

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 795 675**

51 Int. Cl.:

A61M 1/36 (2006.01)

B01D 39/16 (2006.01)

B01J 20/26 (2006.01)

B01J 20/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2014** **E 14161186 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020** **EP 2783717**

54 Título: **Unidad de filtración de leucocitos con adhesión plaquetaria reducida**

30 Prioridad:

27.03.2013 FR 1352779

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

24.11.2020

73 Titular/es:

**MACO PHARMA (100.0%)
Rue Lorthiois
59420 Mouvaux, FR**

72 Inventor/es:

**DUCOROY, LAURENT;
BESSY, EMILIE;
HENARD, GREGORY;
HUPIN, CHRISTOPHE;
DAKHLI, SONIA y
FOUCHET, LAURENT**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 795 675 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

Unidad de filtración de leucocitos con adhesión plaquetaria reducida

La invención se refiere a una unidad de filtración destinada a permitir la desleucocitación selectiva de un fluido que contiene plaquetas sanguíneas, así como a un sistema de bolsas que comprende dicha unidad.

5 Por lo general, se aplica a la filtración de sangre o un componente de la sangre que contiene plaquetas como un plasma rico en plaquetas (PRP), un concentrado plaquetario (CP) o un conjunto de concentrados plaquetarios.

La sangre total se compone de dos tipos de componentes: células sanguíneas, que comprenden glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas, y plasma, un líquido amarillo pálido en el que las células sanguíneas están en suspensión.

10 Actualmente, los pacientes solo reciben transfusiones con los componentes sanguíneos necesarios para su afección. Por ejemplo, solo los concentrados plaquetarios se transfunden a pacientes con trombocitopenia, es decir, pacientes con contenido reducido de plaquetas.

15 Se ha demostrado que los leucocitos tienen efectos indeseables muy significativos, lo que ha llevado a un intento de eliminarlos de los componentes sanguíneos destinados a la transfusión. De hecho, los leucocitos aumentan el riesgo de rechazo inmune como la enfermedad de injerto contra huésped y promueven la transmisión de agentes infecciosos. También se ha demostrado que los leucocitos afectan negativamente la conservación de las plaquetas.

20 Para eliminar los leucocitos de los componentes sanguíneos destinados a la transfusión, ya se conocen unidades de filtración que contienen un medio de desleucocitación. En tales unidades, el medio de desleucocitación comprende una o más membranas y/o una o más capas de material no tejido hechas de un material polimérico y tratadas para mejorar la velocidad la desleucocitación, la recuperación de componentes sanguíneos, el tiempo de inicio de la filtración y/o la selectividad de la filtración, por ejemplo, dejando pasar las plaquetas.

Para eliminar los leucocitos y permitir el paso de las plaquetas, ya se han propuesto varios tratamientos de superficie poliméricos de los medios de desleucocitación.

25 Por ejemplo, el documento US 4.936.998 describe un medio filtrante para eliminar selectivamente los leucocitos. El medio filtrante está compuesto de fibras recubiertas con un polímero que contiene grupos hidrófilos no iónicos y grupos funcionales básicos que contienen nitrógeno. Tal polímero es, por ejemplo, un copolímero de metacrilato de hidroxietilo y metacrilato de dietilaminoetilo.

30 El documento EP 1 230 940 describe un filtro para eliminar los leucocitos mientras se dejan pasar las plaquetas. El filtro comprende un sustrato recubierto, al menos al 70%, de un polímero hidrófilo sintético que tiene un peso molecular medio en peso de entre 300.000 y 3.000.000. Como en el documento US 4.936.998, el polímero es un copolímero que contiene grupos hidrófilos no iónicos y grupos funcionales básicos que contienen nitrógeno obtenidos, por ejemplo, por copolimerización de metacrilato de hidroxietilo y metacrilato de dimetilaminoetilo. Este documento indica, además, que con un recubrimiento de polímero que tiene un peso molecular medio en peso inferior a 300.000, la velocidad de paso de plaquetas disminuye.

35 El documento JP 7-25776 propone un filtro para eliminar selectivamente los leucocitos que comprende en su superficie un polímero provisto de una cadena de polietilenglicol y partes hidrófobas. Sin embargo, en el documento EP 1 452 193, se explica que este polímero, debido a la alta cantidad (59-74%) de cadena de etilenglicol, presenta riesgos de elución. Para resolver este problema, el documento EP 1 452 193 propone utilizar un polímero obtenido de: (i) un (met)acrilato de hidroxialquilo, (ii) un monómero que contiene grupos básicos de nitrógeno y (iii) un monómero que comprende cadenas de óxido de etileno que contienen entre 2 y 9 repeticiones de óxido de etileno. El peso molecular medio en peso del polímero es superior a 100.000 para evitar problemas de elución.

40 Otra unidad de filtración se describe en el documento US 2006/0207937. Comprende un medio de desleucocitación recubierto con un polímero obtenido por reacción de un monómero hidrófobo y un monómero hidrófilo. El medio de desleucocitación tiene una tensión superficial crítica de humectabilidad (CWST) comprendida entre 50 y 80 dyn/cm. Por ejemplo, el polímero es un copolímero de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona. Los polímeros tienen un peso molecular medio en peso (Mw) comprendido entre 10.000 y 200.000 g/mol.

Finalmente, también se propuso en la solicitud WO 2007/054638 recubrir un medio de desleucocitación con un polímero lineal del tipo Poloxamer® que tiene una masa molar comprendida entre 2.000 y 18.000 g/mol. Sin embargo, este tipo de recubrimiento polimérico plantea problemas de elución.

50 El documento EP 1553113 describe un soporte, cuya superficie está recubierta con un polímero que puede usarse en una unidad de filtración destinada a permitir la desleucocitación selectiva de la sangre. El polímero presenta malas propiedades de elución y permite reducir la adsorción de plaquetas.

El solicitante ha desarrollado un nuevo tratamiento de superficie a base de un polímero insoluble en agua y que permite la desleucocitación selectiva de un componente sanguíneo que contiene plaquetas. A diferencia de las enseñanzas de la técnica anterior, el polímero de la invención resiste la elución y la esterilización con vapor, al tiempo que permite

retener los leucocitos y permitir el paso de las plaquetas.

5 Para este fin, la invención propone una unidad de filtración destinada a permitir la desleucocitación selectiva de leucocitos de un fluido que contiene plaquetas sanguíneas que comprende una envoltura externa provista de al menos un orificio de entrada y al menos un orificio de salida, donde la envoltura contiene un elemento poroso interpuesto entre dichos orificios, donde dicho elemento poroso contiene un medio de desleucocitación recubierto con un polímero, comprendiendo dicho polímero una cadena principal hidrófoba y una cadena colgante hidrófila de poli(óxido de etileno), donde dicho polímero posee un peso molar medio en peso (Mw) comprendido entre 1.000 y 20.000 g/mol, la cadena de poli(óxido de etileno) comprende entre 9 y 50 unidades de óxido de etileno y el porcentaje en peso de dicha cadena de poli(óxido de etileno) que es inferior al 50% del peso molar medio en peso del polímero.

10 Otros objetos y ventajas aparecerán durante la descripción que sigue.

La Figura 1 representa esquemáticamente una vista en perspectiva de una unidad de filtración según la invención.

La Figura 2 representa esquemáticamente una vista en sección de la unidad de filtración de la Figura 1.

La Figura 3 representa esquemáticamente un equipo que hace posible recubrir un medio de desleucocitación de acuerdo con el principio de secado posterior.

15 La Figura 4 representa esquemáticamente un sistema de bolsas que comprende una unidad de filtración según la invención.

La invención propone una unidad de filtración destinada a permitir la desleucocitación selectiva de un fluido que contiene plaquetas sanguíneas.

20 Un líquido que contiene plaquetas es, por ejemplo, sangre total, plasma rico en plaquetas (PRP), concentrado plaquetario (CP) o una capa leucocitaria también llamada capa leucoplaquetaria.

En particular, la unidad de filtración está diseñada para filtrar un conjunto de capas leucocitarias obtenidas después de combinar de dos a ocho unidades de capas leucocitarias de una donación de sangre total.

En particular, se agrega un conjunto de cinco capas leucocitarias con una solución de conservación de plaquetas como la solución SSP+ (Maco Pharma, Francia) antes de ser filtrada.

25 La unidad de filtración permite una desleucocitación selectiva, es decir, es capaz de retener los leucocitos mientras deja pasar las plaquetas.

30 En particular, la unidad de filtración puede obtener una cantidad de leucocitos en el fluido filtrado que es inferior a 1×10^6 y permitir que pase al menos el 80% de las plaquetas sanguíneas. En particular, el fluido filtrado a través de la unidad de filtración comprende menos de $0,6 \times 10^{11}$ plaquetas por 40 ml de fluido filtrado, menos de 1×10^5 leucocitos y la tasa de recuperación de las plaquetas es al menos el 90%.

Cuando el fluido es un concentrado plaquetario, el número de plaquetas en el concentrado plaquetario después de la filtración es de al menos 2×10^{11} plaquetas.

35 Como se representa en las Figuras 1 y 2, la unidad 1 de filtración comprende una envoltura externa provista de al menos un orificio 2 de entrada y al menos un orificio 3 de salida, en donde la envoltura contiene un elemento 4 poroso interpuesto entre dichos orificios 2, 3, donde dicho elemento 4 poroso contiene un medio de desleucocitación recubierto con un polímero.

La envoltura externa de la unidad de filtración es flexible, rígida o semirrígida. La unidad de filtración es ventajosamente simétrica, por lo que puede montarse en cualquier dirección en un sistema de bolsas, sin afectar el rendimiento de filtración.

40 El medio de desleucocitación recubierto con un polímero es capaz de retener los leucocitos por adsorción y/o por filtración de los leucocitos presentes en el fluido que contiene las plaquetas. El medio de desleucocitación recubierto también evita que las plaquetas se adhieran a su superficie.

45 En un medio de desleucocitación, los leucocitos son retenidos por uno y/u otro de los siguientes mecanismos. El primer mecanismo es la adsorción de leucocitos en la superficie del medio. Los leucocitos son adsorbidos en superficies catiónicas y moderadamente hidrófobas. La calidad de la adsorción también depende de la superficie de contacto disponible para la adsorción de los leucocitos. El segundo mecanismo es el tamizado y depende principalmente del diámetro de los poros del medio de desleucocitación.

Por otro lado, para la filtración selectiva, la superficie del medio de desleucocitación debe ser suficientemente hidrófila para que las plaquetas no se adhieran a su superficie.

50 El medio de desleucocitación de la unidad de filtración de la invención está recubierto con un polímero, comprendiendo

dicho polímero una cadena principal hidrófoba y una cadena colgante hidrófila de poli(óxido de etileno). Este polímero también se llama polímero de recubrimiento.

Este polímero es un polímero en peine, que consiste en una cadena principal hidrófoba que presenta al menos un punto de ramificación que es el punto de partida de la cadena lateral lineal hidrófila.

5 La cadena hidrófoba contribuye a la adsorción de leucocitos, así como al mantenimiento del polímero en la superficie del medio de desleucocitación. La cadena hidrófila hace que el medio de desleucocitación sea lo suficientemente hidrófilo como para no hacer que las plaquetas se adhieran.

De acuerdo con la invención, el polímero tiene un peso molar medio en peso (Mw) comprendido entre 1.000 y 20.000 g/mol, en particular inferior a 10.000 g/mol y en particular comprendido entre 1.000 y 5.000 g/mol.

10 El peso molar medio en peso se determina, por ejemplo, mediante cromatografía de exclusión estérica en tetrahidrofurano con una calibración de poliestireno.

Además, la cadena de poli(óxido de etileno) comprende entre 9 y 50 unidades de óxido de etileno y el porcentaje en peso de dicha cadena de poli(óxido de etileno) es inferior al 50% del peso molar medio en peso del polímero.

15 La cadena de poli(óxido de etileno) permite aumentar el paso de las plaquetas. Las cadenas cortas de poli(óxido de etileno) que contienen menos de 9 unidades de óxido de etileno no permiten lograr una hidrofilia suficiente cuando el porcentaje en peso de dicha cadena de poli(óxido de etileno) es inferior al 50% del peso molar medio en peso del polímero. Sin embargo, las cadenas largas de poli(óxido de etileno) que contienen más de 100 unidades de óxido de etileno forman una bola estadística que posee una capacidad de repulsión estérica. Este último reduce la adsorción de células en la superficie del medio de desleucocitación, incluida la de los leucocitos.

20 Ventajosamente, la cadena de poli(óxido de etileno) comprende entre 15 y 30 unidades de óxido de etileno. Esta longitud de la cadena colgante no impide que los leucocitos se adhieran al medio de desleucocitación y permite pasivar la superficie del medio de desleucocitación para no retener las plaquetas.

25 Además, para obtener una filtración eficaz en términos en particular de retención de leucocitos, el polímero no debe tener demasiadas cadenas colgantes para no perturbar la adsorción de leucocitos en las partes hidrófobas del polímero. Por lo tanto, el porcentaje en peso de la cadena de poli(óxido de etileno) en la unidad de filtración es inferior al 50% del peso molar medio en peso del polímero.

En particular, el porcentaje en peso de la cadena de poli(óxido de etileno) es inferior al 40% del peso molar medio en peso (Mw) del polímero. En particular, está comprendido entre el 10 y el 40%.

30 Como el polímero tiene un peso molar medio bajo y tiene pocas cadenas colgantes hidrófilas, las cadenas hidrófobas del polímero permanecen fácilmente accesibles, por un lado, para que el polímero se adhiera correctamente al medio de desleucocitación y, por otro lado, para que los leucocitos se adsorban en estas cadenas hidrófobas.

La composición másica del polímero se determina, por ejemplo, mediante espectroscopia por resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H.

35 Por ejemplo, en el caso de un polímero que consiste en una unidad de monómero de metacrilato de poli(óxido de etileno) y una unidad de monómero de metacrilato de metilo, la (RMN) de ¹H permite calcular el relación de metacrilato de metilo a óxido de etileno por determinación de la relación de las intensidades de las bandas a 3,3 ppm características de los grupos O-CH₃ de metacrilato de metilo y a 3,6 ppm características de los grupos O-CH₂ de óxido de etileno. Conociendo el número promedio de unidades de óxido de etileno en una unidad de metacrilato de poli(óxido de etileno), es fácil calcular la composición molar de metacrilato de poli(óxido de etileno) y de metacrilato de metilo. El conocimiento de los pesos molares de estas dos unidades monoméricas permite determinar la composición másica del polímero.

40 El índice de polimolecularidad del polímero está comprendido entre 1 y 3, en particular entre 1 y 2,5. El índice de polimolecularidad es la relación entre el peso molar medio en peso (Mw) y el peso molar medio en número del polímero (Mn). Este índice permite caracterizar globalmente la dispersión de los pesos molares de un polímero. Un índice cercano a 1 indica que todas las cadenas molares de un polímero tienen la misma longitud.

45 Al igual que el peso molar medio en peso, el peso molar medio en número se determina, por ejemplo, mediante cromatografía de exclusión estérica en tetrahidrofurano con calibración de poliestireno.

50 Según una realización de la invención, la cadena hidrófoba del polímero de revestimiento deriva de un monómero hidrófobo. Ejemplos de monómeros hidrófobos son el estireno y los compuestos estirénicos, los compuestos de vinilo tales como el acetato de vinilo, los derivados de acrilato o metacrilato y los derivados de acrilamida. Por ejemplo, el monómero hidrófobo es un acrilato o metacrilato de alquilo, tal como el metacrilato de metilo.

La cadena colgante hidrófila se deriva de un macromonómero de poli(óxido de etileno).

Los macromonómeros son polímeros u oligómeros que tienen un extremo reactivo, por ejemplo, un grupo funcional polimerizable, que le permite reaccionar como un monómero.

El grupo funcional polimerizable se puede elegir entre grupos (met)acrílicos, vinílicos o alílicos.

5 Ventajosamente, el macromonómero de poli(óxido de etileno) es un metacrilato de poli(óxido de etileno), estando comprendido el número de unidades de óxido de etileno en la cadena de poli(óxido de etileno) entre 9 y 50.

En particular, el polímero es un copolímero de un monómero hidrófobo y un macromonómero hidrófilo de poli(óxido de etileno). Por ejemplo, el copolímero se puede obtener por copolimerización de un monómero de metacrilato de metilo y un monómero de metacrilato de poli(óxido de etileno).

10 El polímero de recubrimiento así obtenido es ventajosamente insoluble en agua, soluble en un disolvente alcohólico o cetónico y resistente a la esterilización por vapor.

Para recubrir el medio de desleucocitación con el polímero de recubrimiento, primero se prepara una solución de impregnación que consiste en el polímero de recubrimiento como un soluto y un líquido orgánico como disolvente.

15 La solución de impregnación contiene una baja concentración de polímero de recubrimiento. En particular, la cantidad de polímero disuelto en el disolvente está comprendida entre 5 y 50 g/L, en particular está comprendida entre 10 y 20 g/L.

20 Los disolventes de impregnación son en particular un disolvente alcohólico como metanol o etanol, o un disolvente cetónico como acetona o metiletilcetona. Según una realización, el recubrimiento se lleva a cabo de acuerdo con un principio de secado de relleno, por ejemplo, con un equipo representado en la Figura 3. El medio 4 de desleucocitación se sumerge en la solución 5 de impregnación. El exceso de solución recubierta en el medio de desleucocitación se expresa o drena pasando dos rodillos 6, 7, cuya presión está comprendida entre 1 y 5 bares. Luego, el medio 4 de desleucocitación se transporta a un horno 8 equipado con ventilación 9 mecánica para secarlo por evaporación del disolvente. La velocidad, comprendida entre 1 y 10 m/min, está regulada en función de la naturaleza y la cantidad de disolvente arrastrado por el medio de desleucocitación. La cantidad de polímero depositado en el medio de desleucocitación está comprendida entre 10 y 50 mg/g de medio de desleucocitación. Esta cantidad se determina, por ejemplo, usando un dispositivo de extracción de Soxhlet y luego por evaporación del disolvente o por cromatografía en fase gaseosa. El aparato de Soxhlet permite la extracción continua por disolvente del polímero recubierto en el medio de desleucocitación.

30 El medio de desleucocitación así recubierto presenta una tensión superficial crítica de humectabilidad CWST ((critical wetting surface tensión) comprendida entre 65×10^{-3} y 90×10^{-3} N/m (65 y 90 dyn/cm), especialmente entre 70×10^{-3} y 80×10^{-3} N/m (70 y 80 dyn/cm). Esta CWST se determina mediante el método descrito en el documento WO 8903717.

La CWST comprendida entre 65×10^{-3} y 90×10^{-3} N/m (65 y 90 dyn/cm) caracteriza la propiedad hidrófila del medio de desleucocitación recubierto, es decir, que puede ser humedecido por la sangre.

35 Como se vio anteriormente, para evitar la adhesión de las plaquetas en el medio de desleucocitación, la superficie de este último debe ser hidrófila. Una CWST inferior a 65×10^{-3} N/m (65 dyn/cm) no impide la adhesión de las plaquetas. Una CWST superior a 90×10^{-3} N/m (90 dyn/cm) evitaría la adsorción de leucocitos.

Idealmente, la CWST del medio de desleucocitación es del orden de 72×10^{-3} N/m (72 dyn/cm). En particular, la hidrofilia de un polímero que comprende una cadena hidrófoba y la misma cadena colgante hidrófila de poli(óxido de etileno) depende no solo del porcentaje en peso de la cadena de poli(óxido de etileno) en el polímero, sino también del peso molecular medio del polímero.

40 Por ejemplo, un medio de desleucocitación recubierto con un copolímero de metacrilato de metilo y metacrilato de poli(óxido de etileno) con un peso molecular de 1.100 g/mol posee una CWST de 60×10^{-3} N/m (60 dyn/cm) cuando el copolímero comprende el 54% en peso de poli(óxido de etileno) y posee un peso molar medio en peso de 49.800 g/mol, mientras que es 72×10^{-3} N/m (72 dyn/cm) cuando el polímero comprende el 30% en peso de poli(óxido de etileno) y posee un peso molar medio en peso de 3.800 g/mol.

45 Según una realización, el medio de desleucocitación comprende fibras de poliéster, por ejemplo, fibras de tereftalato de polibutileno o tereftalato de polietileno.

50 En particular, el medio de desleucocitación está formado por al menos una capa de material no tejido. En particular, el medio de desleucocitación comprende entre 5 y 40 capas de material no tejido, y más particularmente entre 10 y 20 capas de material no tejido. Por ejemplo, el diámetro de las fibras de la capa o las capas de material no tejido está comprendido entre 0,3 y 7 μm , con un promedio comprendido entre 1 y 3 μm .

Para retener mecánicamente los leucocitos, el diámetro promedio de los poros de la capa de material no tejido está comprendido ventajosamente entre 3 y 15 μm , en particular entre 7 y 10 μm .

Con una cantidad de polímero depositada en el medio de desleucocitación comprendida entre 10 y 50 mg/g de medio

de desleucocitación, el diámetro promedio de los poros y el diámetro promedio de las fibras de la capa de material no tejido antes y después del recubrimiento permanecen sensiblemente iguales.

5 Según una realización particular, el elemento poroso de la unidad de filtración comprende, además, un prefiltro y/o posfiltro que se producen en la forma de al menos una capa de material no tejido y que están dispuestos, respectivamente, al lado corriente arriba y al lado corriente abajo del medio de desleucocitación.

Estos prefiltros o posfiltros tienen en particular un tamaño de poro promedio mayor superior al del medio de desleucocitación, por ejemplo, comprendido entre 25 y 50 μm .

Los prefiltros o posfiltros están recubiertos o no con un polímero que facilita el paso de las plaquetas.

10 Según otro aspecto ejemplificado en la Figura 4, la invención se refiere a un sistema 10 de bolsas para la desleucocitación de un fluido que contiene plaquetas sanguíneas que comprende:

- una unidad 1 de filtración según el primer aspecto de la invención, y

- una bolsa para recoger el filtrado 11, estando conectada dicha bolsa 11, por intermedio de un tubo 12, a un orificio 3 de salida de la unidad 1 de filtración.

15 En relación con la Figura 4, se describe un sistema de bolsas particular para la preparación y la filtración de un conjunto de capas leucocitarias.

El sistema 10 de bolsas comprende una bolsa 13 de recolección conectada o destinada a conectarse a través de un primer tubo 14 a la unidad 1 de filtración de la invención. La unidad 1 de filtración está conectada por intermedio de un segundo tubo 12 a la bolsa 11 para recoger el filtrado.

20 Para la preparación de la recolección de capas leucocitarias, la bolsa 13 de recolección está en comunicación fluida con un conjunto de tubos que consisten en un tubo 15 principal y tubos 16 secundarios conectados a la tubería principal. Estos tubos secundarios 16 están destinados a conectarse de manera estéril a al menos dos bolsas que contienen una unidad de capa leucocitaria y posiblemente a una bolsa que contiene una solución aditiva de conservación de plaquetas.

25 Según una realización particular, la bolsa 11 para recoger el filtrado está en comunicación fluida a través de un tercer tubo 17 a una bolsa 18 satélite destinada a recibir el aire presente en la bolsa 11 para recoger el filtrado y/o recoger una muestra del fluido contenido en la bolsa 11 para recoger el filtrado.

Para tomar muestras del fluido contenido en la bolsa 11, el sistema de bolsas comprende un cuarto tubo 20 conectado al tercer tubo 17, estando dicho cuarto tubo 20 provisto en su extremo de un medio 19 de muestreo. La muestra tomada por este medio se utiliza para la detección de una contaminación bacteriana (sistema Bact/Alert®).

30 Los tubos están provistos de una abrazadera para controlar el flujo de los fluidos dentro del sistema de bolsas.

En relación con el sistema de bolsas de la Figura 4, se describirá ahora un uso del sistema 10 de bolsas.

35 Entre cuatro y seis bolsas que contienen una unidad de capa leucocitaria se conectan de manera estéril, por ejemplo, usando un dispositivo de conexión estéril de tipo SCD (Terumo) a los tubos 16 secundarios de un sistema 10 de bolsas. Una bolsa de solución de conservación de tipo SSP+ (Maco Pharma, Francia) también está conectada de modo estéril a uno de los tubos 16 secundarios.

Las capas leucocitarias fluyen hacia el bolsillo 13 de recolección. Luego, la solución de conservación se transfiere a la bolsa 13 de recolección. El conjunto de tubos 15, 16 se separa luego de la bolsa 13 de recolección mediante soldadura.

40 Luego, la bolsa 13 de recolección se centrifuga para obtener una capa sedimentaria de glóbulos rojos y una capa de sobrenadante concentrado plaquetario.

La bolsa 13 de recolección que contiene las capas de glóbulos rojos y concentrado plaquetario se presiona, por ejemplo, utilizando un dispositivo de prensa de tipo Macopress Smart (Maco Pharma, Francia) para enviar el concentrado plaquetario en la bolsa 11 para recoger el filtrado a través de la unidad 1 de filtración de la invención y obtener un concentrado plaquetario desleucocitado.

45 Ejemplo 1

Preparación del polímero de recubrimiento.

Un metacrilato de poli(óxido de etileno) (peso molar: 475 g/mol; número de unidades de óxido de etileno = 9) se disolvió en etanol antes de copolimerizarse con metacrilato de metilo.

El copolímero (copolímero A) se liofiliza y se seca a 100 °C al vacío durante 4 horas.

El copolímero A obtenido no es soluble en agua. Su peso molar en peso es de aproximadamente 7300 g/mol, su índice de polidispersidad es de 2,4. El polímero comprende el 45% en peso de metacrilato de poli(óxido de etileno) y el 55% en peso de metacrilato de metilo.

Solución de impregnación

- 5 La solución de impregnación se prepara disolviendo el polímero en etanol para obtener una solución de impregnación que comprende el 96% en peso de etanol y el 4% en peso del copolímero.

Revestimiento

- 10 Quince capas de material no tejido de tereftalato de polibutileno (42 g/m^2 , diámetro de poro promedio de $8,5 \mu\text{m}$) se impregnaron con la solución preparada anteriormente y de acuerdo con el principio de relleno y secado descrito anteriormente. La CWST de las capas es de $72 \times 10^{-3} \text{ N/m}$ (72 dyn/cm). La cantidad de polímero depositada es de aproximadamente 20 mg de copolímero por gramo de material no tejido.

Filtración

Se produjo una unidad de filtración que comprende un medio de desleucocitación formado a partir de quince capas recubiertas con el copolímero A.

- 15 Un concentrado plaquetario preparado a partir de un conjunto de cinco capas leucocitarias se filtra a través de la unidad de filtración. La filtración duró 4 minutos 50. El volumen de concentrado plaquetario después de la filtración es de 319 ml. El concentrado plaquetario contiene $4,45 \times 10^{11}$ plaquetas (que representan una tasa de recuperación del 86%) y $1,18 \times 10^5$ glóbulos blancos.

Ejemplo 2

- 20 El ejemplo 1 se repitió con un copolímero B obtenido por copolimerización de un metacrilato de poli(óxido de etileno) con un peso molar de 1100 g/mol y metacrilato de metilo.

El copolímero B obtenido no es soluble en agua. Su peso molar en peso es de aproximadamente 3800 g/mol, su índice de polidispersidad es de 1,7. El polímero comprende el 30% en peso de metacrilato de poli(óxido de etileno) y el 70% en peso de metacrilato de metilo.

- 25 Los resultados de la filtración son los siguientes: la filtración duró 5 minutos 12. El volumen de concentrado plaquetario después de la filtración es de 310 ml. El concentrado plaquetario contiene $3,5 \times 10^{11}$ plaquetas (que representan una tasa de recuperación del 83%) y $5,42 \times 10^4$ glóbulos blancos.

- 30 Al comparar los resultados de los Ejemplos 1 y 2, se deduce de ellos que las cadenas hidrófilas más largas pero menos numerosas presentan una efectividad similar para la no adhesión de las plaquetas, pero permiten una mejor adhesión de los leucocitos.

Ejemplo 3

El ejemplo 1 se repitió usando una unidad de filtración que comprende un medio de desleucocitación formado a partir de quince capas de material no tejido de tereftalato de polibutileno (52 g/m^2 , diámetro medio de poro de $10 \mu\text{m}$), recubierto con la solución de impregnación de copolímero A del ejemplo 1.

- 35 Los resultados de la filtración son los siguientes: la filtración duró 69 segundos. El volumen de concentrado plaquetario después de la filtración es de 265 ml. El concentrado plaquetario contiene $2,59 \times 10^{11}$ plaquetas (que representan una tasa de recuperación del 89%) y $1,06 \times 10^5$ glóbulos blancos.

Ejemplo comparativo

- 40 El ejemplo 3 se repitió con un copolímero C que comprende una cadena hidrófila derivada de un metacrilato de poli(óxido de etileno) de peso molar 1100 g/mol y de una cadena hidrófoba de poli(óxido de propileno).

El copolímero C obtenido no es soluble en agua. Su peso molar en peso es de aproximadamente 51.000 g/mol, su índice de polidispersidad es de 1,5.

- 45 Los resultados de la filtración son los siguientes: la filtración duró 54 segundos. El volumen de concentrado plaquetario después de la filtración es de 178 ml. El concentrado plaquetario contiene $7,64 \times 10^{10}$ plaquetas (una tasa de recuperación del 65%) y $1,42 \times 10^4$ glóbulos blancos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Unidad (1) de filtración destinada a permitir la desleucocitación selectiva de un fluido que contiene plaquetas sanguíneas que comprende una envoltura externa provista de al menos un orificio (2) de entrada y al menos un orificio (3) de salida, donde la envoltura contiene un elemento (4) poroso interpuesto entre dichos orificios, donde dicho elemento poroso contiene un medio de desleucocitación recubierto con un polímero, comprendiendo dicho polímero una cadena principal hidrófoba y una cadena colgante hidrófila de poli(óxido de etileno), caracterizada porque dicho polímero posee un peso molar medio en peso (Mw) comprendido entre 1.000 y 20.000 g/mol y porque la cadena de poli(óxido de etileno) comprende entre 9 y 50 unidades del óxido de etileno y el porcentaje en peso de dicha cadena de poli(óxido de etileno) es inferior al 50% del peso molar medio en peso del polímero.
- 10 2. Unidad (1) de filtración de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la cadena hidrófoba deriva de un monómero hidrófobo seleccionado de entre los acrilatos o metacrilatos de alquilo.
3. Unidad (1) de filtración de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque la cadena colgante hidrófila deriva de un macromonómero de poli(óxido de etileno).
- 15 4. Unidad (1) de filtración de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque dicho macromonómero de poli(óxido de etileno) es un metacrilato de poli(óxido de etileno).
5. Unidad (1) de filtración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la cadena de poli(óxido de etileno) comprende entre 15 y 30 unidades de óxido de etileno.
6. Unidad (1) de filtración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el peso molar medio en peso de dicho polímero es inferior a 10.000 g/mol.
- 20 7. Unidad (1) de filtración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el porcentaje en peso de la cadena de poli(óxido de etileno) es inferior al 40% del peso molar medio en peso (Mw) del polímero.
8. Unidad (1) de filtración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el polímero posee un índice de polimolecularidad comprendido entre 1 y 3.
- 25 9. Unidad (1) de filtración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque la cantidad de polímero depositado en el medio de desleucocitación está comprendido entre 10 y 50 mg/g de medio de desleucocitación.
10. Unidad (1) de filtración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el medio de desleucocitación presenta una tensión superficial crítica de humectabilidad CWST (critical wetting surface tension) comprendida entre 65×10^{-3} y 90×10^{-3} N/m (65 y 90 dyn/cm).
- 30 11. Unidad (1) de filtración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el medio de desleucocitación comprende fibras de tereftalato de polibutileno o tereftalato de polietileno.
12. Unidad (1) de filtración de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque el medio de desleucocitación está formado por al menos una capa de material no tejido.
- 35 13. Unidad (1) de filtración de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada porque el diámetro medio de los poros de la capa de material no tejido está comprendido entre 3 y 15 μm .
14. Sistema de bolsas para la desleucocitación de un fluido que contiene plaquetas sanguíneas, caracterizado porque comprende:
- 40 - una unidad de filtración (1) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y
- una bolsa (11) para recoger el filtrado, estando conectada dicha bolsa a través de un tubo (12) a un orificio (3) de salida de la unidad (1) de filtración.

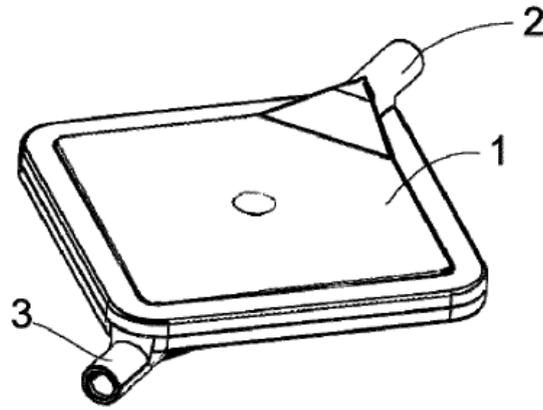


FIG. 1

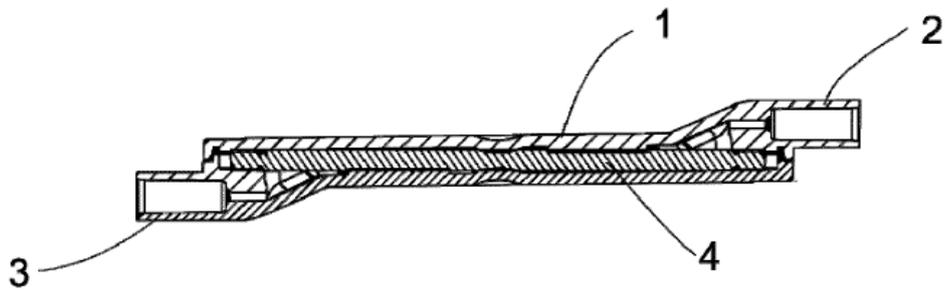


FIG. 2

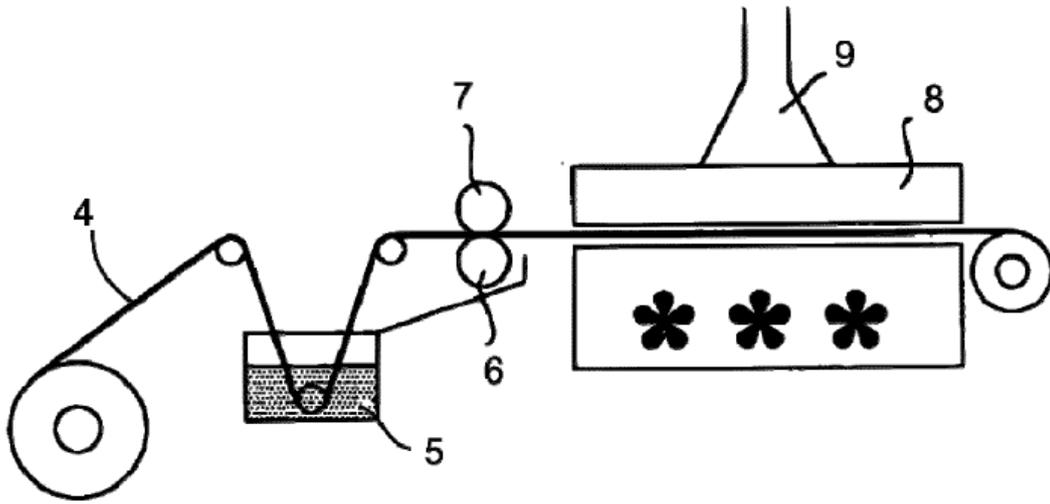


Fig. 3

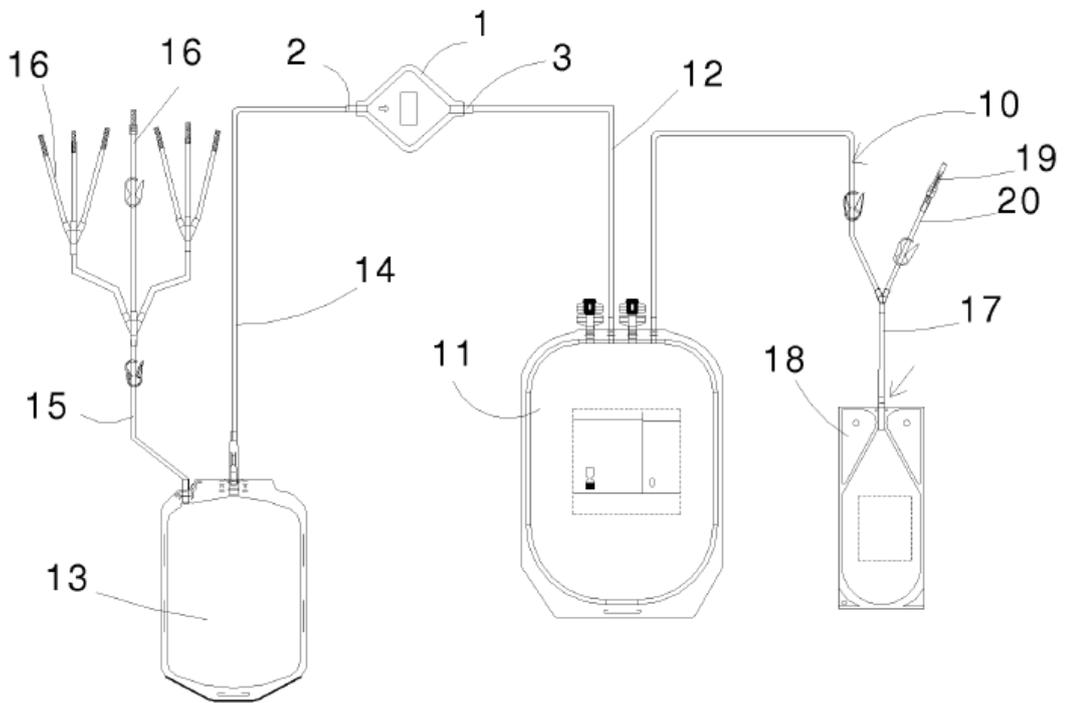


FIG. 4