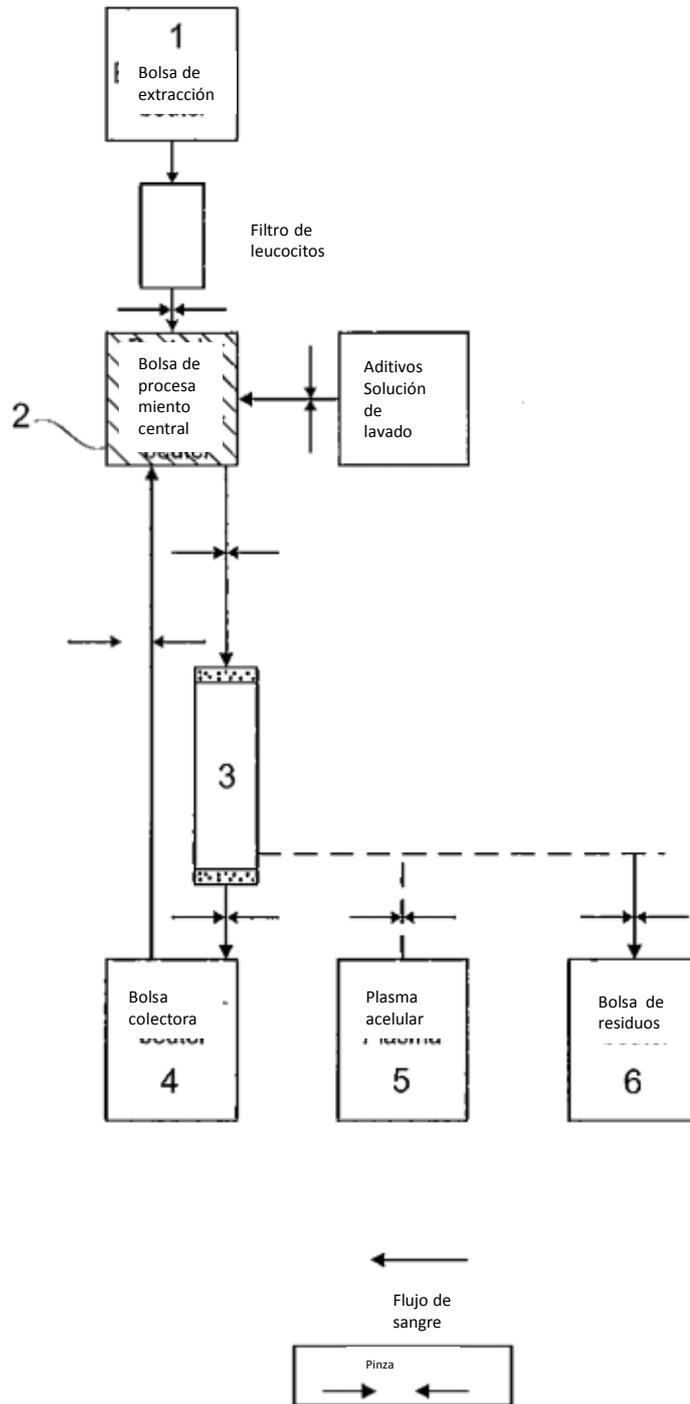


Fig. 2

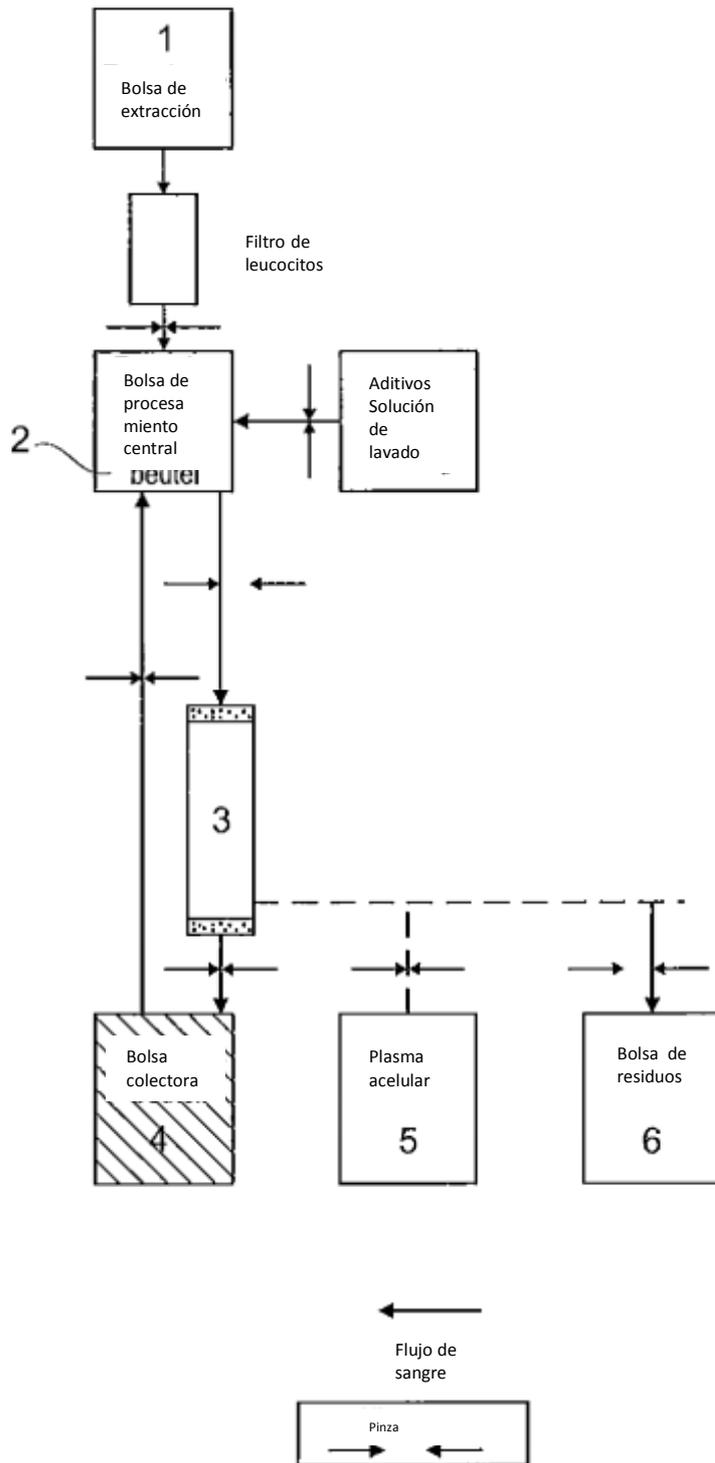


Fig. 3

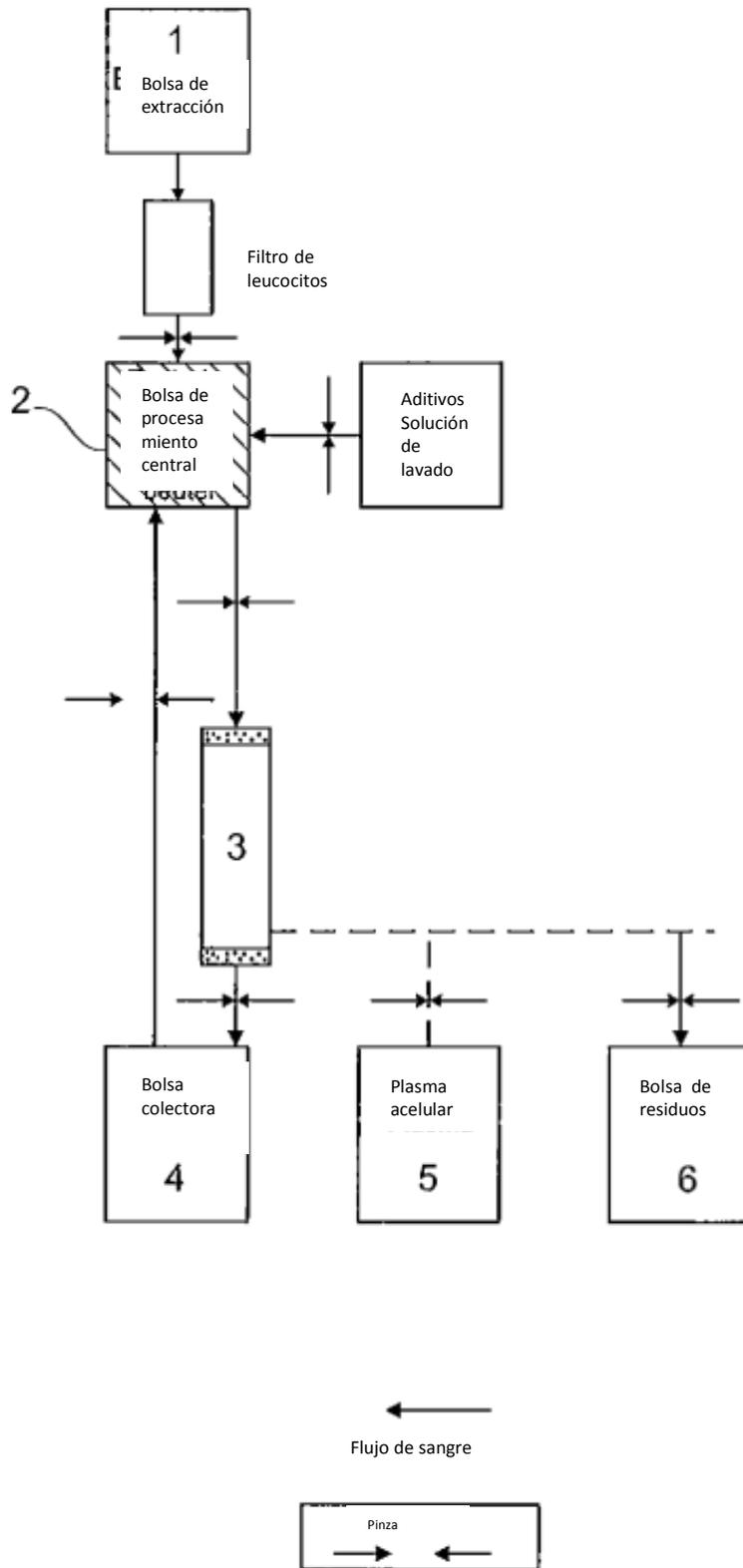


Fig. 4

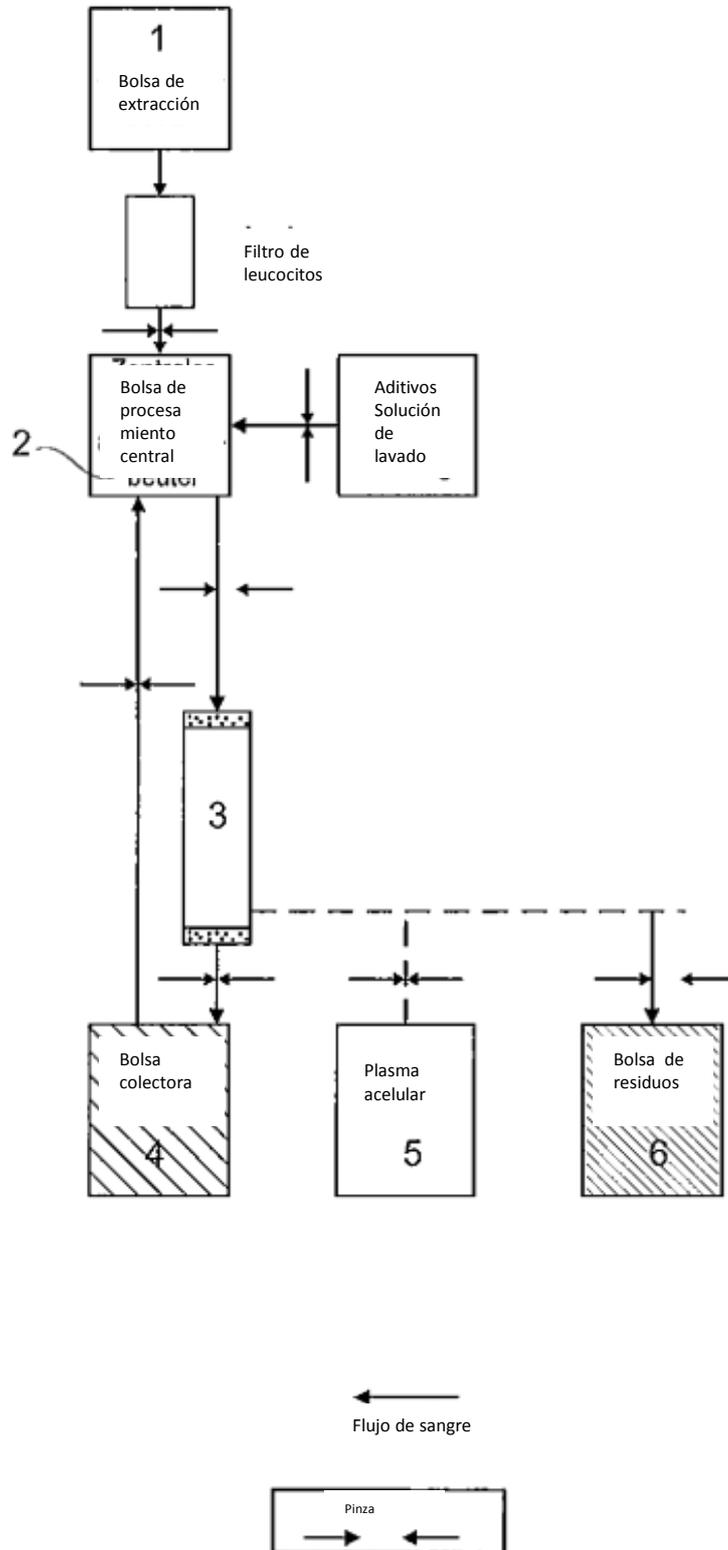


Fig. 5

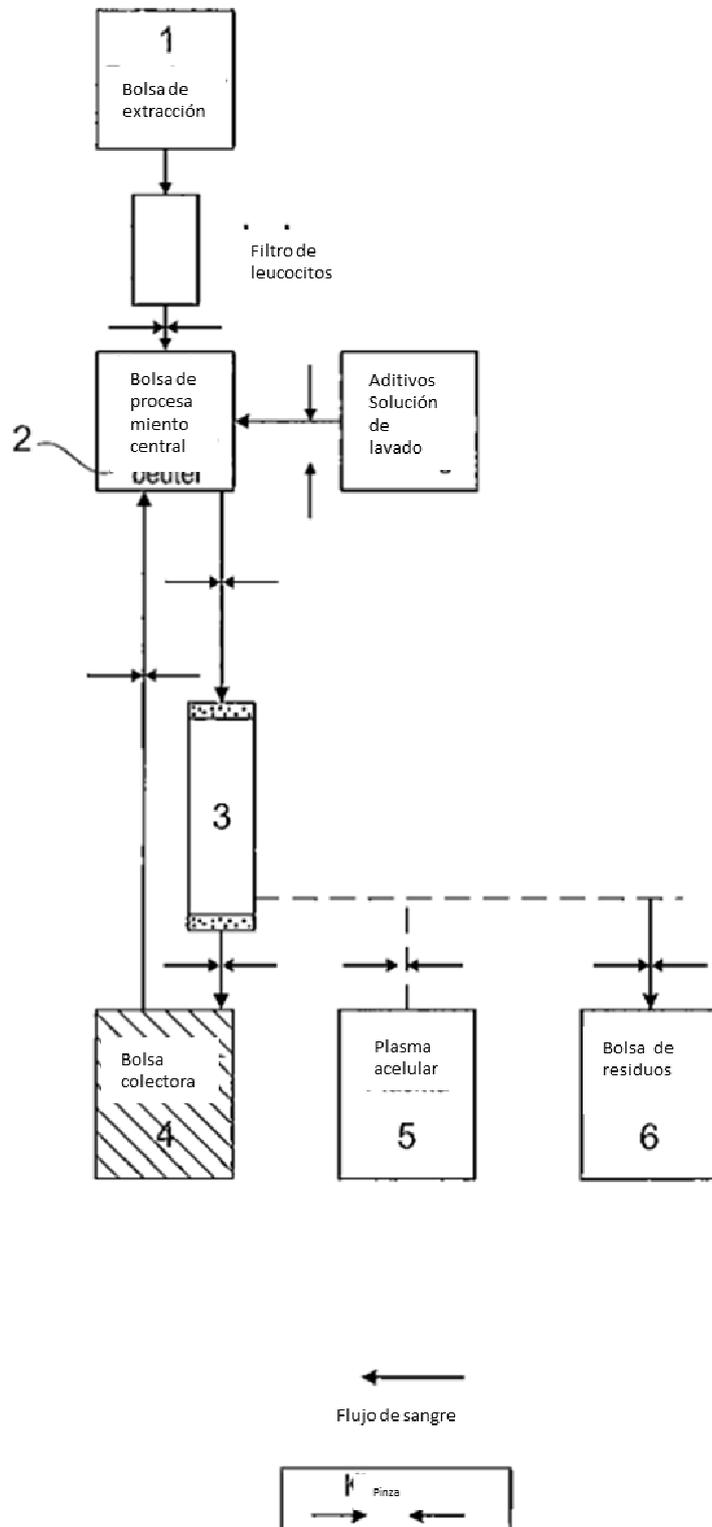


Fig. 6

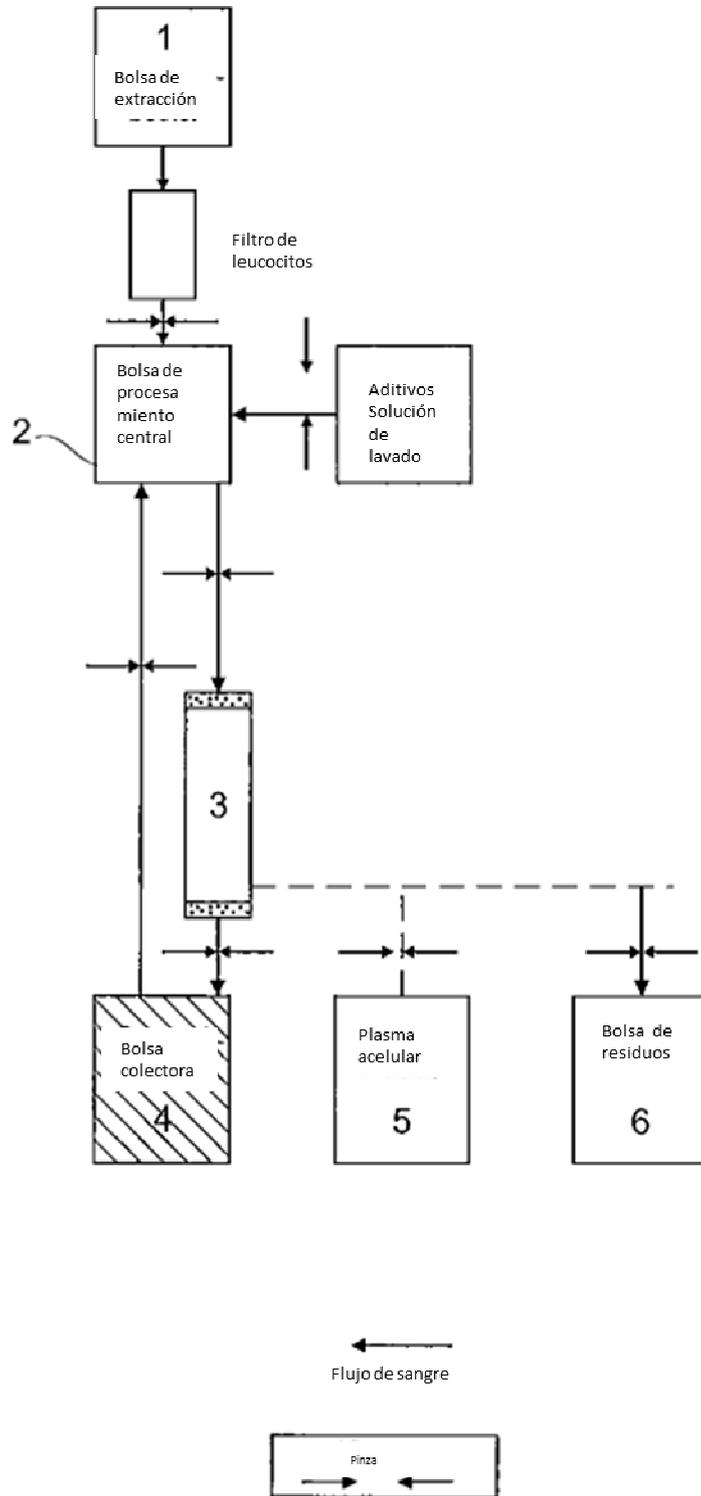


Fig. 7