

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 970**

51 Int. Cl.:

A01N 1/02	(2006.01)
A61M 39/00	(2006.01)
B01J 20/26	(2006.01)
B01J 20/28	(2006.01)
B01J 20/32	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.01.2012 PCT/US2012/020429**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.07.2012 WO12094565**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2012 E 12732231 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2665358**

54 Título: **Sorbente polimérico para eliminación de impurezas de sangre total y productos de sangre**

30 Prioridad:

05.01.2012 US 201213344166
06.01.2011 US 201161430374 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.11.2018

73 Titular/es:

CYTOSORBENTS CORPORATION (100.0%)
7 Deer Park Drive, Suite K
Monmouth Junction, NJ 08852, US

72 Inventor/es:

CHAN, PHILLIP, P.;
CAPPONI, VINCENT, J.;
GOLOBISH, THOMAS, D. y
ALI, HUMAYRA, BEGUM

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 690 970 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

Sorbente polimérico para eliminación de impurezas de sangre total y productos de sangre

5 Campo técnico

10 La presente invención se refiere a composiciones y métodos útiles en la eliminación de citoquinas, lípidos bioactivos, hemoglobina libre, productos de degradación de membrana o células, mediadores inflamatorios, sustancias vasoactivas, antígenos extraños, fármacos, anticuerpos de sangre y productos de sangre y otras sustancias que pueden provocar reacciones no deseadas a transfusiones.

Antecedentes

15 La trasfusión de sangre total o derivados de sangre total ("productos de sangre") es literalmente el elemento vital de paciente con un rango de condiciones de trauma severo para cirugía a cáncer. De acuerdo con la Cruz Roja Americana, hay más de 14 millones de transfusiones de glóbulos rojos empaquetados (GRe) al año en Estados Unidos necesitando1 de cada diez ingresos en los hospitales de Estados Unidos una transfusión de sangre de media. Cada año se administra un número similar de trasfusiones de otras fracciones de sangre total, o productos de sangre, como plaquetas, glóbulos blancos, plasma, albúmina, inmunoglobulinas, factores de coagulación y crioprecipitados. La necesidad crítica de sangre se extiende hasta el campo militar, donde la logística de transporte y almacenamiento de sangre se complican y el 8% de todos los ingresos hospitalarios durante la Operación Libertad Iraquí requirió trasfusiones masivas, definidas como más de 10 unidades de sangre en las primeras 24 horas. La sangre total y los productos de sangre serán referidos aquí de manera colectiva como "sangre".

25 La sangre tiene una duración limitada. Una unida típica de GRe tiene una vida útil de solamente 42 días mientras que las plaquetas deben usarse durante los primeros 5 días después de a la donación. Esto, unido a la alta demanda de sangre, ha llevado a escaseces periódicas de sangre. Pero muchos expertos médicos creen que la sangre fresca debería usarse incluso antes, en 2-4 semanas. Los estudios retrospectivos han implicado transfusiones de sangre "más vieja" con un mayor riesgo de reacciones a transfusiones no hemolíticas como fiebre, lesión pulmonar aguda asociada a transfusión (LPAAT), disnea asociada a transfusión (DAT), reacciones alérgicas, infección, muerte y otras complicaciones. En uno de estos estudios, el riesgo de muerte en hospital aumentó en 2% por cada día que una unidad de glóbulo rojo empaquetado envejecía. Debido a esto, sería útil extender la vida útil de productos de sangre y mejorar la calidad de la sangre. US 2004/0185544 desvela un método y dispositivo para reducir la concentración de compuestos hasta 30 kDa usando partículas porosas absorbentes inmovilizadas. WO 35 2009/140897 desvela un dispositivo para purificación de sangre para eliminar anticuerpos.

Resumen

40 En algunos aspectos, la invención se ocupa de dispositivos para purificación de sangre, productos de sangre o fluido fisiológico que comprende:

(a) un recipiente en cumplimiento con los estándares adecuado para el almacenamiento de sangre, productos de sangre o fluido fisiológico;

45 (b) sorbente que comprende material hemocompatible adecuado para tratar sangre, producto de sangre o fluido fisiológico, realizando el sorbente al menos uno de (i) aumentar la vida útil de la sangre, producto de sangre o fluido fisiológico, (ii) mantener la frescura de sangre nueva, producto de sangre o fluido fisiológico y (iii) eliminar moléculas no deseables de la sangre, producto de sangre o fluido fisiológico;

50 dicho sorbente estando contenido dentro de un recipiente en cumplimiento con los estándares; dicho sorbente estando en una pluralidad de formas sólidas que son fluidas dentro del recipiente en cumplimiento con los estándares;

55 donde dicho material polimérico comprende residuos de uno o más monómeros seleccionados de divinilbenceno y etilvinilbenceno, estireno, etilestireno, acrilonitrilo, metacrilato de butilo, metacrilato de octilo, acrilato de butilo, acrilato de octilo, metacrilato de cetilo, acrilato de cetilo, metacrilato de etilo, viniltolueno, vinilnaftaleno, alcohol de vinilbencilo, vinilformadida, metacrilato de metilo, acrilato de metilo, trivinilbenceno, divinilnaftaleno, trivinilciclohexano, divinilsulfona, trimetacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilato de trimetilolpropano, triacrilato de trimetilolpropano, diacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilato de pentaeritritol, trimetacrilato de pentaeritritol, tetrametacrilato de pentaeritritol, diacrilato de pentaeritritol, triacrilato de pentaeritritol, tetraacrilato de pentaeritritol, dimetacrilato de dipentaeritritol, trimetacrilato de dipentaeritritol, tetrametacrilato de dipentaeritritol, diacrilato de dipentaeritritol, triacrilato de dipentaeritritol, tetraacrilato de dipentaeritritol, divinilformadida y mezclas de los mismos;

60 y
donde dicho material hemocompatible se caracteriza por tener una estructura de poro que tiene un volumen total de tamaños de poro en el rango de desde 5 nm a 1.000 nm (50 Å a 10.000 Å) mayor que 0,5 cc/g a 3,0 cc/g polímero seco; donde la proporción de volumen de poro entre 5 nm y 1000 nm (50 Å a 10.000 Å) en diámetro con volumen de poro entre 50 nm y 300 nm (500 Å a 3.000 Å) en diámetro de dicho polímero hemocompatible es menor que 7:1 y

donde la proporción de volumen de poro entre 5 nm y 1000 nm (50 Å a 10.000 Å) en diámetro con volumen de poro entre 5 nm y 600 nm (50 Å a 6.000 Å) en diámetro de dicho polímero hemocompatible es igual o menor que 2:1.

5 La invención también se ocupa de un método para tratar sangre, producto de sangre o fluido fisiológico para proporcionar al menos uno de (i) aumentar la vida útil de la sangre, producto de sangre o fluido fisiológico, (ii) mantener la frescura de sangre nueva, producto de sangre o fluido fisiológico y/o (iii) eliminar moléculas no deseables de la sangre, producto de sangre o fluido fisiológico a través del uso de un sorbente, dicho sorbente estando contenido dentro de un recipiente en cumplimiento con los estándares adecuado para el almacenamiento de
10 sangre, producto de sangre o fluido fisiológico y dicho sorbente estando en una pluralidad de formas sólidas que son sustancialmente fluidas dentro del recipiente en cumplimiento con los estándares; donde dicho sorbente comprende un material polimérico hemocompatible que comprende residuos de uno o más monómeros seleccionados de divinilbenceno y etilvinilbenceno, estireno, etilestireno, acrilonitrilo, metacrilato de butilo, metacrilato de octilo, acrilato de butilo, acrilato de octilo, metacrilato de cetilo, acrilato de cetilo, metacrilato de etilo, viniltolueno, vinilnaftaleno, alcohol de vinilbencilo, vinilformadida, metacrilato de metilo, acrilato de metilo, trivinilbenceno, divinilnaftaleno, trivinilciclohexano, divinilsulfona, trimetacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilato de trimetilolpropano, triacrilato de trimetilolpropano, diacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilato de pentaeritritol, trimetacrilato de pentaeritritol, tetrametacrilato de pentaeritritol, diacrilato de pentaeritritol, triacrilato de pentaeritritol, tetraacrilato de pentaeritritol, dimetacrilato de dipentaeritritol, trimetacrilato de dipentaeritritol, tetrametacrilato de dipentaeritritol, diacrilato de dipentaeritritol, triacrilato de dipentaeritritol, tetraacrilato de dipentaeritritol, divinilformadida y mezclas de los mismos; y
15 donde dicho material hemocompatible se caracteriza por tener una estructura de poro que tiene un volumen total de tamaños de poro en el rango de desde 5 nm a 1.000 nm (50 Å a 10.000 Å) mayor que 0,5 cc/g a 3,0 cc/g polímero seco; donde la proporción de volumen de poro entre 5 nm y 1000 nm (50 Å a 10.000 Å) en diámetro con volumen de poro entre 50 nm y 300 nm (500 Å a 3.000 Å) en diámetro de dicho polímero hemocompatible es menor que 7:1 y donde la proporción de volumen de poro entre 5 nm y 1000 nm (50 Å a 10.000 Å) en diámetro con volumen de poro entre 5 nm y 600 nm (50 Å a 6.000 Å) en diámetro de dicho polímero hemocompatible es igual o menor que 2:1.

20 En algunas realizaciones la sangre, el producto de sangre o el fluido fisiológico es una sangre, un producto de sangre o fluido fisiológico almacenado. En algunas realizaciones, la sangre, el producto de sangre o el fluido fisiológico se trata antes de almacenarse.

25 Ciertos aspectos de la invención se ocupan de un método para hacer un dispositivo para purificación de sangre, productos de sangre o fluido fisiológico que comprende:
30 colocar el sorbente que comprende material hemocompatible en un recipiente en cumplimiento con los estándares adecuado para el almacenamiento de sangre, productos de sangre o fluido fisiológico; donde el material hemocompatible es adecuado para tratar sangre, producto de sangre o fluido fisiológico, realizando dicho sorbente al menos uno de (i) aumentar la vida útil de la sangre, producto de sangre o fluido fisiológico, (ii) mantener la frescura de sangre nueva, producto de sangre o fluido fisiológico y (iii) eliminar moléculas no deseables de la sangre, producto de sangre o fluido fisiológico;
35 dicho sorbente estando contenido dentro de dicho recipiente en cumplimiento con los estándares y dicho sorbente estando en una pluralidad de formas sólidas que son sustancialmente fluidas dentro de dicho recipiente en cumplimiento con los estándares; donde dicho material polimérico comprende residuos de uno o más monómeros seleccionados de divinilbenceno y etilvinilbenceno, estireno, etilestireno, acrilonitrilo, metacrilato de butilo, metacrilato de octilo, acrilato de butilo, acrilato de octilo, metacrilato de cetilo, acrilato de cetilo, metacrilato de etilo, viniltolueno, vinilnaftaleno, alcohol de vinilbencilo, vinilformadida, metacrilato de metilo, acrilato de metilo, trivinilbenceno, divinilnaftaleno, trivinilciclohexano, divinilsulfona, trimetacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilato de trimetilolpropano, triacrilato de trimetilolpropano, diacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilato de pentaeritritol, trimetacrilato de pentaeritritol, tetrametacrilato de pentaeritritol, diacrilato de pentaeritritol, triacrilato de pentaeritritol, tetraacrilato de pentaeritritol, dimetacrilato de dipentaeritritol, trimetacrilato de dipentaeritritol, tetrametacrilato de dipentaeritritol, diacrilato de dipentaeritritol, triacrilato de dipentaeritritol, tetraacrilato de dipentaeritritol, divinilformadida y mezclas de los mismos;
40 y donde dicho material hemocompatible se caracteriza por tener una estructura de poro que tiene un volumen total de tamaños de poro en el rango de desde 5 nm a 1.000 nm (50 Å a 10.000 Å) mayor que 0,5 cc/g a 3,0 cc/g polímero seco; donde la proporción de volumen de poro entre 5 nm y 1000 nm (50 Å a 10.000 Å) en diámetro con volumen de poro entre 50 nm y 300 nm (500 Å a 3.000 Å) en diámetro de dicho polímero hemocompatible es menor que 7:1 y donde la proporción de volumen de poro entre 5 nm y 1000 nm (50 Å a 10.000 Å) en diámetro con volumen de poro entre 5 nm y 600 nm (50 Å a 6.000 Å) en diámetro de dicho polímero hemocompatible es igual o menor que 2:1.

45 Las complicaciones relacionadas con las transfusiones como una reacción a transfusión no hemolítica como fiebre, lesión pulmonar aguda asociada a transfusión (LPAAT), disnea asociada a transfusión (DAT), reacciones alérgicas se mitigan eliminando las moléculas no deseadas de la sangre por medio del uso de un sorbente. El uso del sorbente para eliminar los productos no deseados de sangre que puede someterse a transfusión pueden también extender la vida útil de esta sangre, por ejemplo, al eliminar productos no deseado que se acumulan
50
55
60
65

durante el almacenamiento. Estos productos no deseados que se encuentran en la sangre aquí son referidos de manera colectiva como Moléculas Biológicamente Activas (MBA). MBA se define como cualquier sustancia o molécula que puede, por sí misma o en combinación con otras MBA, provocar un proceso biológico, celular o fisiológico. Durante transfusiones de sangre, MBA pueden provocar una respuesta fisiológica no deseada en el receptor de la sangre que se ha sometido a transfusión, como LPAAT, DAT y otros. Por ejemplo, los anticuerpos de antígeno de leucocito anti-humano son MBA relacionados con casos severos de LPAAT. Los priones, otro ejemplo de un MBA, pueden provocar enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o encefalopatía espongiiforme subaguda. Un subconjunto de MBA son modificadores de respuesta biológica (MRB), que son sustancias que tienen un efecto en el sistema inmune. Estos incluyen, por ejemplo, citoquinas, quimiocinas, anticuerpos, glicoproteínas y factores del crecimiento. Las citoquinas encontradas en sangre que se puede someter a transfusión pueden provocar fiebre en el receptor.

MBA presentes en sangre y productos de sangre tales como fármacos, mediadores inflamatorios y estimuladores como citoquinas, quimiocinas, interferones, óxido nítrico, tromboxanos, leucotrienos, factor activador de plaquetas, prostaglandinas, glicoproteínas, quininas, quininógenos, factores de complemento, moléculas de adhesión celular, superantígenos, monoquinas, radicales libres, proteasas, metabolitos ácidos araquidónicos, prostaciclina, endorfinas beta, factor depresor del miocardio, anandamida, 2-aracadonilglicerol, tetrahidrobiopterina, histamina, bradiquinina, ligando CD40 soluble, serotonina, hemoglobina, lípidos bioactivos, anticuerpos, antígenos, priones, toxinas, endotoxinas, componentes de membrana o célula y otros MRB se eliminan por acción del sorbente. Estos MBA pueden haber estado presentes en la sangre del donante en el momento en el que se realizó la donación de sangre o pueden desarrollarse con el paso del tiempo a medida que la sangre se procesa, o está almacenada, o como parte del proceso de envejecimiento.

La sangre donada se trata con un sorbente para eliminar anticuerpos no deseados como anticuerpos anti-leucocito y anticuerpos de antígeno de leucocito anti-humano, en el momento de la donación, durante el almacenamiento o en el punto de uso.

En otra realización, los polímeros comprenden partículas que tienen un diámetro en el rango de 0,1 micrómetros a 2 centímetros. Ciertos polímeros tienen forma de polvos, microesferas u otros particulados con formas regulares o irregulares.

El sorbente puede comprender material polimérico reticulado derivado de la reacción de un enlazante con uno o más de los siguientes monómeros polimerizables: estireno, etilestireno, acrilonitrilo, metacrilato de butilo, metacrilato de octilo, acrilato de butilo, acrilato de octilo, metacrilato de cetilo, acrilato de cetilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, viniltolueno, vinilnaftaleno, alcohol de vinilbencilo, vinilformadida, metacrilato de metilo, acrilato de metilo.

Ciertos polímeros útiles en la invención son polímeros macroporosos preparados a partir de monómeros polimerizables de estireno, divinilbenceno, etilvinilbenceno y los monómeros de acrilato y metacrilato.

En algunas realizaciones, el sorbente comprende una superficie hemocompatible seleccionada de hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(hidroxietil metacrilato), poli(hidroxietil acrilato), poli(hidroxipropil metacrilato), poli(hidroxipropil acrilato), poli(dimetilaminoetil metacrilato), poli(dimetilaminoetil acrilato), poli(dietilaminoetil metacrilato), poli(dietilaminoetil acrilato), poli(vinil alcohol), heparina, glicol de polietileno, poli(N-vinilpirrolidina), sales de poli(ácido metacrílico), sales de poli(ácido acrílico) o copolímeros de mezclas de los mismos, donde dicha superficie hemocompatible está químicamente unida al material polimérico reticulado.

En otra realización más, el polímero es capaz de sorber moléculas de proteína de aproximadamente 100 Daltons a aproximadamente 1.000 Kilodaltons.

En algunas realizaciones, los polímeros pueden estar derivatizados. Algunos polímeros pueden modificarse con un ligando que específicamente o no específicamente se enlaza con biomoléculas reactivas.

Por fines de esta invención, los términos "volumen total de poro" se definen como el volumen de todos los poros en un polímero por masa de unidad y los términos "volumen efectivo de poro" significa cualquier poro que selectivamente sorbe moléculas. Los términos "volumen de capacidad de poro" se definen como el volumen de la "capacidad" de todos los poros por masa de unidad de polímero y los términos "poroso efectivos" significan los poros funcionales diseñados para sorber moléculas particulares. Los términos "poro de capacidad" es la suma total de los poros efectivos y los poros de transporte". Los términos "poro de transporte" se define como un poro que permite un "transporte" rápido de las moléculas a los poros efectivos y los términos "volumen de poro de transporte" significan el volumen de los poros de "transporte" por masa de unidad del polímero.

En algunas realizaciones, el sorbente está contenido en un recipiente adecuado de sangre con la sangre o los productos de sangre. En ciertas realizaciones, la invención se ocupa de una bolsa para almacenamiento de sangre que comprende cualquiera de los sorbentes aquí señalados. La bolsa puede comprender un material polimérico que comprende uno o más de los siguientes tipos de polímeros: un cloruro de polivinilo (PVC), una

poliolefina (PO); un poli(etileno-co-vinilacetato) (EVA), y un propileno de polietileno fluorado (FEP). El material polimérico comprende además opcionalmente un plastificante biocompatible. En algunas realizaciones el material se separa de la sangre por medio de una membrana, pero el fluido puede pasar a través de la membrana permitiendo que MRB comuniquen con la composición, pero excluyendo a células como glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. Algunos métodos comprenden además la separación de la composición de la sangre por medio de filtración. En ciertas realizaciones la filtración ocurre mientras la sangre se retira de la bolsa de almacenamiento durante la transfusión a un paciente. En algunas realizaciones el sorbente en el recipiente de sangre está en contacto directo con la sangre. En algunas realizaciones, el recipiente contiene una mezcla de diferentes tipos de microsferas.

Ciertas realizaciones se ocupan de filtros que comprenden cualquiera de los sorbentes aquí señalados. Algunas realizaciones se ocupan de un cartucho de filtro que comprende cualquiera de los sorbentes aquí señalados. Algunos dispositivos de la invención son dispositivos para filtración de sangre que comprenden un filtro o un cartucho de filtro que comprende cualquiera de los sorbentes aquí señalados.

En algunas realizaciones el sorbente está contenido en un filtro. La sangre del donante en el momento de la donación puede pasar a través del filtro antes de colocarse en un recipiente adecuado para sangre o la sangre o productos de sangre en el recipiente de sangre pueden pasar a través del filtro durante la transfusión al paciente. Para fines de esta invención, el término "sorber" se define como "ocupar y unirse mediante absorción y adsorción".

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 presente un gráfico de volumen de poro como una función del diámetro de poro.

La Figura 2 presenta un adaptador de transferencia de polímero para experimentos con sangre.

La Figura 3 presenta un adaptador de transferencia de sangre para una recogida de muestras.

La Figura 4 presenta un gráfico de adsorción de hemoglobina de tampón fosfato salino versus tiempo.

La Figura 5 presenta un gráfico de adsorción de hemoglobina de sangre humana nueva versus tiempo.

La Figura 6 presenta un gráfico de adsorción de IgG humano de sangre humana versus tiempo.

La Figura 7 presenta un gráfico de adsorción LysoPC de sangre humana versus tiempo.

La Figura 8 presenta un gráfico de adsorción IL-7 de sangre humana versus tiempo.

La Figura 9 presenta un gráfico de adsorción IL-8 de sangre humana versus tiempo.

La Figura 10 presenta un gráfico de adsorción TNF α de sangre humana versus tiempo.

Descripción detallada de realizaciones ilustrativas

Como se requiere, aquí se desvelan realizaciones detalladas de la presente invención; se entenderá que las realizaciones desveladas son meramente ejemplares de la invención que puede representarse en varias formas. Por lo tanto, los detalles estructurales y funcionales aquí desvelados no deben interpretarse como límites, sino como meramente una base para enseñar a un experto en la técnica a emplear la presente invención como se define en las reivindicaciones. Los ejemplos específicos más abajo permitirán que la invención se entienda mejor. Sin embargo, se dan meramente a modo de guía y no implican ninguna limitación.

Tres sorbentes poliméricos porosos se caracterizan por sus estructuras con poros y sus síntesis se describen en el Ejemplo 1, 2 y 3. La caracterización de la estructura de poro se da en el Ejemplo 3.

El proceso de síntesis consiste en (1) preparar la fase acuosa, (2) prepara la fase orgánica, (3) realizar la polimerización en suspensión y (4) purificar el producto sorbente polimérico resultante (tratamiento final).

Los ejemplos restantes demuestran la eliminación de sustancias no deseadas de la sangre.

Ejemplo 1 Sorbente 1-11 Síntesis

Instalación del reactor - El hervidor (0,5 L) equipado con un agitador superior, cuchilla agitadora multi-nivel, condensador con agua fría, termopar y burbujeador. Se instaló una junta entre la tapa superior y el hervidor inferior. Todos los puertos no usados se tapan con el tapón apropiado. La temperatura se controla con un manto calefactor, regulado por un controlador de temperatura equipado con el termopar anterior.

Polimerización – Se dispersa alcohol de polivinilo en la carga de agua a temperatura ambiente (TA) y después se calienta a 70°C. Las sales restantes (véase Tabla 1, MSP, MSP, DSP, TSP y nitrito de sodio) se disuelven después en la carga de agua. Las soluciones de PVA y sales se calientan a 80°C con agitación. La fase orgánica pre-mezclada enumerada en la Tabla 2 que incluye los iniciadores se vierte en el reactor en la fase acuosa con la velocidad de agitación fijada en las rpm para la formación del tamaño adecuado de gotita. Una vez que la temperatura alcanza el valor especificado se inicia el temporizador de reacción (16 horas).

Tabla 1		
Cargas en fase acuosa		
Producto		Carga, g
Agua ultrapura		231,26
Alcohol de polivinilo (PVA)		0,68
Fosfato monosodio (MSP)		0,71
Fosfato disodio (DSP)		2,36
Fosfato trisodio (TSP)		1,47
Nitrito de sodio		0,01
	Total	236,48

Tratamiento final, marcar el nivel de disolvente. Después de enfriamiento, el disolvente se extrae con fisión hasta el nivel de microesfera. El reactor se llena hasta la marca con agua (TA) y se calienta a 50°C a 70 °C y se agita durante 30 minutos, se deja asentar durante 3 a 5 minutos y después se extrae con sifón hasta el nivel de microesfera. Las microesferas se lavan 5 veces de esta manera. El polímero 1 usa 3 en lavados en tarro IPA. Si se indica, el polímero se extrae con aparato Soxhlet de acuerdo con la Tabla 2 durante la noche. El polímero se desmonta 6 horas y después se seca en un horno durante la noche (≈100°C). Este proceso da como resultado un sorbente limpio, seco y poroso en forma de microesferas porosas esféricas de polímero, Polímeros de Sorbente 1 a 11.

Tabla 2	Cargas orgánicas, g					
Sorbente/ Polímero #	Divinilbenceno (63%)	Divinilbenceno (80%)	Tolueno	Isooctano	Ciclohexanol	Glicol de propileno, PPG, Pm 3500
1	84,70		55,78	64,07		
2	83,03				151,00	
3		71,3			163,15	
4	129,55				77,11	25,70
5*	106,38				107,11	19,02
6	106,38				114,14	12,68
7	106,38				115,73	11,10
8	94,73				130,21	8,68
9	106,38				109,07	17,76
10	124,05	88,6				
11	129,55				102,82	

Tabla 2 (continuación)	Cargas orgánicas, g			Condiciones de reacción	Tratamiento final, condiciones	
Sorbente/ Polímero #	Poliestireno, Pm 230.000	Peróxido de benzoilo (BPO) (97%)	Total, p/o BPO	Temp Rxn °C	1 ^{er} Disolvente Soxhlet	2 ^o Disolvente Soxhlet
1		0,64	236,48	80		
2		0,84	234,03	87	Metanol	
3		0,73	234,45	80	Metanol	
4		1,32	232,37	80	Acetona	
5*		1,08	232,20	80	Acetona	
6		1,08	232,20	80	Acetona	
7		1,08	232,20	80	Acetona	
8		0,96	233,62	80	Acetona	
9		1,08	232,20	80	Acetona	
10	9,8	0,94	222,49	80	Tolueno	Acetona
11		1,32	232,37	80	Metanol	

* Indica un ejemplo comparativo

Ejemplo 2 Caracterización de estructura de poro

Las estructuras de poro de los polímeros de sorbente se analizaron con un penetrómetro de mercurio Micromeritics AutoPore IV 9500 V1.09 (Instrumento de Intrusión Hg). Los resultados se proporcionan en la Figura 1 donde el volumen de poro s traza como una función del diámetro de poro.

Ejemplo 3 Comparación de estructura de poro con adsorción biomolécula

Las estructuras de poro de los polímeros sorbentes se compararon con Citocromo C, albúmina de suero humano e Inmunoglobulinas G (IgG). Citocromo C, ≈12 kDa, se usó como un sustituto para proteínas de peso molecular medio como citoquinas, albúmina de suero humano (67 kDa) como un sustituto para hemoglobina (64 kDa) e IgG representa a los anticuerpos. Las comparaciones se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Sorbente/ Polímero #	Diámetro poro basado en log diferencial Gráfico máximo (Å)	Volumen de poro entre 50-10000Å (cc/g)	Volumen de poro entre 500- 3000Å (cc/g)	Porcentaje de volumen total de poro entre 500-3000 Å	Volumen de poro entre 50- 6000Å (cc/g)	Porcentaje delvolumen total de poro entre 50-6000Å
1	1395	1,72	0,93	54	1,68	98
2	2.594	2,31	1,17	51	2,11	91
3	1.830	2,47	1,71	69	2,29	93
4	3.498	0,94	0,74	79	0,93	99
5*	10.483	1,01	0,13	13	0,42	42
6	2.591	1,46	1,24	85	1,44	98
7	1.510	1,63	1,28	79	1,59	97
8	2.839	1,84	1,46	79	1,77	96
9	4.337	1,32	0,52	39	1,29	97

Sorbente/ Polímero #	Proporción de volumen de poro entre 50- 10000Å con volumen de poro entre 500-3000Å	Proporción de volumen de poro entre 50- 10000Å con volumen de poro entre 50-6000Å	3 horas de retirada de citocromo C (mg/g)	3 horas de retirada de albúmina de suero humano (mg/g)	3 horas retirada de inmunoglobulina G (mg/g)
1	1,85	1,02	53	313,5	152,1
2	1,97	1,09	109,5	204,8	385,5
3	1,44	1,08	91,7	176,1	289,2
4	1,27	1,01	9,7	107	103,9
5*	7,77	2,39	0,4	101,3	38,8
6	1,18	1,02	34,4	77,4	128,1
7	1,27	1,03	62,4	228,3	266,8
8	1,26	1,04	49,4	102,8	140
9	2,54	1,03	11,4	90,6	89,3

Ejemplo 4 Experimentos de Adsorción

Instalación y muestreo inicial

Preparación de sangre y polímero

Cada polímero probado se preparó inicialmente como una suspensión 50% en 0,9% de solución salina. La sangre se preparó juntando 8 bolsas de glóbulos rojos empaquetados no leucorreducidos ≈ 400 mL (humano, <4

días tipo AB+) cada una en una bolsa de solución salina de 3 L vacía (PVC, NDC 0409-7983-03) y se mezcló suavemente balanceando suavemente 10 veces. La sangre acumulada fue alícuota para 8 bolsas de solución salina de 500 mL vacías, Número de Parte ND0409-7972-08, se pesó y registró para futura referencia. La prueba utilizó 3

5

Sorbente 1 (Polímero 1)
Sorbente 2 (Polímero 2)
Sorbente 3 (Polímero 3)
Control (Sin microesferas)

10

Carga Sangre/polímero

Se cargaron 80 mL de solución de polímero (50%) en las bolsas vacías de solución salina de 500 mL con una pipeta de 25 mL de poliestireno modificado figura 2 y el peso se registró. Los glóbulos rojos empacados juntos se transfirieron después a bolsas vacías de solución salina de 500 mL que se habían cargado con la solución de microesferas (microesferas 10% de volumen RBC) para estudiarse o sin microesferas para control y los pesos de las bolsas se registraron. Cada bolsa se balanceó suavemente de un lado para otro 10 veces para mezclar completamente. Toda la sangre se almacenó a 5°C durante la duración del experimento.

15

Muestreo Día 1

El día uno se tomó el hematocrito par cada bolsa de muestra para representar la dilución debido a la solución de polímero cargada en cada bolsa de muestra. Aproximadamente 5 ml de sangre se muestrearon en un Vacutainer con superficie roja (BD 366430) para análisis de citoquina/IgG y un segundo tubo de poliestireno (BD 352099) se muestreó usando 5 ml de sangre para análisis de lisofosfatidilcolina (LPC). Los tubos de recogida de superficie roja y de poliestireno giraron durante 20 minutos y el sobrenadante se separó en criotubos de polipropileno y poliestireno, respectivamente, y se congelaron a -25°C.

25

Recogida de muestras, días 7, 14, 21 y 41

30

Las bolsas de muestras se retiraron del frigorífico y se mezclaron suavemente invirtiéndolas 10 veces y se muestrearon para hematocritos. El muestreo para citoquina/IgG y LPC se realizó de manera idéntica al muestreo del Día 1. Todas las muestras recogidas se almacenaron a -25°C hasta analizarse.

35

Absorción de hemoglobina de tampón fosfato salino

La solución de hemoglobina en tampón fosfato salino se preparó en una concentración de aproximadamente 11,00 mg/mL. 50 mL de tubos centrifugadores de polipropileno se usaron para cada punto en el tiempo muestreado, excluyendo el punto en el tiempo $t = 0$ (las muestras $t = 0$ se tomaron directamente de la solución en existencias de hemoglobina). 2,5 g de polímero húmedo con la solución salina intersticial retirada y 22,5 mL de solución de hemoglobina se añadieron a cada tubo centrifugador. Los tubos se colocaron después sobre una plataforma balancín en un frigorífico a 4-8°C. En los puntos del tiempo apropiados, los tubos centrifugadores aplicables se retiraron del frigorífico. Cuatro muestras se retiraron de cada tubo centrifugador, se etiquetaron y congelaron a -20°C hasta que se realizó el análisis.

40

45

Absorción de hemoglobina de sangre humana “nueva” – Estudio de envejecimiento de 14 días

Se compraron tres bolsas de sangre recién extraída. Después de la recepción, los contenidos de las bolsas se juntaron y aproximadamente 350-400 mL de sangre se distribuyó en dos bolsas separadas de sangre. 30 mL de 0,9% de solución salina que contenía microesferas de polímero (50% sólidos) se añadieron a una de las bolsas (experimento) y 30 mL de 0,9% de solución salina se añadieron a la otra (control). Se tomó una muestra de sangre de la bolsa de control, usándose el resultado como el valor de muestra $t = 0$ (inicial). En cada punto en el tiempo se tomó una muestra de hematocrito y una muestra de sangre. El valor de hematocrito se midió y registró, la muestra de sangre se centrifugó apropiadamente y las muestras de plasma se retiraron y almacenaron en viales de muestra de polipropileno a -20°C hasta que se realizó el análisis. Las bolsas de sangre se colocaron sobre una plataforma balancín en un frigorífico a 4-8°C. En los puntos apropiados de tiempo las bolsas de sangre se retiraron del frigorífico y se muestrearon como se ha descrito previamente. Una vez muestreadas, las bolsas volvieron al frigorífico.

50

55

Análisis de muestras de hemoglobina en tampón fosfato salino, hemoglobina en sangre humana “nueva” (Estudio de envejecimiento de 14 días), y estudio de envejecimiento a tiempo real (41 días) de sangre humana (IgG y LPC)

60

Análisis de hemoglobina humana: El análisis de hemoglobina humana se realizó en las muestras recogidas de sangre usando el kit ELISA de hemoglobina humana de Bethyl Laboratories Incorporated, Catálogo #E88-135. Los procedimientos de análisis se realizaron de acuerdo con el manual que se proporciona en el kit. Véase Tablas 4 y 5 para los datos resultantes y Figura 4 y 5 para una representación gráfica.

65

Este experimento representó un experimento de adsorción de hemoglobina bajo condiciones controladas con concentraciones iniciales de hemoglobina conocidas.

5

Tabla 4, Datos de hemoglobina (Tampón fosfato salino)

10

Polímero ID	Descripción de muestra	[Hb] (mg/mL)
Polímero 1	t = 0 horas	11,00
	t = 1 hora	9,79
	t = 4 horas	6,06
	t = 6 horas	6,41
	t = 24 horas	1,68
Polímero 2	t = 0 horas	11,00
	t = 1 hora	8,35
	t = 4 horas	5,24
	t = 6 horas	4,46
	t = 24 horas	4,03
Control	t = 0 horas	11,00
	t = 1 hora	15,50
	t = 4 horas	14,96
	t = 6 horas	13,30
	t = 24 horas	16,33

15

20

25

Esta prueba se diseñó para mostrar la retirada dinámica de hemoglobina por los polímeros de la prueba en un sistema de modelo donde la hemoglobina se genera constantemente al balancear suavemente la sangre en una bolsa provocando lisis de glóbulos rojos y liberación de hemoglobina.

30

Tabla 5, Datos de hemoglobina (Sangre humana “nueva” – Estudio de envejecimiento de 14 días)

35

Polímero ID	Descripción de muestra	[Hb] (mg/mL) Corregido para hematocrito
Polímero 1	t = 0 días	1,25
	t = 1 día	1,05
	t = 4 días	1,18
	t = 14 días	1,06
Control	t = 0 días	1,25
	t = 1 día	1,33
	t = 4 días	3,87
	t = 14 días	5,41

40

45

50

Análisis de Inmunoglobulina G humana: el análisis de inmunoglobulina G humana se realizó en las muestras recogidas de sangre usando el kit Elisa de IgG humano cuantitativo Immunotek de ZeptoMetrix Corporation, Catálogo #0801182. Los procedimientos del análisis se realizaron de acuerdo con el manual que se proporciona en el kit. Véase Tabla 6 para los datos resultantes y Figura 6 para una representación gráfica.

Tabla 6

Polímero ID	Descripción de muestra	[IgG] (µg/mL) Corregido para hematocrito
Polímero 1	t = 0	93,54
	t = 7 días	60,30
	t = 14 días	44,12
	t = 20 días	41,81
	t = 41 días	25,06
Polímero 2	t = 0	93,54
	t = 7 días	55,44
	t = 14 días	53,25
	t = 20 días	72,27
	t = 41 días	58,79
Polímero 3	t = 0	93,54
	t = 7 días	77,75
	t = 14 días	83,39
	t = 20 días	83,39
	t = 41 días	78,30
Control	t = 0	93,54
	t = 7 días	76,68
	t = 14 días	96,82
	t = 20 días	86,86
	t = 41 días	103,10

Análisis de lisofosfatidilcolina humana: El análisis de lisofosfatidilcolina humana se realizó en las muestras recogidas de sangre usando el kit de ensayo AZWELL LPC de Cosmo Bio Company, Catálogo #ALF-274729843. Los procedimientos del análisis se realizaron de acuerdo con el manual que se proporciona en el kit (traducido al inglés), con una excepción: filtros de 700 nm no están actualmente disponibles para el lector de microplacas en nuestras instalaciones (BioTek EL800). Por lo tanto, fuimos incapaces de medir absorbancia en esta longitud de onda para evitar interferencias como recomendaba el fabricante del kit. Véase Tabla 7 para los datos resultantes y Figura 7 para una representación gráfica.

Tabla 7

Polímero ID	Descripción de muestra	[LysoPC] (µmol/L) Corregido para hematocrito
Polímero 1	t = 0	65,85
	t = 7 días	25,23
	t = 14 días	19,18
	t = 20 días	19,53
	t = 41 días	9,40
Polímero 2	t = 0	65,85
	t = 7 días	19,28
	t = 14 días	16,57
	t = 20 días	10,52
	t = 41 días	11,84
Polímero 3	t = 0	65,85
	t = 7 días	19,11
	t = 14 días	14,73
	t = 20 días	6,02
	t = 41 días	5,33
Control	t = 0	65,85
	t = 7 días	58,41
	t = 14 días	55,97
	t = 20 días	47,63
	t = 41 días	62,87

Análisis de citoquina humana: Análisis de trece citoquinas humanas (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IFN γ , GM-CSF y TNF α) se realizó en muestras recogidas de sangre usando el kit de microesfera magnética de citoquina humana de alta sensibilidad Milliplex MAP de Millipore, Catálogo #HSCYTMAG-60SK. Los procedimientos del análisis se realizaron de acuerdo con el manual que se proporciona en el kit. Varios analitos devolvieron valores por debajo del límite inferior de cuantificación para el ensayo, y por lo tanto no se presentan. Véase Tabla 8 para los datos resultantes y Figuras 8, 9 y 10 para una representación gráfica de cada citoquina presentada.

Tabla 8

Polímero ID	Descripción de muestra	[IL-7] (pg/mL) Corregido para hematocrito	[IL-8] (pg/mL) Corregido para hematocrito	[TNF α] (pg/mL) Corregido para hematocrito
Polímero 1	t = 0	0,89	7,17	3,03
	t = 7 días	0,53	3,14	0,98
	t = 14 días	0,56	2,54	0,51
	t = 20 días	0,25	2,11	0,32
	t = 41 días	0,00	3,44	0,09
Polímero 2	t = 0	0,89	7,17	3,03
	t = 7 días	0,56	2,59	1,25
	t = 14 días	0,37	1,74	0,38
	t = 20 días	0,07	2,92	0,04
	t = 41 días	0,15	1,46	0,06
Polímero 3	t = 0	0,89	7,17	3,03
	t = 7 días	0,48	3,37	1,16
	t = 14 días	0,53	3,21	0,60
	t = 20 días	0,44	4,44	0,22
	t = 41 días	0,51	3,79	0,07
Control	t = 0	0,89	7,17	3,03
	t = 7 días	0,99	12,04	3,70
	t = 14 días	1,34	13,76	3,94
	t = 20 días	1,52	16,89	4,11
	t = 41 días	1,98	40,70	5,49

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para purificación de sangre, producto de sangre o fluido fisiológico que comprende:

- 5 (a) un recipiente en cumplimiento con los estándares adecuado para el almacenamiento de sangre, productos de sangre o fluido fisiológico;
 (b) sorbente que comprende material polimérico hemocompatible adecuado para tratar sangre, producto de sangre o fluido fisiológico, realizando el sorbente al menos uno de (i) aumentar la vida útil de la sangre, producto de sangre o fluido fisiológico, (ii) mantener la frescura de sangre nueva, producto de sangre o fluido fisiológico y (iii) eliminar moléculas no deseables de la sangre, producto de sangre o fluido fisiológico;

dicho sorbente estando contenido dentro de un recipiente en cumplimiento con los estándares;
 dicho sorbente estando en una pluralidad de formas sólidas que son fluidas dentro del recipiente en cumplimiento con los estándares;

- 15 donde dicho material polimérico comprende residuos de uno o más monómeros seleccionados de divinilbenceno y etilvinilbenceno, estireno, etilestireno, acrilonitrilo, metacrilato de butilo, metacrilato de octilo, acrilato de butilo, acrilato de octilo, metacrilato de cetilo, acrilato de cetilo, metacrilato de etilo, viniltolueno, vinilnaftaleno, alcohol de vinilbencilo, vinilformadida, metacrilato de metilo, acrilato de metilo, trivinilbenceno, divinilnaftaleno, trivinilciclohexano, divinilsulfona, trimetacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilato de trimetilolpropano, triacrilato de trimetilolpropano, diacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilato de pentaeritritol, trimetacrilato de pentaeritritol, tetrametacrilato de pentaeritritol, diacrilato de pentaeritritol, triacrilato de pentaeritritol, tetraacrilato de pentaeritritol, dimetacrilato de dipentaeritritol, trimetacrilato de dipentaeritritol, tetrametacrilato de dipentaeritritol, diacrilato de dipentaeritritol, triacrilato de dipentaeritritol, tetraacrilato de dipentaeritritol, divinilformadida y mezclas de los mismos;

- 25 y
 donde dicho material hemocompatible se caracteriza por tener una estructura de poro que tiene un volumen total de tamaños de poro en el rango de desde 5 nm a 1.000 nm (50 Å a 10.000 Å) mayor que 0,5 cc/g a 3,0 cc/g polímero seco; donde la proporción de volumen de poro entre 5 nm y 1000 nm (50 Å a 10.000 Å) en diámetro con volumen de poro entre 50 nm y 300 nm (500 Å a 3.000 Å) en diámetro de dicho polímero hemocompatible es menor que 7:1 y donde la proporción de volumen de poro entre 5 nm y 1000 nm (50 Å a 10.000 Å) en diámetro con volumen de poro entre 5 nm y 600 nm (50 Å a 6.000 Å) en diámetro de dicho polímero hemocompatible es igual o menor que 2:1.

2. El dispositivo para purificación de sangre de la reivindicación 1, donde dicho recipiente en cumplimiento con los estándares es una bola.

- 35 3. El dispositivo para purificación de sangre de la reivindicación 1, donde dicho material hemocompatible comprende partículas que tienen un diámetro en el rango de 0,1 micrómetros a 2 centímetros.

- 40 4. El dispositivo para purificación de sangre de la reivindicación 1, donde dicho sorbente comprende material polimérico reticulado derivado de la reacción de un enlazante con uno o más de los siguientes monómeros polimerizables: estireno, etilestireno, acrilonitrilo, metacrilato de butilo, metacrilato de octilo, acrilato de butilo, acrilato de octilo, metacrilato de cetilo, acrilato de cetilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, viniltolueno, vinilnaftaleno, alcohol de vinilbencilo, vinilformadida, metacrilato de metilo y acrilato de metilo.

- 45 5. El dispositivo para purificación de sangre de la reivindicación 1, donde dicho sorbente comprende una superficie hemocompatible que comprende hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(hidroxietil metacrilato), poli(hidroxietil acrilato), poli(hidroxipropil metacrilato), poli(hidroxipropil acrilato), poli(dimetilaminoetil metacrilato), poli(dimetilaminoetil acrilato), poli(dietilaminoetil metacrilato), poli(dietilaminoetil acrilato), poli(vinil alcohol), heparina, glicol de polietileno, poli(N-vinilpirrolidina), sales de poli(ácido metacrílico), sales de poli(ácido acrílico) o copolímeros de mezclas de los mismos, donde dicha superficie hemocompatible está químicamente unida al material polimérico reticulado.

- 50 6. El dispositivo para purificación de sangre de la reivindicación 2, donde dicha bolsa comprende un material polimérico que comprende uno o más de los siguientes tipos de polímeros: un cloruro de polivinilo (PVC), una poliolefina (PO); un poli(etileno-co-vinilacetato) (EVA), y un propileno de polietileno fluorado (FEP).

- 55 7. El dispositivo para purificación de sangre de la reivindicación 6, donde el material polimérico comprende además un plastificante biocompatible.

- 60 8. El dispositivo para purificación de sangre de la reivindicación 1, donde dicho sorbente en forma sólida comprende además un agente dispersante.

- 65 9. Un método para tratar sangre, producto de sangre o fluido fisiológico para proporcionar al menos uno de (i) aumentar la vida útil de la sangre, producto de sangre o fluido fisiológico, (ii) mantener la frescura de sangre nueva, producto de sangre o fluido fisiológico y (iii) eliminar moléculas no deseables de la sangre, producto de sangre o fluido fisiológico a través del uso de un sorbente, dicho sorbente estando contenido dentro de un recipiente en cumplimiento con los estándares adecuado para el almacenamiento de sangre, producto de sangre o fluido

- fisiológico y dicho sorbente estando en una pluralidad de formas sólidas que son sustancialmente fluidas dentro del recipiente en cumplimiento con los estándares;
- donde dicho sorbente comprende un material polimérico hemocompatible que comprende residuos de uno o más monómeros seleccionados de divinilbenceno y etilvinilbenceno, estireno, etilestireno, acrilonitrilo, metacrilato de butilo, metacrilato de octilo, acrilato de butilo, acrilato de octilo, metacrilato de cetilo, acrilato de cetilo, metacrilato de etilo, viniltolueno, vinilnaftaleno, alcohol de vinilbencilo, vinilformadida, metacrilato de metilo, acrilato de metilo, trivinilbenceno, divinilnaftaleno, trivinilciclohexano, divinilsulfona, trimetacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilato de trimetilolpropano, triacrilato de trimetilolpropano, diacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilato de pentaeritritol, trimetacrilato de pentaeritritol, tetrametacrilato de pentaeritritol, diacrilato de pentaeritritol, triacrilato de pentaeritritol, tetraacrilato de pentaeritritol, dimetacrilato de dipentaeritritol, trimetacrilato de dipentaeritritol, tetrametacrilato de dipentaeritritol, diacrilato de dipentaeritritol, triacrilato de dipentaeritritol, tetraacrilato de dipentaeritritol, divinilformadida y mezclas de los mismos; y
- donde dicho material hemocompatible se caracteriza por tener una estructura de poro que tiene un volumen total de tamaños de poro en el rango de desde 5 nm a 1.000 nm (50 Å a 10.000 Å) mayor que 0,5 cc/g a 3,0 cc/g polímero seco; donde la proporción de volumen de poro entre 5 nm y 1000 nm (50 Å a 10.000 Å) en diámetro con volumen de poro entre 50 nm y 300 nm (500 Å a 3.000 Å) en diámetro de dicho polímero hemocompatible es menor que 7:1 y donde la proporción de volumen de poro entre 5 nm y 1000 nm (50 Å a 10.000 Å) en diámetro con volumen de poro entre 5 nm y 600 nm (50 Å a 6.000 Å) en diámetro de dicho polímero hemocompatible es igual o menor que 2:1.
10. El método de la reivindicación 9, donde dicho recipiente en cumplimiento con los estándares es una bolsa.
11. El método de la reivindicación 9, donde dichas moléculas son moléculas biológicamente activas (MBA), modificadores de respuesta biológica (MRB), productos de hemólisis, productos de degradación de membrana o células, toxinas, fármacos, anticuerpos o priones.
12. El método de la reivindicación 11, donde las moléculas biológicamente activas comprenden mediadores inflamatorios y estimuladores.
13. El método de la reivindicación 12, donde dichos mediadores inflamatorios y estimuladores comprenden citoquinas, óxido nítrico, tromboxanos, leucotrienos, factor activador de plaquetas, prostaglandinas, glicoproteínas, quininas, quinínógenos, factores de complemento, moléculas de adhesión celular, superantígenos, monoquinas, quimioquinas, interferones, radicales libres, proteasas, metabolitos ácidos araquidónicos, prostaciclina, endorfinas beta, factores depresores del miocardio, anandamida, 2-aracodonilglicerol, tetrahidrobiopterina, serotonina, histamina, bradiquinina, ligando CD40 soluble, lípidos bioactivos, lípidos oxidados, hemoglobina, particulados de glóbulos rojos, componentes de membrana o célula, factores de crecimiento, glicoproteínas, priones, toxinas, endotoxinas, fármacos, sustancias vasoactivas, antígenos extraños y anticuerpos.
14. El método de la reivindicación 9, donde las moléculas no deseadas son anticuerpos.
15. El método de la reivindicación 9, donde dicho polímero biocompatible comprende partículas que tienen un diámetro en el rango de 0,1 micrómetros a 2 centímetros.
16. El método de la reivindicación 9, donde dicho sorbente comprende material polimérico reticulado derivado de la reacción de un enlazante con uno o más de los siguientes monómeros polimerizables: estireno, etilestireno, acrilonitrilo, metacrilato de butilo, metacrilato de octilo, acrilato de butilo, acrilato de octilo, metacrilato de cetilo, acrilato de cetilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, viniltolueno, vinilnaftaleno, alcohol de vinilbencilo, vinilformadida, metacrilato de metilo y acrilato de metilo.
17. El método de la reivindicación 9, donde dicho sorbente comprende una superficie hemocompatible seleccionada de hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(hidroxietil metacrilato), poli(hidroxietil acrilato), poli(hidroxipropil metacrilato), poli(hidroxipropil acrilato), poli(dimetilaminoetil metacrilato), poli(dimetilaminoetil acrilato), poli(dietilaminoetil metacrilato), poli(dietilaminoetil acrilato), poli(vinil alcohol), heparina, glicol de polietileno, poli(N-vinilpirrolidina), sales de poli(ácido metacrílico), sales de poli(ácido acrílico) o copolímeros de mezclas de los mismos, donde dicha superficie hemocompatible está químicamente unida al material polimérico reticulado.
18. El método de la reivindicación 9, donde dicho polímero biocompatible se modifica con ligandos que específicamente o no específicamente se unen con biomoléculas reactivas.
19. El método de la reivindicación 9, donde dicho sorbente está en un recipiente adecuado para mantener sangre y en contacto directo con sangre y productos de sangre pero incapaz de escaparse del recipiente.
20. El método de la reivindicación 9, donde dicho sorbente está en un recipiente adecuado para mantener sangre y separado de la sangre por una membrana permeable o barrera que permite que el fluido, pero no las células, interactúen con el polímero.

- 21.** Un método para hacer un dispositivo para purificación de sangre, producto de sangre o fluido fisiológico que comprende
- 5 doloocar el sorbente que comprende material hemocompatible en un recipiente en cumplimiento con los estándares adecuado para el almacenamiento de sangre, productos de sangre o fluido fisiológico;
- 10 donde dicho material hemocompatible es adecuado para tratar sangre, producto de sangre o fluido fisiológico, realizando dicho sorbente al menos uno de (i) aumentar la vida útil de la sangre, producto de sangre o fluido fisiológico, (ii) mantener la frescura de sangre nueva, producto de sangre o fluido fisiológico y (iii) eliminar moléculas no deseables de la sangre, producto de sangre o fluido fisiológico; y
- 15 dicho sorbente estando contenido dentro de dicho recipiente en cumplimiento con los estándares y dicho sorbente estando en una pluralidad de formas sólidas que son sustancialmente fluidas dentro de dicho recipiente en cumplimiento con los estándares;
- 20 donde dicho material polimérico comprende residuos de uno o más monómeros seleccionados de divinilbenceno y etilvinilbenceno, estireno, etilestireno, acrilonitrilo, metacrilato de butilo, metacrilato de octilo, acrilato de butilo, acrilato de octilo, metacrilato de cetilo, acrilato de cetilo, metacrilato de etilo, viniltolueno, vinilnaftaleno, alcohol de vinilbencilo, vinilformadida, metacrilato de metilo, acrilato de metilo, trivinilbenceno, divinilnaftaleno, trivinilciclohexano, divinilsulfona, trimetacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilato de trimetilolpropano, triacrilato de trimetilolpropano, diacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilato de pentaeritritol, trimetacrilato de pentaeritritol, tetrametacrilato de pentaeritritol, diacrilato de pentaeritritol, triacrilato de pentaeritritol, tetraacrilato de pentaeritritol, dimetacrilato de dipentaeritritol, trimetacrilato de dipentaeritritol, tetrametacrilato de dipentaeritritol, diacrilato de dipentaeritritol, triacrilato de dipentaeritritol, tetraacrilato de dipentaeritritol, divinilformadida y mezclas de los mismos;
- 25 y donde dicho material hemocompatible se caracteriza por tener una estructura de poro que tiene un volumen total de tamaños de poro en el rango de desde 5 nm a 1.000 nm (50 Å a 10.000 Å) mayor que 0,5 cc/g a 3,0 cc/g polímero seco; donde la proporción de volumen de poro entre 5 nm y 1000 nm (50 Å a 10.000 Å) en diámetro con volumen de poro entre 50 nm y 300 nm (500 Å a 3.000 Å) en diámetro de dicho polímero hemocompatible es menor que 7:1 y donde la proporción de volumen de poro entre 5 nm y 1000 nm (50 Å a 10.000 Å) en diámetro con volumen de poro entre 5 nm y 600 nm (50 Å a 6.000 Å) en diámetro de dicho polímero hemocompatible es igual o menor que 2:1.
- 30 **22.** El método de la reivindicación 21, donde dicho recipiente en cumplimiento con los estándares es una bolsa.

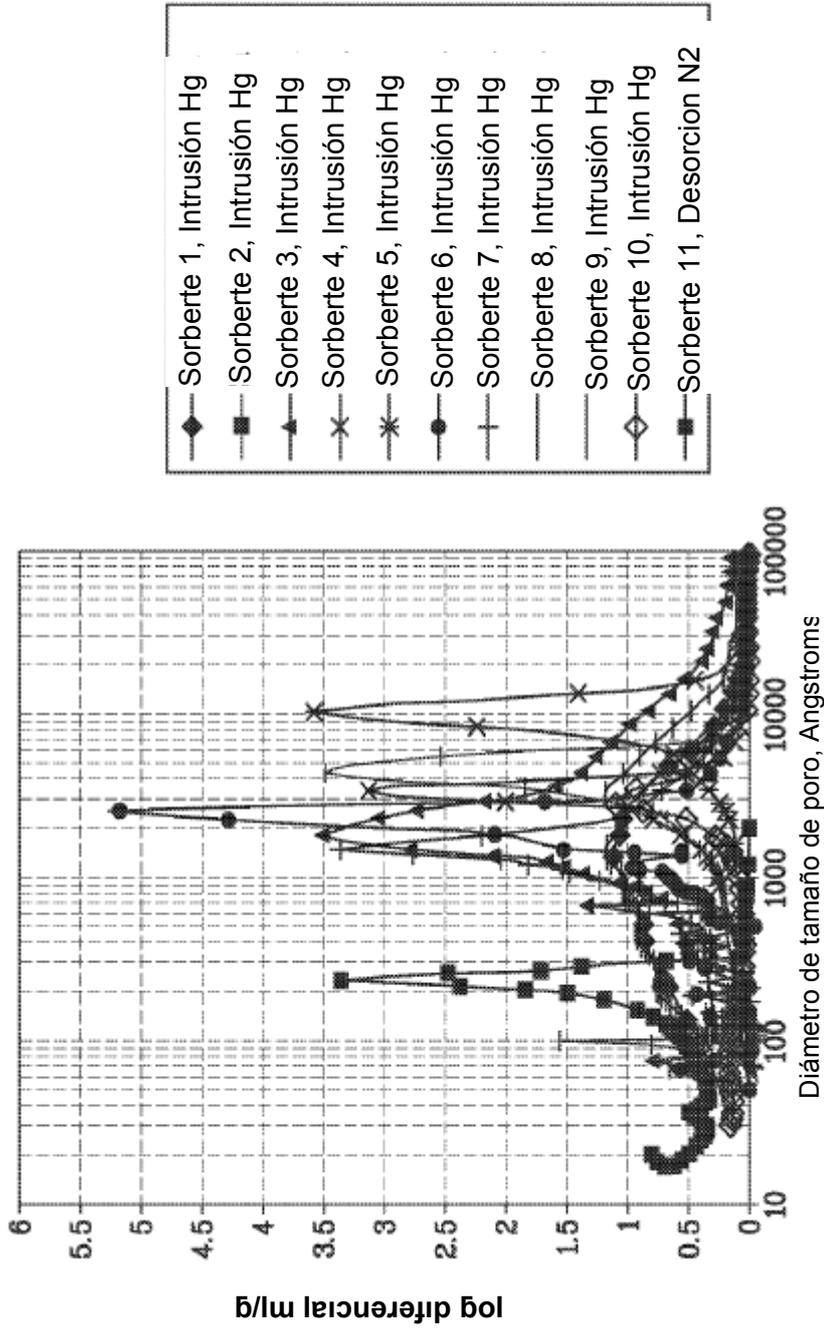
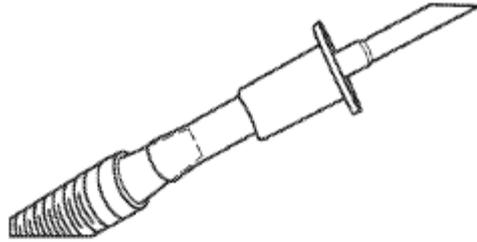


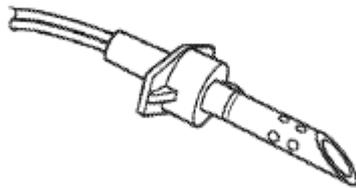
Gráfico de volumen de poro como una función del diámetro de poro

FIG. 1



Pipeta de 25 mL de poliestireno modificada para transferencia de suspensión

FIG. 2



Punta de bolsa modificada (agujeros perforados en la punta, línea de 200 micrones rejilla insertada en el extremo)

FIG. 3

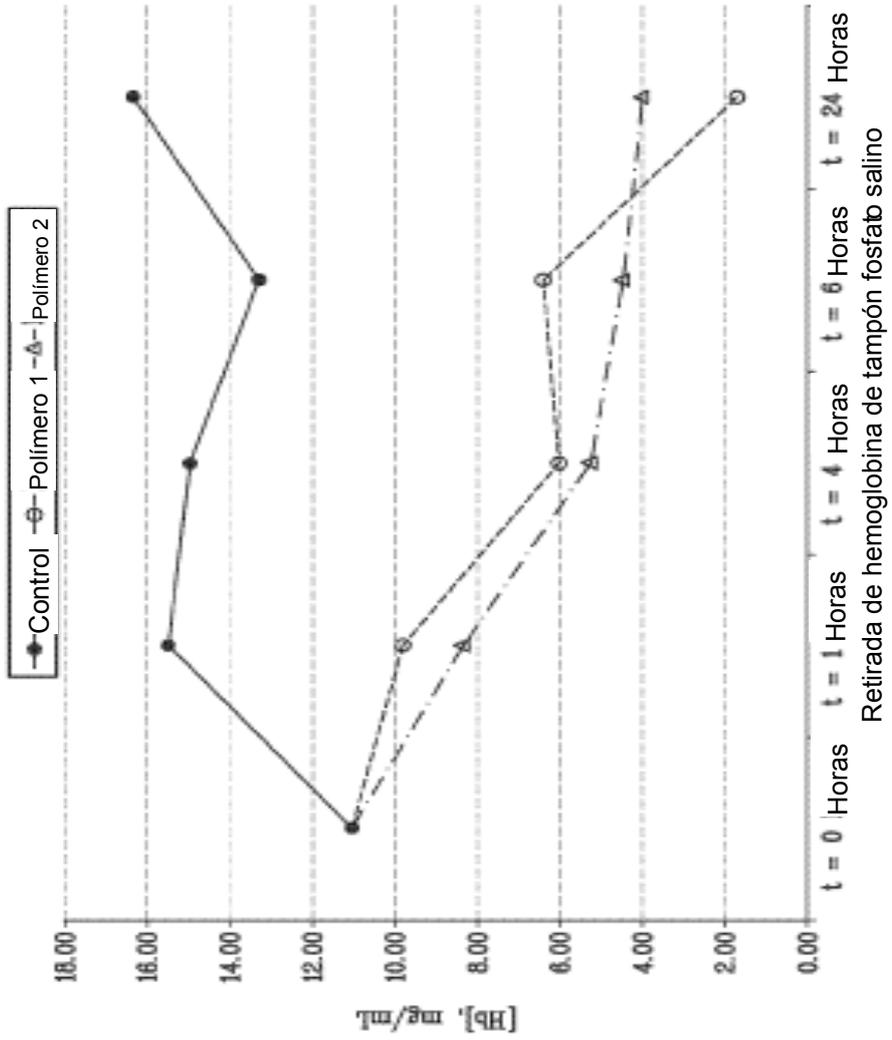


FIG. 4

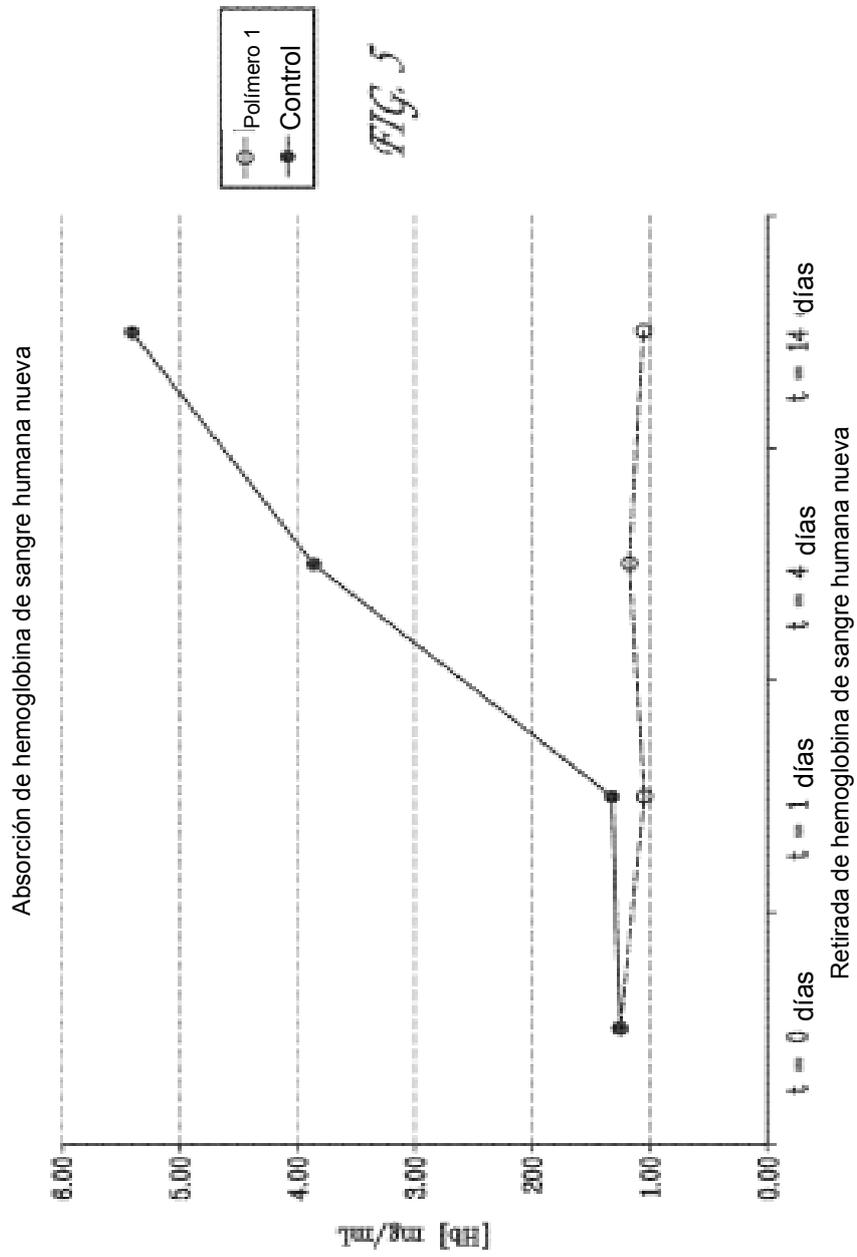
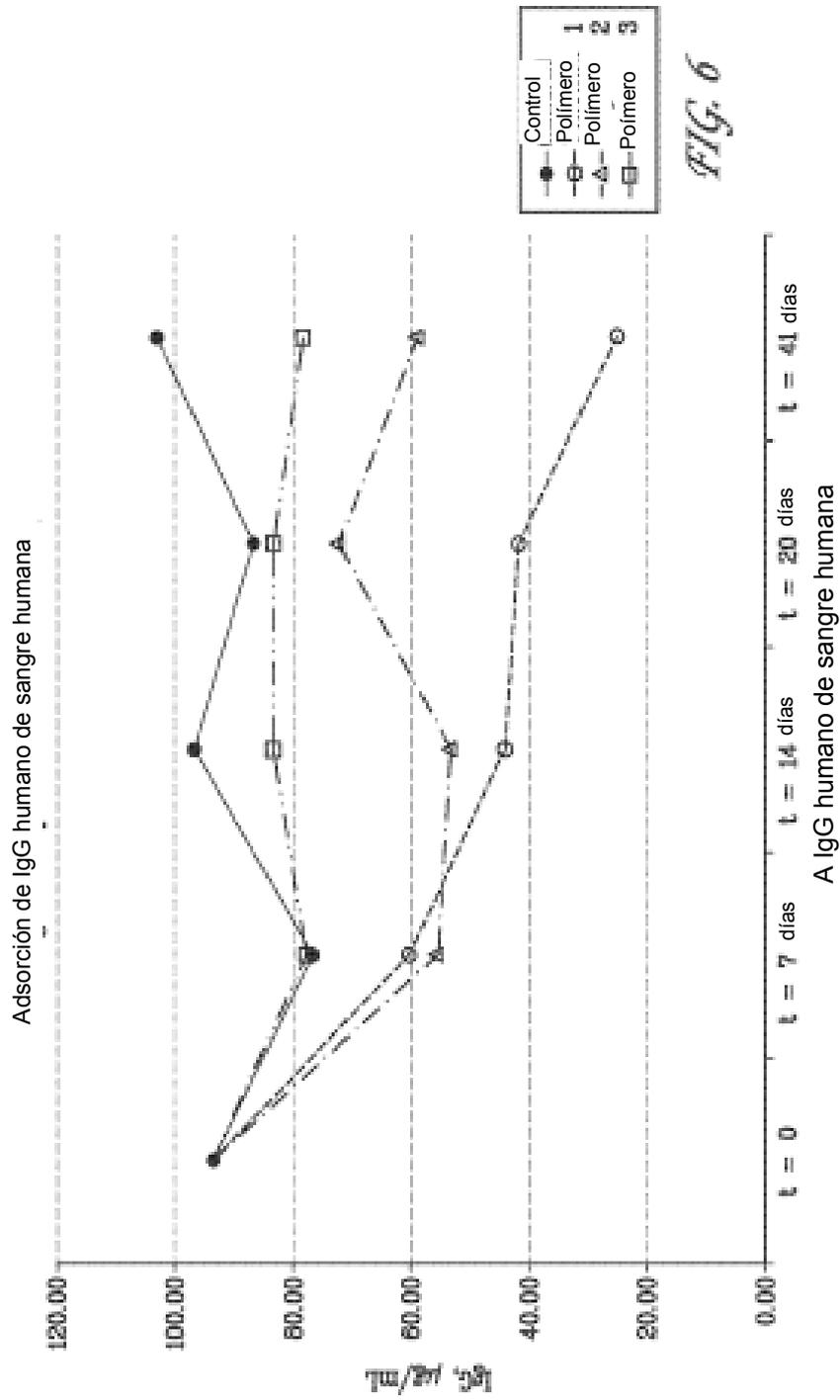


FIG. 5



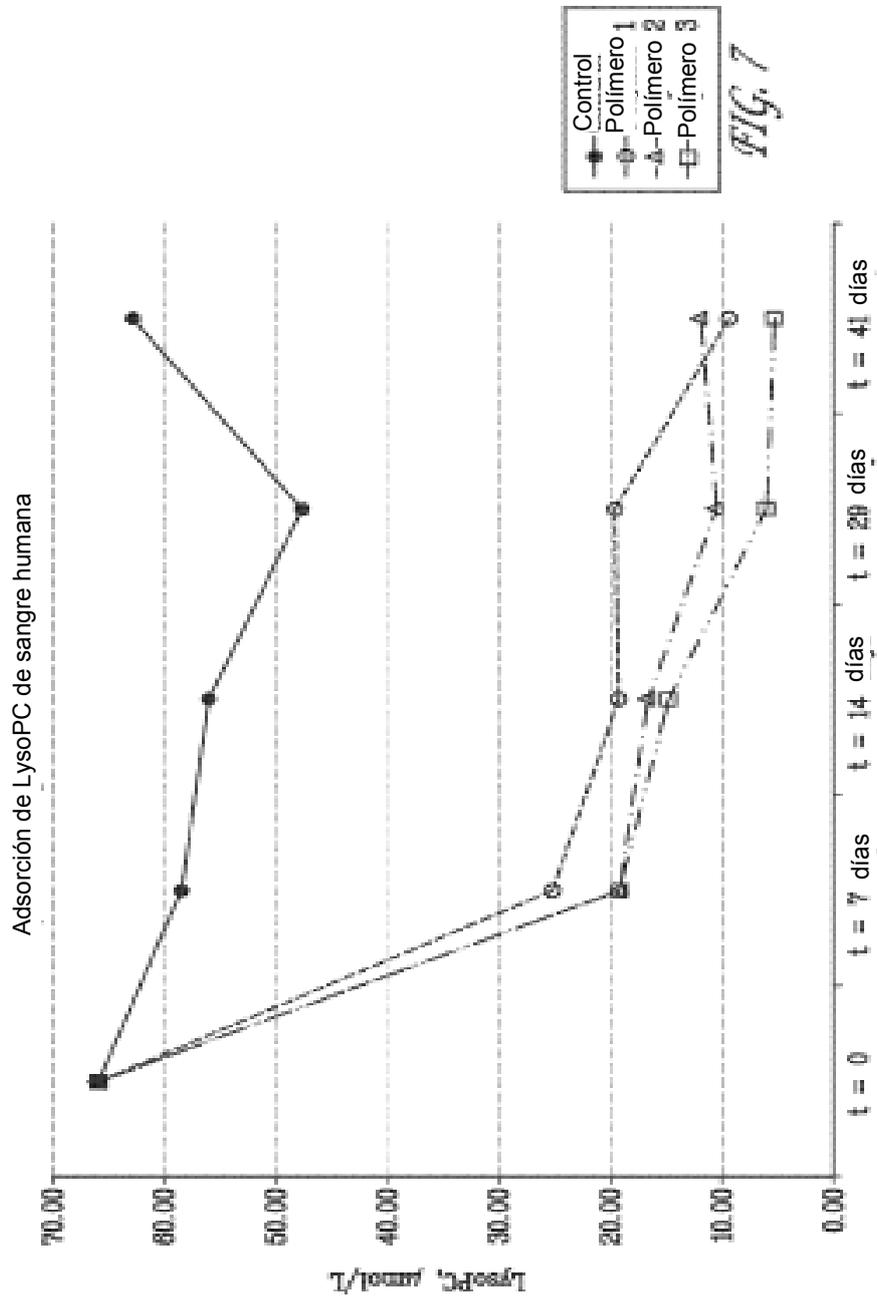
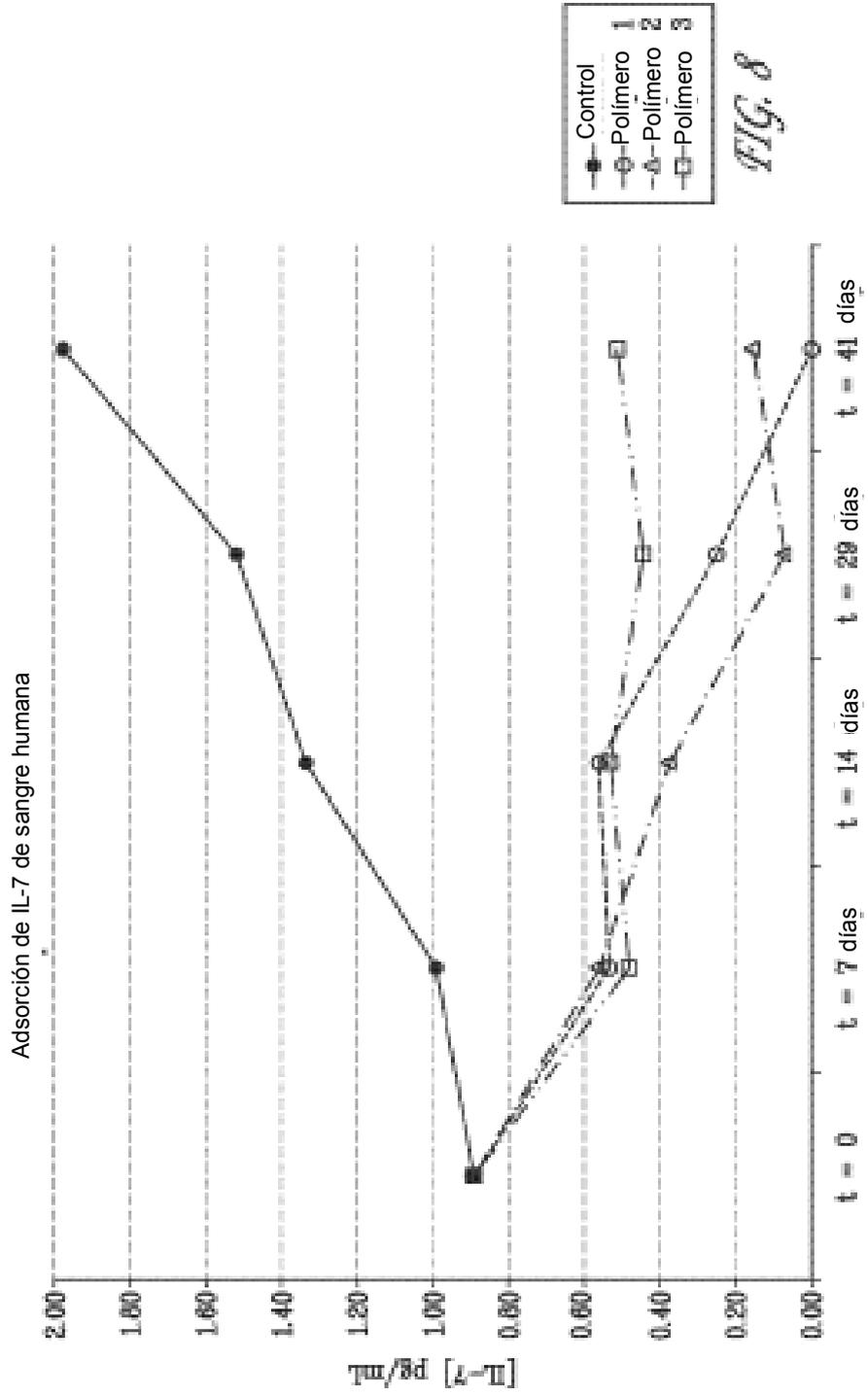


FIG. 7



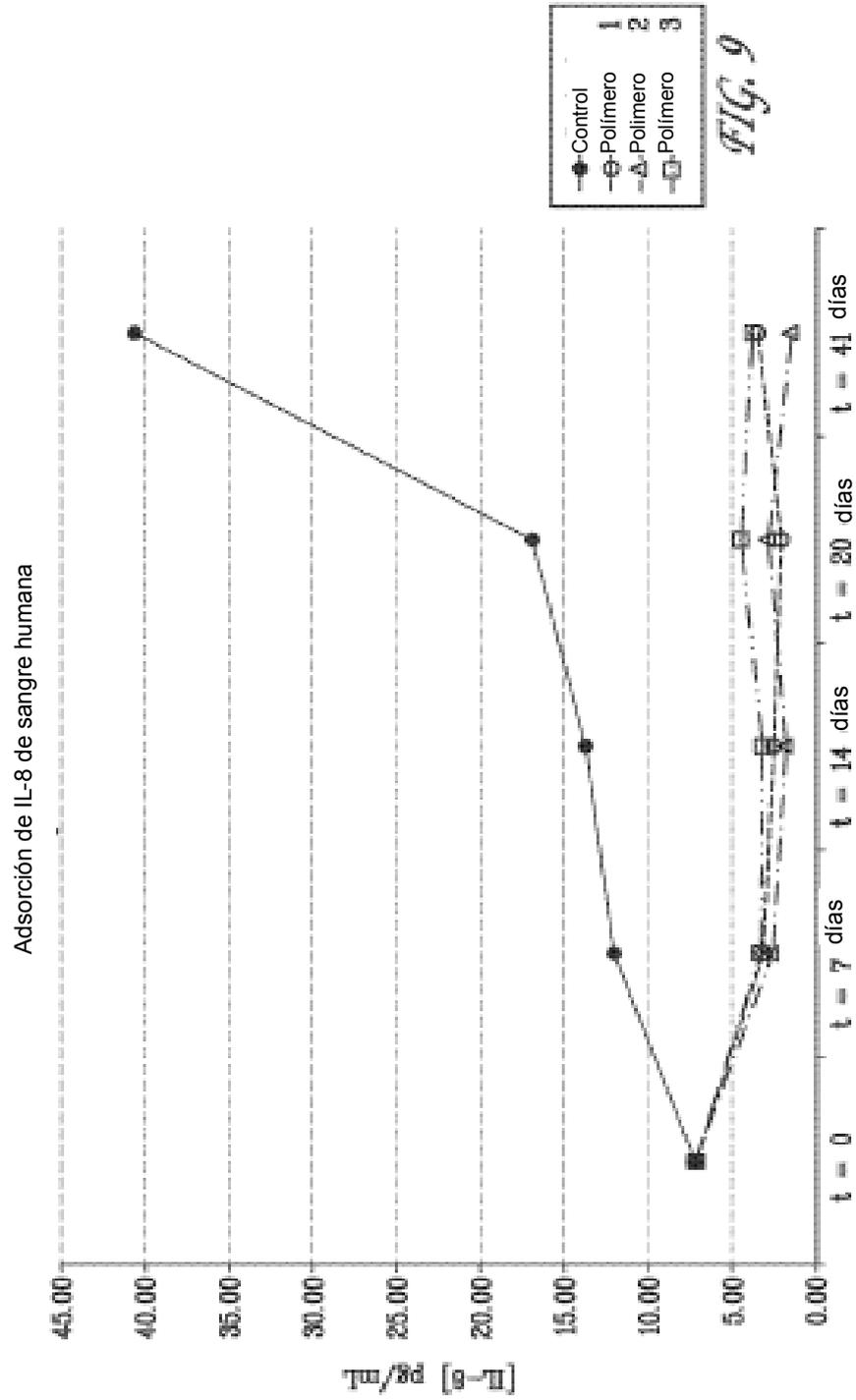


FIG. 9

