

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 398**

51 Int. Cl.:

A61B 5/15

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2015 PCT/IB2015/055521**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2016 WO16012944**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2015 E 15756993 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 3171778**

54 Título: **Kit para recolección de sangre del cordón umbilical**

30 Prioridad:

21.07.2014 PL 40894314

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

02.11.2018

73 Titular/es:

**POMORSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W
SZCZECINIE (100.0%)**

**Rybacka 1
70-204 Szczecin, PL**

72 Inventor/es:

**MACHALINSKI, BOGUSLAW;
BARTKOWIAK, ARTUR;
RUDNICKI, JACEK y
KOTOWSKI, MACIEJ**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 688 398 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

Kit para recolección de sangre del cordón umbilical

- 5 El objeto de la invención es un kit para la recolección de sangre del cordón umbilical. El kit permite la recolección efectiva de sangre incluso de porciones relativamente pequeñas de cordón umbilical y placenta. La recolección de sangre se logra gracias a la fuerza de la gravedad acoplada con el sistema de succión, para facilitar su recolección.
- 10 El uso potencial de células aisladas de sangre del cordón umbilical y la placenta, con fines terapéuticos estándares, puede resultar efectivo siempre que el volumen de sangre recolectada permita aislar al menos $1,5 \times 10^7$ células mononucleares por 1 kg de masa corporal del paciente, para llevar a cabo con seguridad un trasplante exitoso.
- 15 Sin embargo, las técnicas de recolección de sangre del cordón umbilical actualmente conocidas no permiten recolectar más de la mitad de la sangre restante en el cordón umbilical y la placenta tras el parto. Este hecho supone una importante limitación de utilidad de las técnicas que se usan actualmente, dado que el volumen medio de la sangre de cordón umbilical recolectada, y el número de células madre incluidas en el mismo, solo es suficiente para el trasplante en el caso de un paciente cuya masa corporal sea inferior a 40 kg. Por lo tanto, los adultos en espera para un trasplante hematopoyético quedan excluidos del procedimiento de trasplante basado en una unidad de sangre de cordón umbilical recolectada. Además, puede ser que precisen el trasplante de más de una unidad de
- 20 sangre de cordón umbilical antigénicamente compatible, lo que hace que todo el procedimiento sea más complicado y significativamente más costoso, o que precisen un trasplante de células hematopoyéticas obtenidas de la médula ósea o sangre periférica movilizada, lo que a su vez requiere donante compatible de la familia o encontrar donantes vivos alogénicos compatibles en los registros de donantes disponibles, lo que no siempre es posible.
- 25 Por el momento, los bancos de sangre de cordón umbilical almacenan sangre recolectada mediante el método gravimétrico. Tal sistema generalmente contiene una bolsa con un volumen de 250 ml, bolsas para la recolección de sangre equipadas con tubos conectados con una aguja 16G, y un depósito de aproximadamente 40 ml que contiene una solución anticoagulante. La recolección de sangre efectuada por un/a especialista calificado/a para el trasplante, un/a transfusionista, un/a ginecólogo/a/obstetra o un/a partero/a bajo la supervisión de un/a médico/a
- 30 especializado/a es un proceso que dura de 10 a 30 minutos, en donde la coagulación de la sangre en el cordón umbilical comienza poco después del parto. Debido al pequeño diámetro (aproximadamente 0,5 mm) de la aguja insertada en la vena umbilical, que tiene un diámetro de 2-4 mm, el tiempo de recolección de sangre es relativamente largo, especialmente con el método gravimétrico. Esto presenta un efecto poco ventajoso en el volumen de sangre recolectada, que resulta directamente en el número de células madre recolectadas. Como ya se mencionó, el volumen medio de sangre recolectada en este método es de aproximadamente 70-80 ml, lo que no resulta suficiente para aplicaciones terapéuticas en adultos.
- 35 Hoy en día, la mayoría de las disposiciones destinadas a la recolección de sangre del cordón umbilical y la placenta durante el parto se basan en sistemas que permiten punzar/perforar el cordón umbilical inmediatamente después del parto, antes de cortar la placenta, e introducir la aguja dedicada, conectada con un tubo y con un recipiente en forma de bolsa. La sangre disponible en el cordón umbilical y la placenta se recolecta en una bolsa especial debido a la gravedad, resultante de la colocación de la bolsa por debajo del nivel del cordón umbilical de la mujer acostada en una cama. La bolsa generalmente contiene un anticoagulante especial y se mantiene en constante movimiento durante el proceso de recolección, razón por la cual se recolecta la sangre de manera uniforme y luego se almacena
- 45 en condiciones óptimas. El volumen medio de sangre recolectada durante el parto usando el método anterior se estima en aproximadamente 70-80 ml. Aunque, en muchos casos, dicha cantidad resulta adecuada para la recolección del número recomendado de células madre, se han dado numerosas situaciones en las que el volumen de sangre recolectada no ha sido suficiente. Por lo tanto, es muy importante desarrollar un método que permita la recolección rápida y eficiente de sangre del cordón umbilical usando un kit que facilite la recolección y el almacenamiento eficaz de la sangre, en mayores cantidades de las que es posible obtener en la actualidad con el método gravimétrico. A partir del documento WO2007031999 se conoce un dispositivo de recolección de sangre del cordón umbilical, que está equipado con un aparato para la inmovilización parcial del cordón umbilical, que está conectado con una cámara desinfectante, que se conecta con el depósito de sangre mediante un tubo. La sangre fluye gravitacionalmente, no es posible controlar la velocidad de recolección de la sangre. En el depósito está
- 50 presente un anticoagulante, o bien se inyecta el mismo. A partir de la misma descripción se conoce un aparato para la recolección de sangre del cordón umbilical, que consiste en un depósito de tipo bolsa conectado con tres tubos, que terminan en unas agujas. La sangre se recolecta gravitacionalmente, y cuando disminuye la velocidad se inserta otra aguja en el sitio de inserción anterior.
- 55 A partir de la descripción de la invención del documento US20020183679 se conoce un dispositivo que tiene al menos una aguja de recolección, conectada con un tubo de recolección y con un depósito. El tubo de recolección también está conectado con un depósito que contiene una solución de lavado, mediante un tubo adicional. Un anticoagulante puede estar en el recipiente ya de origen, o bien puede estar en un recipiente adicional más pequeño, conectado con el tubo de recolección por medio de un tubo de conexión. Adicionalmente, el depósito puede conectarse con dos depósitos adicionales (si se divide la sangre en fracciones, se introduce una de las fracciones en cada depósito).
- 60
- 65

Para acelerar el proceso de recolección en sí, se usan sistemas que permiten el uso de dispositivos especiales que reducen la presión dentro del dispositivo/depósito de acumulación de sangre, en relación con la presión arterial en el cordón y/o la placenta. La cantidad de sangre recolectada aumenta debido a que se reemplaza el procedimiento estándar, que utiliza el método gravimétrico, por un procedimiento basado exclusivamente en la subpresión creada por la succión de aire o el uso de agentes deshidratantes especiales. Tales sistemas contienen una o más agujas para punzar el cordón umbilical y/o la placenta, sistemas de recolección de sangre, tales como depósitos, bolsas o recipientes al vacío, así como dispositivos de succión, tales como bombas de vacío, bombas peristálticas o jeringas. A partir del documento WO2005041772 se conoce un dispositivo para la recolección de sangre del cordón umbilical, que contiene un depósito con elemento de succión y un tubo de recolección, así como al menos una aguja para la recolección de sangre. El dispositivo puede incluir un elemento de mezcla. Pueden introducirse anticoagulantes en el depósito, por el tubo, o colocarse dentro del depósito en la bolsa interna, que está conectada de tal manera que permita el vertido de anticoagulante en el depósito. La velocidad de recolección está regulada por unas válvulas en el tubo de recolección. Este sistema está destinado a la recolección y almacenamiento de grandes cantidades de sangre. A partir del documento US5097842 se conoce un dispositivo para la recolección de fluidos corporales, que permite el suministro a al menos dos depósitos o tubos de ensayo al vacío, con el uso de una aguja. La aguja está conectada con un dispositivo de separación de fluidos que contiene válvulas y una cámara de entrada, y dos cámaras de salida conectadas por una cámara intermedia. Las válvulas permiten el suministro a varios recipientes. El dispositivo permite el llenado de varios recipientes con una sola inyección. El uso del dispositivo es complicado y costoso. A partir del documento US5059168 se conoce un dispositivo con una aguja conectada a un tubo con una válvula, cuya primera entrada está conectada con una jeringa que tiene un émbolo, y la segunda entrada con un depósito de separación. La jeringa se coloca en una bolsa sellada. Un recipiente de separación presenta múltiples entradas a las que se pueden conectar depósitos de sangre. Se aspira sangre con una jeringa y luego se empuja la sangre hacia dentro del depósito, usando una válvula especial. Los depósitos de sangre se cierran mediante torniquetes. El dispositivo es muy complicado y no resulta adecuado para la centrifugación directa tras una separación sencillo, y no resulta adecuado para un procesamiento sencillo adicional tras la centrifugación. También se conocen soluciones en las que los sistemas de succión admiten el método gravimétrico. A partir del documento US20130190653 se conoce un dispositivo con al menos una jeringa de recolección, al menos un tubo, al menos un depósito para la recolección gravitacional y al menos una jeringa. La jeringa está conectada directamente con el tubo (esta conexión puede estar ubicada en la entrada del tubo hacia el depósito), y permite aumentar la eficacia de la recolección de sangre. A partir del documento EP2459245 se conoce un dispositivo con al menos una aguja, al menos un tubo de recolección, que está conectado con al menos un depósito. La sangre fluye al depósito por gravedad. El dispositivo tiene una jeringa que causa subpresión, que es al menos igual a la requerida para aumentar la cantidad de sangre recolectada y más baja de la que podría dañar la placenta. En el depósito adicional está presente anticoagulante. La jeringa está conectada permanentemente con una bolsa de recolección de sangre, lo que impide usar los procesos habituales utilizados en el posterior procesamiento de sangre de cordón umbilical, es decir centrifugación, dado que en este caso existe el peligro y riesgo de ruptura de dicho sistema de recolección.

Finalmente, el uso de dispositivos de succión (solos o en combinación con el método gravimétrico) permite aumentar la cantidad de sangre recolectada, pero requiere medios altamente costosos debido a la complejidad de los dispositivos de succión, o no resulta práctico en etapas posteriores del procesamiento de células madre y requiere el uso de nuevos recipientes en etapas posteriores, entre otras durante la centrifugación. Como resultado de la constante subpresión, puede darse la coagulación de la sangre o la hemólisis durante la etapa de recolección o la aparición de complicaciones en forma de hematomas y, por lo tanto, el desprendimiento prematuro de la placenta. Por lo tanto, es necesario usar un método sencillo que permita cambiar rápidamente la subpresión durante el proceso de recolección de sangre.

En consecuencia, parecía necesario desarrollar un sistema sencillo que permita aumentar el volumen de sangre recolectada del cordón umbilical y la placenta, de tal manera que el número de células madre recolectadas sea suficiente de acuerdo con los estándares requeridos para fines terapéuticos, y que, al mismo tiempo, el proceso sea seguro para la madre inmediatamente después del parto, garantizando así la expulsión natural de la placenta sin riesgos para la salud de la paciente.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un kit para la recolección de sangre del cordón umbilical, como se define en la reivindicación 1.

Las jeringas utilizadas en el kit pueden operarse manualmente o con el uso de una bomba de jeringa. En la realización más sencilla, el depósito tiene una forma de una bolsa. El tamaño del depósito se ajusta a la cantidad prevista de sangre a recolectar. Preferiblemente, el tubo de recolección y el tubo están equipados con elementos de cierre en forma de abrazaderas y/o válvulas de cierre. Permite el sellado de la sangre recolectada en un recipiente, y la posterior desconexión de las jeringas sin abrir el depósito. Los elementos de cierre permiten cerrar el suministro de anticoagulante durante la succión de sangre, haciendo uso de otra jeringa.

La solución de la invención presenta la ventaja de que la recolección de sangre por el método gravimétrico está soportada por un sistema sencillo, en forma de una jeringa que crea una subpresión en un depósito, que puede desconectarse fácilmente del depósito de sangre. El uso de la jeringa que forma el sistema de succión permite la recolección de sangre contenida en el cordón umbilical, así como en la placenta, mediante la inserción de una aguja

en la vena umbilical. No es especialmente importante la necesidad de múltiples perforaciones en la placenta, ya que la mencionada punción suele conllevar el riesgo de contaminación bacteriana, lo que podría eliminar la posibilidad de efectuar un procesamiento posterior en la sangre recolectada. El sistema de succión facilita el llenado completo y la humectación de las paredes del depósito de sangre, tanto con anticoagulante como, finalmente, con sangre. Otra ventaja de la solución es que la primera de las jeringas se llena con anticoagulante, que puede dosificarse en un depósito de sangre según sea necesario. El anticoagulante se inyecta en el depósito antes de proceder a la recolección de sangre, y posiblemente se inyectará nuevamente durante la recolección de sangre, si resulta que hay más sangre recolectada de la prevista al comienzo del procedimiento, es decir al calcular la semana de embarazo y el peso del feto pronosticado por USG. Permite ajustar la cantidad de anticoagulante a la demanda temporal, lo que evita una cantidad excesiva del mismo en el depósito con relación a la sangre recolectada, lo que no era posible en soluciones conocidas de la técnica anterior. Al intentar la transfusión, un exceso de anticoagulante, que generalmente consiste en soluciones de citrato, conlleva el enlace de iones de calcio y, en consecuencia, la alteración del equilibrio iónico en el cuerpo del recién nacido, creando así un riesgo de complicaciones graves. En ninguna de las soluciones conocidas hasta la fecha resulta siempre posible administrar la transfusión del volumen total de sangre recolectada, debido a límites fisiológicos (definidos como el volumen de líquidos por kg de masa corporal en una sola administración) por un volumen de anticoagulante demasiado grande. En lugar de esa porción de la sangre, el recién nacido recibirá principalmente un volumen de anticoagulante. El uso de dos jeringas permite mantener el máximo aislamiento del sistema, y minimizar la posibilidad de contaminación sanguínea durante la recolección, así como obtener una proporción óptima entre sangre y anticoagulante. El uso de un tubo ramificado para conectar jeringas con un depósito resulta beneficioso, ya que es posible retener un tubo más rápidamente que dos tubos separados. Además, el anticoagulante adicional que posiblemente tenga que inyectarse cuenta con un mejor acceso al depósito y a la jeringa que forma el sistema de succión, y la sangre se mezcla mejor con el anticoagulante durante la succión. Gracias a los elementos de retención, pueden desconectarse las jeringas y la aguja durante la recolección de sangre en el depósito, que permanece aislado. Tras desconectar las jeringas, el depósito con la sangre recolectada puede almacenarse o usarse para un procesamiento posterior. La invención permite usar un depósito de un tamaño adaptado a neonatos prematuros (un depósito más pequeño), y el sistema de dos jeringas permitirá recolectar una mayor cantidad de sangre, con la proporcional cantidad de anticoagulante añadido posteriormente para el procesamiento o procedimientos clínicos adicionales (por ejemplo, autotransfusión sanguínea). Permite la administración (transfusión) de sangre del cordón umbilical con una cantidad óptima/mínima, de anticoagulante y no con una cantidad desproporcionadamente alta de anticoagulante y una pequeña cantidad de sangre acumulada en las depresiones del depósito, tal como ha ocurrido hasta la fecha. El tamaño más pequeño del depósito de sangre facilita su almacenamiento en un tanque con vapores de nitrógeno (con la posibilidad de utilizar un casete de glaseado más pequeño) y, por lo tanto, se almacena una mayor cantidad de bolsas en el mismo tanque en comparación con las bolsas estándar de mayor volumen (dimensiones).

La invención se describe con más detalle en las siguientes realizaciones y en la figura, presentándose en la Fig. 1 un kit con tubo ramificado, y presentándose en la Fig. 2 un sistema con dos tubos que enlazan el depósito con jeringas.

Ejemplo I

Kit para la recolección de sangre del cordón umbilical, equipado con una aguja (1) de recolección de sangre del cordón umbilical, conectada con un tubo (2) de recolección, con un depósito (3) en forma de bolsa elástica. El kit tiene dos jeringas, estando conectadas la primera jeringa (4) y la segunda jeringa (5) con el depósito (3) mediante un tubo ramificado (6). La primera jeringa (4) está conectada con la primera rama del tubo (6), la segunda jeringa (5) está conectada con la segunda rama del tubo (6), y el tercer extremo del tubo (6) está conectado con el depósito (3). La primera jeringa (4) contiene anticoagulante líquido. El tubo (2) de recolección y el tubo (6) están equipados con unas válvulas (7) de cierre.

Se abre la válvula (7) de la primera rama del tubo (6), conectado con la primera jeringa (4). Se introduce anticoagulante en el depósito (3) usando la primera jeringa (4) [la cantidad depende de la cantidad de sangre a recolectar]. El anticoagulante llena el espacio dentro del depósito (3), y moja sus paredes y el tubo (6). A continuación, se cierran la válvula (7) y la válvula T situadas en el tubo (2) de recolección, y se usa la aguja (1) para la inyección en la vena umbilical [posiblemente en el sistema de venas umbilicales]. Se abre la válvula (7') y comienza la recolección en el depósito (3) de sangre del cordón umbilical, con el método gravimétrico. Una vez que se observa la disminución de la velocidad de llenado del depósito (3), se abre la válvula (7'') situada en la segunda rama del tubo (6) y, usando la segunda jeringa (5) [tirando del émbolo de la jeringa], se crea una ligera subpresión en el depósito (3), lo que genera una recolección adicional de sangre. Una vez que se llena la bolsa, o tras finalizar la recolección de sangre, se cierra la válvula (7') situada en el tubo (2) de recolección. Se inyecta nuevamente en el depósito (3) sangre de la segunda jeringa (5), y se cierra la siguiente válvula (7'') situada en la segunda rama del tubo (6). Se desconectan ambas jeringas (4), (5) y la aguja (1). El depósito (3) con la sangre puede usarse directamente para el procesamiento posterior o el almacenamiento adicional.

Si, durante la recolección de sangre, resultara que existe más sangre de la prevista durante el pronóstico anterior a la recolección, se abre la válvula (7) situada en la primera rama del tubo (6) y se inyecta una dosis adicional de anticoagulante. Tras la administración de la cantidad de anticoagulante, se cierra la válvula (7).

Ejemplo II

5 El kit fabricado y que funciona analógicamente como en el Ejemplo I, en donde la primera jeringa (4) se conecta con el depósito (3) mediante el tubo (6), y la segunda jeringa (5) se conecta mediante el tubo (6'). Unos elementos (7) de cierre tienen la forma de abrazaderas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un kit para recolección de sangre del cordón umbilical, que comprende una aguja (1), un tubo (2) de recolección, una primera jeringa (5) y un depósito (3), caracterizado por que al menos un depósito (3) está conectado con al menos una aguja (1) para la recolección de sangre mediante el tubo (2) de recolección, y dicho kit comprende una segunda jeringa (4), de modo que las dos jeringas (4, 5) están conectadas con el depósito (3) por un tubo ramificado (6) o por tubos separados (6), en donde la primera jeringa (4) contiene un anticoagulante, y la segunda jeringa (5) forma un sistema de succión que soporta el goteo de sangre de forma gravitacional.
- 10 2. El kit para recolección de sangre del cordón umbilical de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el tubo (2) de recolección y el tubo (6) comprenden elementos (7) de cierre en forma de abrazaderas y/o válvulas de cierre.

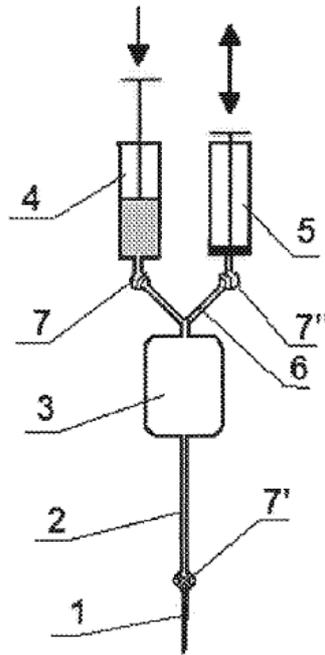


Fig. 1

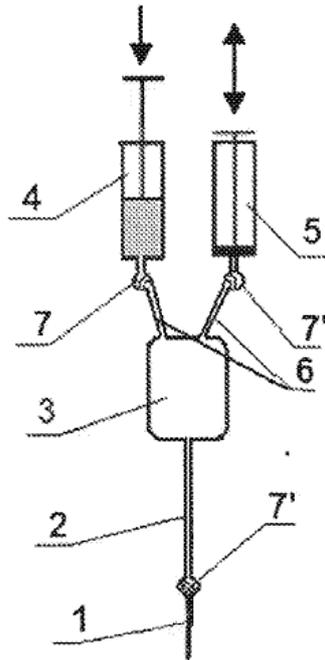


Fig. 2