



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101993900291616
Data Deposito	19/03/1993
Data Pubblicazione	19/09/1994

Priorità	854588
Nazione Priorità	US
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	M		

Titolo

PROCEDIMENTO E APPERECCHIATURA PER IL TRATTAMENTO DI FLUIDI BIOLOGICI
--

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

"Procedimento e apparecchiatura per il trattamento di fluidi biologici"

di: PALL CORPORATION, nazionalità statunitense,

2200 Northern Boulevard, East Hills, New York

11548, U.S.A.

Inventori designati: Frank R. PASCALE, Thomas J.

BORMANN, Viado I. MATKOVICH

Depositata il: 19 marzo 1993

TO 93A000189 * * *

Campo tecnico

L'invenzione riguarda un procedimento e un'app-

parecchiatura per il trattamento e la somministra-

zione di fluidi biologici.

Sfondo dell'invenzione

Le anemie emolitiche congenite comprendono un gruppo eterogeneo di anomalie intrinseche dei globuli rossi che vengono a sua volta classificate come disturbi di emoglobina (emoglobinopatie e sindromi di talassemia), disturbi di deficienza di enzimi di globuli rossi, e anomalie della membrana dei globuli rossi e del citoscheletro. In pazienti affetti da una qualsiasi di queste condizioni, può essere indicata la trasfusione di globuli rossi per compensare la ridotta capacità di trasporto di

ossigeno associata con l'implicita anemia. Inoltre, trasfusioni di globuli rossi possono anche essere indicate per conseguenze patofisiologiche uniche per ognuno di questi disturbi. Può essere perciò desiderabile trasfondere a pazienti una preparazione di globuli rossi.

Lo scopo principale della trasfusione di globuli rossi concerne il trasferimento di ossigeno - l'emoglobina nei globuli rossi trasferisce ossigeno nei polmoni ai tessuti in altre parti del corpo. Tuttavia, poiché le preparazioni di globuli rossi possono contenere materiale che è indesiderabile o dannoso se trasfuso in un paziente, può essere vantaggioso eliminare o separare questo materiale dalla preparazione prima della somministrazione. Per esempio, le preparazioni di globuli rossi tipicamente contengono quantità variabili di materiale dannoso, quale leucociti che dovrebbero essere eliminati prima della somministrazione. Conseguentemente, una preparazione di globuli rossi viene tipicamente esposta ad un mezzo poroso, per esempio facendo passare la preparazione attraverso un mezzo di deplezione dei leucociti prima della somministrazione della preparazione ad un paziente.

Sebbene le quantità varino a seconda della

pratica di un particolare paese, una tipica unità di sangue intero contiene circa 450 ml di sangue intero e circa 65 ml di anticoagulante. Così una unità di sangue intero contiene tipicamente un ematocrito da circa 36% a circa 44%. L'ematocrito tipicamente si riferisce alla proporzione di eritrociti nel sangue. Un procedimento per misurare l'ematocrito può essere quello di dividere il volume di eritrociti contenuti per il volume del campione e moltiplicare per 100.

Il sangue intero può essere separato nei suoi componenti per l'impiego in trasfusioni. Per esempio, globuli rossi del sangue possono essere preparati come un componente rimuovendo approssimativamente 200-250 ml di plasma. Questo componente di globuli rossi viene tipicamente indicato come globuli rossi impaccati (PRC), il cui ematocrito è tipicamente nell'intervallo da circa 52% a circa 60% quando si impiegano additivi, e da circa 70% a 80% quando non si impiegano additivi. In protocolli di immagazzinamento tipici, l'ematocrito di PRC immagazzinato deve essere mantenuto da circa 60% a circa 70%, allo scopo di conservare o assicurare una vitalità dei globuli rossi. I globuli rossi lavati con soluzione salina vengono tipicamente preparati

utilizzando apparecchiature automatizzate per la rimozione del plasma, l'ematocrito finale normale essendo nell'intervallo da circa 70% a 80%.

E' stato ora dimostrato che può essere desiderabile trasfondere un prodotto di globuli rossi avente un elevato contenuto di emoglobina (cioè un elevato ematocrito, tipicamente superiore a circa 80%) per aumentare la quantità di capacità di trasporto di ossigeno nel paziente. Tuttavia, globuli rossi impaccati ad elevato ematocrito non vengono tipicamente somministrati. Conseguentemente, il fuoco nello sviluppo di dispositivi per la deplezione di leucociti è stato su soluzioni contenenti globuli rossi con ematocrito normale, cioè soluzioni contenenti da circa 36% a circa 70% di globuli rossi o meno. Come risultato, con il crescere della desiderabilità di somministrare concentrati di globuli rossi ad elevato ematocrito, è diventata evidente la necessità per un procedimento ed un'apparecchiatura per eliminare i leucociti da queste soluzioni.

Sommario dell'invenzione

La presente invenzione provvede un procedimento ed un'apparecchiatura per la deplezione di leucociti da un fluido biologico arricchito per un



La presente invenzione comprende un procedimento per il trattamento e/oppure la somministrazione di un semifiuido biologico consistente nel diluire un semifiuido biologico con un diluente fisiologico- camente accettabile; e di rimuovere i leucociti dal semifiuido biologico diluito. Il semifiuido biologico diluito privato dei leucociti può quindi essere recuperato o raccolto e somministrato direttamente, oppure il semifiuido raccolto può essere sottoposto ad ulteriore trattamento.

Descrizione specifica dell'invenzione

La figura 1 è una forma di attuazione di un trattamento semifinidopidologico e di un sistema di somministrazione secondo l'invenzione.

Breve descrizione del disegni

risultato desiderato, in cui la viscosità del fluido riduce l'efficacia dei mezzi porosi summenzionati, ad esempio gruppi di depletion dei leucociti. La presente invenzione provoca pure un danno minimo ai componenti desiderabili del fluido biologico arricchito. I procedimenti e i dispositivi secondo la presente invenzione presentano l'ulteriore vantaggio di costi relativamente bassi come tempo, sforzo, personale e apparecchiatura richiesti per trattare e somministrare il fluido biologico.

procedimento può anche comprendere l'impiego del fluido fisiologicamente accettabile per innescare il gruppo di filtro. Il fluido fisiologicamente accettabile può anche essere impiegato per rimuovere gas dal gruppo di somministrazione, espellendo gas davanti alla colonna di fluido fisiologicamente accettabile tramite uno sfiato.

La presente invenzione comporta pure un'apparecchiatura per il trattamento e/oppure la somministrazione di un semifluido biologico, comprendente un primo condotto avente un'estremità a monte ed un'estremità a valle; e tra le estremità avendo interposti almeno uno sfiato e almeno un dispositivo biomedico funzionale, quale un gruppo di filtro per la deplezione di leucociti; detta estremità a monte essendo atta a comunicare con una sorgente di semifluido biologico, preferibilmente un semifluido biologico contenente globuli rossi; e almeno un secondo condotto avente una estremità a monte atta a comunicare con una sorgente di fluido fisiologicamente accettabile, quale una soluzione salina, ed una estremità a valle atta a comunicare con la sorgente di semifluido biologico.

La presente invenzione comprende pure un sistema per la somministrazione di un semifluido

biologico comprendente un primo contenitore, che è una sorgente di semifluido biologico, preferibilmente un semifluido biologico contenente globuli rossi, e più preferibilmente un fluido contenente globuli rossi avente un elevato ematocrito; un secondo contenitore, che è una sorgente di un fluido fisiologicamente accettabile; un terzo contenitore, che è un contenitore di ricevimento, preferibilmente di dimensioni adatte per contenere sia il semifluido biologico che il fluido accettabile fisiologicamente; detti primo e secondo contenitore in comunicazione di fluido con il terzo contenitore; e tra il primo ed il secondo contenitore interposti almeno uno sfiato e almeno un dispositivo biomedico funzionale, quale un gruppo filtrante di deplezione dei leucociti.

Nel senso qui impiegato, un fluido biologico comprende un qualsiasi fluido trattato o non trattato associato con organismi viventi, particolarmente sangue, compreso sangue intero, sangue caldo o freddo, e sangue immagazzinato o fresco; sangue trattato, uno o più componenti del sangue, quali concentrato di piastrine (PC), plasma ricco in piastrine (PRP), globuli rossi impaccati (PRC), materiale di zona di transizione, sopranatante;

prodotti analoghi del sangue derivati da sangue o da un componente del sangue o derivati da midollo spinale; sospensioni contenenti globuli rossi; e sospensioni contenenti piastrine. Il fluido biologico può contenere leucociti oppure può essere trattato per rimuovere i leucociti. Quale impiegato qui, fluido biologico si riferisce ai componenti descritti sopra, e a prodotti del sangue e simili ottenuti con altri mezzi e con proprietà simili.

Una "unità" è la quantità di fluido biologico da un donatore o derivata da una unità di sangue intero. Si può anche riferire alla quantità prelevata durante una singola donazione. Tipicamente, il volume di un'unità varia, la quantità differendo da paziente a paziente e da donazione a donazione. Unità multiple di alcuni componenti del sangue possono essere riunite o combinate.

Nel senso qui impiegato, semifluido biologico si riferisce ad un qualsiasi fluido biologico che è stato concentrato o addensato in misura tale per cui il passaggio del fluido viscoso o del semifluido attraverso un mezzo poroso, quale un gruppo di filtro per la deplezione di leucociti, è dannoso, difficile o eccessivamente lungo. Tipicamente, la viscosità di questi semifluidi diminuisce



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

la portata del semifluido attraverso il sistema, cosicché il tempo di trattamento è troppo lungo. Inoltre, se il semifluido viscoso contiene globuli rossi, i globuli rossi possono presentare una maggiore emolisi, dovuta in parte alla ridotta portata del semifluido e/oppure al tempo di permanenza accresciuto del semifluido nel gruppo di filtrazione.

Per esempio, i sistemi e dispositivi secondo la presente invenzione sono particolarmente utili con fluidi contenenti globuli rossi aventi un elevato ematocrito, ad esempio superiore a circa 70%, e in alcuni protocolli terapeutici sino a circa 80% o 90% o superiori.

Nello scopo della presente invenzione sono inclusi l'impiego di fluidi biologici preparati in modo speciale, in cui un ingrediente o ingredienti specifici della preparazione speciale sono concentrati in misura tale che la viscosità del fluido riduce l'efficacia del passaggio del fluido attraverso un mezzo poroso o diminuisce la portata attraverso il mezzo poroso in misura tale per cui il passaggio del semifluido attraverso il mezzo poroso è eccessivamente lungo e/oppure dannoso per il semifluido. Per esempio, per alcuni pazienti è più desiderabile trasfondere globuli rossi giovani che

ti con riferimento alla figura 1.
ficativi secondo l'invenzione verranno ora descritti.
Un procedimento ed un'apparecchiatura esemplari
piegato.

dal tipo di fluido fisiologicamente accettabile im-
che la presente invenzione non deve essere limitata
o sospensione di albumina di circa 5%. E' inteso
salina isotonica (circa 0,9%), oppure una soluzione
conservante, una soluzione salina, una soluzione
senza essere limitati, almeno uno di una soluzione
di fluidi fisiologicamente accettabili comprendono,
semifluido biologico e adatto come diluente. Esempi
additivo adatto per la combinazione con il
accettabile si riferisce ad un qualsiasi fluido o
Quale impiegato qui, un fluido fisiologicamente
un ematocrito di circa 80% o superiore.

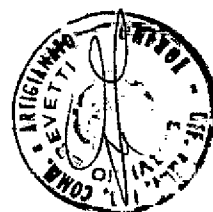
aventi globuli rossi iperconcentrati possono avere
a quanto normalmente impiegato. Questi semifluidi
porzione maggiore di globuli rossi giovani rispetto
vanti in modo che l'unità trasfusa contenga una por-
si per aumentare il recupero di globuli rossi gio-
sono incorporare nel loro regime di trasfusione fa-
giovani. I professionisti nella tecnica perciò pos-
zioni che contengano globuli rossi sia vecchi che
non trasfondere globuli rossi più vecchi o preparar-

La figura 1 illustra un primo contenitore o sacca di raccolta 21, adatta per contenere un semifluido biologico, preferibilmente un semifluido biologico avente un ematocrito accresciuto, in comunicazione di fluido con un secondo contenitore 22, adatto per contenere un fluido fisiologicamente accettabile, preferibilmente un fluido adatto per diluire il semifluido biologico, più preferibilmente una soluzione salina. La sacca di riferimento o terzo contenitore 23 ha preferibilmente dimensioni adatte per contenere sia il semifluido biologico che il fluido fisiologicamente accettabile. In una forma di attuazione preferita, il primo contenitore 21, il secondo contenitore 22 e il terzo contenitore 23 sono in comunicazione di fluido reciproca tramite condotti 11, 12 e 13, tutti uniti insieme alla giunzione 43. Tra il primo contenitore 21 e il terzo contenitore 23 può essere interposto un dispositivo biomedico funzionale 61, quale un gruppo di filtro di deplezione dei leucociti adatto per rimuovere i leucociti dal semifluido biologico, ed almeno uno sfiatatore 31, 32, quale un'entrata del gas od un'uscita del gas. In una forma di attuazione preferita, illustrata nella figura 1, il sistema comprende almeno una uscita del gas 31 ed almeno

una entrata del gas 32. Come indicato in maggiore dettaglio in seguito, il gruppo di filtro di deplezione dei leucociti 61 negli sfiati 31 e 32 sono preferibilmente interposti nel condotto 11; tuttavia, questi elementi possono essere disposti entro o su uno dei contenitori, preferibilmente il primo contenitore 21. La forma di attuazione illustrata illustra pure morsetti 51, 52, 53 per controllare il flusso di fluido attraverso il sistema, ma si possono utilizzare altri mezzi per controllare il flusso.

L'apparecchio può anche comprendere un contenitore o una sacca ausiliaria 24, preferibilmente in comunicazione di fluido con il contenitore 23 tramite il condotto 14.

Verrà ora descritto un procedimento esemplificativo secondo l'invenzione utilizzando PRC come semifluido biologico e soluzione salina come fluido fisiologicamente accettabile. Il movimento di un semifluido biologico e di un fluido fisiologicamente accettabile attraverso il sistema può essere effettuato mantenendo una differenza di pressione tra una sacca di solvente e una destinazione del fluido (ad esempio una sacca ausiliaria o un ago sull'estremità di un condotto). Mezzi esemplifica-



UFFICIO BREVETTI
MINISTERO DEL COMMERCIO

tivi per stabilire questa differenza di pressione possono essere mediante una colonna di gravità, applicando pressione alla sacca di raccolta (ad esempio a mano o con un manicotto di pressione), oppure collocando la sacca ausiliaria in una camera che stabilisce una differenza di pressione tra la sacca ausiliaria e la sacca di raccolta (ad esempio una camera a vuoto).

Con i morsetti 51 e 53 chiusi e il morsetto 52 aperto, viene stabilita una differenza di pressione in modo che la soluzione salina nel secondo contenitore 22 scorra attraverso il condotto 12 e nel condotto 11 e nella direzione del primo contenitore 21. Un procedimento semplice ed efficace per ottenere la differenza di pressione è di abbassare l'altezza del primo contenitore 21 di circa un metro al di sotto del secondo contenitore 22.

La colonna di soluzione salina spinge il gas nei condotti 12 e 11, e nel gruppo di filtro 61 nella direzione del primo contenitore 21. Questo gas può essere espulso dal sistema attraverso l'uscita del gas 31. Una volta che la soluzione salina viene in contatto con l'uscita del gas 31, l'uscita 31 viene inattivata o chiusa. Il morsetto 51 viene quindi aperto, e la soluzione salina scor-

re nel primo contenitore 21, preferibilmente mescolandosi con il PRC nel contenitore. Una volta che al primo contenitore 21 è stata aggiunta una quantità adatta di soluzione salina, il morsetto 52 può essere chiuso, e il contenitore 21 può essere disposto in modo che PRC diluito con soluzione salina possa scorrere nella direzione del terzo contenitore 23, e il morsetto 53 viene aperto. PRC diluito passa attraverso il gruppo di filtro di deplezione dei leucociti 61, in cui i leucociti vengono rimossi dal PRC, e il PRC diluito privato dei leucociti può essere raccolto nel terzo contenitore 23. L'entrata del gas 32 viene quindi aperta per permettere al gas di scorrere nella direzione del gruppo di filtro 61, in modo che una parte del PRC diluito trattenuta nel gruppo di filtro possa scorrere nel terzo contenitore 23.

Un procedimento secondo l'invenzione può anche consistere nel separare, tipicamente mediante centrifugazione, il semifluido biologico diluito privato dei leucociti in uno strato supernatante, tipicamente una soluzione ricca in diluente, in uno stato di sedimento, tipicamente una soluzione o sospensione ricca in globuli rossi. Questa forma di attuazione del procedimento può anche consistere

nell'espellere lo strato supernatante dal terzo contenitore 23 attraverso il condotto 14 entro la sacca ausiliaria 24, lasciando lo strato di sedimento adatto per la somministrazione ad un paziente.

Come illustrato nella figura, il secondo condotto viene preferibilmente attaccato al primo condotto a valle del gruppo di filtro. Tuttavia, può essere desiderabile collegare il secondo condotto al sistema in altre posizioni, ad esempio a monte del gruppo di filtro oppure entro il primo contenitore. Questi ed altri posti di attacco rientrano nello scopo della presente invenzione. E' inteso che la presente invenzione non dev'essere limitata dalla posizione di attacco, né dal numero di condotti che sono attaccati.

Un dispositivo biomedico funzionale, quale impiegato qui, può essere uno qualsiasi di parecchi dispositivi o gruppi in cui aria o gas sono presenti e/oppure si possono raccogliere o formare, o dovrebbero essere spostati prima dell'impiego del gruppo. Un dispositivo biomedico funzionale esemplificativo è un gruppo di filtro di deplezione dei leucociti. Il gruppo di filtro di deplezione dei leucociti può comprendere qualsiasi contenitore



- 17 -

Nel senso impiegato qui, gas si riferisce ad un

statunitense n. 5.126.054.

zionali n. WO 91/17809; WO 92/07656, e nel brevetto
ti, quelli descritti nelle pubblicazioni interna-
il loro impiego comprendono, senza essere limita-
entrate e/oppure uscite del gas e procedimenti per
somministrazione di un semifluido biologico. Adatta-
mili, di entrare in un sistema di trattamento e
do di permettere al gas, quale aria, ossigeno e si-
una varietà di mezzi e dispositivi che sono in gra-
co. L'entrata del gas può essere una qualsiasi di
nistratore o trattamento di un semifluido biologi-
li, che può essere presente in un sistema di sommi-
do di separare il gas, quale aria, ossigeno e simi-
una varietà di mezzi e dispositivi che sono in gra-
L'uscita del gas può essere una qualsiasi di
zionale n. WO 92/07656.

2.231.282A, come pure nella pubblicazione interna-
5.100.564; nella domanda di brevetto inglese n. GB
statunitensi n. 4.880.548; 4.925.572; 4.923.620 e
dispositivi e i mezzi porosi descritti nei brevetti
leucocitici comprendono, senza essere limitati, i
Esempi di gruppi di filtro di deplezione dei
per rimuovere i leucociti da un fluido biologico.
contenente un mezzo poroso, preferibilmente adatto

Secondo l'invenzione, il sistema di trattamento e somministrazione può essere provvisto di almeno uno sfianto, quale un'entrata del gas per permettere l'introduzione di aria o di gas nel sistema,

poroso l'infuso.

mentre accettabile non vengono assorbiti dal mezzo esso e il fluido biologico o il fluido fisiologico - fatto con il mezzo l'infuso passa attraverso di nel sistema, il gas nel sistema che viene in contatto fisiologicamente accettabile che vengono trattati non è bagnabile dal fluido biologico e dal fluido teri nel sistema. Poiché il mezzo poroso l'infuso cientemente piccola per impedire l'entrata di batteri poroso l'infuso con una dimensione dei pori sufficienti del gas ed uscita del gas può comprendere un mezzo di un sistema che viene aperto. Una adatta entrata l'impiego in sistemi chiusi, o entro circa 24 ore l'uscita del gas sono particolarmente adatte per siderabile o necessaria. L'entrata del gas e non venga compromessa, se una tale condizione è desiderata, sono scelte in modo che la sterilità del sistema Inoltre, l'entrata del gas e l'uscita del gas

inteso che l'invenzione non è limitata a questi.

zati, ossigeno, anidride carbonica e simili; è qualsiasi fluido gassoso, quale aria, aria sterilizzata,

A tale fine, un'entrata del gas o un'uscita del gas possono essere incluse in uno qualsiasi dei vari elementi del gruppo. A titolo di illustrazione, almeno un'entrata del gas o almeno un'uscita del gas possono essere incluse in almeno uno dei contodotti impiegati per collegare i differenti contenitori, in una presa dei contenitori o in un'apertura in uno di questi contenitori. Un'entrata del gas o l'uscita del gas possono anche essere incluse sopra o in una terminazione degli elementi citati sopra. Inoltre, un gruppo di filtro può comprendere una o

piegate da sole.

trata del gas o uscita del gas possono essere im- un semifluido biologico, oppure la rispettiva en- in un sistema di trattamento e somministrazione di e/oppure un'uscita del gas possono essere impiegate re. E' inteso che almeno un'entrata del gas zione entro il sistema, ad esempio in un contenito- sistema oppure sfiatando il gas in un'altra positi- tere al gas di essere separato sfiatando il gas dal stema. In un sistema chiuso, uno sfiato può permet- dal semifluido biologico e/oppure separati dal si- dal fluido fisiologicamente accettabile e/oppure ed ai vari elementi del sistema di essere separati e/oppure di un'uscita del gas per permettere al gas

scopo di massimizzare il volume di gas che viene più vicino possibile al primo contenitore Z1 allo un dispositivo biomedico funzionale e entro o il desiderabile disporre l'uscita del gas a monte di di fluido biologico. Analogamente, può essere e pratico, allo scopo di massimizzare il recupero più vicino possibile al primo contenitore Z1 come un dispositivo biomedico funzionale ed entro o il desiderabile disporre l'entrata del gas a monte di re un risultato desiderato. Per esempio, può essere un'uscita del gas può essere utilizzata per ottenere un'uscita del gas o di ca che la disposizione di un'entrata del gas o di E' evidente ad una persona esperta nella tecnica in un gruppo di filtro.

contenitori di ricevimento del semifiuido biologico qualsiasi dei condotti, in uno qualsiasi dei di una entrata, del gas o uscita del gas in uno scopo dell'invenzione è compreso l'impiego di più vicino possibile alla prima estremità 41. Nello almeno un'uscita del gas nel primo condotto, il più includere almeno una entrata del gas e/oppure gruppo di filtro. E' maggiormente preferibile gas o un'uscita del gas nel primo condotto o nel tuttavia, è preferibile includere un'entrata del più entrate di gas o uscite di gas. Generalmente,

separato e/oppure rimosso dal sistema. Tale disposizione dell'entrata del gas o dell'uscita del gas è particolarmente desiderabile quando vi è soltanto un'entrata del gas o uscita del gas nel sistema.

L'entrata del gas e l'uscita del gas possono essere un qualsiasi mezzo poroso previsto per permettere al gas di passare attraverso. Per ragioni di comodità e chiarezza, il mezzo poroso nell'entrata del gas o nell'uscita del gas viene indicato in seguito come una membrana.

L'entrata del gas secondo la presente invenzione comprende preferibilmente una membrana microporosa in un involucro. L'entrata del gas può comprendere una membrana microporosa avente strati sia liquofobi che liquofili, come descritto in seguito, oppure può comprendere altre strutture che permettono al gas di entrare nel sistema, ma non permettono l'entrata dei contaminanti. In una forma di attuazione preferita, la membrana microporosa è preferibilmente liquofoba, cioè non bagnabile. La membrana può anche essere liquofila, ma dovrebbero essere inclusi mezzi per mantenere la membrana liquofila asciutta sino a che sia pronta per l'impiego. Per esempio, mentre il semifluido biologico viene trattato attraverso il sistema, un morsetto



Secondo l'invenzione, il gas può essere rimosso dal gruppo di trattamento del semifluido biologico, oppure separato da un fluido fisiologicamente accettabile e/oppure da un semifluido biologico facendo passare aria o gas attraverso lo sfiatore.

Il termine idrofobo quale impiegato qui è in pratica l'inverso del termine idrofilo; cioè, un materiale idrofobo poroso ha una tensione superficiale critica di bagnamento minore della tensione superficiale del liquido applicato e non viene facilmente o spontaneamente bagnato dal liquido applicato. Materiali idrofobi possono essere caratterizzati allora da un elevato angolo di contatto tra una goccia di liquido collocato sulla superficie e la superficie. Tale angolo di contatto elevato indica uno scadente bagnamento.

od altro meccanismo di chiusura (quale un cappuccio o una differenza di pressione sufficiente) può essere impiegato per evitare di bagnare la membrana liquofila. Nel senso qui impiegato, liquofilo si riferisce ad un mezzo poroso che viene bagnato dal liquido che viene trattato.

La membrana liquofila è in grado di lasciar passare il gas sino a che rimane insaturata dal li-

strato che viene in contatto sia dal gas che deve
In questo modo, lo strato liquido è il primo
l'uscita del gas.

ta con il condotto in cui deve essere effettuata
che lo strato liquido sia in comunicazione diret-
cro sul lato interno dell'uscita del gas in modo
strato viene preferibilmente collocato nell'involui-
Lo strato liquido di un mezzo poroso multiti-
strato è liqnofobo.

trattato dal sistema di erogazione, cioè il secondo
preferibilmente non bagnabile dal liquido che viene
Il secondo strato di membrana microporosa è
trattato.

a che essa rimane insaturata dal liquido che viene
liqnofila è in grado di lasciar passare il gas sino
liqnofila, come indicato sopra. La membrana
preferibilmente bagnabile dal liquido, cioè
Il primo strato della membrana microporosa è
microporosa multistrato in un involucro.

preferita, l'uscita del gas comprende una membrana
contaminanti di entrare. In una forma di attuazione
permettono al gas di passare, ma non permettono al
scritta, oppure può comprendere altre strutture che
prendere una membrana liqnofoba quale sopra de-
quale un'uscita del gas. L'uscita del gas può com-

esser fatto passare dal sistema di trasferimento o di erogazione del liquido, sia dal liquido che viene trasferito o erogato dal sistema.

Lo strato liquofobo è pure in grado di far passare il gas. Lo strato liquofobo può essere sovrapposto allo strato liquofilo, preferibilmente disposto sul lato verso l'esterno dell'uscita del gas. Lo strato liquofobo non viene così in contatto sia con il gas o il liquido nel sistema di erogazione sino a che il gas o il liquido è passato attraverso lo strato liquofilo.

A causa del carattere bagnabile dal liquido dello strato liquofilo e del carattere non bagnabile dello strato liquofobo, il gas che viene in contatto con l'uscita del gas passa attraverso l'uscita del gas sino a che lo strato liquofilo rimane non bagnato dal liquido. Una volta che lo strato liquofilo viene bagnato dal liquido, il gas non è più in grado di passare attraverso lo strato liquofilo, cosicché l'uscita del gas risulta sigillata o inattivata. Conseguentemente, dopo che lo strato liquofilo è bagnato dal liquido che viene trattato, il gas dall'esterno del sistema di erogazione non può entrare nel sistema attraverso l'uscita del gas. La membrana liquofoba e liquofila

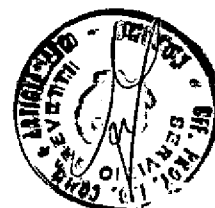
combinata è particolarmente vantaggiosa quando l'uscita del gas viene impiegata in un sistema sterile chiuso; una volta che tutti i gas presenti nel sistema sono stati sfiatati, i gas indesiderati non possono rientrare nel sistema chiuso attraverso l'uscita del gas.

Si deve notare che gli strati liquofilo e liquofobo possono essere due strati separati, oppure essi possono essere uniti insieme. Inoltre, l'invenzione prevede l'impiego di una pluralità di elementi a membrana separati combinati insieme per formare la membrana microporosa liquofila e l'impiego di una pluralità di elementi a membrana separati combinati insieme per formare la membrana microporosa liquofoba.

Con il termine pluralità, s'intende due o più. La pluralità di strati separati di membrana può essere preparata individualmente ed unita insieme con vari mezzi noti alle persone esperte nella tecnica.

Secondo l'invenzione, la membrana microporosa liquofoba deve avere una sufficiente liquofobicità rispetto al liquido da trattare per cui impedisca l'intrusione del liquido che viene trattato nella membrana. D'altra parte, la membrana microporosa liquofila deve avere una dimensione dei pori e una

JACOBACCI - CASETTA & PERANI
S.p.A.



sufficiente liquofilicità rispetto al liquido da trattare per cui venga bagnata dal liquido in misura sufficiente per impedire il passaggio di gas dopo che è stata bagnata. E' preferibile che entrambe le membrane microporose liquofila e liquofoba abbiano, quando combinate per l'impiego nell'uscita del gas, una dimensione globale dei pori tale che le membrane formino una barriera batterica.

Si può immediatamente apprezzare che un'uscita del gas così configurata è particolarmente ben adatta per un sistema chiuso e/oppure per sistemi di trattamento di liquidi sterili. Preferibilmente, particolarmente in applicazioni mediche, il sistema è gamma-sterilizzabile. Tale uscita del gas può anche essere impiegata senza un coperchio, se desiderato, sebbene rientri nello scopo dell'invenzione coprire l'uscita del gas, se desiderato.

La membrana microporosa può essere fatta da una varietà di materiali. L'entrata del gas e l'uscita del gas sono mezzi porosi previsti per permettere al gas di passare attraverso. Si può impiegare una varietà di materiali per formare i mezzi porosi purché vengano ottenute le proprietà richieste per il particolare mezzo poroso. Queste comprendono la necessaria resistenza per trattare le differenze di

pressione riscontrate in uso e la capacità di prevedere la desiderata capacità di filtrazione pur provvedendo la desiderata permeabilità senza applicazione di una pressione eccessiva.

Il mezzo poroso può essere, per esempio, un mezzo fibroso poroso, quale un filtro spesso o una membrana o un foglio poroso. Si possono impiegare mezzi porosi multistrato, per esempio, una membrana porosa multistrato, uno strato essendo liquofobo e l'altro liquofilo.

I materiali di partenza preferiti sono polimeri sintetici comprendenti poliammidi, poliesteri, poliolefine, particolarmente polipropilene e polimetilpentene, poliolefine perfluorate, quali politetrafluoretilene, polisolfoni, difluoruro di polivinilidene, poliacritonitrile e simili, e miscele compatibili di polimeri. Il polimero maggiormente preferito è il difluoruro di polivinilidene. Nella classe delle poliammidi, i polimeri preferiti comprendono poliesametilene-adipammide, poli-ε-caprolattame, polimetilene-sebacammide, poli-7-amminoheptanoammide, politetrametilene-adipammide (nylon 46), o poliesametileneazelaammide, la poliesametileneadipammide (nylon 66) essendo quella maggiormente preferita. Particolarmente

preferite sono membrane di poliammide idrofile, sostanzialmente insolubili in alcool, senza pelli-
cola, quali quelle descritte nel brevetto statuni-
tense 4.340.479.

Si possono anche impiegare altri materiali di
partenza per formare i mezzi porosi secondo la pre-
sente invenzione, compresi derivati cellulosici,
quali acetato di cellulosa, propionato di cellulo-
sa, acetato-propionato di cellulosa, l'acetato-
butirrato di cellulosa e butirrato di cellulosa. Si
possono anche impiegare materiali non resinosi,
quali fibre di vetro.

Si deve notare che se il materiale scelto è
normalmente liquofobo, e si desidera impiegare que-
sto materiale per la membrana microporosa liquofi-
la, allora il materiale normalmente liquofobo deve
essere trattato in modo da renderlo liquofilo. E'
generalmente desiderabile e preferibile impiegare
lo stesso materiale per la membrana microporosa sia
liquofila che per la membrana microporosa liquofo-
ba, così da facilitare l'unione delle due differen-
ti membrane l'una sull'altra, se desiderato, come è
preferibile.

Come indicato sopra, il materiale preferito sia
per la membrana microporosa liquofila che per la



La velocità di flusso dell'aria attraverso la membrana microporosa di un'uscita del gas o di un'entrata del gas può essere adattata allo specifico sistema di trasferimento o di erogazione di liquido di interesse. La velocità di flusso dell'aria varia direttamente con l'aria della membrana.

essiccatore.

intimo contatto ed essiccandole su un tamburo vengono fissate l'una all'altra collocandole in microporose di polivinilidene l'iquofilo e l'iquofobo taccialato (HMA). Preferibilmente, le membrane agente l'iquofilo, quale, ad esempio, idrossietilmetilacetato e radiazione gamma in presenza di un rosa di difluoruro di polivinilidene l'iquofobo polivinilidene è di trattare una membrana microporosa per rendere l'iquofilo il materiale difluoruro di difluoruro. Tuttavia il procedimento preferito plasma, il trattamento con radiazione e il trattamento per rendere l'iquofilo. Trattamenti esemplari del difluoruro di polivinilidene normalmente scopo di rendere l'iquofilo. Sono noti vari trattamenti e l'iquofobo, questo deve essere trattato allo polivinilidene. Poiché il difluoruro di polivinilidene è il difluoruro l'iquofobo è di trattare una membrana microporosa l'iquofobo è il difluoruro di polivinilidene.

brana e con la pressione applicata. Generalmente, l'aria della membrana è prevista per permettere al sistema di trasferimento o di erogazione del liquido di essere innescato in un tempo richiesto dalle condizioni d'uso. Per esempio, in applicazioni mediche, può essere desiderabile poter innescare un gruppo intravenoso in da circa 30 a 60 secondi. In tali applicazioni, come pure in altre applicazioni mediche, la membrana tipica può essere in forma di un disco con un diametro da circa 1 mm a circa 100 mm, preferibilmente da circa 2 mm a circa 80 mm, e più preferibilmente da circa 3 mm a circa 25 mm.

La dimensione dei pori delle membrane microporose liquofile e liquofobe dipende dal sistema di trasferimento o erogazione del liquido in cui queste vengono impiegate e, più in particolare, se il sistema è per uso medico o per uso non medico. A titolo di illustrazione, quando l'entrata del gas o l'uscita del gas deve essere incorporata in un sistema da utilizzare per un'applicazione medica, ad esempio un sistema sterile, la dimensione dei pori delle membrane liquofile e liquofobe viene preferibilmente scelta in modo che almeno una delle membrane provveda una barriera batterica per impedire l'entrata di batteri nel sistema. La dimensio-

ne dei pori delle membrane microporose liquofile e liquofobe può essere la stessa o differente. Generalmente, la dimensione dei pori della membrana liquofoba è nell'intervallo da circa 0,02 a circa 3 micrometri e la dimensione dei pori della membrana liquofila è da circa 0,04 a circa 3 micrometri. Preferibilmente, la dimensione dei pori delle membrane è al disotto di circa 0,2 micrometri allo scopo di mantenere un'adatta barriera per i contaminanti ed i batteri. Si deve notare che la pressione richiesta per trasferire gas entro o fuori dal sistema di trattamento attraverso l'entrata del gas o l'uscita del gas secondo la presente invenzione varia inversamente con la dimensione dei pori della membrana. Conseguentemente, la scelta della dimensione dei pori può essere determinata dall'applicazione in cui si deve impiegare l'entrata del gas o l'uscita del gas. Per esempio, poiché la pressione richiesta per far passare il gas attraverso l'uscita del gas aumenta con il diminuire della dimensione dei pori della membrana, può essere desiderabile scegliere una dimensione dei pori maggiore (compatibilmente con gli altri obiettivi, per esempio, di provvedere una barriera batterica) quando il sistema di erogazione deve essere fatto

I contenitori, quali la sacca di sorgente Z1, il contenitori di ricevimento Z3 o la sacca ausiliaria Z4, possono essere costituiti da qualsiasi materiale compatibile con il fluido biologico e con il fluido fisiologicamente accettabile, e sono in grado di resistere ad ambienti di centrifugazione e sterilizzazione. E' nota nella tecnica una grande varietà di questi contenitori. Per esempio, le sacche per la raccolta del sangue e le sacche ausiliarie sono tipicamente fatte da cloruro di polivinile plastificato, ad esempio, PVC plastificato con diottilfitalato, diatilesifitalato o triottilimelitato. Le sacche possono anche essere formate da

"U. S. 921-054"

per un comodo impiego manuale.

funzionare a mano, cosicché la pressione richiesta per impiegare il sistema non diventi troppo grande per un comodo impiego manuale.



- 33 -

Quale qui impiegata, la tubazione può essere un qualsiasi condotto o mezzo che provveda una comunicazione di fluido tra i contenitori ed è tipicamente fatto dallo stesso materiale flessibile utilizzato per i contenitori, preferibilmente PVC plastificato. Nella tubazione è preferibilmente disposta una guarnizione, una valvola o una chiusura di un ramo di trasferimento. Un morsetto o un dispositivo di chiusura esterno può anche essere impiegato per regolare il flusso di gas o del semifluido biologico attraverso un condotto. Sebbene la lunghezza dei condotti non sia critica, alcune lunghezze possono essere più desiderabili per ottenere un risultato desiderato, ad esempio ridurre la quantità di gas in un condotto, o facilitare la manipolazione da parte del tecnico. Per esempio, può essere desiderabile ridurre la quantità di gas nel condotto 13. Ciò può essere ottenuto impiegando un condotto lungo circa 3 lunghezze l'approssimativamente 4,5" (11,4 cm) J. E. l'inteso che la presente invenzione non è limitata dal tipo di materiale impiegato per ne dei contenitori.

una poliolefina, un polietilene, un polipropilene o un policarbonato. E' inteso che l'invenzione non deve essere limitata alla costruzione, forma o dimensioni dei contenitori.

il connettore può essere una punta adatta ad essere
connettore accoppiato su un altro condotto; oppure
connettore atto a ricevere o a collegarsi ad un
mento conosciuto; oppure un condotto può avere un
gamento sterile utilizzando dispositivi di collega-
essere termosaldati insieme, per formare un colle-
so il sistema. Per esempio, due condotti possono
dimento per stabilire un flusso di fluido attraverso
cazione si riferisce ad un qualsiasi mezzo o proce-
Nel senso qui impiegato, adatto per la comuni-

di gas sfiliato attraverso l'uscita del gas 31.
tentore 21 allo scopo di massimizzare la quantità
care il condotto 11 il più vicino possibile al con-
gruppo di filtro 61, può essere desiderabile bloc-
rante la rimozione del gas dal condotto 11 e dal
sistema quale viene illustrato nella figura 1, du-
esempio, quando si tratta un fluido attraverso un
fluido fisiologicamente accettabile o il gas. Per
flusso desiderato per il semifluido biologico, il
funzione desiderata, cioè stabilire un percorso di
o in tutti i condotti allo scopo di facilitare una
simile può essere disposto sopra o in uno qualsiasi
Secondo l'invenzione, un morsetto, chiusura o
contenitori.
costruire i contenitori o il condotto che collega i

introdotta in un contenitore di fluido, quale una sacca per sangue o simile. Nel senso qui impiegato, connettore si riferisce ad una qualsiasi struttura impiegata per formare un giunto o per unire se stesso ad un altro pezzo. Questi connettori stabiliscono un percorso di flusso attraverso i vari elementi di un gruppo o sistema. Connettore, quale impiegato qui, si riferisce tipicamente a connettori penetranti, connettori di accoppiamento o connettori che sono uniti insieme. E' inteso che la presente invenzione non deve essere limitata al tipo di connettore o di collegamento impiegato per stabilire un flusso di fluido attraverso il condotto. Pre-innesco, quale impiegato qui, si riferisce al bagnamento o innesco delle superfici interne di un gruppo prima del suo effettivo impiego. Per esempio, impiegando il dispositivo illustrato nella figura 1, un connettore 42, quale una punta, può essere introdotto nel contenitore 22; il morsetto 52, viene aperto per permettere al fluido di scorrere attraverso il condotto 42 e il gruppo di filtrare 61; quindi, con il passaggio di fluido attraverso il gruppo, il gas a valle del fluido viene espulso attraverso l'uscita del gas 31 sino a che

condotto.

stabilire un flusso di fluido attraverso il tipo di connettore o di collegamento impiegato per la presente invenzione non deve essere limitata ai connettori che sono uniti insieme. E' inteso che connettori penetranti, connettori di accoppiamento impiegato qui, si riferisce tipicamente a elementi di un gruppo o sistema. Connettore, quale inteso qui, si riferisce tipicamente a connettori che sono uniti insieme. E' inteso che la presente invenzione non deve essere limitata al tipo di connettore o di collegamento impiegato per stabilire un flusso di fluido attraverso il condotto.

il fluido raggiunge l'uscita. Con il morsetto 51 in una posizione chiusa, il connettore a valle dell'uscita del gas può essere aperto o approntato per l'impiego senza che il fluido nel gruppo sgoccioli attraverso il connettore.

Sebbene l'invenzione sia stata descritta in alcuni dettagli a titolo di illustrazione ed esempio, è sottinteso che l'invenzione è suscettibile di varie modifiche e forme alternative, e non è limitata alle specifiche forme di attuazione indicate. E' sottinteso che queste specifiche forme di attuazione non intendono limitare l'invenzione ma, al contrario, l'intenzione è di coprire tutte le modifiche, equivalenti le alternative che rientrano nello spirito e nello scopo dell'invenzione.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per il trattamento di un semifluido biologico consistente nel:

- diluire il semifluido biologico con un diluente fisiologicamente accettabile; e
- rimuovere i leucociti dal semifluido biologico diluito.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui il trattamento di un semifluido biologico consiste nel diluire globuli rossi impaccati aventi un elevato emocrito.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 1, comprendente inoltre lo sfiato di gas.

4. Procedimento secondo la rivendicazione 1, in cui la rimozione dei leucociti dal semifluido biologico diluito consiste nel fare passare il semifluido biologico diluito attraverso un gruppo di filtro che rimuove i leucociti dal semifluido biologico.

5. Procedimento secondo la rivendicazione 4, consistente inoltre nell'innescare il gruppo di filtro di deplezione dei leucociti e di sfiatare il gas.

6. Procedimento secondo la rivendicazione 4, consistente inoltre nel recuperare il semifluido biologico trattenuto nel gruppo di filtro di

deplezione dei leucociti aprendo un'entrata del gas per permettere ad aria di entrare nel gruppo di filtro.

7. Procedimento secondo la rivendicazione 5, consistente inoltre nello sfiatare il gas spostato da diluente.

8. Procedimento secondo la rivendicazione 2, consistente inoltre nel trattare i globuli rossi impaccati aventi un ematocrito superiore a circa 80%.

9. Procedimento per trattare un semifluido biologico ad elevato ematocrito consistente nel

- diluire il semifluido biologico ad elevato ematocrito con un diluente fisiologicamente accettabile;

- rimuovere i leucociti dal semifluido biologico diluito;

- separare una porzione sostanziale del diluente dal semifluido biologico privato dei leucociti.

10. Procedimento secondo la rivendicazione 9, in cui la separazione di una porzione sostanziale del diluente consiste nel rimuovere diluente sufficiente affinché il semifluido diluito abbia un ematocrito superiore a circa 80%.

11. Apparecchiatura per il trattamento di un

semifluido biologico comprendente:

- un primo condotto collegabile ad una sorgente di semifluido biologico;

- un secondo condotto collegabile ad una sorgente di diluente e in comunicazione di fluido con la sorgente di semifluido biologico;

- un dispositivo di deplezione dei leucociti interposto nel primo condotto; e

- almeno uno sfiato in comunicazione di fluido con il primo condotto.

12. Sistema per il trattamento di un semifluido biologico comprendente:

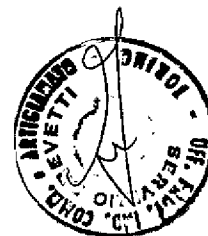
- un primo contenitore comprendente una sorgente di semifluido biologico;

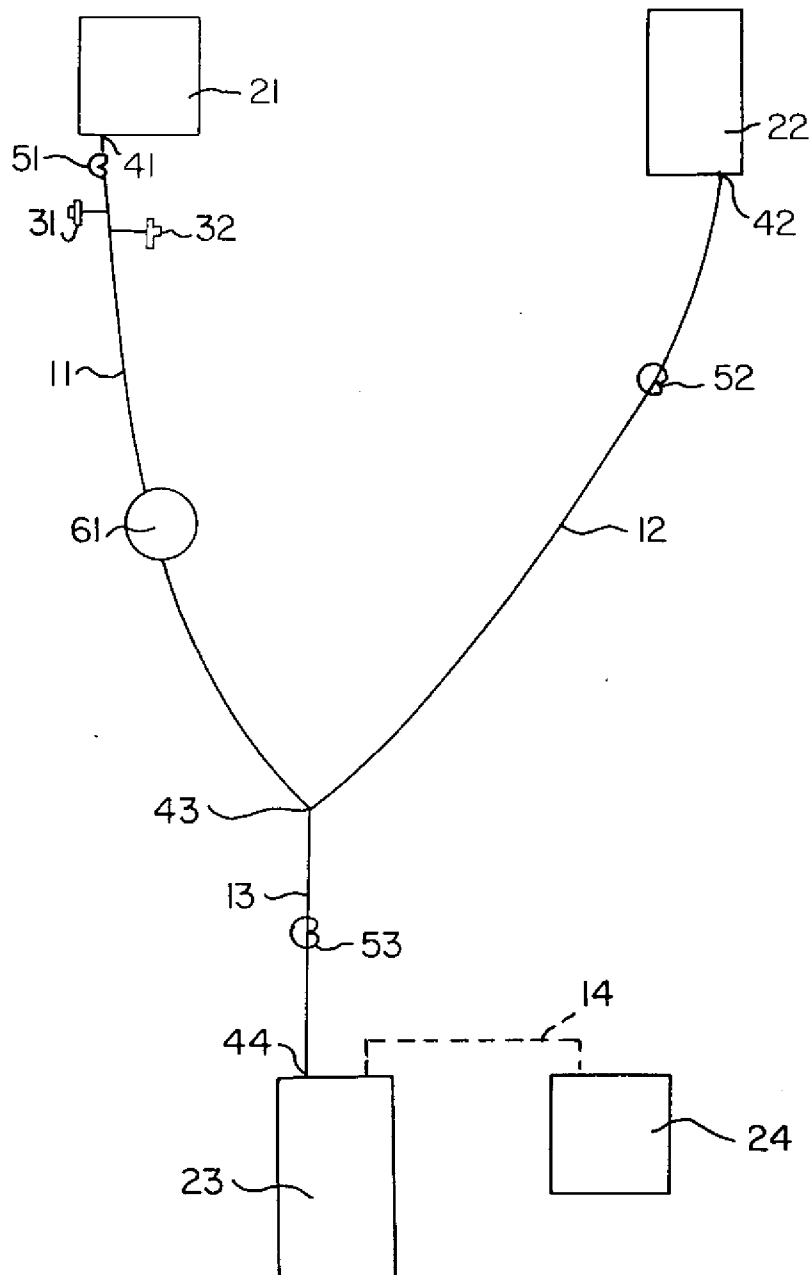
- un secondo contenitore comprendente una sorgente di diluente e in comunicazione di fluido con il primo contenitore;

- un terzo contenitore in comunicazione di fluido con il primo contenitore; e

- un dispositivo di deplezione dei leucociti interposto tra il primo ed il terzo contenitore.

13. Sistema secondo la rivendicazione 12, comprendente inoltre almeno uno sfiato interposto fra il primo contenitore ed il dispositivo di deplezione dei leucociti.





Per incarico di PALL CORPORATION

Ing. Giuseppe Quinterno
 Ing. Giuseppe QUINTERNO
 N. Iscriz. ALBO 257
 In proprio e per gli altri

