



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO 453.083	(10) A1
	(21) FECHA DE PRESENTACION 5.11.76	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO 629,347	(32) FECHA 6.11.75	(33) PAIS ESTADOS UNIDOS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL B65D 85/42//A61K 31/14	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(54) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE RECIPIENTES PLEGABLES Y FLEXIBLES PARA EL ALMACENAMIENTO DE CELULAS SANGUINEAS"		
(71) SOLICITANTE (S) BAXTER TRAVENOL LABORATORIES, INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE DEERFIELD/ILLINOIS 60015 (Estados Unidos)		
(72) INVENTOR (ES) D.Gerald Arthur Grode, D.Daniel Roy Boggs y D.Jamas Irvin Wright.		
(73) TITULAR (ES) BAXTER TRAVENOL LABORATORIES, INC.		
(74) REPRESENTANTE VICTOR GIL VEGA		

Memoria Descriptiva

Las técnicas más avanzadas de preservación de células de sangre a largo término utilizan la congelación de la sangre a temperaturas criogénicas, por ejemplo alrededor de -195°C. mediante el uso de nitrógeno líquido, hielo seco, o sus semejantes. Un estudio de tales técnicas está disponible en el artículo titulado "Fronzen Blood: Principales of Practical Preservation" p.p. 133-173 de las "Monographs in the Surgical Sciences Volume 3, No. 3, (Williams and Wilkins Co., 1.956)".

Preferiblemente, las células de sangre son almacenadas en recipientes flexibles y plegables hechos de material plástico compatible con la sangre. Esto permite plegar la bolsa para retirar completamente las células de sangre del recipiente con un mínimo de solución suspendida después de congelar.

La Unión Carbide Company vende corrientemente, una bolsa de congelación para células de sangre hecha de polietileno biaxialmente orientado con paredes gruesas de aproximadamente 0.05 a 0.1mm. Este recipiente en forma de bolsa funciona adecuadamente a temperatura ambiente, cuando las células de sangre son colocadas dentro de ella o retiradas de ella. Sin embargo, ha presentado una excesiva debilidad a temperaturas criogénicas de aproximadame-

te -195°C., de manera que por la manipulación brusca el plástico fragilizado a estas temperaturas bajas se rompe muchas veces. Esto naturalmente daña usualmente las células de sangre, e impide su uso.

5 Más aún, las bolsas de polietileno no pueden ser fabricadas por las técnicas deseables de radio frecuencia (R.F.) en el sellado de los bordes y extremos de las bolsas para proveer un recipiente herméticamente sellado. El polietileno no responde efectivamente al sellado de R.F., de manera que deben emplearse técnicas menos deseables de sellado al calor en la fabricación del recipiente, dando por resultado un sellado débil.

15 Mientras que sería naturalmente deseable aumentar a entre aproximadamente 0,2 mm y 0,25mm el espesor de la pared de los recipientes de polietileno para congelar, con el fin de aumentar la resistencia de los recipientes al impacto a baja temperatura, este expediente no es práctico, debido a que tales recipientes son excesivamente rígidos, y no se pliegan fácilmente para permitir la retirada eficaz de las células de sangre desde la bolsa.

20 De acuerdo a esto, los fabricantes de bolsas de polietileno para congelación de células de sangre se han visto forzados a aceptar un producto que es indeseablemente frágil a bajas temperaturas.

25

El procedimiento de fabricación de recipientes para congelación de células de sangre de esta invención proporciona una bolsa plegable y flexible que tiene altamente aumentada la resistencia al impacto a temperaturas criogénicas, mientras que retiene la buena flexibilidad y plegabilidad a temperatura ambiente, para permitir una adecuada manipulación de las células de sangre. Más aún, los recipientes plegables de esta invención pueden ser fabricados usando el proceso de sellado R.F., tal como es convencionalmente utilizado en la fabricación de bolsas de cloruro de polivinilo para sangre en una base comercial, para producir la mejor disponibilidad de sellado.

De acuerdo con lo anterior, este producto superior puede soportar manipulaciones rudas a temperaturas criogénicas, mientras que es capaz de ser producido masiva y efectivamente con técnicas de sellado R.F.

#### DESCRIPCION DE LA INVENCION

De acuerdo con el procedimiento objeto de la invención, se suministra un recipiente plegable y flexible mejorado que presenta una resistencia física aumentada a temperaturas criogénicas. El recipiente está definido por paredes constituidas por una película de copolímero de etileno-acetato de vinilo que ha sido biaxialmente orientada y que contiene

ne entre aproximadamente 10% y 35% en peso de unidades de acetato de vinilo, siendo el resto esencialmente unidades de etileno. El espesor de las paredes del recipiente es de por lo menos 0.2 mm. y preferiblemente oscila entre aproximadamente 0.25 y 0.6 mm., permaneciendo aún flexible y plegable a temperatura ambiente a pesar de su espesor aumentado de pared, diferenciándose así de los recipientes del arte anterior.

Según el procedimiento objeto del invento la película de copolímero de etileno-acetato de vinilo con la cual se fabrica el recipiente es biaxialmente orientada, mediante estiramiento durante su fabricación en dos direcciones generalmente perpendiculares, a una distancia suficiente para obtener por lo menos un aumento al doble en la dimensión de la película en cada una de dichas direcciones. La orientación biaxial de las películas de plástico es una técnica bien conocida, y sirve para reforzar significativamente las propiedades físicas de las películas orientadas. Preferiblemente, el copolímero usado en el procedimiento de esta invención contiene aproximadamente de 15% a 25% en peso de unidades de acetato de vinilo, siendo el resto unidades de etileno. El espesor de las paredes de los recipientes obtenidos esté entre 0.3 a 0.45 mm., por ejemplo un espesor promedio de aproximadamente 0.38 mm.

Los dibujos ilustran una vista de planta de una bolsa típica para congelación de células de sangre, de acuerdo con esta invención, con una porción retirada para propósitos de ilustración. Con referencia a los dibujos, la bolsa para congelación de células de sangre 10 se muestra, como estando - constituida en esta presente especificación, por un par de hojas 12, 14 de copolímero de etileno-acetato de vinilo.

10 Un material específico utilizable aquí es un copolímero al azar que contenga 18% en peso de unidades de acetato de vinilo, siendo el resto unidades de etileno (Alathon 3165, vendido por Du Pont Chemical Company). La película de copolímero está fabricada extruyendo una lámina o tubo de plástico fundido hasta lograr un espesor de pared, de - por ejemplo, 1.5 mm.

20 El plástico extruido puede entonces ser irradiado electrónicamente, y orientado biaxialmente por estiramiento en dos direcciones perpendiculares, para lograr que el tubo o lámina se estire al doble de su longitud en ambas direcciones perpendiculares, y para obtener un espesor de pared de aproximadamente 0.38 mm. Esta técnica está descrita en general en la patente U.S. No. 3.022.543.

25 La orientación biaxial de las películas de plástico es en general un proceso bien conocido,

estando descrito en el "The Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 2 p.p. 339 a 373 (publicada por John Wiley)", así como en otras referencias citadas en notas al pie de dicha obra.

5                   La irradiación aumenta la viscosidad del plástico fundido, y mejora las características de la película orientada biaxialmente.

10                   Después de esto, los largos de película orientada biaxialmente 12, 14 son sellados mutuamente mediante radio frecuencia por sus respectivas periferias 16, de una manera convencional, para producir una bolsa sellada 10. La bolsa 10 también puede estar provista de un par de entradas selladas 18, - las cuales pasan a través de la periferia sellada 16, y están cada una provista de un cierre hermético estéril 20, de diseño convencional, que puede ser atravesado.

15                   La válvula 22 puede ser usada para introducir nitrógeno dentro de la bolsa durante la fabricación, con el propósito de impedir la adhesión entre sí de las paredes de la bolsa 12, 14 en áreas diferentes de las de la periferia 16. Luego, la válvula 22 es sellado en su extremo 24.

20                   El tubo de entrada 26 también pasa a través de la periferia sellada 16, para comunicación con el interior de la bolsa. El tubo 26 comunica con un adaptador ramificado convencional 28, para formar

25

un par de tubos ramificados 30, 32. El flujo por los tubos ramificados 30, 32 está controlado por sendas pinzas de cilindro 34, 36 o similar, terminando cada tubo de cada rama con un espigo penetrante 38, 40.

5 Cada espigo está aislado del exterior por un miembro estéril de cierre hermético.

De acuerdo a esto, un tubo ramificado 30 puede ser utilizado para recibir células para congelación. Al mismo tiempo, la otra rama de tubo 32 puede ser conectada con una fuente de glicerol para permitir mezclar en la bolsa 10 las células para congelar con la cantidad deseada de glicerol. Luego, el tubo 26 puede ser sellado con un dispositivo sellador al calor, y la bolsa puede entonces ser almacenada a aproximadamente  $-195^{\circ}\text{C}$ . para congelar las células.

10

15

La bolsa de esta invención presenta una resistencia al impacto significativamente aumentada a temperatura criogénicas, cuando se compara con las bolsas disponibles comercialmente para congelar células de sangre, de manera que la manipulación descuidada de las bolsas congeladas da por resultado una menor ruptura de bolsas, a pesar de la baja temperatura criogénica que tiende a hacer todos los plásticos frágiles.

20

25

Cuando la sangre es necesaria para ser usada, es descongelada, facilitándose acceso a las

células a través de las entradas 18. El siguiente ejemplo ilustra la mejor resistencia al impacto que ofrecen los recipientes flexibles descritos anteriormente, a temperaturas criogénicas, cuando se comparan con las bolsas disponibles "Hemoflex" para células de sangre congelada vendida por la "The Union Carbide Company". Las bolsas Hemoflex son hechas de polietileno biaxialmente orientado, que tienen un espesor de 0,05 a 0,1 mm. Como se estableció anteriormente, las bolsas de polietileno para congelar tienen espesores de pared considerablemente menores que las de los recipientes de esta invención, debido a que, con un espesor de pared equivalente podrían ser excesivamente rígidas y de acuerdo a esto inutilizables para los propósitos de esta invención.

Las bolsas de Hemoflex se compararon con los recipientes descritos específicamente arriba sometiéndolos a  $-195^{\circ}\text{C}$ ., en una prueba modificada A.S.T.M. "Dart Drop Test" la cual es generalmente similar a la A.S.T.M. D 1709-67.

En la prueba un "dardo" de aluminio, que comprendía un hemisferio sólido de diámetro de 3,8cm. y teniendo un eje de 6 mm. de diámetro conectado a su superficie plana, se dejó caer sobre muestras congeladas de material de bolsa de Hemoflex y de muestras de material de acetato de vinilo usado en las

bolsas de nuestra invención.

Las muestras de película de acetato de vinilo fueron tomadas del material que no había sido aún ensamblado en configuración de bolsas. Los materiales habían sido no obstante irradiados electrónicamente y orientados biaxialmente hasta llegar a espesores de lámina de aproximadamente 0.38mm.

Las muestras se montaron en un soporte de restricción y se colocaron en un recipiente de acero inoxidable el cual había sido enfriado a -196°C. con nitrógeno líquido. Inmediatamente antes de la prueba las muestras fueron rociadas directamente con nitrógeno líquido de manera que al momento del impacto una pequeña cantidad de nitrógeno líquido estaba sobre la superficie de la muestra.

El dardo se dejó caer para golpear la muestra en su superficie hemisférica, desde una altura de 40.5 cms. para las muestras de la bolsa Hemoflex y desde una altura de 80.5 cms. para las muestras de películas usadas en las bolsas de esta invención, descritas arriba. Los pesos de los dardos usados en la prueba variaron por adición de pesos a la caña, para suministrar una variación de peso entre 300 y 700 gramos. Se anotó el peso necesario para que el dardo produzca la ruptura de la muestra en el 50% de las caídas. Entonces, se calentó la energía total de impacto del dardo que ocasionó esta pro

porción de 50% de rupturas.

Bajo las condiciones de la prueba anteriormente descrita, la energía de impacto que se calculó necesaria para producir la ruptura del 50% de las muestras fué de 2.4 julios con las bolsas de polietileno hemoflex. La energía de impacto necesaria para la ruptura del 50% de las bolsas de acetato de vinilo fué de 4.7 julios.

De acuerdo a esto, se puede apreciar que la resistencia al impacto de los recipientes flexibles de esta invención puede ser mucho más grande que la correspondiente resistencia al impacto de los recipientes de polietileno del arte anterior. Sin embargo, los recipientes de esta invención son flexibles y fácilmente plegables, para permitir que sean fácilmente llenados y plegados a temperatura ambiente, para el conveniente llenado y la evacuación completa de los recipientes con una mínima pérdida de células de sangre.

Lo anterior ha sido ofrecido con propósitos ilustrativos únicamente, y no con propósitos de limitar los alcances de esta invención, la cual es definida por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención, a favor de BAXTER TRAVENOL LABORATORIES, INC., con domicilio en Deerfield/Illinois 60015 (Estados Unidos), lo especificado en las siguientes -  
5 reivindicaciones:

1.- Procedimiento de fabricación de recipientes plegables y flexibles para el almacenamiento de células sanguíneas, caracterizado en que  
10 una película de copolímero de etileno-acetato de vinilo que contenga de 10 a 35 % en peso de unidades de acetato de vinilo es biaxialmente orientada por estiramiento en dos direcciones generalmente -  
perpendiculares hasta conseguir por lo menos un aumento al doble de la dimensión de dicha película -  
15 en cada una de dichas direcciones, con el fin de obtener cada una de las paredes del recipiente con un espesor de entre 0,25 y 0,6 mm.

2.- Procedimiento de fabricación de recipientes plegables y flexibles para el almacenamiento de células sanguíneas, según la reivindicación 1, caracterizado en que dicha película de polímero de etileno-acetato de vinilo es irradiada -  
20 electrónicamente.

3.- Procedimiento de fabricación de recipientes plegables y flexibles para el almacenamiento de células sanguíneas, según la reivindicación 1, caracterizado en que dicha película de polímero de etileno-acetato de vinilo es irradiada -  
25 electrónicamente.



ción 1, caracterizado en que se sellan mutuamente por sus bordes mediante radio frecuencia dos láminas de dicha película de copolímero biaxialmente orientada y electrónicamente irradiada.

5

4.- "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE RECIPIENTES PLEGABLES Y FLEXIBLES PARA EL ALMACENAMIENTO DE CELULAS SANGUINEAS".

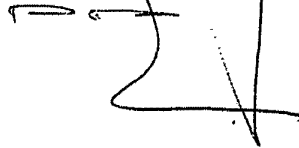
10

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente que consta de trece hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras y planos de forma y tamaño reglamentarios.

Madrid, 5 de Noviembre de 1976

P.A. de BAXTER TRAVENOL LABORATORIES, INC.

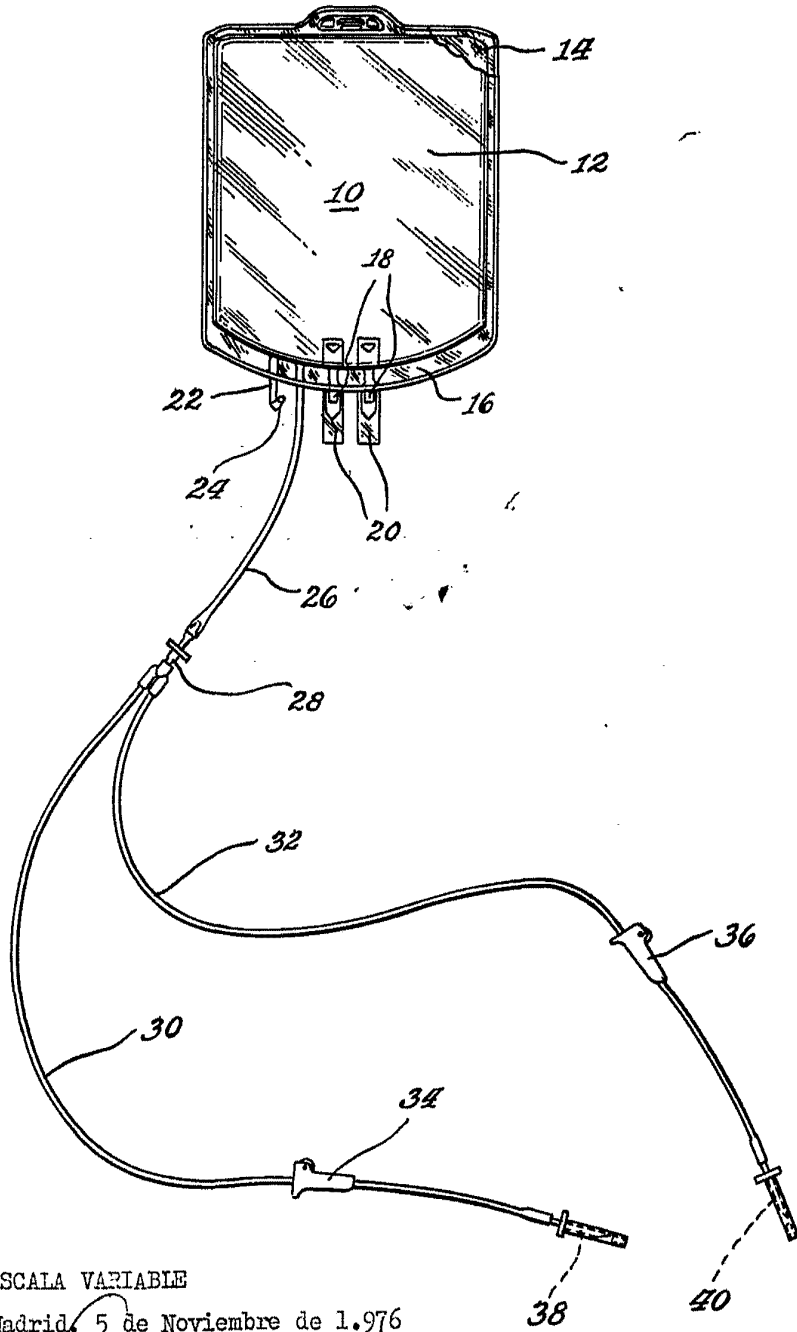
Victor Gil Vega:



SPAIN

BAXTER TRAVENOL LABORATORIES, INC

HOJA UNICA



ESCALA VARIABLE  
Madrid, 5 de Noviembre de 1.976  
P.A.