

(11) Número de Publicação: PT 933090 E

(51) Classificação Internacional:
A61M 1/02 (2006.01) A61L 2/00 (2006.01)
A61M 1/36 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 1999.01.21

(30) Prioridade(s): 1998.01.30 DE 2980159

(43) Data de publicação do pedido: 1999.08.04

(45) Data e BPI da concessão: 2006.07.19
012/2006

(73) Titular(es):
MACO PHARMA INTERNATIONAL GMBH
ROBERT-BOSCH-STRASSE 11 63225 LANGEN
DE

(72) Inventor(es):
FRANCIS COUDALIEZ FR
WOLFRAM H. WALKER DE

(74) Mandatário:
JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE
AV. CONSELHEIRO FERNANDO DE SOUSA, Nº 19, 17º
ANDAR 1070-072 LISBOA PT

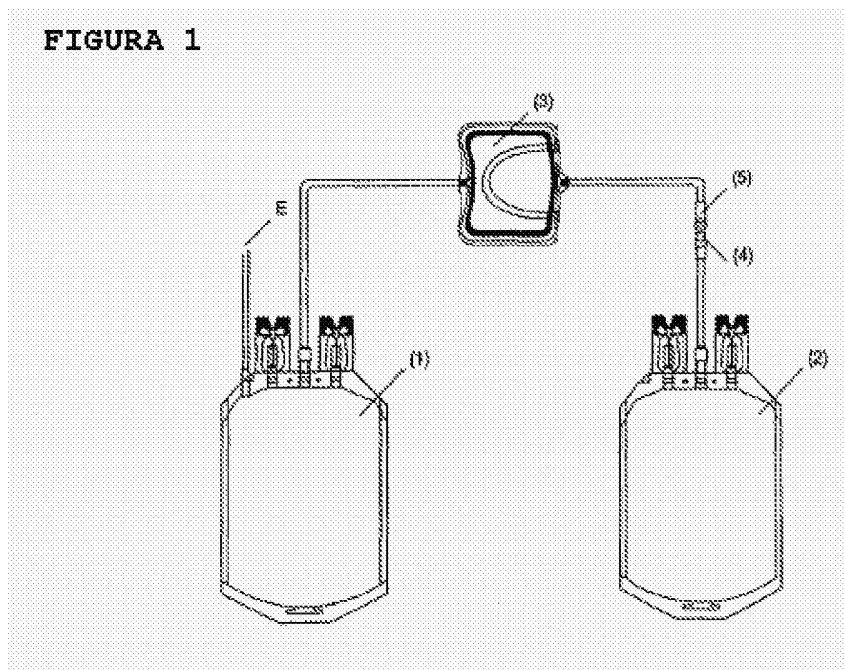
(54) Epígrafe: SISTEMA DE SACOS DE SANGUE PARA A INACTIVAÇÃO PATOGÉNICA DO SANGUE, COMPONENTES SANGUÍNEOS E PLASMA

(57) Resumo:

RESUMO

"SISTEMA DE SACOS DE SANGUE PARA A INACTIVAÇÃO PATOGENICA
DO SANGUE, COMPONENTES SANGUÍNEOS E PLASMA"

A presente invenção diz respeito a um sistema de sacos de sangue destinado à separação do sangue total, constituído por um filtro de leucócitos (3), ao qual eventualmente se antecede um saco de colheita (1), e por um saco de inactivação ligado por meio de tubos flexíveis estéreis. Por detrás do filtro de leucócitos (3) encontra-se um recipiente (4) que contém, pelo menos, uma substância para a inactivação do sangue ou dos componentes sanguíneos. Adicionalmente, pode ainda existir um dispositivo de separação (11) destinado à eliminação da substância de inactivação, bem como um saco de transfusão (12) posterior.

FIGURA 1

DESCRIÇÃO

"SISTEMA DE SACOS DE SANGUE PARA A INACTIVAÇÃO PATOGENICA DO SANGUE, COMPONENTES SANGUÍNEOS E PLASMA"

A presente invenção tem como objecto um sistema de sacos de sangue de acordo com as características descritas no parágrafo principal da reivindicação 1.

Num processo de colheita de sangue, o sangue total humano é colhido em sacos de sangue primários para posteriormente o processo de centrifugação permitir a separação de cada um dos seus componentes principais. Este saco de sangue primário contém, normalmente, a solução estabilizadora de sangue CPD. De acordo com o ponto de situação da técnica actual, o processo de centrifugação de todo o sistema de sacos separa o sangue do saco primário em 3 partes: plasma (em cima), *buffy-coat* (no meio), que entre outros contém os trombócitos e parcialmente leucócitos e concentrado eritrocitário (em baixo). Após a centrifugação, estes 3 componentes são normalmente pressionados para dentro do saco do sistema de sacos múltiplos de sangue ligado de forma estéril ao saco de sangue primário.

São descritos sistemas de sacos múltiplos, nos quais o concentrado eritrocitário, antes de fluir para os sacos destinados à sua colheita, é filtrado através de um

filtro de leucócitos. Para esse efeito, o filtro encontra-se na tubagem flexível entre os sacos de preparação. Uma brochura da empresa "Maco Pharma International GmbH", apresentada em Setembro de 1995, descreve diferentes sistemas de sacos múltiplos de sangue, nos quais se encontra um filtro de leucócitos num sistema de sacos de sangue fechado.

No modelo registado alemão G29603873.3 são descritos sistemas de sacos múltiplos de sangue, nos quais o filtro de leucócitos se encontra disposto entre o saco primário, que recebe o sangue total, e os sacos seguintes que se destinam a receber o plasma e o concentrado eritrocitário.

Na PCT/DE92/00031 (WO92/15274) é descrita uma disposição de sacos múltiplos de sangue, que em compartimentos separados do sistema de sacos contem uma ou mais substâncias, que servem para a inactivação fotoactiva de vírus dos componentes sanguíneos, através da qual é garantida a segurança contra vírus do sangue, nomeadamente, dos componentes sanguíneos de cada um dos dadores.

A WO-97/18844 dá a conhecer um sistema de sacos múltiplos de sangue destinado à separação de sangue total, composto por um filtro de leucócitos, ao qual eventualmente se antecede um saco de colheita, e por um saco de inactivação ligado por meio de tubos flexíveis estéreis, em que no sentido do fluxo do filtro de leucócitos se encontra

disposto um recipiente que contém, pelo menos, uma substância para a inactivação do sangue ou dos componentes sanguíneos.

A presente invenção tem como objectivo disponibilizar um sistema de sacos múltiplos de sangue destinado à separação de sangue total nos seus componentes, que permite simultaneamente a filtração de leucócitos e a inactivação de vírus e germes patogénicos através de uma ou mais substâncias integrado num sistema de sacos múltiplos. Para além disso, tem ainda como objectivo disponibilizar um sistema de sacos múltiplos praticável e estéril, no qual ocorre a filtração de leucócitos do sangue total ou de cada um dos componentes sanguíneos e no qual as substâncias necessárias à inactivação patogénica existem nos sacos em forma de pílulas. Deste modo, verifica-se a vantagem de permitir, entre outros, uma melhor estabilidade de armazenamento destas substâncias, permitindo um armazenamento mais longo do sistema de sacos múltiplos antes da sua utilização. A presente invenção tem ainda o objectivo de eventualmente eliminar as substâncias utilizadas na inactivação ainda dentro do sistema de sacos múltiplos fechado.

Estes objectivos são alcançados através das disposições definidas nas partes das reivindicações que caracterizam o invento. O mesmo é descrito em pormenor com o auxílio dos desenhos apresentados em anexo.

A fig. 1 ilustra um sistema de sacos múltiplos, no qual o filtro (3) se encontra antes do saco de inactivação (2), em que, neste caso, se antecede um saco de colheita (1) (não obrigatoriamente necessário) e no qual o recipiente (4) com as substâncias para a inactivação patogénica se encontra em forma de pílula numa determinada válvula (5) do tubo flexível entre o filtro (3) e o saco (2). Apenas após a abertura da válvula (5) é que o sangue vindo do saco de colheita pela tubagem ou os componentes sanguíneos do saco de colheita (1) são conduzidos através do filtro (3) para o saco de inactivação (2). Durante a passagem, as substâncias são dissolvidas e lavadas no saco (2). O sistema de sacos múltiplos, ilustrado na fig.1, funciona não só para a filtração e inactivação de sangue total como também dos componentes sanguíneos. No caso da inactivação de sangue total e após enchimento do tubo de retirada (E), o sangue é directamente conduzido para o saco (2) através do filtro de leucócitos do sangue total, depois da válvula (5) ter sido aberta. No caso do plasma humano, o sistema de sacos duplos é primeiro acoplado a um saco ou a um sistema de sacos através do tubo (E), no qual se encontra o plasma, que seguidamente, tal como descrito no sangue total, é lavado juntamente com a substância do saco (4) no saco de inactivação (2). No caso do plasma humano, o filtro (3) utilizado deve tratar-se preferencialmente de um filtro de membrana. No entanto, pode também ser utilizado um filtro de camadas múltiplas com membrana ou uma combinação de um filtro de profundidade com um filtro de membrana. Este filtro de membrana pode encontra-se situado

tanto numa estrutura rígida como numa estrutura flexível. Outros filtros flexíveis encontram-se mencionados na brochura acima referida da empresa "Maco Pharma".

A fig. 2 ilustra um sistema de sacos múltiplos, composto por um saco de colheita (1), um filtro (3) e um saco de inactivação (2) a serem cheios com o sangue do dador através da tubagem (E). No saco de colheita (1) encontra-se uma saída para baixo para o saco (7), que geralmente contém uma solução de conservação dos eritrócitos, bem como uma saída para cima para um saco intermédio (6), no qual é separado o plasma. As substâncias para a inactivação podem encontra-se tanto no tubo flexível entre o filtro (3) e o saco de colheita (2), bem como na entrada deste saco (2) ou directamente no saco (2) ou mesmo no filtro (3).

Após a centrifugação do sangue contido no saco (1), o plasma é separado no saco (6) para posteriormente ser conduzido para o saco (2) através do filtro de leucócitos (3). Deste modo, a substância para a inactivação patogénica é dissolvida com o plasma, isto é, é misturada ou transferida juntamente com o plasma para o saco (2). Desta forma, é obtido um plasma que, por um lado, já se encontra filtrado e simultaneamente protegido com o auxílio da substância de inactivação patogénica e viral.

A fig. 3 ilustra um sistema de sacos múltiplos com uma disposição idêntica. Neste caso, porém, existe logo um primeiro filtro de leucócitos (8) entre o saco de

colheita (1) e o saco intermédio (6). Dado que todo o sangue já foi sujeito à filtração de leucócitos com auxílio do filtro (8), o filtro (9) para a filtração do plasma pode tratar-se de um filtro especial, por exemplo, um filtro estéril de 0,25 μm ou um filtro de membrana de 0,5 - 1,0 μm . Este filtro pode, dependendo da filtração primária de leucócitos do sangue através do filtro (8), apresentar-se bastante mais pequeno relativamente ao seu tamanho e superfície activa.

Tal como já foi referida na explicação da fig.1, dependendo das condições de cada caso individual, o saco de colheita (1) pode ser eliminado e o sangue ou os componentes sanguíneos podem ser directamente conduzidos para o restante sistema.

A fig. 4 ilustra um outro sistema de sacos de sangue privilegiado, semelhante ao sistema da fig. 1, no entanto, sem um saco de colheita (1), com o filtro do plasma (3), a substância de inactivação patogénica (4) e o saco de inactivação (2). Este saco (2) encontra-se ligado a um saco de transfusão (12) através de um dispositivo de separação (11) adicional. Este dispositivo de separação (11) destina-se à eliminação da substância de inactivação dos componentes sanguíneos ou do plasma, permitindo uma transfusão dos componentes sanguíneos do saco de transfusão (12) directamente deste saco. O dispositivo de separação (11) pode ser constituído por um material de adsorção adequado ou por filtro especial.

A fig. 5 ilustra uma variante da fig. 2 ou 4, na qual o material de adsorção ou o material de filtração (11) se encontra na parte inferior do saco de inactivação (2). Na inactivação viral fotodinâmica do plasma através de azul-de-metileno, o plasma que se encontra no saco (2) é inactivado por meio de radiação. Após a inactivação o plasma é conduzido para o saco (12) através do filtro (11). Neste caso, o filtro trata-se de um filtro de adsorção de azul-de-metileno. Desta forma, no saco (12) encontra-se disponível um plasma sem azul-de-metileno. O filtro (11) pode situar-se directamente na parte inferior do saco de inactivação (2) ou numa segunda câmara deste saco, tal como ilustrado na fig.5.

As disposições do sistema de sacos, ilustradas na fig. 4 e 5, podem encontrar-se ligadas ou ancoradas de forma estéril a outros sacos de componentes por meio da tubagem (E), semelhantes às soluções ilustradas na fig. 2 e 3.

De forma preferencial, é o último saco do sistema de sacos múltiplos, segundo a presente invenção, que contém as ligações (13) necessárias à infusão, bem como a possibilidade de identificação, por exemplo, através da respectiva etiquetagem.

O sistema de sacos múltiplos, segundo a presente invenção, composto por uma combinação de filtro de sangue/componentes sanguíneos, substância de inactivação e

saco de inactivação, apresenta a vantagem de permitir a execução de diversos passos preparativos, tais como, preparação dos componentes sanguíneos, filtração de leucócitos, dosagem e execução da inactivação, dentro de um sistema fechado. No caso da inactivação viral fotodinâmica do plasma com azul-de-metileno, o sistema completo é sujeito a uma esterilização por vapor. A referida pílula contém, para além do azul-de-metileno, poliol, glicose e citrato, bem como glicóis de polietileno ou manitol e eventualmente outros aditivos, que permitem uma estabilidade durante a esterilização e simultaneamente um bom fabrico, dosagem e dissolução da pílula. A vantagem do sistema privilegiado, ilustrado na fig.1, reside no seu fabrico económico, bem como no fácil e económico manuseamento da filtração, dosagem adicional das substâncias de acção viral assim como a eventual radiação fotodinâmica posterior do saco de preparação cheio e a eventual eliminação da substância de inactivação. Uma outra vantagem do sistema reside na utilização de um filtro flexível de membrana pelo facto de na preparação do ar estéril juntado no saco de inactivação (2), por cima do sistema de tubagem, este poder voltar a ser pressionado para o filtro flexível. Este efeito, não é possível nos filtros rígidos, pelo que é necessária a existência de um *bypass* ou de uma ventilação separada, que tem de ser aberta e fechada. A eliminação do ar existente no saco (2) é necessária para a execução de uma inactivação viral fotodinâmica, bem como para a transfusão do produto acabado.

A substância de inactivação viral pode, por exemplo, conter um agente activo fotodinâmico, tal como azul-de-metileno. Neste caso, o plasma existente no saco de inactivação (2) é seguidamente sujeito a uma radiação fotodinâmica. Na radiação fotodinâmica o saco de inactivação (2) com o plasma e as substâncias de inactivação viral são iluminadas. Através desta iluminação ou radiação e com auxílio das substâncias fotodinâmicas verifica-se uma inactivação viral do plasma. Neste caso, a substância de inactivação viral é composta preferencialmente por uma pílula, que, entre outros, contém azul-de-metileno, glucose, manitol ou citrato. Uma dosagem económica e um bom comportamento de dissolução desta substância tornam-se possíveis através de uma pílula, composta por azul-de-metileno e manitol. Desta forma, a pílula começa logo a dissolver-se durante o fluxo do plasma do filtro (1) para o saco (2). A colocação da pílula com a substância activa na área da válvula (5) também se apresenta como vantagem pelo facto da válvula poder ser colocada, por exemplo, por colagem ou soldadura. Uma dotação selectiva do espaço na zona da válvula em forma de pílula favorece o manuseamento destas substâncias. Desta forma, a válvula (5), juntamente com a substância activa, podem ser sujeitas a uma esterilização prévia, por exemplo, uma esterilização β ou γ , antes da peça ser introduzida no saco. Em seguida, os sistemas de sacos de sangue completos, segundo a presente invenção, são sujeitos a uma esterilização por vapor, uma vez que a preparação, a

filtragem, a inactivação, bem como a eliminação da substância de inactivação devem ser levadas as cabo sob condições estéreis.

Lisboa, 18 de Outubro de 2006

REIVINDICAÇÕES

1. Um sistema de sacos múltiplos de sangue destinado à separação de sangue total, compreendendo um filtro de leucócitos (3), ao qual eventualmente se antecede um saco de colheita (1), e por um saco de inativação (2) ligado por meio de tubos flexíveis estéreis e em que este sistema de sacos múltiplos de sangue contém pelo menos uma substância para a inativação patogénica do sangue ou dos componentes sanguíneos no sentido do fluxo do sangue ou dos componentes sanguíneos, por detrás do filtro de leucócitos (3), caracterizado por a substância apresentar sob a forma de pílula e pelo facto de conter adicionalmente, pelo menos, manitol ou glicóis de polietileno.

2. Um sistema de sacos de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a substância destinada à inativação estar localizada no saco de inativação (2).

3. Um sistema de sacos de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a substância estar localizada num recipiente (4), que se encontra disposto à entrada do saco de inativação (2) ou na tubagem de alimentação deste saco.

4. Um sistema de sacos de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o recipiente (4) estar disposto na válvula (5) do sistema de sacos.

5. Um sistema de sacos de acordo com uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado por o filtro (3) ser um filtro de profundidade ou um filtro de membrana ou uma combinação entre ambos.

6. Um sistema de sacos de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o filtro ser um filtro de membrana com 0,2 - 1,0 μm .

7. Um sistema de sacos de acordo com uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado por a substância conter adicionalmente glucose ou citrato juntamente com uma auxiliar de solubilização.

8. Um sistema de sacos de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por a pílula conter azul-de-metileno e manitol, bem como agentes de solubilização.

9. Um sistema de sacos de acordo com uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado por existir adicionalmente um dispositivo de separação (11) para a eliminação da substância de inativação, bem como um saco de transfusão (12) colocado depois.

10. Um sistema de sacos de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o dispositivo de separação (11) na tubagem flexível ser disposto entre o saco de inativação (2) e o saco de transfusão (12).

11. Um sistema de sacos de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o dispositivo de separação (11) ser disposto na parte inferior do saco de inactivação (2).

12. Um sistema de sacos de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por o dispositivo de separação (11) ser disposto numa segunda câmara inferior do saco de inactivação (2).

Lisboa, 18 de Outubro de 2006

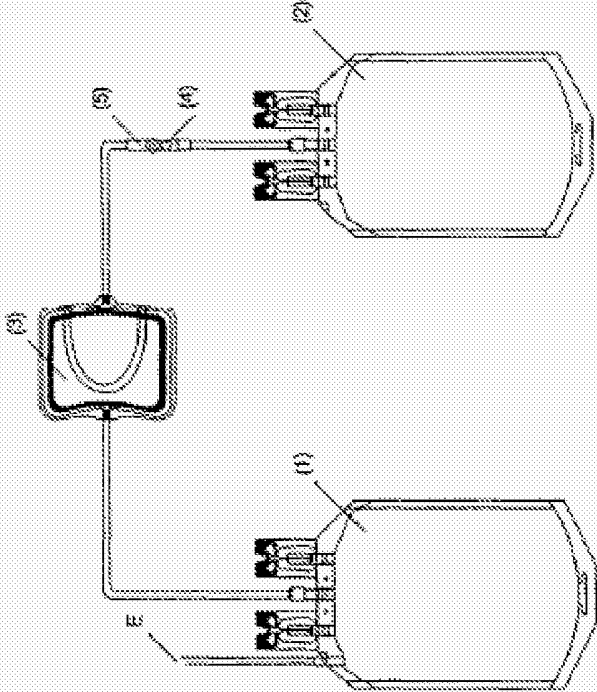
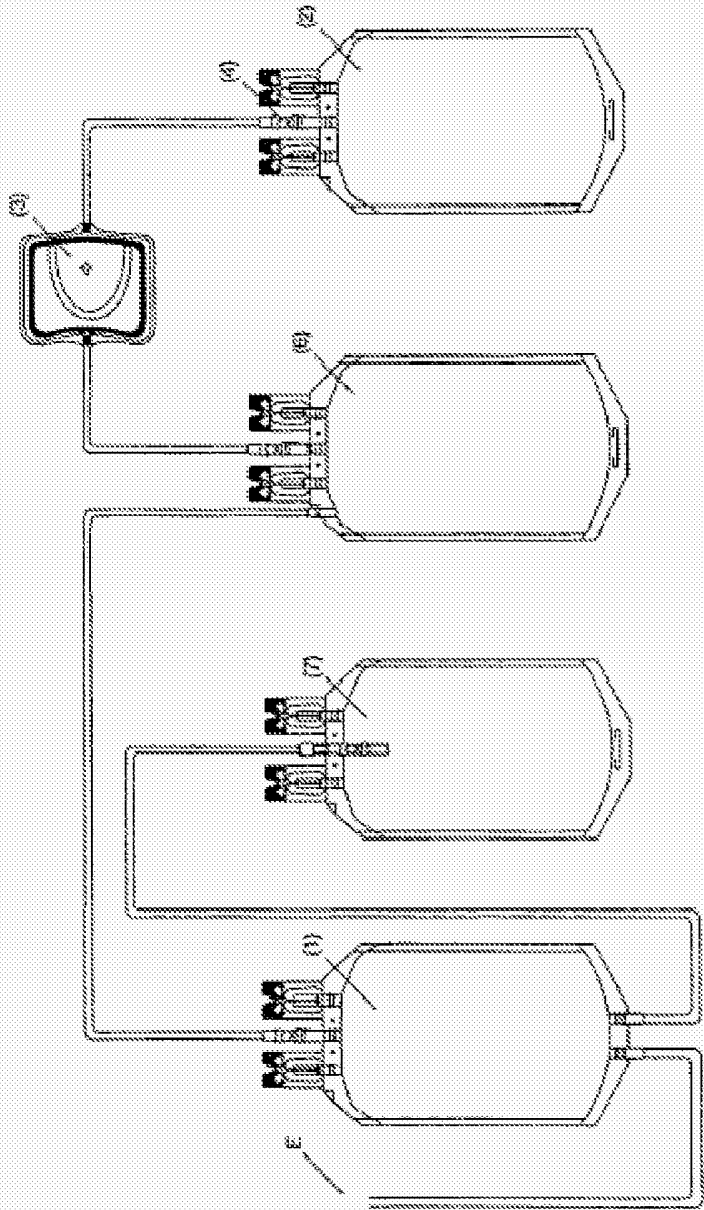
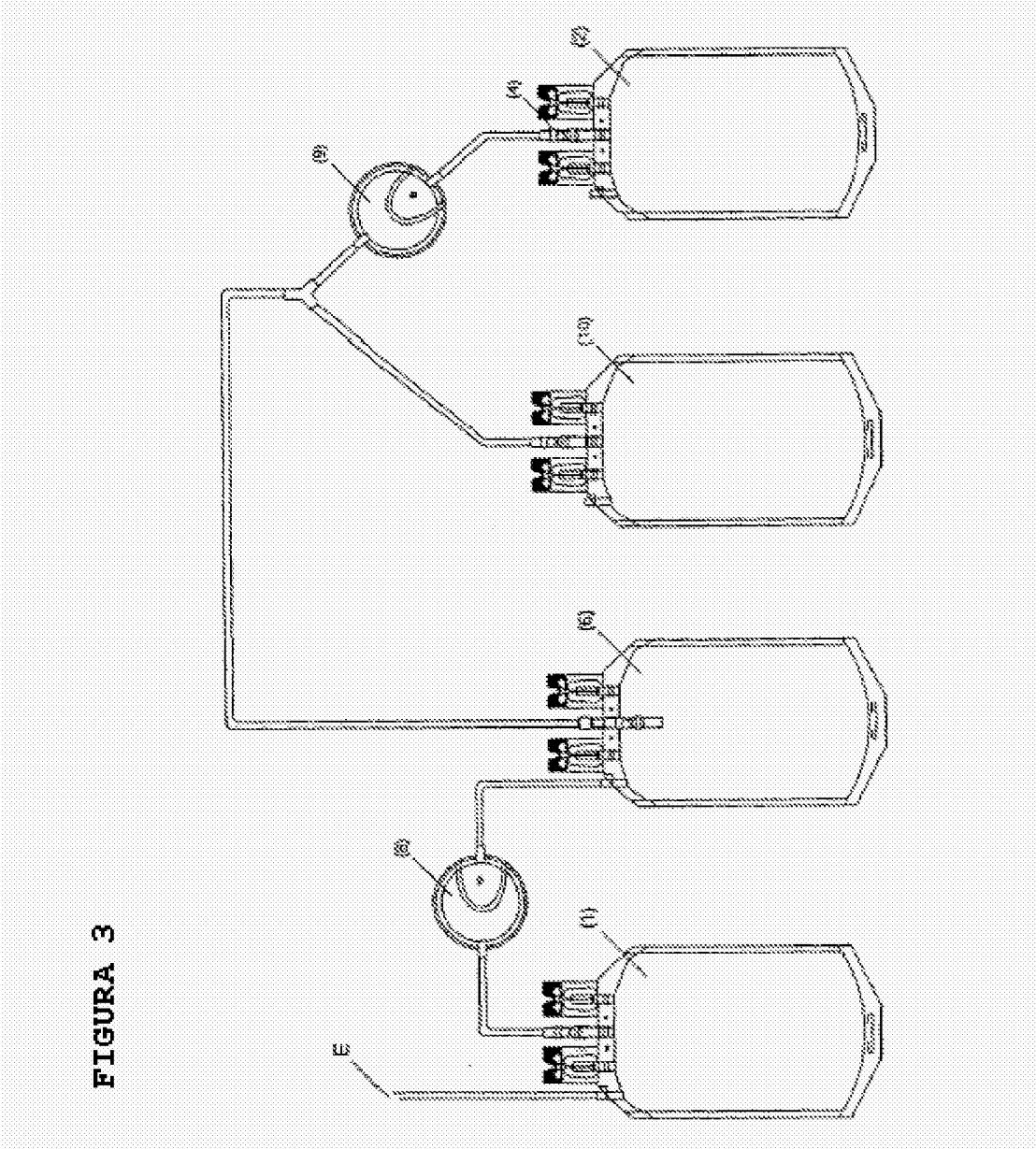


FIGURA 1

FIGURA 2





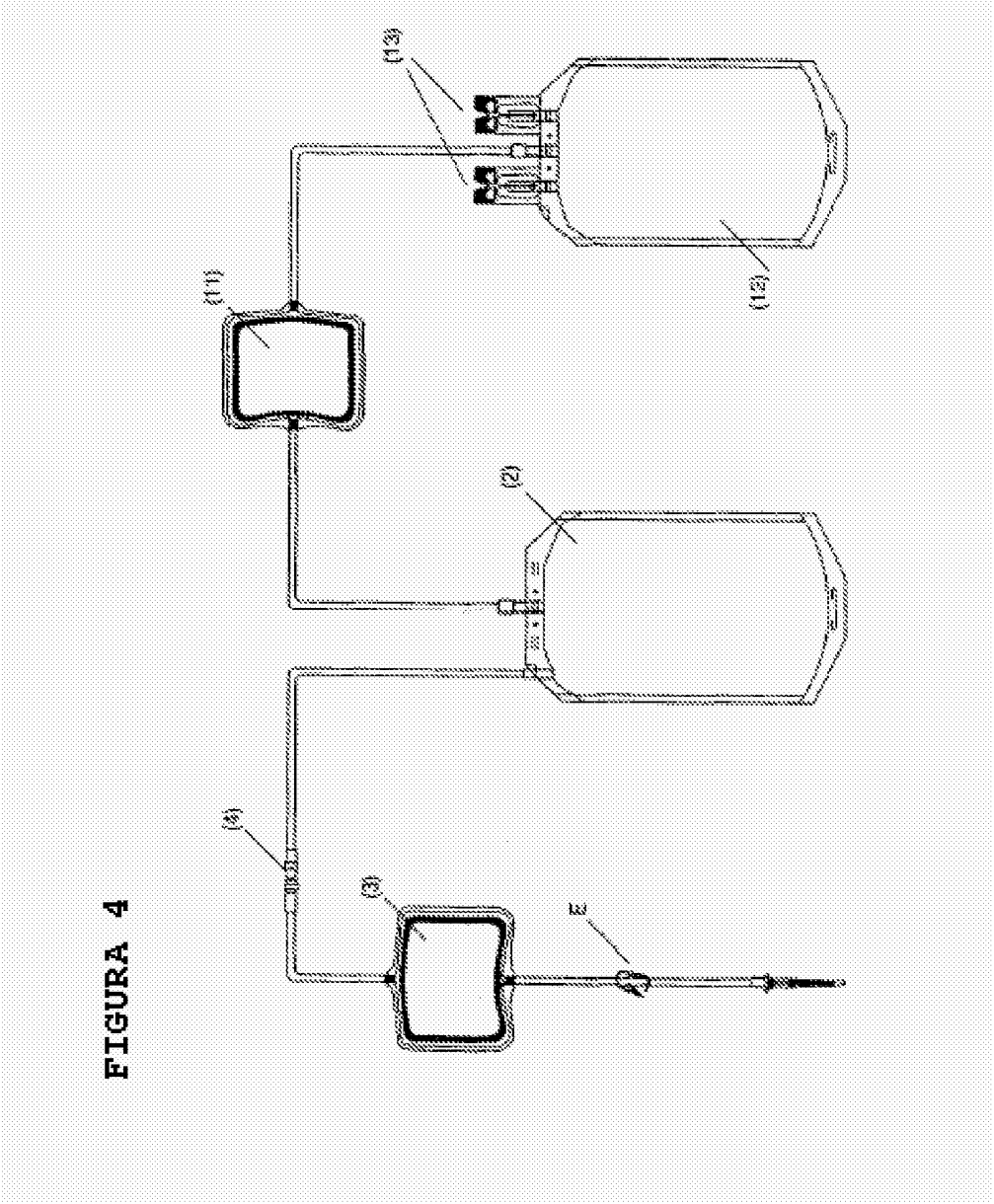


FIGURA 5

