

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 949**

51 Int. Cl.:

B01D 11/00 (2006.01)

A61M 1/36 (2006.01)

A61M 1/34 (2006.01)

A61M 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2012 E 16154118 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 3061509**

54 Título: **Dispositivo integrado de filtrado para el agotamiento de leucocitos, oxígeno y/o CO₂ y separación de plasma**

30 Prioridad:

10.08.2011 US 201161522168 P

10.08.2011 US 201161522157 P

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

17.02.2020

73 Titular/es:

**NEW HEALTH SCIENCES, INC. (100.0%)
99 Hayden Avenue, Building B, Suite 620
Lexington, Massachusetts 02421, US**

72 Inventor/es:

**YOSHIDA, TATSURO y
VERNUCCI, PAUL**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 742 949 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

Dispositivo integrado de filtrado para el agotamiento de leucocitos, oxígeno y/o CO₂ y separación de plasma

5 APLICACIONES RELACIONADAS

Esta descripción reivindica prioridad para la solicitud provisional de los Estados Unidos N° 61/522,168 titulada «Integrated Leukocyte, Oxygen and/or CO₂ Depletion, and Plasma Separation Filter Device», presentada el 10 de agosto de 2011 y a la solicitud provisional de los Estados Unidos N° 61/522,157 titulada «Leukoreduction and Oxygen Depletion Device», presentada el 10 de agosto de 2011, y es un CIP de la solicitud de patente de los Estados Unidos N° de serie 12/901,350, presentada el 8/10/2010, titulada «Blood Storage Bag System and Depletion Devices with Oxygen and Carbon Dioxide Depletion Capabilities», que reclama el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos N° 61/331,693 presentada el 5 de mayo de 2010, y es un CIP de la solicitud de patente de EE. UU. N° 12/903,057, presentada el 12/10/2010, titulada «Oxygen Depletion Devices and Methods for Removing Oxygen from Red Blood Cells», que reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE. UU. N° 61/250,661 presentada el 12/10/2009, y reclama el beneficio de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos N° de serie 61/410,684 presentada el 5 de noviembre de 2010.

20 CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

La presente descripción generalmente se relaciona e incluye un dispositivo integrado de filtrado para el agotamiento de leucocitos, oxígeno y/o CO₂ y separación de plasma. Más particularmente, la presente descripción se refiere e incluye el almacenamiento anaeróbico prolongado de glóbulos rojos empaquetados en forma líquida desde la recolección de un donante hasta la transfusión a un receptor utilizando este dispositivo integrado de filtrado para el agotamiento de leucocitos, oxígeno y/o CO₂ y separación de plasma.

ANTECEDENTES DE LA DESCRIPCIÓN

Los suministros de sangre líquida están actualmente limitados por los sistemas de almacenamiento que se utilizan en la práctica convencional de almacenamiento de sangre. Usando los sistemas actuales, la sangre almacenada expira después de un período de aproximadamente 42 días de almacenamiento refrigerado a una temperatura superior a la congelación (*es decir*, 4 °C) en la forma de preparaciones de células sanguíneas empaquetadas. La sangre expirada no se puede usar y debe desecharse porque hará daño al receptor final. Una de las principales razones del deterioro de la sangre es su actividad metabólica continua después de su almacenamiento. Por ejemplo, en 2007, más de 45 millones de unidades de glóbulos rojos empaquetados (pRBC, por sus siglas en inglés) se recolectaron y almacenaron en todo el mundo (15,6 millones en los EE. UU.). Durante el almacenamiento refrigerado, todos estos pRBC se dañaron progresivamente por lesiones de almacenamiento. Cuando se transfunde dentro del límite actual de 6 semanas, los pRBC almacenados tienen una calidad inferior (se elimina una fracción de pRBC; la capacidad de entrega de O₂ se ve comprometida), así como la toxicidad potencial, a menudo manifestada como efectos secundarios de la terapia de transfusión. Estas lesiones de almacenamiento se observan como parámetros bioquímicos y físicos alterados que se asocian con las células almacenadas. Ejemplos de estos parámetros medidos *in vitro* incluyen niveles reducidos de metabolitos (ATP y 2,3-DPG), área superficial reducida, equinocitosis, exposición a fosfatidilserina y deformabilidad reducida.

45 Los glóbulos rojos humanos (RBC, por sus siglas en inglés) *in vivo* se encuentran en un estado dinámico. En la sangre entera, los glóbulos blancos normalmente están presentes en el rango entre 4,300 y 10,800 células/μL y el rango normal de RBC al nivel del mar es 5,4 millones/μL (± 0,8) para hombres y 4,8 millones μL (± 0,6) para mujeres. Los glóbulos rojos contienen hemoglobina, la proteína que contiene hierro que transporta oxígeno por todo el cuerpo y le da su color rojo a la sangre.

50 La sangre almacenada sufre un deterioro constante que se debe en parte a la hemólisis, la degradación de la hemoglobina y la reducción de la concentración de trifosfato de adenosina (ATP) que ocurre durante el período de almacenamiento. Estas y otras razones limitan la cantidad de sangre de alta calidad disponible para las transfusiones.

55 Cuando los pRBC se almacenan a 1-6 °C (condición de almacenamiento estándar) en una bolsa de almacenamiento de sangre, lejos del estrés mecánico y del entorno de circulación constante, el procedimiento de senescencia se suspende parcialmente. Sin embargo, con la falta de reposición constante de nutrientes y eliminación de desechos bajo almacenamiento refrigerado, los pRBC se dañan gradualmente, lo que da como resultado funciones fisiológicas comprometidas. Los siguientes problemas ocurren durante el almacenamiento extendido:

- 60 a. Cuando los pRBC se almacenan durante un período prolongado, las lesiones de almacenamiento se acumulan y deterioran y provocan la hemolización de hasta el 1 % de pRBC durante el almacenamiento y la eliminación de hasta el 25 % poco después de la transfusión.
- 65 b. Los pRBC no viables causan sobrecarga de hierro en pacientes con transfusiones crónicas.

c. La transfusión no siempre logra el resultado esperado del aumento de la perfusión tisular.

- La hemoglobina en pRBC no libera oxígeno de manera eficiente en los tejidos debido a la pérdida de 2,3-DPG.
- Los pRBC no pueden ingresar y perfundir los lechos capilares debido a la pérdida de deformabilidad.

La transfusión de pRBC almacenado durante períodos más largos puede provocar una mayor morbilidad y estadías hospitalarias más largas en comparación con la transfusión de glóbulos rojos «más frescos».

Una mayor morbilidad y estadías hospitalarias más largas resultan con pRBC que se almacenan durante más de 2-3 semanas, en comparación con los glóbulos rojos más frescos. Por ejemplo, los resultados clínicos negativos en la cirugía cardíaca ocurren cuando se usa sangre «más vieja»; insuficiencia de múltiples órganos en pacientes quirúrgicos que refleja la edad de los glóbulos rojos transfundidos; correlación entre unidades más viejas y aumento de la mortalidad en sepsis severa; la imposibilidad de mejorar la utilización de O₂ atribuida a una disminución de 2,3-DPG y una disminución del índice cardíaco asociado con un aumento de la viscosidad sanguínea.

Esta evidencia sugiere que la ineficacia y las consecuencias negativas de la transfusión son atribuibles al menos en parte a los efectos comprometedores del almacenamiento prolongado de pRBC. Además de la eliminación inmediata por parte del receptor de ciertos pRBC, las consecuencias de las lesiones de almacenamiento de pRBC incluyen: (i) Agotamiento de ATP (pérdida de la capacidad de los RBC para dilatar la arteriola precapilar); (ii) agotamiento de 2,3-DPG; (iii) Acumulación de daño oxidativo causado por especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) formadas por la reacción de hemoglobina desnaturada con O₂; y (iv) Disminución de la deformabilidad de pRBC y aumento de la viscosidad de pRBC causada en parte por el daño oxidativo de la membrana y el citoesqueleto. Los pRBC menos deformables se excluyen de los canales capilares, lo que da como resultado una baja ocupación capilar y una menor perfusión tisular. La transfusión masiva de células indeformables también puede contribuir a la insuficiencia de múltiples órganos al bloquear los lechos capilares de los órganos. Después de la transfusión, el 2,3-DPG se sintetiza relativamente rápido *in vivo* a ~50 % del nivel normal en tan solo 7 horas y hasta ~95 % del nivel normal en 2-3 días. Sin embargo, dado que las células con 2,3-DPG empobrecidas no recuperan sus niveles inmediatamente, la capacidad de transporte de O₂ se ve comprometida en detrimento de los pacientes críticos que requieren entrega de O₂ y perfusión tisular inmediatas. Existen numerosos informes que enfatizan la importancia de pRBC con alta capacidad de transporte de oxígeno en tales situaciones clínicas.

El documento US6045701 describe un método para filtrar una suspensión fluida con una membrana que tiene un recubrimiento particular.

El documento WO 2011046841 describe un sistema de bolsa de almacenamiento de sangre y dispositivos de agotamiento con capacidades de agotamiento de oxígeno y dióxido de carbono.

Los glóbulos rojos empaquetados (pRBC) que se preparan a partir de sangre completa o de técnicas de aféresis se someten actualmente a un procesamiento secuencial para agotar el plasma, los leucocitos y el oxígeno. Esto da como resultado un mayor tiempo de procesamiento y pérdida de glóbulos rojos.

La presente descripción supera las desventajas del procesamiento secuencial convencional de glóbulos rojos a través del desarrollo de un dispositivo de filtrado que combina los tres pasos de agotamiento en un solo dispositivo integrado.

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

La presente descripción proporciona e incluye un dispositivo de filtrado de sangre que tiene una carcasa con una pared externa, una entrada, una primera salida y una segunda salida, una membrana capaz de separar el plasma de la sangre formando una cámara interna, un medio de agotamiento de leucocitos y O₂ en una cámara interna, una cámara externa entre la pared externa y la membrana para recolectar plasma que penetra a través de la membrana y que sale a través de una primera salida y una segunda salida para recolectar glóbulos rojos empaquetados a los que se ha agotado de leucocitos y O₂ de la cámara interna.

La presente descripción además proporciona e incluye un dispositivo de filtrado de sangre que tiene una carcasa con una pared externa, una entrada, una primera salida y una segunda salida, una membrana capaz de separar el plasma de la sangre formando una cámara interna, un medio de agotamiento de leucocitos, O₂ y CO₂ en una cámara interna, una cámara externa entre la pared externa y la membrana para recolectar plasma que penetra a través de la membrana y que sale a través de una primera salida y una segunda salida para recolectar glóbulos rojos empaquetados a los que se ha agotado de leucocitos y O₂ de la cámara interna.

La presente descripción proporciona e incluye un dispositivo de filtrado de sangre que tiene una carcasa con una pared externa, una entrada, una primera salida y una segunda salida, una membrana capaz de separar el plasma de la sangre formando una cámara interna, un medio de agotamiento de leucocitos, O₂, CO₂ y plaquetas en una cámara interna, una cámara externa entre la pared externa y la membrana para recolectar plasma que penetra a través de la membrana y que sale a través de una primera salida y una segunda salida para recolectar glóbulos rojos

empaquetados a los que se ha agotado de leucocitos y O₂ de la cámara interna.

La descripción además proporciona e incluye un dispositivo de filtrado integrado que comprende un medio de filtro que es capaz de agotar tanto el oxígeno como el CO₂ y/o leucocitos, mientras permite que el plasma penetre a través de una parte del medio de filtro, produciendo así glóbulos rojos concentrados o empaquetados y plasma separado.

La descripción además proporciona e incluye un dispositivo de filtrado de sangre que comprende: una carcasa que comprende una pared exterior y una primera y segunda tapa de extremo, donde la primera tapa de extremo comprende una entrada y la segunda tapa de extremo comprende al menos una primera y segunda salida; una membrana que es capaz de separar el plasma de la sangre, donde la membrana forma una cámara interna; un medio de agotamiento de leucocitos y oxígeno/dióxido de carbono dispuesto donde la cámara interna, el medio de agotamiento de leucocitos y oxígeno/dióxido de carbono es capaz de agotar los leucocitos y oxígeno y/o dióxido de carbono de la sangre; una cámara exterior dispuesta entre la pared exterior y la membrana, donde el plasma que penetra a través de la membrana entra en la cámara exterior y sale del dispositivo de filtrado a través de la primera salida; por el que la sangre que se ha agotado de oxígeno y/o dióxido de carbono y leucocitos, y ha sido separada del plasma, sale del dispositivo de filtrado a través de la segunda salida.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 ilustra un diagrama de flujo de los componentes y pasos de procesamiento desde la recolección de sangre hasta la transfusión usando un sistema de almacenamiento anaeróbico de sangre desechable que incluye un dispositivo integrado de filtrado para el agotamiento de leucocitos, oxígeno/dióxido de carbono y separación de plasma según la presente descripción;

La FIG. 2 es una representación esquemática de un sistema ejemplar que incluye un dispositivo de filtrado para la leucorreducción/eliminación de oxígeno/CO₂ según la presente descripción;

La FIG. 3 es una representación esquemática de un ejemplo de dispositivo integrado de filtrado para el agotamiento de leucocitos, oxígeno/dióxido de carbono y separación de plasma según la presente descripción;

La FIG. 4 es una representación esquemática de un sistema ejemplar para el almacenamiento de sangre que incorpora el dispositivo integrado de filtrado para el agotamiento de leucocitos, oxígeno/dióxido de carbono y separación de plasma según la presente descripción;

La FIG. 5 ilustra el flujo gradual de O₂ durante el procedimiento de agotamiento de O₂ desde los RBC y el plasma hasta la absorción por un medio de agotamiento;

Las FIG. 6A y 6B ilustran una vista en sección transversal parcial de una parte de entrada de sangre completa del filtro combinado de leucorreducción y dispositivo de agotamiento de oxígeno u oxígeno y dióxido de carbono (dispositivo de leucorreducción y agotamiento de O₂/CO₂) según un sistema ejemplar de la fig. 2;

La FIG. 7 muestra una sección transversal de una fibra ejemplar de leuco-reducción y medio de agotamiento de oxígeno/CO₂ del dispositivo de las figuras. 6A y 6B; y

La FIG. 8A a 8D ilustran un dispositivo ejemplar de agotamiento de leucocitos/plaquetas/oxígeno/dióxido de carbono según la presente descripción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones:

Sangre entera de donante La sangre entera se dona preferentemente de un individuo sano o donante 15 y se mantiene en un banco de sangre para su uso posterior para ser utilizado por un receptor 50. Los pacientes que tienen programada una cirugía pueden donar sangre para sí mismos en un procedimiento conocido como donación de sangre autóloga. Alternativamente, la sangre se dona para su uso por otro en un procedimiento conocido como transfusión heteróloga.

Sangre entera La sangre entera es una suspensión de glóbulos que contiene glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas suspendidas en un líquido llamado plasma, que contiene electrolitos, hormonas, vitaminas y anticuerpos.

Sangre agotada Como se usa en el presente documento, la sangre agotada se refiere a la sangre agotada de uno o más componentes que se encuentran en la sangre entera de donante o en la sangre entera. La sangre agotada incluye la sangre agotada de O₂, CO₂, leucocitos, plaquetas, fragmentos celulares, hierro o hemo libre. La sangre agotada se prepara mediante la eliminación de componentes directa o indirectamente mediante filtración, unión y rociado. La sangre agotada puede incluir opcionalmente aditivos, que incluyen, por ejemplo, anticoagulantes, azúcares, tampones, sales o ATP. Aditivos ejemplares se describen en la Solicitud de los Estados Unidos N° 10/295,781, presentada el 15 de noviembre de 2002, titulada «Additive Solution for Blood Preservation».

Glóbulos rojos empaquetados (pRBC) El porcentaje de volumen sanguíneo compuesto por glóbulos rojos se llama hematocrito. Los glóbulos rojos empaquetados son células obtenidas de sangre entera o de sangre entera de donante que tienen un hematocrito aumentado en relación con la sangre entera o el material de partida de sangre entera de donante. Los glóbulos rojos empaquetados (pRBC) pueden prepararse a partir de sangre entera utilizando técnicas de centrifugación comúnmente conocidas en la técnica. Los glóbulos rojos empaquetados también se pueden preparar

utilizando métodos de filtración. Los glóbulos rojos empaquetados son el componente sanguíneo que se almacenará en el sistema de almacenamiento único de esta descripción para una transfusión posterior. Los glóbulos rojos empaquetados pueden contener una solución aditiva. Los glóbulos rojos empaquetados también se pueden recolectar mediante técnicas de aféresis, de modo que los componentes se separen durante la recolección.

5 Anaeróbico y agotado de oxígeno Los términos anaeróbico y agotado de oxígeno se usan de manera intercambiable a lo largo de esta aplicación y se refieren a un entorno para pRBC y plasma donde la presencia de oxígeno se reduce activamente a un nivel bajo de oxígeno mediante el tratamiento con sorbente de oxígeno y luego se mantiene en presencia de sorbente de oxígeno. En otros aspectos, la presencia de oxígeno puede reducirse activamente a un nivel
10 bajo de oxígeno mediante el tratamiento con sorbente de oxígeno y luego mantenerse en recipientes de almacenamiento impermeables al oxígeno, por ejemplo, una bolsa de almacenamiento. Se pueden encontrar bolsas de almacenamiento ejemplares, por ejemplo, en la Solicitud de Estados Unidos N° 12/901,350, presentada el 8 de octubre de 2010, titulada «Blood Storage Bag System and Depletion Devices with Oxygen and Carbon Dioxide Depletion Capabilities». Anaeróbico y agotado de oxígeno se usan en referencia a dispositivos de agotamiento de oxígeno y almacenamiento de oxígeno a lo largo de la presente descripción. El dióxido de carbono también puede agotarse de pRBC anaeróbico o agotado de oxígeno.

La vida útil normal de un RBC es de 120 días. El bazo elimina aproximadamente el 0,875 % de los RBC cada 24 horas y la médula ósea produce nuevos RBC. En consecuencia, cuando se extrae sangre de un donante, hay un espectro
20 de células de diferentes edades.

Una función de los RBC es intercambiar oxígeno y dióxido de carbono en los pulmones y los tejidos, y a diferencia de otras células del cuerpo, no depende del oxígeno en la fosforilación oxidativa, sino de la glucólisis para la producción de ATP. El ATP es crítico para la viabilidad de los RBC y, junto con el 2,3-DPG, sus concentraciones citosólicas libres
25 están estrictamente reguladas por su función en la inhibición de la retroalimentación a las enzimas clave en el sistema glucolítico. En condiciones de almacenamiento refrigerado, es deseable la inhibición del sistema glucolítico para superar el agotamiento gradual de ATP y 2,3-DPG durante varias semanas de almacenamiento. La concentración de hemoglobina en los RBC es similar a la 2,3-DPG y el ATP, y su estado desoxigenado tiene una unión aglomerada con altas afinidades por la 2,3-DPG y el ATP en comparación con la oxihemoglobina. Por lo tanto, eliminar este oxígeno a
30 un porcentaje de ocupación reducido (~60 % ocupado cuando se recolecta y procesa) provocará la absorción de 2,3-DPG y ATP, lo que resultará en una concentración reducida de moléculas libres, estimulando el flujo glucolítico.

Plaquetas Las plaquetas son pequeños componentes celulares de la sangre que facilitan el procedimiento de coagulación al adherirse al revestimiento de los vasos sanguíneos. Las plaquetas, como los glóbulos rojos, son
35 producidas por la médula ósea y sobreviven en el sistema circulatorio durante 9 a 10 días antes de que el bazo las elimine. Las plaquetas se preparan típicamente usando una centrifuga para separar las plaquetas del plasma.

Plasma El plasma es una solución de sal de proteína y la porción líquida de la sangre donde se suspenden los glóbulos rojos y blancos y las plaquetas. El plasma es 90 % de agua y constituye aproximadamente el 55 por ciento del volumen sanguíneo. Una de las funciones principales del plasma es ayudar en la coagulación de la sangre y la inmunidad. El plasma se obtiene separando la porción líquida de la sangre de las células. Típicamente, el plasma se separa de las células por centrifugación. La centrifugación es el procedimiento utilizado para separar los componentes de la sangre entera en el plasma, los glóbulos blancos, las plaquetas y los glóbulos rojos empaquetados. En algunos casos, el plasma se fraccionará inicialmente en la parte superior de un vaso durante un giro ligero. Esta fracción ligera se retira
45 del recipiente y el plasma y las plaquetas se separan y se cosechan mediante centrifugaciones adicionales. En algunos casos, los glóbulos blancos y las plaquetas se eliminan mediante un filtro de reducción de leuco para producir pRBC leucorreducido. La presente descripción proporciona una alternativa eficiente al uso de una centrifuga que minimiza el costo de la instrumentación utilizada tradicionalmente.

Edición La edición de pRBC es el procedimiento de identificación y eliminación de células sanguíneas que tienen pocas probabilidades de sobrevivir al procedimiento de transfusión o que probablemente morirán poco después de la transfusión. La edición de glóbulos rojos muertos o moribundos puede emplearse utilizando, por ejemplo, un dispositivo similar a un filtro. En algunos aspectos, la edición puede ser muy importante porque una de las principales causas de morbilidad y mortalidad para los pacientes transfundidos es la parte no viable de la sangre que se transfunde independientemente de cualquier transmisión de patógenos. La importancia de la edición aumenta con la edad cada
55 vez mayor del producto sanguíneo almacenado.

La presente descripción incluye y proporciona en un aspecto un sistema y método integrados para la preparación y almacenamiento prolongado de glóbulos rojos empaquetados (pRBC), desde la recepción de sangre entera de un donante hasta la transfusión a un receptor, como se muestra en la FIG. 1 y según lo descrito por el diagrama de flujo, y referenciado por el número de referencia 10. El diagrama de flujo 10 describe un sistema 20 que incluye una adición aditiva, agotamiento de oxígeno, dióxido de carbono u oxígeno y dióxido de carbono de pRBC antes y durante el almacenamiento, junto con tratamientos que incluyen leucorreducción, edición, reducción de patógenos, irradiación y tratamiento de óxido nítrico (NO) y adición de oxígeno para mejorar la calidad de los pRBC almacenados y optimizar
60 el procedimiento de transfusión a un receptor y reducir la morbilidad asociada con tal transfusión.

Con referencia a los dibujos, y en particular a la FIG. 1, un diagrama de flujo 10 describe el sistema de almacenamiento de sangre 20 desde la recolección de un donante 15 hasta la transfusión a un receptor 50. El sistema 20 muestra un procedimiento que tiene tres fases durante las cuales ocurren diferentes subprocedimientos o pasos. Las tres fases son Fase A previa al almacenamiento, Fase B de almacenamiento y Fase C posterior al almacenamiento. Significativamente, pueden ocurrir diferentes pasos del procedimiento de almacenamiento de sangre 20 en diferentes fases para lograr resultados óptimos de transfusión de sangre. Por ejemplo, la irradiación gamma puede ocurrir opcionalmente durante la Fase A previa al almacenamiento antes del agotamiento del oxígeno y/o dióxido de carbono y la separación del plasma 22, durante la Fase B de almacenamiento o durante la Fase C posterior al almacenamiento. La Fase de almacenamiento B y parte de la Fase A previa al almacenamiento y la Fase C posterior al almacenamiento, ocurren significativamente durante un entorno anaeróbico. De manera similar, la edición puede ocurrir durante la Fase A previa al almacenamiento o durante la Fase C posterior al almacenamiento. Significativamente, la fase anaeróbica incluye toda la Fase de almacenamiento, la parte anaerobia de la Fase A y la parte anaeróbica de la Fase C. El entorno anaeróbico tiene relaciones sinérgicas con pasos como la adición de óxido nítrico, irradiación gamma e inactivación de patógenos que proporcionan ventajas significativas a los RBC que deben ocurrir en dicho entorno anaeróbico, como se discutirá más adelante. En consecuencia, existen varias secuencias diferentes para el procedimiento de almacenamiento de sangre.

La Fase A previa al almacenamiento es el tiempo desde la recolección de un donante hasta el almacenamiento en un entorno anaeróbico. Durante la Fase A, se recolecta sangre entera del donante 15, y los componentes sanguíneos, a saber, plasma, plaquetas y RBC se separan. Pasos como la inactivación de patógenos, leucorreducción y edición también ocurren durante la Fase A previa al almacenamiento. Durante la Fase A, el oxígeno, el plasma y los leucocitos se agotan antes de la Fase B de almacenamiento.

La Fase B de almacenamiento es un período completamente anaeróbico durante el cual los pRBC agotados de oxígeno, plasma y leucocitos se almacenan en un entorno anaeróbico, por ejemplo, una bolsa sellada.

La Fase C posterior al almacenamiento ocurre antes de la transfusión al receptor 50. En consecuencia, los pasos tales como la reducción de volumen, la edición, la limpieza durante el intercambio de tampones, la adición de uno o ambos precursores de óxido nítrico u óxido nítrico y oxígeno ocurren durante esta fase. Estos pasos son importantes porque es probable que el receptor ya esté en una condición comprometida, por lo tanto, el pRBC debe estar preparado para que el receptor lo acepte en una condición óptima.

El período de tiempo de una fase o subfase generalmente debe ser lo más corto posible. En un aspecto, una fase o subfase es inferior a 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50 o 60 minutos. En otro aspecto, una fase o subfase es inferior a 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas o 5 horas. En otro aspecto, una fase o subfase es entre 2 a 5 minutos, 5 a 10 minutos, 10 a 20 minutos o 20 a 30 minutos.

Se puede diseñar un método usando un dispositivo o dispositivos descritos aquí que adopta la combinación de los pasos descritos aquí.

La presente descripción proporciona e incluye un dispositivo de filtrado de sangre que tiene una carcasa con una pared externa, una entrada, una primera salida y una segunda salida, una membrana capaz de separar el plasma de la sangre formando una cámara interna, un medio de agotamiento de leucocitos y O₂ en una cámara interna, una cámara externa entre la pared externa y la membrana para recolectar plasma que penetra a través de la membrana y que sale a través de una primera salida y una segunda salida para recolectar glóbulos rojos empaquetados a los que se ha agotado de leucocitos y O₂ de la cámara interna.

Un ejemplo de un dispositivo integrado de filtrado para el agotamiento de leucocitos, oxígeno y plasma se puede mostrar y entender haciendo referencia a la FIG. 3, donde la sangre entera (glóbulos rojos desempaquetados) del recipiente o bolsa 61 ingresa al dispositivo integrado de filtrado para el agotamiento de leucocitos, oxígeno y plasma 63 a través de la cámara de entrada del dispositivo 65 donde los glóbulos rojos entran en contacto con medios de agotamiento de leucorreducción/oxígeno/dióxido de carbono 67 dispuesto dentro de la cámara interior 69. A medida que los glóbulos rojos migran desde la cámara de entrada del dispositivo 65 a través de la cámara interna 69 y salen a través de la cámara de salida del dispositivo 71, los leucocitos y el oxígeno y/o dióxido de carbono se agotan de los glóbulos rojos desempaquetados tratados de la bolsa 61. Simultáneamente, el plasma se separa de los glóbulos rojos desempaquetados a medida que atraviesa la cámara interna 69 y contacta al menos con una membrana microporosa hidrófila 73. Posteriormente, el leucocito, oxígeno y/o dióxido de carbono se retiran del plasma separado y del dispositivo de filtrado de separación de plasma 63 a través de un conducto 75 dispuesto entre la membrana microporosa hidrófila 73 y la cámara exterior 77, y luego se almacena en el recipiente o bolsa de plasma 79. Los glóbulos rojos empaquetados agotados de oxígeno y/o dióxido de carbono, leucocitos y plasma a continuación se eliminan del dispositivo de filtrado 63 a través de la cámara de salida del dispositivo 71 y luego se almacenan en un recipiente o bolsa 81.

El medio de agotamiento de leucocitos/oxígeno y/o dióxido de carbono 67 pueden comprender una estructura macroporosa diseñada para permitir que los glóbulos rojos desempaquetados fluyan a través de los poros del filtro con una adhesión mínima, mientras que los leucocitos se eliminan por adsorción y/o exclusión por tamaño. Las

estructuras según la presente descripción pueden formarse a partir de materiales fibrosos o de espuma que pueden ser de naturaleza orgánica o inorgánica. La química de la superficie de estas estructuras puede alterarse para promover la adhesión de leucocitos. En algunos aspectos, las estructuras pueden no estar diseñadas para reaccionar o absorber oxígeno y/o dióxido de carbono presente en el producto pRBC.

5 En aspectos según la presente descripción, se puede preparar una carcasa a partir de un material rígido o flexible. En ciertos aspectos, la pared exterior de una carcasa se puede preparar a partir de un material termoplástico. En un aspecto, se puede preparar una carcasa a partir de polietileno, polipropileno, poliestireno, cloruro de polivinilo y politetrafluoroetileno (PTFE). En un aspecto, la carcasa puede prepararse a partir del copoliéster Eastar™. En un
10 aspecto, una carcasa puede prepararse a partir de un polímero termoendurecible. En aspectos según la presente descripción, un polímero termoendurecible puede ser Bakelite™, Duroplast, melamina y resina epoxi, poliimidas, ésteres de cianato o policianuratos. La presente descripción proporciona e incluye carcasas que tienen una o más aberturas. En ciertos aspectos, el dispositivo de filtrado de sangre puede tener una primera entrada que permita la entrada de sangre al dispositivo. En un aspecto, la primera entrada también puede servir como una salida que permite
15 la eliminación de la sangre agotada. En un aspecto, la sangre puede ingresar a través de una primera entrada a la carcasa donde el flujo se ve facilitado por la presencia de un vacío. En otro aspecto, la primera entrada también puede servir como una salida para proporcionar el escape de gas del dispositivo a medida que la sangre ingresa al dispositivo. En un aspecto, la primera entrada puede servir como una salida para proporcionar la recuperación de sangre agotada.

20 Las carcasas de la presente descripción que tienen una o más aberturas pueden tener una primera entrada y una primera salida. En un aspecto, la primera entrada proporciona la entrada de la sangre al dispositivo, mientras que la primera salida permite el escape de gas o aire desplazado del dispositivo por la sangre entera que ingresa o la sangre entera de donante. En un aspecto, la primera salida puede proporcionar además el flujo de la sangre agotada desde el dispositivo de filtrado de sangre. En otros aspectos, la sangre agotada puede recuperarse de la primera entrada. En
25 otros aspectos de la descripción actual, la carcasa que tiene una o más aberturas puede tener una primera entrada, una primera salida y una segunda salida. En algunos aspectos, la primera o segunda salida puede permitir el escape del gas desplazado del dispositivo. En algunos aspectos, la primera salida puede proporcionar el flujo de plasma filtrado desde una cámara exterior del dispositivo. En otros aspectos, la primera salida puede proporcionar el flujo de plasma filtrado desde una cámara interna del dispositivo. En un aspecto, el plasma filtrado que fluye desde una primera
30 salida o una segunda salida puede agotarse de uno o más de O₂CO₂, leucocitos, plaquetas, fragmentos celulares, hierro y hemo libre.

En aspectos según la presente descripción, la primera salida y la segunda salida pueden proporcionar el flujo de componentes sanguíneos separados. En un aspecto, el dispositivo proporciona la separación de la carcasa en una
35 cámara interior y una cámara exterior. En un aspecto, la primera salida puede proporcionar el flujo de plasma desde una cámara exterior de un dispositivo de filtrado de sangre. En otro aspecto, la primera salida puede proporcionar el flujo de plasma desde una cámara interior de un dispositivo de filtrado de sangre. En algunos aspectos, la primera salida proporciona el flujo de pRBC desde el dispositivo de filtrado de sangre y la segunda salida proporciona el flujo de plasma. En otros aspectos según la presente descripción, los componentes sanguíneos que fluyen desde las salidas primera y segunda pueden ser sangre agotada. Las entradas y salidas según la presente descripción se pueden conectar a tubos estándar utilizados durante la extracción de sangre, incluido el tubo de sangre de PVC, 0,160" DE.

La presente descripción también incluye y proporciona sellos conectados a la primera entrada, primera salida, segunda salida o combinaciones de los mismos. Se proporcionan ejemplos de sellos ejemplares en Jorgensen et al., Patente de Estados Unidos N° 6.439.577, expedida el 27 de agosto de 2002, titulada «Rotating Seals for Cell Processing Systems» y Latham, Jr., Patente de Estados Unidos N° 4.086.924, emitida el 2 de mayo de 1978, titulado «Plasmapheresis Apparatus».

50 **MEMBRANA MICROPOROSA HIDRÓFILA**

En la presente descripción se incluyen y se proporcionan dispositivos que tienen una membrana o membranas que es capaz de separar el plasma de la sangre. En aspectos según la presente descripción, una membrana puede ser una membrana microporosa hidrófila. Haciendo referencia a la FIG. 3, una membrana puede ser una membrana microporosa hidrófila 73 que puede rodear el medio de agotamiento de leucocitos/oxígeno y/o dióxido de carbono
55 que pueden formar la cámara interna 69 dentro del dispositivo de filtrado 63. El lado aguas abajo de la membrana microporosa hidrófila 73 puede conectarse al recipiente 79 a través de un conducto 83. El recipiente 79 y el conducto 83 pueden impartir una presión negativa en el lado aguas abajo de la membrana microporosa hidrófila 73 al igual que el recipiente 81 conectado al lado aguas arriba de la membrana 73 que puede usarse para recoger los glóbulos rojos anaeróbicos empaquetados o concentrados. Los recipientes 79 y 81 pueden colocarse de manera suficiente para controlar la presión diferencial hidrostática a través de la membrana microporosa hidrófila 73, dando como resultado un método para controlar el factor de concentración de los glóbulos rojos.
60

En aspectos según la presente descripción, la membrana puede formar una o más cámaras internas dentro de la carcasa. En un aspecto, una membrana forma una cámara interna donde la sangre entra en la cámara interna y el plasma penetra a través de la membrana desde la cámara interna a una cámara externa. Aspectos ejemplares de
65

dispositivos de la presente descripción se ilustran en las figuras como se describe a continuación.

El material de membrana o filtro puede contener un material absorbente de oxígeno y/o dióxido de carbono en la mayor parte de la masa del medio de filtro que tiene la capacidad de unir oxígeno y/o dióxido de carbono presente en una unidad de pRBC. Los materiales que absorben oxígeno y/o dióxido de carbono pueden tener la superficie externa modificada para aumentar la biocompatibilidad y la adhesión de leucocitos, mientras permiten la difusión de oxígeno y/o dióxido de carbono a través de la superficie externa hacia la masa interna para la unión. Las modificaciones de la superficie pueden incluir injerto por radiación, polimerización por injerto, recubrimiento o encapsulación de polímeros, o métodos estándar de derivación de polímeros de química húmeda.

En un aspecto, la cámara interior 69 puede estar separada de la cámara exterior 77 por al menos una membrana 73. En un aspecto, la membrana puede ser una membrana microporosa hidrófila 73. La membrana 73 puede permitir que el plasma fluya hacia la cámara externa 77, pero retener glóbulos rojos. El caudal de plasma puede mejorarse girando la cámara interior 69 dentro de la cámara exterior 77 o girando la cámara exterior 77 alrededor de la cámara interior 69 para reducir la capa límite que podría desarrollarse. El plasma recogido en la cámara exterior 77 puede fluir hacia la cámara de salida del dispositivo 71, el conducto 83 y luego puede recogerse en la bolsa de recogida 79. Los glóbulos rojos concentrados agotados pueden fluir hacia la cámara de salida del dispositivo 71, el conducto 87 y luego hacia la bolsa de recolección de pRBC 81.

La membrana 73 puede estar formada de al menos un material seleccionado del grupo que consiste en: PVDF hidrófilo, nylon, ésteres de celulosa, polisulfona, polietersulfona, polipropileno hidrófilo y poliacrilonitrilo. En aspectos según la presente descripción, la membrana microporosa hidrófila puede ser una membrana multicapa. En un aspecto, una membrana multicapa puede tener dos o más materiales de una combinación de seleccionados del grupo que consiste en: PVDF hidrófilo, nylon, ésteres de celulosa, polisulfona, polietersulfona, polipropileno hidrófilo y poliacrilonitrilo. Las membranas de la presente descripción pueden modificarse adicionalmente en la superficie para controlar la adhesión celular, la unión a proteínas y el ensuciamiento. En algunos aspectos, una membrana puede modificarse para aumentar la hidrofiliia. En un aspecto, un material de polisulfona se puede combinar con PVP para preparar membranas con mayor hidrofiliia. En un aspecto, la membrana puede prepararse a partir de polisulfona.

En un aspecto según la presente descripción, la membrana 73 puede ser una membrana microporosa hidrófila. En otros aspectos, la membrana 73 puede formarse a partir de más de una membrana microporosa hidrófila. En algunos aspectos, se puede fusionar más de una membrana. En otros aspectos, más de una membrana puede estar en capas. En algunos aspectos, las membranas en capas pueden estar separadas por un medio. En un aspecto, el medio pueden ser un medio de agotamiento como se proporciona a continuación.

En aspectos según la presente descripción, la membrana puede tener menos de 250 micras de espesor. En un aspecto, la membrana puede tener más de 25 micras de espesor. En algunos aspectos, la membrana puede tener entre 25 y 250 micras de espesor. En otros aspectos, la membrana puede tener entre 25 y 100 o 25 y 150 micras de espesor. En un aspecto, la membrana puede tener entre 50 y 100 micras de espesor, 75 y 100 micras de espesor, 50 y 150 micras de espesor, 75 y 150 micras de espesor, 100 y 250 micras de espesor, 150 y 250 micras de espesor o entre 25 y 150 micras de espesor.

Las membranas según la presente descripción incluyen membranas porosas. En ciertos aspectos, la membrana puede ser microporosa. En algunos aspectos, los poros pueden tener menos de 2 micras de diámetro. Los microporos pueden tener un diámetro de 0,5 a 2 micras. En otros aspectos, los microporos pueden tener un diámetro de más de 0,1 a 1,9 micras. En un aspecto, los microporos pueden ser mayores de 0,2 y menores de 2 micras. En otro aspecto, los microporos pueden ser mayores de 0,2 y menores de 1,5 micras. En algunos aspectos, los microporos pueden ser mayores de 0,3 o 0,4 micras. En otros aspectos, los microporos pueden ser mayores de 0,5 o 0,6 micras.

Medio de agotamiento de leucocitos/oxígeno y/o dióxido de carbono

Una función del dispositivo según la presente descripción puede ilustrarse haciendo referencia a la FIG. 3, donde la sangre entera del recipiente 61 puede fluir hacia el dispositivo a través de la primera cámara de entrada 65 a través del conducto 85. La sangre entera puede fluir a través de un medio de agotamiento de leucocitos y oxígeno 67 contenido en la cámara interna 69. En un aspecto, el medio de agotamiento de leucocitos y oxígeno 67 puede además proporcionar e incluir agotamiento de CO₂. En otro aspecto más, el medio de agotamiento de leucocitos y oxígeno 67 puede proporcionar el agotamiento de plaquetas. En algunos aspectos, el medio de agotamiento de leucocitos y oxígeno une y retiene leucocitos y O₂. En otros aspectos, el medio de agotamiento de leucocitos y oxígeno une y retiene los leucocitos, O₂, y CO₂. En otro aspecto, el medio de agotamiento de leucocitos y oxígeno 67 pueden unir plaquetas y leucocitos de la sangre entera y agotar O₂ de los glóbulos rojos. En otro aspecto más, el medio de agotamiento de leucocitos y oxígeno 67 pueden unir plaquetas y leucocitos de la sangre entera y agotar O₂ y CO₂ de los glóbulos rojos.

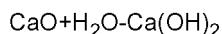
En aspectos según la presente descripción, el medio de agotamiento de O₂ puede ser materiales que eliminan el oxígeno de los RBC o que eliminan el oxígeno de la sangre antes del almacenamiento. Se puede usar un eliminador de oxígeno para eliminar el oxígeno de los RBC antes de almacenarlo en una bolsa de sangre. Como se usa en el

presente documento, «eliminador de oxígeno» o «sorbente de oxígeno» es un material que se une o se combina con O₂ bajo las condiciones de uso. El término «sorbente de oxígeno» se puede usar de manera intercambiable en el presente documento con eliminador de oxígeno. En ciertos aspectos según la presente descripción, un material puede unirse o combinarse con oxígeno de manera irreversible. En aspectos según la presente descripción, un material se une al oxígeno con mayor afinidad que la hemoglobina. En otros aspectos, el oxígeno puede unirse a un material sorbente y tener una velocidad de liberación muy lenta, k_{off} . En un aspecto, el oxígeno puede reaccionar químicamente con algún componente del material y convertirse en otro compuesto. Cualquier material donde la tasa de oxígeno unido fuera mucho menor que el tiempo de residencia de la sangre puede servir como un eliminador de oxígeno. Ejemplos no limitativos de eliminadores de oxígeno incluyen polvos de hierro y compuestos orgánicos. Ejemplos de sorbentes de O₂ incluyen quelatos de cobalto, hierro y bases de Schiff. Ejemplos no limitantes adicionales para sorbentes de O₂ se pueden encontrar en Bulow et al., Patente de Estados Unidos N° 7.347.887, expedida el 25 de marzo de 2008, titulada «Oxygen sorbent compositions and methods of using same»; Ramprasad, et al., Patente de Estados Unidos N° 5.208.335, expedida el 4 de mayo de 1993, titulada «Reversible oxygen sorbent compositions»; y Sievers, et al., Patente de Estados Unidos N° 4.654.053, expedida el 31 de marzo de 1987, titulada «Oxygen Sorbent». Los materiales sorbentes de oxígeno pueden formarse o incorporarse en fibras, microesferas y espumas.

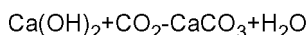
En aspectos según la presente descripción, un sorbente puede ser un polímero orgánico oxidable que tiene una cadena principal polimérica y una pluralidad de grupos colgantes. Los ejemplos de sorbentes con una cadena principal polimérica incluyen un hidrocarburo saturado (<0,01 % de enlaces dobles carbono-carbono). En algunos aspectos, la cadena principal puede contener monómeros de etileno o estireno. En un aspecto, un esqueleto polimérico puede ser etilénico. En otro aspecto, un compuesto orgánico oxidable puede ser copolímero de etileno/vinil ciclohexeno (EVCH). Se proporcionan ejemplos adicionales de fracciones sustituidas y catalizadores en Yang et al., Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2003/0183801. En aspectos adicionales, un polímero orgánico oxidable también puede comprender fracciones hidrocarbonadas sustituidas. Los ejemplos de polímeros eliminadores de oxígeno incluyen los descritos por Ching et al., Publicación de Patente Internacional WO99/48963. Los materiales de eliminación de oxígeno pueden incluir los proporcionados en Ebner et al., Patente de Estados Unidos N° 7.754.798, expedida el 13 de julio de 2010, titulada «Oxygen scavenger block copolymers and compositions»; Ebner et al., Patente de Estados Unidos N° 7.452.601, expedida el 18 de noviembre de 2008, titulada «Oxygen scavenger compositions derived from isophthalic acid/or terephthalic acid monomer or derivatives thereof»; Ebner et al., Patente de Estados Unidos N° 6.387.461, expedida el 14 de mayo de 2002, titulada «Oxygen scavenger compositions».

En aspectos según la presente descripción, las composiciones eliminadoras de oxígeno pueden usarse en las micropartículas o microfibras. Por ejemplo, las partículas eliminadoras de oxígeno pueden incluirse en fibras de leucorreducción convencionales hechas de PBT o PET como se enseña en Clauberg et al., Patente de los Estados Unidos N° 6.610.772, emitida el 26 de agosto de 2003, titulada «Platelet Particle Polymer Composite with Oxygen Scavenging Organic Cations».

Como se usa en el presente documento, «eliminador de dióxido de carbono» es un material que se une o se combina con dióxido de carbono en las condiciones de uso. El término «sorbente de dióxido de carbono» se puede usar de manera intercambiable en el presente documento con eliminador de dióxido de carbono. En ciertos aspectos según la presente descripción, un material puede unirse o combinarse con CO₂ irreversiblemente. En aspectos según la presente descripción, un material puede unirse al CO₂ con mayor afinidad que la hemoglobina. En otros aspectos, un material sorbente puede unirse al CO₂ con alta afinidad de tal manera que el sorbente libera y absorbe el ácido carbónico presente en la sangre o el citoplasma de RBC. En otros aspectos, CO₂ se une a un material sorbente y tiene una velocidad de liberación muy lenta, k_{off} . En un aspecto, el dióxido de carbono puede reaccionar químicamente con algún componente del material y convertirse en otro compuesto. Los eliminadores de dióxido de carbono incluyen óxidos metálicos e hidróxidos metálicos. Los óxidos metálicos reaccionan con el agua para producir hidróxidos metálicos. El hidróxido metálico reacciona con dióxido de carbono para formar agua y un carbonato metálico. En un aspecto, el eliminador de dióxido de carbono puede ser óxido de calcio. Por ejemplo, si se usa óxido de calcio, el óxido de calcio reaccionará con el agua que se agrega al sorbente para producir hidróxido de calcio.



El hidróxido de calcio reaccionará con dióxido de carbono para formar carbonato de calcio y agua.



En ciertos aspectos de la presente descripción, el material de agotamiento puede combinar una actividad de eliminador o agotador tanto de O₂ como de CO₂. Ejemplos no limitantes de eliminadores de CO₂ incluyen eliminadores de oxígeno y eliminadores de dióxido de carbono proporcionados por Multisorb Technologies (Buffalo, NY). Los eliminadores de oxígeno pueden exhibir una funcionalidad secundaria de eliminación de dióxido de carbono.

En aspectos según la presente descripción, un medio de agotamiento de O₂ y un medio de agotamiento de CO₂ pueden mezclarse a una proporción deseada para lograr los resultados deseados.

En aspectos según la presente descripción, se pueden formar sorbentes dentro de los poros de las microfibras de vidrio porosas. La encapsulación de complejos de metales de transición dentro de los poros de un material poroso se puede lograr mediante el uso de una síntesis de envío en botella donde la molécula final se prepara dentro de los poros haciendo reaccionar precursores más pequeños. Después de la síntesis, la molécula grande puede permanecer «atrapada mecánicamente» y encapsulada dentro de los poros con cierta conformación y disposición restringida. Se puede preparar una fibra compuesta de vidrio de poro/ftalocianina de cobalto para la separación de oxígeno mediante síntesis en una botella donde la encapsulación de ftalocianina de cobalto en los poros de las fibras de vidrio porosas se logra mediante la deposición química de vapor utilizando 1,2-dicianobenceno. Ver, Kuraoka, et al., «Ship-in-a-bottle synthesis of a cobalt phthalocyanine/porous glass composite membrane for oxygen separation», Journal of Membrane Science, 286 (1-2): 12-14 (2006).

En algunos aspectos, las fibras de vidrio porosas se pueden fabricar según lo dispuesto en Beaver et al., Patente de Estados Unidos N° 4.748.121, titulada «Porous Glass Fibers with Immobilized Biochemically Active Material». En otro aspecto, se puede formar un sorbente como un producto de lámina porosa usando equipo de fabricación de papel/no tejido tendido en húmedo. Hojas con formulaciones de eliminación de O₂ pueden ser como se describe en Inoue, Patente de los Estados Unidos 4.769.175, expedida el 6 de septiembre de 1988, titulada «Sheet-like, Oxygenscavenging Agent», puede formarse y luego encapsularse con una película de silicona.

La saturación de oxígeno más baja se puede lograr mediante el uso de dispositivos donde el sorbente se coloca cerca de las fibras para permitir un tiempo de difusión rápido. Un área de superficie activa más grande de fibras expuestas a materiales sorbentes puede ser un factor adicional que aumente la difusión de oxígeno y/o dióxido de carbono. Las tasas de eliminación de los eliminadores de oxígeno pueden limitarse por la superficie de

área disponible para la reacción con oxígeno y qué tan fácilmente el oxígeno se difunde en el material eliminador. La disponibilidad del área de superficie puede aumentarse incorporando el eliminador en micropartículas o microfibras. Las estructuras porosas o micro-vacías también tienen mayores áreas de superficie disponibles para la reacción con oxígeno.

En aspectos según la presente descripción, los sorbentes pueden prepararse como una estructura macroporosa. En algunos aspectos, la estructura macroporosa puede ser un material fibroso, una espuma o una microesfera. Como se usa en el presente documento, una estructura macroporosa es un material o materiales que son porosos a partículas de aproximadamente 5 a 10 micras. Una estructura macroporosa puede ser una fibra tejida, fibra aleatoria o un lecho empacado que tiene capas, un lecho empacado que tiene una mezcla heterogénea de partículas. Las estructuras macroporosas pueden incluir micropartículas o macropartículas incrustadas o atrapadas en una estructura fibrosa o de espuma.

En un aspecto, la estructura macroporosa puede comprender además una superficie de unión a leucocitos. En otro aspecto, la estructura macroporosa puede comprender además una superficie de unión a plaquetas. En algunos aspectos, la estructura macroporosa puede ser una mezcla de O₂, leucocitos, CO₂ separados, y materiales sorbentes de plaquetas dispuestos juntos en combinación. En un aspecto, la estructura macroporosa puede ser una combinación de materiales sorbentes en un solo material. En un aspecto, la estructura macroporosa puede ser un material de unión a O₂ y leucocitos dispuestos junto con un material de unión a CO₂ para producir una estructura macroporosa agotadora de O₂, leucocitos y CO₂. En otro aspecto, la estructura macroporosa puede ser un material de unión a O₂ y CO₂ recubierto con un material de unión a leucocitos para producir una estructura macroporosa agotadora de O₂, leucocitos y CO₂.

En aspectos según la presente descripción, la estructura macroporosa puede proporcionar un flujo de sangre entera, sangre entera de donante o una fracción de cualquiera. En un aspecto, la estructura macroporosa tiene un tamaño medio de poro de flujo de entre 10 y 30 micras. El tamaño medio de poro de flujo puede determinarse usando un porosímetro. Alternativamente, el tamaño medio de flujo de poro puede calcularse para fibras y microesferas en función de la geometría. En otro aspecto, el tamaño medio de flujo de poro puede ser inferior a 30 micras. En otro aspecto, el tamaño medio de flujo de poro puede ser de 10 a 20 micras. En un aspecto, el tamaño medio de flujo de poro puede ser de aproximadamente 10 micras, aproximadamente 15 micras, aproximadamente 20 micras o aproximadamente 25 micras. En otros aspectos, el tamaño medio de flujo de poro puede estar entre 15 y 25 micras. En otro aspecto más, el tamaño medio de flujo de poro puede ser de 25 micras o menos, 20 micras o menos, o 15 micras o menos.

En algunos aspectos, el área superficial de la estructura macroporosa puede ser una fibra que tiene un área superficial capaz de eliminar O₂, CO₂, leucocitos, plaquetas o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el área de superficie puede ser de al menos 5 x 10³ cm²/g de medio. En un aspecto, el área de superficie puede ser de 10 cm² hasta 2000 cm². En otro aspecto, el área de superficie puede ser de 20 cm² hasta 1000 cm². Para las fibras, el área de superficie puede determinarse en función del diámetro de la fibra. En ciertos aspectos, el área superficial puede determinarse empíricamente por la capacidad de unión a la superficie de unión a leucocitos y el volumen de sangre que se va a agotar.

En un aspecto, la fibra puede tener una densidad aparente de 0,01 g/cm³ hasta 0,7 g/cm³ y tiene una distancia

promedio entre fibras adyacentes de entre 7 μm a 300 μm . En un aspecto, la densidad aparente de las fibras puede ser de 0,001 g/cm^3 hasta 0,7 g/cm^3 . En otro aspecto, la densidad aparente de las fibras puede ser de 0,10 g/cm^3 a 0,5 g/cm^3 . Como se usa en este documento, el término «densidad aparente» significa un valor numérico expresado en g/cm^3 que se obtiene dividiendo el peso (en gramos) de la masa de fibras entre el volumen (en cm^3) de la masa de fibras. Se pueden encontrar limitaciones y requisitos adicionales para los requisitos de los filtros de reducción de leucocitos en Watanabe et al., Patente de Estados Unidos N° 4.701.267, emitida el 20 de octubre de 1987, titulada «Method for Removing Leukocytes».

La eliminación de oxígeno de los glóbulos rojos empaquetados mediante un filtro reactivo implica varios pasos. Haciendo referencia a la FIG. 5, dado que la mayoría del oxígeno está unido a la hemoglobina dentro de los glóbulos rojos, para eliminar el O_2 , el oxígeno necesita ser liberado al plasma. El oxígeno en el plasma tiene que difundirse a la superficie del sorbente. En la superficie sorbente, el oxígeno puede reaccionar inmediatamente con grupos reactivos en la superficie o disolverse en la matriz polimérica (p.ej, una fibra o micropartícula). Una vez disuelto en la matriz polimérica O_2 puede reaccionar con grupos presentes dentro de la matriz polimérica.

Sin estar limitado por ninguna teoría en particular, el agotamiento de O_2 de la sangre se puede ilustrar como se muestra en la FIG. 5. La liberación de oxígeno de los glóbulos rojos y la difusión de oxígeno a la superficie de la fibra ocurren secuencialmente. La reacción en la superficie sorbente y la difusión y la reacción a través de la matriz polimérica se producen en paralelo.

Se suponen dos aproximaciones para la geometría de un filtro de leucocitos: Primero, el filtro de leucocitos asumió que era un lecho empaquetado donde:

$$\frac{k}{v^0} = 1,17 \left(\frac{dv^0}{\gamma} \right)^{-0,42} \left(\frac{D}{\gamma} \right)^{\frac{2}{3}}$$

y k = coeficiente de transferencia de masa, v^0 = velocidad superficial = $350 \text{ ml}/(50 \text{ cm}^2 * 30 \text{ min}) = 2,33 \text{ mm min}^{-1} = 3,89 \times 10^{-5} \text{ m s}^{-1}$, d = diámetro de partícula (se supone que es el diámetro de la fibra) = 3,5 μm , dv^0 = viscosidad cinemática = viscosidad/densidad = $3,5 \times 10^{-3}/1060 = 3,30 \times 10^{-6} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$, D = difusividad de oxígeno en la sangre = $(2,13-0,009\text{Hct}) \times 10^{-9} = 1,64 \times 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ (a 55 % Hct), por lo tanto $k = 1,98 \times 10^{-5} \text{ m s}^{-1}$ o 0,12 cm min^{-1} . En segundo lugar, se supone que el filtro de leucocitos es un lecho capilar con flujo perpendicular a las fibras.

$$\frac{kd}{D} = 0,80 \left(\frac{dv^0}{\gamma} \right)^{0,47} \left(\frac{\gamma}{D} \right)^{\frac{1}{3}}$$

d = diámetro capilar = 3,5 μm , D = difusividad de oxígeno en la sangre (desde arriba) $1,64 \times 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$, v^0 = velocidad al acercarse al lecho (suponer lo mismo que velocidad superficial), y dv^0 = viscosidad cinemática desde arriba. Así $k = 4,12 \times 10^{-5} \text{ m s}^{-1} = 0,25 \text{ cm min}^{-1}$. En particular, las dos estimaciones están dentro de un factor de 2 entre sí. Para los propósitos aquí, se usa el valor más bajo ya que es más conservador.

El flujo de oxígeno en el plasma está dado por

$$J = k\Delta C$$

Donde, J = flujo de oxígeno, k = coeficiente de transferencia de masa, ΔC = fuerza impulsora de concentración.

Para fines ilustrativos, se supone que la concentración de oxígeno en la superficie de la fibra es cero. Prácticamente, esto supone asumir una reacción superficial muy rápida o una difusión y reacción muy rápidas a través de las fibras. Esto proporciona la fuerza impulsora de concentración máxima y maximiza la velocidad de transferencia de oxígeno a través del plasma a la superficie de la fibra.

Suponiendo 100 ml de oxígeno en 350 ml a STP (101325Pa, 273,15 K).

Usando la ley de los gases ideales

$$\frac{PV}{RT} = n$$

5 donde P, V, R, T y n son presión (Pa), volumen (m³), constante de gas (8.314 J mol⁻¹ K⁻¹), temperatura (° K) y número de moles (mol) respectivamente. Por lo tanto, el número total de moles de oxígeno que deben eliminarse en 350 ml de glóbulos rojos empaquetados es 4,46 x 10⁻³.

10 Suponiendo que el volumen de un filtro de leucocitos es de 50 cm² x 2,5 cm = 125 cm³ (incluido el volumen de fibra), para procesar 350 ml en 30 minutos, el tiempo de residencia debe ser de 10,71 u 11 minutos. Por lo tanto, el flujo de oxígeno sería J = 1,98 x 10⁻⁵ m s⁻¹ x 4,46 x 10⁻³ (mol O₂)/350 x 10⁻⁶ metro³ = 2,52 x 10⁻⁴ mol m⁻² s⁻¹.

15 Suponiendo que la densidad de la tela en un filtro de leucocitos es de 0,225 g cm⁻³, para un volumen de filtro de 125 cm³ la masa total de tela sería de 28,125 g. Asumiendo una densidad superficial de 20 g m⁻², la superficie total del tejido sería de 1,4 m². Por lo tanto, para un tiempo de residencia de 11 min y una superficie de tela de 1,4 m² cantidad total de O₂ que podría alcanzar la superficie es 2,52 x 10⁻⁴ mol m⁻² s⁻¹ x 1,4 m² x 11 min x 60 s/min = 0,233 mol. Dado que solo hay 4,46 x 10⁻³ en 350 ml de glóbulos rojos empaquetados parece que la difusión a través del plasma no será limitante.

20 Algunos de los supuestos en el análisis simplificado anterior que deben recordarse. La fuerza impulsora de concentración máxima se ha utilizado suponiendo que la concentración de oxígeno en la superficie de la fibra es cero. Tal suposición no tiene en cuenta el hecho de que un filtro de leucocitos puede ser un lecho empaquetado. Solo para fines de cálculo, la suposición aquí es que se cargan 125 ml y se mantienen en el filtro de leucocitos durante 11 minutos, luego se descargan y luego se agregan los siguientes 125 ml *etc.* En la operación real, la superficie de la fibra cerca de la entrada se agotará primero y el comienzo de una región libre de oxígeno del sorbente se moverá hacia abajo del filtro.

25 El tiempo requerido para que el O₂ contenido dentro de los glóbulos rojos que se liberarán no se ha estimado y es difícil de predecir dada la variabilidad de la sangre humana, los cambios en la curva de disociación de hemoglobina de oxígeno con la temperatura, CO₂ *etc.*

30 La tasa de difusión a través del polifenilalftalato de etileno (PET) también se puede considerar según los métodos de Li (Li, H., «Kinetics and Mechanisms for the Oxidation Process for Unsaturated Hydrocarbon Modified Scavengers», disertación Universidad de Toledo, agosto de 2010). Según Li, la permeabilidad al oxígeno (P) de PET = 5 cm³-mil/(día-100 in²-atm). Al convertir a unidades Si

$$P = \frac{5 \times 10^{-6} \times \frac{1}{1000} \times 2,54 \times 10^{-2}}{24 \times 60 \times 60 \times 100 \times (2,54 \times 10^{-2})^2 \times 101325} = 2,25 \times 10^{-19} \text{ m}^3 \text{ m}^{-2} \text{ s}^{-1} / (\text{Pa} \cdot \text{m})$$

35 Si se supone que la concentración de oxígeno en el PET es cero para una fibra es de 3,5 μ, m de diámetro y bajo condiciones STP, J = P ΔP/Δx donde Δx es 1,75 μm.

$$40 \text{ Así } J = 2,25 \times 10^{-19} \text{ m}^3 \text{ m}^{-2} \text{ s}^{-1} / (\text{Pa} \cdot \text{m}) * 2666 / 1,75 \times 10^{-6} = 3,4 \times 10^{-10} \text{ m}^3 \text{ m}^{-2} \text{ s}^{-1}.$$

45 Este es el flujo volumétrico de oxígeno a través de la película. Es para la penetración de oxígeno a través de la fibra cuando la fibra se expone al oxígeno gaseoso a una presión parcial de 20 torr (2666 Pa). Asumiendo la fuerza motriz máxima (*es decir*, la concentración de oxígeno en la fibra es siempre cero). Convirtiendo a un flujo molar, usando la ley de los gases ideales, J = 4,0 x 10⁻¹ ° mol m⁻² s⁻¹, suponiendo 11 minutos de tiempo de residencia y 1,4 m² de área de superficie de fibra obtenemos 3,7 x 10⁻⁷ mol. Esto se compara con 4,46 x 10⁻³ mol de oxígeno que está presente en el concentrado de glóbulos rojos.

50 Significativamente, estos cálculos indican que la difusión a través de las fibras poliméricas es una resistencia importante a la transferencia de masa. En base a los supuestos descritos anteriormente, y sin estar limitados por ninguna teoría, se esperaría que la cantidad de oxígeno eliminado sea de varios órdenes de magnitud menos que el oxígeno presente. Por lo tanto, si la difusión se produjera a través de un recubrimiento no reactivo en la superficie de la fibra, la permeabilidad del material tendría que ser más de 4 órdenes de magnitud mayor que el PET. Además, se pueden seleccionar materiales adecuados para la preparación de una estructura macroporosa basada en un análisis de la permeabilidad.

55 En aspectos según la presente descripción y con referencia a la tabla 1, el caucho de silicona se puede usar como

una alternativa al PET para la encapsulación o incorporación de sorbentes de oxígeno. En otros aspectos, los materiales que tienen una permeabilidad de aproximadamente 4 órdenes de magnitud mayor que el PET son posibles polímeros a utilizar.

5

Tabla 1 Permeabilidad al oxígeno del caucho de silicona^[9]

Polímero	Permeabilidad*10 ⁹ , cm ³ *cm/(s*cm ² *cmHg)
Caucho de dimetilsilicona	60,0
Fluorosilicona	11,0
Caucho de nitrilo	8,5
Caucho natural	2,4
Polietileno de baja densidad	0,8
Caucho de butilo	0,14
Poliestireno	0,12
Polietileno de alta densidad	0,10
Nailon 6	0,064
Poli (terepilthalato de etileno)	0,0019
«Teflón»	0,0004

Los materiales sorbentes de O₂/CO₂ se pueden formar en microesferas y luego recubrirse con un químico de superficie de unión a leucocitos biocompatible. Estas microesferas pueden incorporarse luego a cualquier material de filtro de leucorreducción convencional, ya sea en forma de capa o aleatoria. El O₂/CO₂ presente en el pRBC puede transferirse al material sorbente a medida que fluye a través de la estructura del filtro. Las mezclas de sorbentes de hierro inorgánicos pueden combinarse en una solución que contiene agua polar y luego agregarse a un líquido no polar, formando una emulsión para crear las microesferas. También se puede agregar un polímero oxidable a un solvente polar y luego emulsionarse con una solución no polar (PVOH) para formar también microesferas.

En aspectos según la presente descripción, los sorbentes pueden encapsularse en microesferas. Por ejemplo, las siliconas pueden formar películas adhesivas autonivelantes. Elastómeros de silicona basados en polímeros de dimetil silicona que contienen fracciones polares (sustituyentes de óxido de polietileno, por ejemplo, *Dow Corning®* Mezcla de elastómero de silicona 9011) y baja densidad de reticulación hacen emulsionantes efectivos para preparar emulsiones de agua en silicona. Al modificar la emulsión de agua en silicona, los eliminadores de oxígeno pueden incorporarse en emulsiones acuosas de siliconas de peso molecular ultra alto (*Dow Corning®* HMW 2220 Emulsión no iónica). En ciertos aspectos, la adición de cadenas de polímero de óxido de etileno u óxido de propileno puede ayudar a la emulsificación durante la formulación y mejorar la compatibilidad con materiales polares.

En aspectos según la presente descripción, se pueden crear microperlas monodispersadas de polidimetilsiloxano (PDMS) en un sistema microfluídico usando enfoque de flujo. Una solución precursora de PDMS puede dispersarse en microgotas dentro de una fase acuosa continua. Estas gotitas se pueden recoger y luego curar térmicamente en microperlas sólidas. Estas técnicas permiten la incorporación de eliminadores de oxígeno en las microperlas PDMS. El mecanismo de enfoque de flujo crea gotitas de precursores de PDMS en una fase acuosa continua que contiene el tensioactivo, dodecil sulfato de sodio (SDS). Véase, por ejemplo, Jiang et al., «Microfluidic synthesis of monodisperse PDMS microbeads as discrete oxygen sensors», *Soft Matter* 8: 923-926 (2006).

En un aspecto de la presente descripción, el elastómero de silicona puede ser Sylgard 184. Sylgard® 184 es un kit de elastómero PDMS común de Dow Corning® que se puede usar como fase dispersa. Sylgard® 184 se compone de dos fluidos, Parte A (base, que consiste en oligómeros de siloxano terminados en vinilo) y Parte B (agente de curado, que consiste en oligómeros de siloxano y catalizador), que deben mezclarse y curarse térmicamente para formar el PDMS final polímero. Las relaciones de la Parte A y la Parte B se pueden ajustar para disminuir la viscosidad para generar gotas estables. En aspectos según la presente descripción, los compuestos de eliminación de oxígeno se pueden agregar directamente a la solución precursora de PDMS.

En otros aspectos, se pueden crear microesferas con atomización electrohidrodinámica coaxial (CEHDA). Este procedimiento puede generar gotas de hasta 1 - 2 mm (Ver, Ganán-Calvo et al., «Current and droplet size in the electrospraying of liquids. Scaling laws», *J. Aerosol Sci.* 28:249-275 (1997); Jayasinghe et al., «Controlled deposition of nano-particle clusters by electrohydrodynamic atomization», *Nanotechnology* 15:1519-1523 (2004)). Puede crearse una solución acuosa de sorbente de oxígeno y bombearse a través de un capilar interno mientras que una solución de PDMS se bombea a través del capilar externo. Se aplica una diferencia de potencial de varios kilovoltios entre el

capilar y el electrodo de tierra para desarrollar un cono de Taylor (menisco líquido de forma cónica en la salida capilar). La alta densidad de carga crea un chorro delgado que se descompone en gotas creando las partículas de microesferas. Las microesferas resultantes se pueden recoger y curar térmicamente.

5 En otros aspectos, las microesferas también se pueden formar como se enseña en Ziemelis, Patente de Estados Unidos N° 4.370.160, expedida el 25 de enero de 1983, titulada «Process for Preparing Silicone Micro-Particles», o se puede incorporar sorbente inorgánico en las microesferas como se describe en Morita et al., Patente de Estados Unidos N° 5.387.624, expedida el 7 de febrero de 1997, titulada «Method for The Preparation of a Powder Mixture Composed off Cured Silicone Microparticles and Inorganic Microparticles». El sorbente inorgánico también se puede
10 mezclar en la silicona como se describe en Hottle et al., Patente de Estados Unidos 6.210.601, expedida el 3 de abril de 2001, titulada «Method of Making an Oxygen Scavenging Sealant Composition».

En aspectos según la presente descripción, cualquier material sorbente de O₂ puede formarse en microesferas y luego recubrirse con un químico de superficie de unión a leucocitos biocompatible, donde las microesferas pueden
15 incorporarse en un material de relleno de O₂ y leucorreducción ya sea en una capa o de forma aleatoria. En otros aspectos, cualquier material sorbente de O₂ y CO₂ puede formarse en microesferas y recubrirse con un químico de superficie de unión a leucocitos biocompatible, donde las microesferas pueden incorporarse en un material de relleno de O₂, CO₂ y leucorreducción ya sea en una capa o de forma aleatoria. En otros aspectos, el material sorbente de O₂ puede formarse en microesferas y luego recubrirse con un químico de superficie de unión a leucocitos y plaquetas
20 biocompatible, donde las microesferas pueden incorporarse en un material de leucorreducción de relleno de O₂ y plaquetas, ya sea en capas o de manera aleatoria. En otros aspectos, un material sorbente de O₂ y CO₂ puede formarse en microesferas y recubrirse con un químico biocompatible de superficie de unión a plaquetas y leucocitos, donde las microesferas pueden incorporarse en un material de relleno de O₂, CO₂, plaquetas y leucorreducción combinado, ya sea en capas o de manera aleatoria.

25 En otros aspectos, las mezclas de microesferas que tienen una o más capacidades de unión pueden usarse como material sorbente, ya sea en capas o de manera aleatoria. Por ejemplo, unas microesferas de unión a O₂ pueden recubrirse con un químico de superficie de unión a leucocitos biocompatible y mezclarse con microesferas de unión a CO₂ recubiertas con un químico de superficie de unión a plaquetas biocompatible para proporcionar un material
30 sorbente de O₂, CO₂, leucocitos y plaquetas combinado. Configuraciones y combinaciones adicionales son aspectos incluidos de la presente descripción.

Los materiales de leucorreducción según la presente descripción pueden prepararse como filtros, fibras o microesferas como se discutió. En un aspecto, los filtros de reducción de leucocitos pueden formarse como se describe en Lee et al., Patente de Estados Unidos N° 6.337.026, expedida el 8 de enero de 2002, titulada «Leukocyte reduction filtration media», usando fibras de microcristal. Las fibras de vidrio porosas que contienen un sorbente como se describió
35 anteriormente se pueden usar como andamiaje y luego se puede usar PVA o silicona injertada como aglutinante para recubrir las fibras y promover la adhesión de los leucocitos.

40 En otro aspecto, las fibras fundidas por soplado como se describe en Pall, Patente de Estados Unidos N° 4.925.572, emitida el 15 de mayo de 1990, titulada «Device and method for depletion of the leukocyte content of blood and blood components», pueden formarse a partir de PBT o PET que contengan micropartículas sorbentes y luego incorporarse en dispositivos de filtro como se enseña en Pall, et al., Patente de los Estados Unidos N° 5.229.012, emitida el 20 de julio de 1993, titulada «Method for depletion of the leukocyte content of blood and blood components», y modificada
45 en la superficie como se describe en Gsell, Patente de Estados Unidos N° 5.443.743, expedida el 22 de agosto de 1995, titulada «Gas plasma treated porous medium and method of separation using same».

En otro aspecto, las fibras sopladas en estado fundido que contienen un sorbente como se describió anteriormente también se pueden modificar en la superficie como se describe en Bonaguidi et al., Patente de Estados Unidos N° 7.775.376, emitida el 17 de agosto de 2010, titulada «Filter for the separation of leukocytes from whole blood or blood preparations, method for production of said filter, corresponding device and use thereof». En otro aspecto, los monómeros de Bonaguidi *et al.* pueden injertarse sobre un revestimiento de silicona en lugar de polimerizarse.

50 En aspectos según la presente descripción, O₂ el material sorbente se puede formar en fibras y luego recubrirse con un químico de superficie de unión a leucocitos biocompatible, donde las fibras se pueden incorporar en un material de leucorreducción de relleno de O₂, ya sea tejida o de forma aleatoria. En otros aspectos, un material sorbente de O₂ y CO₂ puede formarse en fibras y recubrirse con un químico de superficie de unión a leucocitos biocompatible, donde las fibras pueden incorporarse a un material sorbente ya sea tejida o de forma aleatoria. En otros aspectos, el material sorbente de O₂ se puede formar en fibras y luego recubrirse con un químico de superficie de unión a plaquetas y leucocitos biocompatible, donde las fibras se pueden incorporar a un material sorbente ya sea tejida o de forma
60 aleatoria. En otros aspectos, el material sorbente de O₂ y CO₂ puede formarse en fibras y recubrirse con un químico de superficie de unión a plaquetas y leucocitos biocompatible, donde las fibras pueden incorporarse a un material sorbente ya sea tejida o de forma aleatoria.

65 En otros aspectos, las mezclas de fibras que tienen una o más capacidades de unión pueden usarse como material sorbente, ya sea de manera tejida o aleatoria. Por ejemplo, una fibra de unión a O₂ puede recubrirse con un químico

de superficie de unión a leucocitos biocompatible y mezclarse con fibras de unión a CO₂ recubiertas con un químico de superficie de unión a plaquetas biocompatible para proporcionar un material sorbente de O₂, CO₂, leucocitos y plaquetas combinado. En otros aspectos, las fibras pueden tejerse juntas para proporcionar un material sorbente combinado de O₂, CO₂, leucocitos y plaquetas. Configuraciones adicionales y combinaciones de fibras tejidas o aleatorias que tienen capacidades de unión diferentes o superpuestas son aspectos que se incluyen en la presente descripción.

Las fibras según la presente descripción pueden ser fibras sólidas. En un aspecto, se pueden usar fibras sólidas en la preparación de un material sorbente por donde fluye la sangre. Como se indica anteriormente, las fibras pueden prepararse de material de unión de O₂, material de unión de CO₂, o material de unión de O₂ y CO₂ y recubierto con una superficie de unión de leucocitos biocompatible, una superficie de unión de plaquetas biocompatible, o una superficie de unión de leucocitos y plaquetas biocompatible combinada.

En otros aspectos según la presente descripción, se pueden preparar fibras huecas. En un aspecto, la fibra hueca puede proporcionar el flujo de sangre dentro de la luz de la fibra. En un aspecto, la pared interior de la fibra hueca puede recubrirse con un material biocompatible tal como un material de unión a leucocitos, un material de unión a plaquetas o un material de unión a leucocitos y plaquetas combinado. En un aspecto, la fibra hueca puede prepararse a partir de un material de unión a O₂. En otros aspectos, la fibra hueca puede prepararse a partir de un material de unión a CO₂. En otro aspecto más, la fibra hueca puede prepararse a partir de un material de unión a O₂ y CO₂ combinado.

En otros aspectos, la fibra hueca puede prepararse a partir de un material permeable a los gases. En un aspecto, la fibra hueca puede llenarse con la sangre que fluye en el dispositivo. En otro aspecto, la fibra hueca permeable al gas puede llenarse con un material sorbente donde la sangre que fluye entra en contacto con el exterior de la fibra hueca permeable al gas. En un aspecto, una fibra hueca permeable a los gases puede llenarse con un material sorbente de O₂. En otros aspectos, una fibra hueca permeable a los gases puede llenarse con un material sorbente de CO₂. En otro aspecto más, una fibra hueca permeable a los gases puede llenarse con un material sorbente de O₂ y de CO₂. Como se proporcionó anteriormente, una superficie en contacto con la sangre puede recubrirse con un material de unión a leucocitos, un material de unión a plaquetas o un material combinado de unión a leucocitos y plaquetas para preparar un filtro bicomponente o incluso tricocomponente.

Las fibras según la presente descripción pueden prepararse como fibras denier finas a partir de, por ejemplo, poli (metacrilato de etileno, metacrilato de ciclohexenilo) y otras uniones de partículas de polímero. En algunos aspectos, las fibras pueden tener menos de 2 micras de diámetro. En un aspecto, las fibras pueden tener un diámetro de 0,5 a 2 micras. En otro aspecto, las fibras tienen más de 100 veces el diámetro. Las fibras de la presente descripción pueden prepararse por soplado en estado fundido. En otro aspecto, las fibras pueden ser de 3 µm a 60 µm. En otro aspecto más, las fibras pueden ser de 4 µm a 40 µm. En algunos aspectos, las fibras pueden recubrirse o modificarse antes de formarse en una estructura macroporosa. En otros aspectos, las fibras pueden recubrirse o modificarse después de formarse en una estructura macroporosa. Los polímeros absorbentes O₂/CO₂ pueden hilarse en fibras denier finas usando métodos convencionales. Estas fibras pueden formarse en un medio de leucorreducción. La química de la superficie de las fibras puede modificarse antes o después de que se formen en una estructura de filtro. Estas fibras pueden estar hechas de poli (metacrilato de etileno, ciclohexenil metilacrilato) u otras uniones de partículas de polímero.

Los materiales de leucorreducción pueden formarse como una fibra de dos componentes. Estas fibras pueden contener un núcleo de material absorbente de O₂/CO₂ rodeado por una vaina de unión a leucocitos biocompatible. En un aspecto, las fibras pueden tener menos de 2 micras de diámetro.

En un aspecto, los materiales de leucorreducción se pueden mezclar con materiales absorbentes de O₂/CO₂ y formarse en una estructura de filtro. Por ejemplo, las poliolefinas (PP, PE, PMP), las poliamidas (nylon 6, nylon 610, nylon 10, 11, 12), los polímeros de poliésteres (PET, PBT) se pueden mezclar con un eliminador de oxígeno, como Amosorb DFC 4020 en la forma de polímero y luego hilado en fibras.

En ciertos aspectos según la presente descripción, el medio de agotamiento puede incluir además un recubrimiento de agotamiento de plaquetas. En otro aspecto, un medio de agotamiento separado capaz de eliminar plaquetas puede mezclarse con el O₂, CO₂ y medios de reducción de leucocitos. En un aspecto, el medio de agotamiento de plaquetas puede ser una fibra. En otro aspecto, el medio de agotamiento de plaquetas puede ser una microesfera preparada como se discutió anteriormente. En algunos aspectos, la fibra o la microesfera pueden estar recubiertas en la superficie. Se proporcionan ejemplos de recubrimientos de agotamiento de plaquetas, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos N^o. 5,783,094, 7,721,898, 7,775,376, y la patente de los Estados Unidos 4,880,548.

En otros aspectos según la presente descripción, las plaquetas pueden eliminarse por filtración. En un aspecto, el dispositivo de filtrado de sangre puede incluir una segunda membrana capaz de excluir plaquetas. En un aspecto, una membrana de eliminación de plaquetas puede estar dispuesta entre la membrana de la cámara interna y la pared externa de modo que el plasma penetre a través de la segunda membrana, ingrese a la cámara externa y salga de la carcasa a través de dicha primera salida. En un aspecto, la membrana puede ser un filtro de polisulfona asimétrico

con un tamaño de poro de 0,5 a 1,0 micras.

El dispositivo de filtrado de sangre de la presente descripción prepara pRBC y plasma que se ha agotado de O₂ y leucocitos. En algunos aspectos, los pRBC y el plasma producidos por el dispositivo están más agotados de CO₂ y opcionalmente plaquetas. En un aspecto, la cantidad de O₂ restante se puede medir como el porcentaje de saturación de hemoglobina (sO₂). La sangre entera no tratada y la sangre entera de donante tienen un sO₂ típico de alrededor del 40 %. Un pRBC agotado de O₂ según la presente descripción tiene un sO₂ de menos del 30 %. En otros aspectos, el sO₂ es menos del 20 %. En otro aspecto, el sO₂ de un pRBC agotado puede ser inferior al 10 %. En aspectos con mayor sO₂, del 5 al 10 %, se pueden agregar antioxidantes a la bolsa de almacenamiento. En otro aspecto, el sO₂ puede ser de hasta el 5 %. En un aspecto, el dispositivo de filtrado de sangre proporciona pRBC con un sO₂ inicial de 3 % o menos. En otro aspecto, el dispositivo de filtrado de sangre proporciona un sO₂ inicial de 2,5 %. En otro aspecto, el dispositivo de filtrado de sangre proporciona un sO₂ inicial de 2 %. En otro aspecto más, el sO₂ inicial puede ser 1,5 %. En otro aspecto, el sO₂ inicial puede ser 1 % o menos. En otros aspectos, el sO₂ puede variar de 1 a 3,5 %. En otro aspecto, el sO₂ puede variar de 1,5 a 3,5 %. En otro aspecto más, el sO₂ puede variar de 2 a 3,5 %. En otro aspecto, el sO₂ puede variar de 1,5 a 2,0 %.

En ciertos aspectos según la presente descripción, el filtro de sangre proporciona y puede incluir un medio de agotamiento de CO₂. En un aspecto, el dispositivo prepara pRBCs y plasma que se ha agotado de CO₂. En aspectos según la presente descripción, las mediciones de CO₂ se expresan como la presión parcial de CO₂ del plasma o los pRBC medidos a 37 °C después del tratamiento en el dispositivo de filtrado de sangre. En un aspecto, el CO₂ inicial puede ser inferior a 30 mmHg. En otro aspecto, el CO₂ inicial puede ser inferior a 20 mmHg. En otro aspecto, el CO₂ inicial puede ser inferior a 10 mmHg. En otros aspectos según la presente descripción, el CO₂ remanente en el plasma, los pRBC o la sangre tratada pueden estar entre 5 y 30 mmHg. En un aspecto, el CO₂ remanente en el plasma, los pRBC o la sangre tratada pueden estar entre 5 y 40 mmHg. En otro aspecto, el CO₂ inicial remanente puede estar entre 2 y 10 mmHg. En otros aspectos, el CO₂ inicial remanente puede estar entre 10 y 20 mmHg. En otros aspectos, el CO₂ inicial puede estar entre 1 y 80 mmHg.

El filtro de sangre de la presente descripción incluye y proporciona la concentración de RBC para preparar pRBC. En un aspecto, el hematocrito de los pRBC puede ser superior al 35 %. En otro aspecto, el hematocrito de los pRBC puede ser 45, 50, 55, 60 o 65 %. En otro aspecto más, el hematocrito de los pRBC puede ser de hasta el 75 %. En otro aspecto, el hematocrito de los pRBC puede ser superior al 75 %. En algunos aspectos, el hematocrito de los pRBC puede estar entre 35 y 75 %. En otro aspecto, el hematocrito de los pRBC puede estar entre 40 y 60 %. El hematocrito de los pRBC que se producen por el dispositivo de la presente descripción puede variar del 35 al 45 %, del 35 al 55 % o del 35 al 65 %.

El filtro de sangre de la presente descripción incluye y proporciona la preparación de pRBC leucorreducidos. En un aspecto, el número de leucocitos se reduce a un nivel inferior a 1000 células/μl. En otro aspecto, el número de leucocitos se reduce a un nivel por debajo de 100 células/μl. En otro aspecto más, el número de leucocitos se reduce a un nivel inferior a 10 células/μl. En un aspecto según la presente descripción, el número de leucocitos restantes después de la leucorreducción puede ser de 1 célula a 10 células/μl. En otro aspecto, el número de leucocitos restantes puede ser de 5 a 20 células/μl. En otro aspecto, el número de leucocitos restantes puede ser de 5 a 10 células/μl, 5 a 50 células/μl, 5 a 100 células/μl, 10 a 20 células/μl, o 5 a 100 células/μl.

El filtro de sangre de la presente descripción incluye y proporciona la preparación de pRBC agotados de plaquetas. En un aspecto, los pRBC agotados de plaquetas de la presente descripción pueden reducirse 10 veces o más. En un aspecto, el número de plaquetas en los pRBC agotados puede ser de aproximadamente 1000 plaquetas/μl. En otro aspecto, el número de plaquetas restantes puede ser inferior a 10.000 plaquetas/μl. En un aspecto, el número de plaquetas restantes puede ser inferior a 5.000 plaquetas/μl. En un aspecto, el número de plaquetas restantes puede ser 2000 plaquetas/μl o menos. En un aspecto, el número de plaquetas puede ser de 1000 a 2000 plaquetas/μl. En otro aspecto, el número de plaquetas puede ser de 1000 a 5000 plaquetas /μl.

En un aspecto de la presente descripción, el dispositivo de filtrado de sangre puede tener microfibras PBT cargadas con nanopartículas de arcilla de hierro funcionalizadas en la superficie de la fibra para la adhesión de leucocitos y plaquetas cargadas en la cámara interior y que tienen una membrana de una polietersulfona/polivinilpirrolidona hidrófila con un tamaño de poro de 0,45 micras donde la cámara interior gira para evitar el flujo laminar y el bloqueo de los poros de la membrana.

Un filtro de sangre de la presente descripción incluye y proporciona la preparación de sangre agotada para su almacenamiento en una bolsa de almacenamiento anaeróbico. El almacenamiento de sangre agotada según la presente descripción en condiciones anaeróbicas disminuye las lesiones de almacenamiento, disminuye la sobrecarga de hierro en pacientes con transfusiones crónicas, aumenta la liberación de O₂ de la hemoglobina y aumenta la capacidad de los RBC para entrar y perfundir un lecho capilar. Las bolsas de almacenamiento anaeróbico ejemplares adecuadas para el almacenamiento de sangre agotada producida por los métodos y dispositivos de la presente descripción se proporcionan en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos N° De serie 12/901,350, presentada el 8/10/2010, titulada «Blood Storage Bag System and Depletion Devices with Oxygen and Carbon Dioxide Depletion Capabilities».

En un aspecto según la presente descripción, la sangre agotada almacenada en condiciones anaeróbicas tiene menos lesiones de almacenamiento en comparación con la sangre no agotada almacenada convencionalmente. En un aspecto, las lesiones de almacenamiento pueden disminuir en un 10 % o más después de 21 días de almacenamiento.

5 En otro aspecto, las lesiones de almacenamiento pueden disminuir en un 20 % o más después de 21 días de almacenamiento. En otro aspecto, las lesiones de almacenamiento pueden reducirse en un 30 %, 40 % o 50 % o más después de 21 días de almacenamiento. En otro aspecto, las lesiones de almacenamiento pueden disminuir entre 5 y 30 % después de 21 días de almacenamiento. En un aspecto, las lesiones de almacenamiento pueden disminuir entre 10 y 30 % después de 21 días de almacenamiento. En un aspecto, las lesiones de almacenamiento pueden disminuir entre 20 y 30 % después de 21 días de almacenamiento. En un aspecto, las lesiones de almacenamiento pueden disminuir entre 10 y 50 % después de 21 días de almacenamiento. En un aspecto, las lesiones de almacenamiento pueden disminuir entre 20 y 50 % después de 21 días de almacenamiento. En un aspecto, las lesiones de almacenamiento pueden disminuir entre 30 y 50 % después de 21 días de almacenamiento.

15 En un aspecto según la presente descripción, la sangre agotada almacenada en condiciones anaeróbicas ha disminuido la sobrecarga de hierro en pacientes con transfusión crónica en comparación con la sangre no agotada almacenada convencionalmente. En un aspecto, la sobrecarga de hierro puede disminuir en un 10 % o más después de 21 días de almacenamiento. En otro aspecto, la sobrecarga de hierro puede disminuir en un 20 % o más después de 21 días de almacenamiento. En otro aspecto, la sobrecarga de hierro puede disminuir en un 30 %, 40 % o 50 % o más después de 21 días de almacenamiento. En otro aspecto, la sobrecarga de hierro puede disminuir entre 5 y 30 % después de 21 días de almacenamiento. En un aspecto, la sobrecarga de hierro puede disminuir entre 10 y 30 % después de 21 días de almacenamiento. En un aspecto, la sobrecarga de hierro puede disminuir entre 20 y 30 % después de 21 días de almacenamiento. En un aspecto, la sobrecarga de hierro puede disminuir entre 10 y 50 % después de 21 días de almacenamiento. En un aspecto, la sobrecarga de hierro puede disminuir entre 20 y 50 % después de 21 días de almacenamiento. En un aspecto, la sobrecarga de hierro puede disminuir entre 30 y 50 % después de 21 días de almacenamiento.

Un filtro de sangre de la presente descripción incluye y proporciona la preparación de sangre de leucocitos, oxígeno y dióxido de carbono que tiene una capacidad de almacenamiento mejorada en comparación con la sangre no procesada. En un aspecto, el producto de pRBC procesado que se produce por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un pO₂ de menos de 50 mmHg después del almacenamiento anaeróbico durante 21 días. En otro aspecto, el producto de pRBC procesado que se produce por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un pO₂ de menos de 25 mmHg después del almacenamiento anaeróbico durante 21 días. En otro aspecto, el producto pRBC procesado producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un pO₂ de menos de 21 mmHg después del almacenamiento anaeróbico durante 21

días. En otro aspecto, el producto pRBC procesado producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un pO₂ de menos de 15 mmHg después del almacenamiento anaeróbico durante 21 días. En otro aspecto adicional, el producto procesado de pRBC que se produce por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un pO₂ de entre 10 y 50 mmHg después del almacenamiento anaeróbico durante 21 días. En un aspecto, el producto de pRBC procesado que se produce por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un pO₂ de entre 20 y 50 mmHg después del almacenamiento anaeróbico durante 21 días. En un aspecto, el producto de pRBC procesado que se produce por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un pO₂ de entre 20 y 40 mmHg después del almacenamiento anaeróbico durante 21 días.

En un aspecto, el producto de pRBC procesado que se produce por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un pO₂ de menos de 50 mmHg después del almacenamiento anaeróbico durante 42 días. En otro aspecto, el producto de pRBC procesado que se produce por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un pO₂ de menos de 25 mmHg después del almacenamiento anaeróbico durante 42 días. En otro aspecto, el producto de pRBC procesado que se produce por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un pO₂ de menos de 21 mmHg después del almacenamiento anaeróbico durante 42 días. En otro aspecto, el producto de pRBC procesado que se produce por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un pO₂ de menos de 15 mmHg después del almacenamiento anaeróbico durante 42 días. En otro aspecto adicional, el producto procesado de pRBC que se produce por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un pO₂ de entre 10 y 50 mmHg después del almacenamiento anaeróbico durante 42 días. En un aspecto, el producto de pRBC procesado que se produce por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un pO₂ de entre 20 y 50 mmHg después del almacenamiento anaeróbico durante 42 días. En un aspecto, el producto de pRBC procesado que se produce por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un pO₂ de entre 20 y 40 mmHg después del almacenamiento anaeróbico durante 42 días.

En un aspecto, un producto procesado de pRBC producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un nivel aumentado de ATP después del almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto procesado de pRBC producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un nivel de ATP mayor de 4,0 μmol/gHb después de 21 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto procesado de pRBC producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un nivel de ATP mayor de 4,1 μmol/gHb después de 21 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto procesado de pRBC producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un nivel de ATP mayor de 4,2 μmol/gHb después de

21 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto procesado de pRBC producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un nivel de ATP mayor de 4,3 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 21 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto procesado de pRBC producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un nivel de ATP mayor de 4,4 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 21 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En otro aspecto, un producto sanguíneo procesado puede tener un nivel de ATP de entre 4,0 y 4,5 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 21 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto sanguíneo procesado puede tener un nivel de ATP de entre 4,3 y 4,8 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 21 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto sanguíneo procesado puede tener un nivel de ATP de entre 4,5 a 4,8 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 21 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas.

En un aspecto, un producto procesado de pRBC producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un nivel aumentado de ATP después del almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto procesado de pRBC producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un nivel de ATP mayor de 3,0 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 42 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto procesado de pRBC producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un nivel de ATP mayor de 3,1 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 42 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto procesado de pRBC producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un nivel de ATP mayor de 3,2 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 42 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto procesado de pRBC producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un nivel de ATP mayor de 3,3 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 42 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto procesado de pRBC producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un nivel de ATP mayor de 3,4 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 42 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En otro aspecto, un producto sanguíneo procesado puede tener un nivel de ATP de entre 3,5 y 4,5 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 21 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto sanguíneo procesado puede tener un nivel de ATP de entre 3,5 y 4,8 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 42 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto sanguíneo procesado puede tener un nivel de ATP de entre 3,5 y 4,8 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 42 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas.

En un aspecto, un producto procesado de pRBC producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un nivel aumentado de 2,3 DPG después del almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto de pRBC procesado producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un nivel de 2,3 DPG de más de 1,0 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 21 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto procesado de pRBC producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un nivel de 2,3 DPG mayor de 1,5 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 21 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto procesado de pRBC producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un nivel de 2,3 DPG mayor de 2,0 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 21 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto de pRBC procesado producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un nivel de 2,3 DPG de más de 3 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 21 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto procesado de pRBC producido por un filtro de sangre de la presente descripción tiene un nivel de 2,3 DPG mayor de 4,0 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 21 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En otro aspecto, un producto sanguíneo procesado puede tener un nivel de 2,3 DPG de entre 2,0 y 7,0 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 21 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto sanguíneo procesado puede tener un nivel de 2,3 DPG de entre 2,0 y 5,0 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 21 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas. En un aspecto, un producto sanguíneo procesado puede tener un nivel de 2,3 DPG de entre 1,0 y 8,0 $\mu\text{mol/gHb}$ después de 21 días de almacenamiento en condiciones anaeróbicas.

Con referencia a los dibujos y en particular a la FIG. 4, un aspecto de un sistema de almacenamiento anaeróbico de sangre desechable que usa el dispositivo de filtrado para el agotamiento de plasma, oxígeno y/o dióxido de carbono y leucocitos 63 se muestra y se hace referencia usando el número de referencia 1000. El sistema de almacenamiento de sangre incluye una bolsa de recolección de sangre 1010 para recibir sangre entera del donante 15, un dispositivo de filtrado para el agotamiento de plasma, oxígeno y/o dióxido de carbono y leucocitos 63, y una bolsa de almacenamiento de sangre anaeróbica 81. El conducto 1044 conecta la sangre entera de la bolsa de recolección 1010 y la pasa a la bolsa de aditivos 1040 antes de pasarla al dispositivo de filtrado para el agotamiento de plasma, oxígeno y/o dióxido de carbono y leucocitos 63 a través del conducto 1055.

El sistema de la presente descripción reconoce y proporciona que los RBC almacenados continúan metabolizándose. Es deseable mantener su tasa metabólica con el paso del tiempo de almacenamiento y, sin embargo, mantener células viables y saludables que sean de alta calidad para la transfusión. La presente descripción protege de forma única el metabolismo esencial, prolonga la vida útil de los eritrocitos refrigerados y proporciona productos sanguíneos de alta calidad. Sin estar limitado por ninguna teoría en particular, la refrigeración desactiva reversiblemente las enzimas esenciales para la reducción de metahemoglobina *in vivo*, aumenta la solubilidad de O_2 dañino (casi por un factor de 2) en el ambiente de los glóbulos rojos, y permite que el nivel de ATP disminuya disminuyendo la tasa de glucolítica (a 4 °C. la tasa es aproximadamente 1 % de la que se encuentra a 37 °C). La reducción de la concentración de ATP en glóbulos rojos produce equinocitos (es decir forma inestable de glóbulos rojos), aumento de las tasas de vesiculación de la membrana, pérdida de la superficie de los glóbulos rojos y secuestro acelerado por los macrófagos esplénicos. La vesiculación continúa durante todo el período de almacenamiento en frío, se ve exacerbada por la formación de equinocitos y disminuye la supervivencia de los glóbulos rojos al disminuir el área de la membrana de

los glóbulos rojos.

La eliminación de oxígeno y/o dióxido de carbono se puede realizar a cualquier temperatura que mantenga una buena viabilidad de los RBC. Preferiblemente, el oxígeno y/o el dióxido de carbono se eliminan entre aproximadamente 1 °C y aproximadamente 37 °C siempre que se mantenga la viabilidad de PRBC. Una vez en el dispositivo de almacenamiento de sangre de la descripción, el PRBC puede almacenarse bajo refrigeración de manera consistente con la práctica común de la industria para el almacenamiento de productos sanguíneos, preferiblemente a una temperatura entre 1 °C y 10 °C, y más preferiblemente a aproximadamente 4 °C. Dichos períodos de almacenamiento varían de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 semanas y más. Los períodos de almacenamiento preferidos son de aproximadamente 6 a aproximadamente 15 semanas o más, siempre que se mantenga la calidad de los RBC.

En aspectos según la presente descripción, la sangre puede fluir dentro de las fibras de un material permeable a los gases rodeado por un medio de agotamiento. Cuando el fluido sanguíneo fluye en una capa paralela, puede haber poca o ninguna mezcla lateral y el flujo se conoce como flujo laminar. Cuando está en flujo laminar, el tiempo necesario para la difusión del O₂ o CO₂ desde el centro de la corriente móvil de fluido sanguíneo al medio de agotamiento aumenta considerablemente. Para superar la barrera de difusión creada por el flujo laminar, se necesita crear un flujo turbulento del fluido sanguíneo. En aspectos de la presente descripción donde el medio de agotamiento está compuesto de microesferas o perlas, tales barreras de difusión no se crean y se produce la mezcla.

En algunos aspectos, el flujo laminar de la sangre cuando fluye dentro de un canal puede verse interrumpido. En un aspecto, el flujo puede verse interrumpido por una o más áreas de 'mezcla' donde se permite que la sangre que fluye dentro de las fibras salga de un primer conjunto de fibras, se mezcle y entre en un segundo conjunto de fibras. A través del flujo discontinuo, se interrumpe el gradiente de difusión que se desarrolla dentro de un canal de fluido.

En otro aspecto, el flujo laminar de sangre que fluye en un canal se puede interrumpir girando el canal. La geometría de la fibra se puede diseñar para crear vórtices Dean controlando la curvatura de la fibra del número de Reynolds y la torsión de la hélice, como por ejemplo Moll et al., «Dean Vortices Applied to Membrane Process Part II: Numerical Approach», Journal of Membrane Science 288 (2007) 312-335.

El flujo laminar de sangre que fluye en un canal puede verse interrumpido por la rotación externa de los canales. En un aspecto, una cámara interna que tiene fibras paralelas con sangre que fluye se gira con relación a la cámara o dispositivo externo. Se puede inducir tal rotación usando un accionamiento magnético. En un aspecto, la rotación de la parte interna o externa del dispositivo puede inducir a los vórtices de Taylor a mejorar la filtración y la mezcla. Se pueden encontrar ejemplos de dispositivos y métodos, por ejemplo, en Schoendorfer et al., Patente de Estados Unidos N° 4.713.176, emitida el 15 de diciembre de 1987, titulada «Plasmapheresis System and Method»; Nakamura et al., Patente de Estados Unidos N° 5.254.248, expedida el 19 de octubre de 1993, titulada «Blood Plasma Separating Apparatus»; Nose et al., Patente de Estados Unidos N° 4.381.775, expedida el 3 de mayo de 1983, titulada «Method and Apparatus for Low Pressure Filtration of Plasma from Blood»; Hodgins et al., Patente de Estados Unidos N° 5.000.848, expedida el 19 de marzo de 1991, titulada «Rotary Filtration Device with Hydrophilic Membrane»; y Kessler et al., Patente de Estados Unidos N° 5.846.427, expedida el 8 de diciembre de 1998, titulada «Extra-Luminal Crossflow Plasmapheresis Devices and Method of Use Thereof».

Pretransfusión

Antes de la transfusión de pRBC a un paciente o receptor, se pueden realizar varios procedimientos para maximizar la aceptación de RBC por parte del receptor y optimizar la condición del RBC.

En aquellos pacientes que son pequeños o cuyos sistemas circulatorios no pueden procesar una gran afluencia de RBC, el volumen del pRBC debe reducirse inmediatamente antes de la transfusión. Los pacientes que pueden enfrentar este problema son aquellos que sufren insuficiencia cardíaca congestiva o recién nacidos. La reducción de volumen se puede lograr utilizando una variedad de métodos.

Cuando los pRBC se almacenan por un período de tiempo, los pRBC generalmente se almacenan en una bolsa de sangre, *p.ej*, bolsas de sangre que tienen un compartimento de membrana hidrofílica en la mitad superior de la bolsa. La bolsa de almacenamiento de pRBC agotada 81 tiene preferiblemente una membrana hidrofílica, no mostrada, que tiene un tamaño de poro de membrana de menos de <1 micra para retener las células RBC y evitar que fluyan a través de ellas. Una bolsa tiene preferiblemente un sorbente, como se discutió anteriormente para propósitos de agotamiento continuo de oxígeno, dióxido de carbono y oxígeno y/o dióxido de carbono.

Un paso de procesamiento adicional que es necesario inmediatamente antes de la transfusión es la introducción de precursores de óxido nítrico al pRBC para mejorar la función vasoreguladora. Existe una creciente conciencia de que la transfusión de sangre con sangre almacenada no solo proporciona beneficios plenamente percibidos, sino que en algunos casos es perjudicial para algunos receptores. Se postula que una de las principales razones detrás de la eficacia inferior a la esperada de la sangre transfundida es la pérdida de la función vasoreguladora de los RBC causada por la degradación del óxido nítrico (NO) secuestrado en las moléculas de hemoglobina (Hb) dentro de los glóbulos rojos. Un informe reciente mostró que tan pronto como 3 horas después de la extracción de sangre, se perdió NO en

los RBC y su actividad vasoreguladora se puede restaurar con la adición de compuestos de reposición de NO. En consecuencia, la introducción de precursores de óxido nítrico a los RBC durante el almacenamiento en la bolsa de sangre 81, inmediatamente antes de la transfusión y después del almacenamiento ayudará al receptor a recibir beneficios óptimos de la transfusión. Se puede agregar NO a los RBC en la bolsa de almacenamiento 81 usando una bolsa o cartucho pequeño para inyectar los materiales anteriores en forma de gas o nitrato u otro precursor químico como parte de un conjunto de transfusión. Debido a la mayor estabilidad del óxido nítrico y sus precursores en condiciones anaeróbicas, el óxido nítrico se agrega al entorno anaeróbico de la bolsa de almacenamiento 81 antes de la transfusión, por ejemplo. Además, se pueden agregar precursores de óxido nítrico en la Fase C posterior al almacenamiento antes de la adición de oxígeno antes de la transfusión. La adición de NO requiere la eliminación previa de oxígeno debido a su inestabilidad inherente en presencia de oxígeno. Además, el óxido nítrico preferiblemente debe agregarse inmediatamente antes de la transfusión en forma de gas de NO, reactivos precursores de NO o nitrito.

Inmediatamente antes de la transfusión, se puede suministrar oxígeno a los RBC para oxigenar la hemoglobina. La adición de oxígeno debe realizarse durante la fase C posterior al almacenamiento después de la irradiación con rayos gamma y rayos X y la adición de precursor de óxido nítrico, preferiblemente inmediatamente antes de la transfusión en la cabecera. La presencia de oxígeno con los procedimientos de irradiación gamma y de rayos X y la adición de óxido nítrico son perjudiciales para los RBC como se discutió anteriormente.

Los beneficios de la eliminación de oxígeno y la eliminación de dióxido de carbono de los RBC antes del almacenamiento en combinación con otras terapias tienen un efecto positivo en el resultado del almacenamiento de los RBC antes de la transfusión.

La vida de almacenamiento de los RBC empaquetados se puede medir por el grado de formación de vesículas, el grado de hemólisis y los niveles de ATP celular total. Se obtiene una larga vida de almacenamiento cuando la formación de vesículas de membrana es baja, la hemólisis es baja y se mantienen altos niveles de ATP, preferiblemente por encima de aproximadamente 2-3 μmol de ATP por g de Hb. Todos estos parámetros se miden por los métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, se pueden analizar las muestras de células para determinar el grado de hemólisis calculando la fracción de hemoglobina sobrenadante con respecto a la hemoglobina total. Para medir los niveles de ATP, por ejemplo, los RBC se pueden analizar para determinar el ATP según los métodos descritos en los Boletines técnicos 336-W y 35 - (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO).

Como se usa en este documento, la vida útil mejorada o prolongada o el almacenamiento mejorado de los glóbulos rojos se refiere a la conservación de los RBC viables durante un período prolongado de tiempo en relación con el estándar actual de aproximadamente 6 semanas. En la mayoría de los casos, la eliminación sustancial de oxígeno proporciona a los RBC una vida útil de almacenamiento extendida de aproximadamente 7-15 semanas y, en algunas condiciones, hasta 20 semanas o más, particularmente cuando las células se suspenden en las soluciones de almacenamiento proporcionadas por la descripción del tema. La vida de almacenamiento también puede prolongarse al prevenir inicialmente la inhibición por retroalimentación de 2,3-DPG del sistema glucolítico de los RBC.

Los parámetros *in vitro* medidos después del almacenamiento de RBC proporcionan un medio para medir supervivencia *in vivo* de los RBC. Los medios convencionales para evaluar la supervivencia *in vivo* es determinar el porcentaje de supervivencia celular 24 horas después de la transfusión en un receptor. Típicamente en los EE. UU., el porcentaje promedio de supervivencia celular debe ser aproximadamente o mejor que el 75 % para proporcionar un producto RBC aceptable. Los tres parámetros, producción de vesículas, extensión de la hemólisis y niveles de ATP, se usan de forma rutinaria individualmente en la técnica para predecir supervivencia *in vivo* celular.

Aunque la presente descripción describe en detalle ciertos aspectos,

se entiende que existen variaciones y modificaciones conocidas por los expertos en la materia que están dentro de la descripción. Por consiguiente, la presente descripción pretende abarcar todas esas alternativas, modificaciones y variaciones que están dentro del alcance de la descripción tal como se establece en la descripción.

Los aspectos de la invención para los que se busca protección son los definidos por las reivindicaciones.

EJEMPLOS:

Preparación de recubrimientos injertados con PVA

Se prepara una solución de 30 mg/ml de PVA disolviendo 1,5 g de PVA en 50 ml de agua desionizada, agitando durante 2 h a 90 °C. El valor de pH de la solución de PVA se ajusta a pH 1 con 5 mol/L de HCl. La solución de PVA se aplica a una superficie de silicona activada por simple adsorción. Luego se añaden 10 ml de solución acuosa de tereftaldehído de 1 mg/ml a la solución de PVA, agitando durante 2 h a 80 °C hasta que el PVA se reticula. El mPEG se oxida con anhídrido acético y dimetilsulfóxido (DMSO) para crear un PEG terminado con aldehído (mPEG-CHO). La superficie de PVA injertada con mPEG se prepara agregando las microesferas o fibras recubiertas a una solución de mPEG-CHO DMSO, luego se agrega ácido tolueno-4-sulfónico y luego se mezcla a 70 °C durante 4 h, seguido de

un lavado con agua desionizada, y almacenado en un desecador de vacío.

Aspecto ejemplar A

5 Haciendo referencia a las FIGS. 6A y 6B, se muestra un dispositivo de filtrado de leucorreducción, agotamiento de O₂ y CO₂ de sangre entera en sección transversal parcial. La sangre entera o la sangre entera de donante fluye hacia el dispositivo a través de una primera entrada 410 y se distribuye antes de fluir hacia la cámara interna 403 que contiene el medio de agotamiento 440.

10 Aspecto ejemplar B

Haciendo referencia a la FIG. 7, la cámara interna 403 tiene un medio de agotamiento 480 interpuesto entre las fibras huecas 490. La sangre fluye a través de las fibras huecas 490 y el O₂ y CO₂ son absorbidos por el medio de agotamiento 480.

15 Aspecto ejemplar C

Haciendo referencia a la FIG. 8A a 8D, se muestra un dispositivo de agotamiento de leucocitos/plaquetas/oxígeno/dióxido de carbono 1. La sangre entera o la sangre entera de donante que tiene un anticoagulante ingresa por la entrada 2. Después de pasar por el dispositivo, el concentrado de glóbulos rojos agotado de leucocitos/plaquetas/oxígeno/dióxido de carbono sale de la salida 3 y se recoge en una bolsa de almacenamiento. La figura 8B muestra una sección transversal del dispositivo integrado con un conjunto de sello giratorio 4. La sangre que ingresa al dispositivo a través de la entrada 2 se distribuye a la cámara interna (cámara de agotamiento de plasma 10) que tiene medios de agotamiento de leucocitos/plaquetas/oxígeno/dióxido de carbono 8 a través de una cámara de distribución de entrada de sangre 7. Al girar la cámara interna (cámara de agotamiento de leucocitos/plaquetas/oxígeno/dióxido de carbono 5), los vórtices de Taylor crean turbulencia y disminuyen el tiempo de difusión que aumenta debido al flujo laminar. El plasma se filtra a través de una membrana capaz de separar el plasma de la sangre (filtro de plasma 11) y el plasma sale del dispositivo a través de la salida de plasma agotada de leucocitos/plaquetas/oxígeno/dióxido de carbono 6 después de recoger la cámara de recolección de plasma 12. La sangre agotada de leucocitos/plaquetas/oxígeno/dióxido de carbono pasa a una cámara de distribución de salida 9 y fluye a través de la salida 3.

La figura 8C muestra una vista en sección transversal mejorada del dispositivo de agotamiento 1. La FIG. 8C muestra el sello giratorio 13 que proporciona la rotación de la cámara interior 10. Un fuelle elastomérico 15 proporciona una fuerza hacia abajo sobre la parte superior de cerámica del sello contra el sello de carbono inferior que crea un sello hermético.

La sangre entera anticoagulada fluye a través del puerto de entrada de sangre estacionario (no giratorio) (2). La fuerza impulsora para el flujo se puede suministrar por gravedad o por una bomba o cualquier medio capaz de crear flujo sanguíneo en un sistema de 2 a 200 ml/min. La sangre fluye hacia el puerto de entrada y luego hacia la cámara de distribución de entrada de sangre (7). La cámara de distribución de entrada distribuye la sangre a la sección superior de la cámara de medios de agotamiento de leucocitos/plaquetas/oxígeno/dióxido de carbono (8). La sangre entera fluye hacia abajo a través de un lecho de medio de agotamiento de leucocitos/plaquetas/oxígeno/dióxido de carbono contenidos en la cámara. Los medios en la cámara adsorben glóbulos blancos (leucocitos) y plaquetas y reaccionan con oxígeno y dióxido de carbono. Cuando la sangre llega al fondo del lecho de medios, los leucocitos se reducen a un nivel inferior a 10 células/μl, las plaquetas se reducen a 1000 plaquetas/μl, el oxígeno se reduce a <1 % de SO₂ y el dióxido de carbono se controla a niveles entre 5-40 mmHg. En la parte inferior del lecho de medios, los glóbulos rojos agotados entran en la cámara de distribución de salida de sangre (9) y fluyen hacia la cámara de agotamiento de plasma (10). La cámara de agotamiento de plasma es una cámara estacionaria con la pared interna definida por la cámara de medios de agotamiento de leucocitos/plaquetas/oxígeno/dióxido de carbono estacionaria y la pared exterior consiste en una pared de filtro de plasma giratorio (11). La pared del filtro de plasma giratorio está unida a un conjunto de sello giratorio (4) que consiste en un sello giratorio compuesto de componentes lapeados de carbono/cerámica (13) unidos mediante un fuelle elastomérico (15). El flujo tangencial y los vórtices crean un efecto de corte en la superficie de la membrana plasmática para evitar la formación de torta de glóbulos rojos permitiendo que el plasma penetre a través del filtro de plasma en la cámara de recolección de plasma (12). El plasma de agotamiento de leucocitos/plaquetas/oxígeno/dióxido de carbono luego sale de la cámara de recolección de plasma a través de una salida de plasma (6) que está acoplada a un tubo estacionario con un sello giratorio.

Las realizaciones preferidas de la presente descripción son las siguientes:

60 1. Un dispositivo de filtrado de sangre que comprende:

una carcasa que comprende una pared exterior, una primera entrada, una primera salida y una segunda salida;

65 una membrana que es capaz de separar el plasma de dicha sangre, donde dicha membrana forma al menos una cámara interna dentro de dicha carcasa y dicha sangre ingresa a dicha al menos una cámara interna de dicho

dispositivo de filtrado de sangre a través de dicha primera entrada;

un medio de agotamiento de leucocitos y oxígeno dispuesto dentro de dicha al menos una cámara interior, dicho medio de agotamiento de leucocitos y oxígeno es capaz de agotar los leucocitos y el oxígeno de dicha sangre;

una cámara exterior dispuesta entre dicha pared exterior y dicha membrana, donde dicho plasma penetra a través de dicha membrana, entra en dicha cámara exterior y sale de dicha carcasa a través de dicha primera salida;

por la cual dicha sangre que se ha agotado de oxígeno, leucocitos y plasma sale de dicho alojamiento a través de dicha segunda salida como glóbulos rojos empaquetados (pRBC).

2. El dispositivo de filtrado de sangre de la realización 1, donde dicho medio de agotamiento también es capaz de agotar el CO₂ de dicha sangre.

3. El dispositivo de filtrado de sangre de la realización 1, donde dicho medio de agotamiento también es capaz de agotar las plaquetas de dicha sangre.

4. El dispositivo de filtrado de sangre de la realización 1, donde dicha primera salida comprende además un sello.

5. El dispositivo de filtrado de sangre de la realización 1, donde dicho sello comprende un sello giratorio.

6. El dispositivo de filtrado de sangre de la realización 1, donde dicha cámara interior gira con relación a dicha cámara exterior.

7. El dispositivo de filtrado de sangre de la realización 6, donde dicha rotación crea vórtices en dicha al menos una cámara interior.

8. El dispositivo de filtrado de sangre de la realización 7, donde dichos vórtices son vórtices de Taylor.

9. El dispositivo de filtrado de sangre de la realización 1, donde dicho pRBC tiene una saturación de O₂ de 3 % o menos.

10. El dispositivo de filtrado de sangre de la realización 2, donde dicho pRBC tiene un pCO₂ de menos de 30 mmHg.

11. El dispositivo de filtrado de sangre de la realización 1, donde dicho pRBC tiene un hematocrito de más del 35 %.

12. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 1, donde dicha membrana es al menos una membrana formada a partir de al menos un material seleccionado del grupo que consiste en: PVDF hidrófilo, nylon, ésteres de celulosa, polisulfona, polietersulfona, polipropileno hidrófilo y poliacrilonitrilo.

13. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 1, donde dicha membrana tiene un espesor de 25 a 250 micras.

14. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 13, donde dicha membrana tiene un tamaño de poro de menos de 2 micras.

15. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 1, donde dicho medio de reducción de leucocitos y oxígeno comprende una estructura macroporosa que comprende un material sorbente de oxígeno y un material de leucorreducción.

16. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 15, donde dicha estructura macroporosa comprende además un material sorbente de CO₂.

17. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 16, donde dicho material sorbente de O₂ es un óxido metálico o hidróxido metálico.

18. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 15, donde dicha estructura macroporosa es un material sorbente de oxígeno recubierto con un químico de superficie de unión a leucocitos biocompatible.

19. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 15, donde dicha estructura macroporosa está formada de un material orgánico o inorgánico.

20. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 19, donde dicha estructura macroporosa se selecciona del grupo que consiste en un material fibroso, una espuma y una microesfera.

21. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 20, donde dicha estructura macroporosa tiene un poro de

flujo medio de entre 10 y 30 micras.

- 5 22. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 20, donde dicha estructura macroporosa tiene un área superficial de al menos $5 \times 10^3 \text{ cm}^2/\text{gramo}$ de medio.
23. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 15, donde dicha estructura macroporosa comprende microesferas recubiertas con un químico de superficie de unión a leucocitos biocompatible, donde dichas microesferas se incorporan luego en un material de relleno de leucorreducción.
- 10 24. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 23, donde dicha estructura macroporosa comprende capas de microesferas.
25. El dispositivo según la realización 15, donde dicha estructura macroporosa comprende una o más fibras.
- 15 26. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 15, donde dichas una o más fibras se forman en una estructura de filtro.
- 20 27. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 26, donde dichas una o más fibras se modifican antes o después de que se formen en una estructura de filtro.
28. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 25, donde dichas una o más fibras están formadas a partir de al menos un material seleccionado del grupo que consiste en poli (metacrilato de etileno, ciclohexenil metilacrilato) y otras mezclas de partículas de polímero.
- 25 29. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 15, donde dichas una o más fibras comprenden una fibra de leucorreducción y una fibra sorbente de oxígeno.
- 30 30. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 25, donde dichas una o más fibras comprenden un material combinado de unión a leucorreducción y un material de agotamiento de oxígeno.
- 35 31. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 25, donde dicha una o más fibras comprenden además un material de agotamiento de CO_2 .
32. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 29, donde dicha una o más fibras comprenden uno o más haces de fibras sorbentes de oxígeno rodeadas por fibras de unión a leucocitos.
- 40 33. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 32, donde dichas fibras de unión a leucocitos son biocompatibles.
34. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 32, donde dicho núcleo de fibras sorbentes de oxígeno comprende además una fibra sorbente de dióxido de carbono.
- 45 35. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 1, que comprende además un medio de agotamiento de plaquetas.
- 50 36. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 15, donde dicho material de leucorreducción es al menos un polímero seleccionado del grupo que consiste en: poliolefinas, poliamidas, poliésteres y otros polímeros que pueden mezclarse con un eliminador de oxígeno de la forma del polímero y luego hilarse en fibras.
- 55 37. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 1, donde dicho filtro tiene un caudal de al menos 3 ml/minuto.
38. El dispositivo de filtrado de sangre según la realización 1, donde dicha carcasa comprende una primera tapa de extremo que tiene al menos una entrada y una segunda tapa de extremo que tiene dicha primera y dicha segunda salida.

REIVINDICACIONES

1. Un método para procesar sangre, que comprende:
 - 5 pasar dicha sangre a través de un dispositivo de filtrado de sangre que comprende:
 - una carcasa que comprende una pared exterior, una primera entrada, una primera salida y una segunda salida;
 - 10 una membrana que es capaz de separar el plasma de dicha sangre, donde dicha membrana forma al menos una cámara interna dentro de dicha carcasa y dicha sangre ingresa a dicha al menos una cámara interna de dicho dispositivo de filtrado de sangre a través de dicha primera entrada;
 - un medio de agotamiento de leucocitos y oxígeno dispuesto dentro de dicha al menos una cámara interior, dicho
 - 15 medio de agotamiento de leucocitos y oxígeno es capaz de agotar los leucocitos y el oxígeno de dicha sangre; y una cámara exterior dispuesta entre dicha pared exterior y dicha membrana,
 - separar dicho plasma de dicha sangre penetrando a través de dicha membrana, donde dicho plasma entra en dicha cámara exterior y sale de dicha carcasa a través de dicha primera salida; y
 - 20 agotar el oxígeno, los leucocitos y el plasma de dicha sangre, donde dicha sangre que se ha agotado el oxígeno, los leucocitos y el plasma sale de dicha carcasa a través de dicha segunda salida como glóbulos rojos empacados (pRBC).
 - 25 2. El método según la reivindicación 1, que comprende además agotar CO₂ de dicha sangre, y donde dicho medio de agotamiento también es capaz de agotar el CO₂ de dicha sangre.
 3. El método según la reivindicación 1, que comprende además agotar las plaquetas de dicha sangre, y donde dicho medio de agotamiento también es capaz de agotar las plaquetas de dicha sangre.
 - 30 4. El método según la reivindicación 1, que comprende además rotar al menos una cámara interior con respecto a dicha cámara exterior.
 5. El método según la reivindicación 4, donde dicha rotación crea vórtices en dicha al menos una cámara interior.
 - 35 6. El método según la reivindicación 1, donde dichos pRBC tienen una saturación de O₂ de 3 % o menos.
 7. El método según la reivindicación 2, donde dichos pRBC tienen un pCO₂ de menos de 30 mmHg.
 - 40 8. El método según la reivindicación 1, donde dicha membrana es al menos una membrana formada a partir de al menos un material seleccionado del grupo que consiste en: PVDF hidrófilo, nylon, ésteres de celulosa, polisulfona, polietersulfona, polipropileno hidrófilo y poliacrilonitrilo.
 9. El método según la reivindicación 1, donde dicha membrana tiene un espesor de 25 a 250 micras.
 - 45 10. El método según la reivindicación 1, donde dicha membrana tiene un tamaño de poro de menos de 2 micras.
 11. El método según la reivindicación 1, donde dicho medio de agotamiento de leucocitos y oxígeno comprende una estructura microporosa que comprende:
 - 50 un material sorbente de oxígeno recubierto con un químico de superficie de unión a leucocitos biocompatible;
 - un material de leucorreducción de al menos un polímero seleccionado del grupo que consiste en: poliolefinas, poliamidas, poliésteres y otros polímeros que pueden mezclarse con un eliminador de oxígeno que forma el
 - 55 polímero y luego hilarse en fibras; y
 - un material sorbente de CO₂ donde dicho material sorbente de CO₂ es un óxido metálico o hidróxido metálico.
 - 60 12. El método según la reivindicación 11, donde dicha estructura macroporosa tiene una característica seleccionada del grupo que consiste en un tamaño de poro de flujo medio de entre 10 y 30 micras, un área superficial de al menos 5 x 10³ cm²/gramo de medio, y una combinación de los mismos.
 13. El método según la reivindicación 11, donde dicha estructura macroporosa comprende una estructura seleccionada del grupo que consiste en:
 - 65 (a) microesferas recubiertas con un químico de superficie de unión a leucocitos biocompatible, donde dichas

microesferas se incorporan luego en un material de relleno de leucorreducción;

(b) capas de microesferas;

(c) una o más fibras; y

(d) una o más fibras formadas en una estructura de filtro.

5

14. El método según la reivindicación 13, donde dicha una o más fibras se forman a partir de al menos un material seleccionado del grupo que consiste en poli (metacrilato de etileno, ciclohexenil metilacrilato), una poliolefina, una poliamida, un poliéster, copolímero de etileno/vinil ciclohexeno (EVCH), y sus combinaciones.

10

15. El método según la reivindicación 11, donde dichas una o más fibras comprenden fibras seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) fibra de leucorreducción y una fibra sorbente de oxígeno;

(b) una unión combinada de leucocitos y una fibra de agotamiento de oxígeno;

15

(c) una fibra de agotamiento de CO₂;

(d) una fibra sorbente de oxígeno rodeada de fibras de unión a leucocitos biocompatibles; y

(e) una fibra sorbente de oxígeno y una fibra sorbente de dióxido de carbono rodeada de fibras de unión a leucocitos biocompatibles.

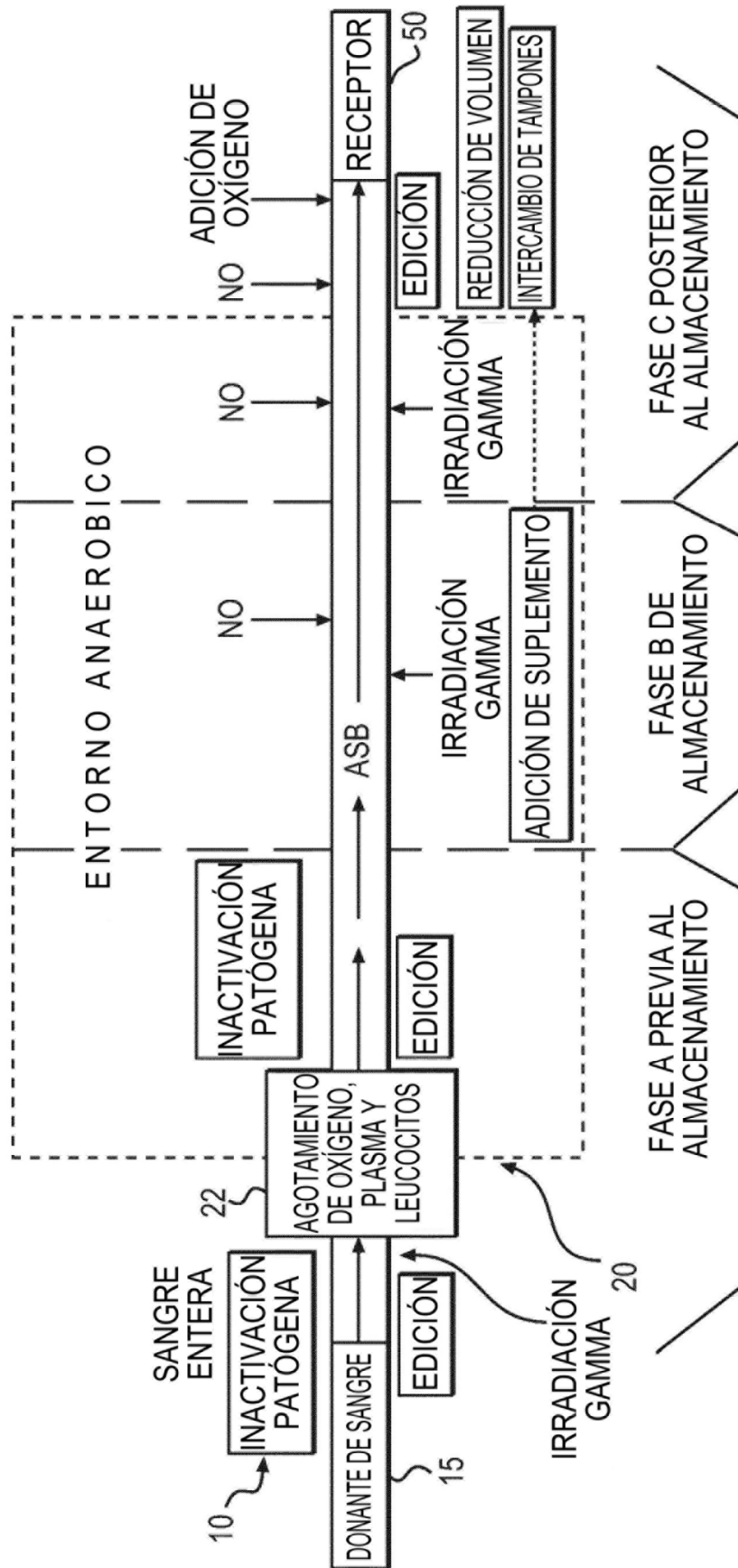


FIG. 1

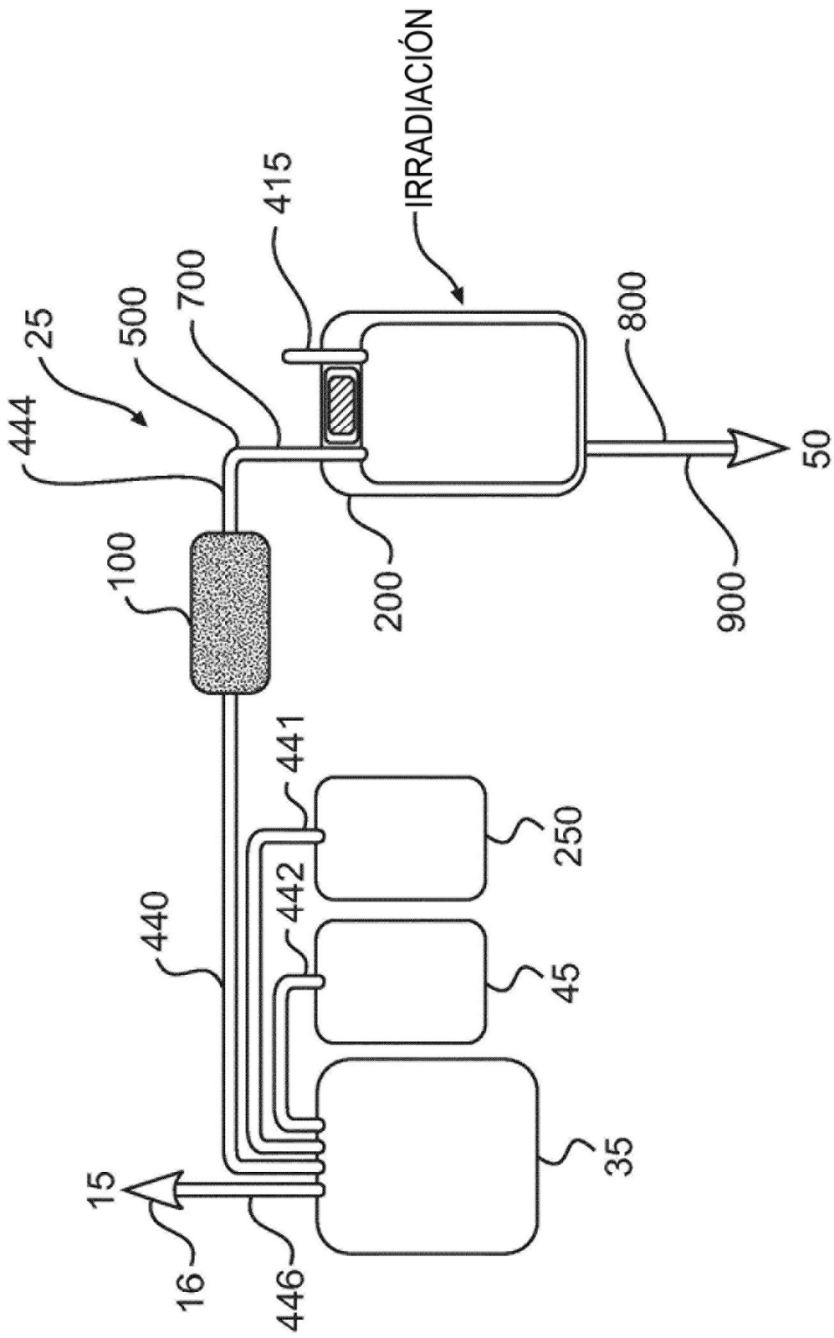


FIG. 2

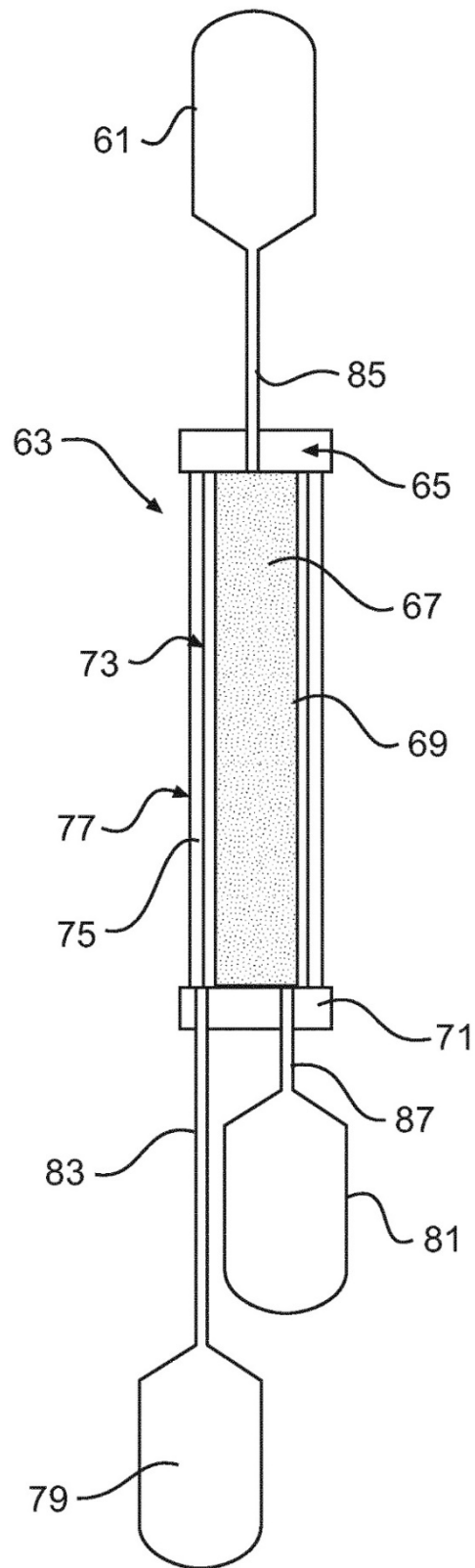


FIG. 3

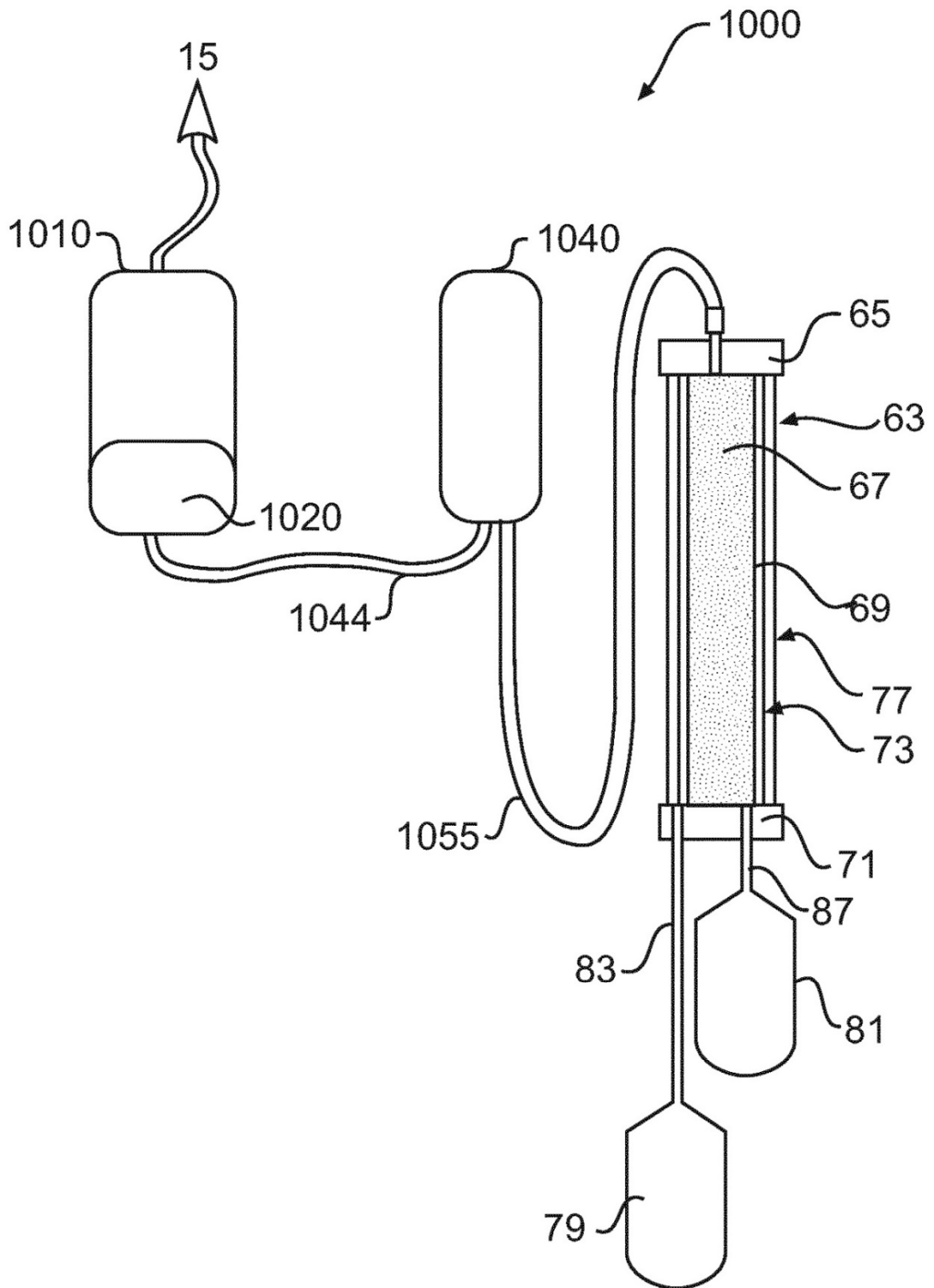


FIG. 4

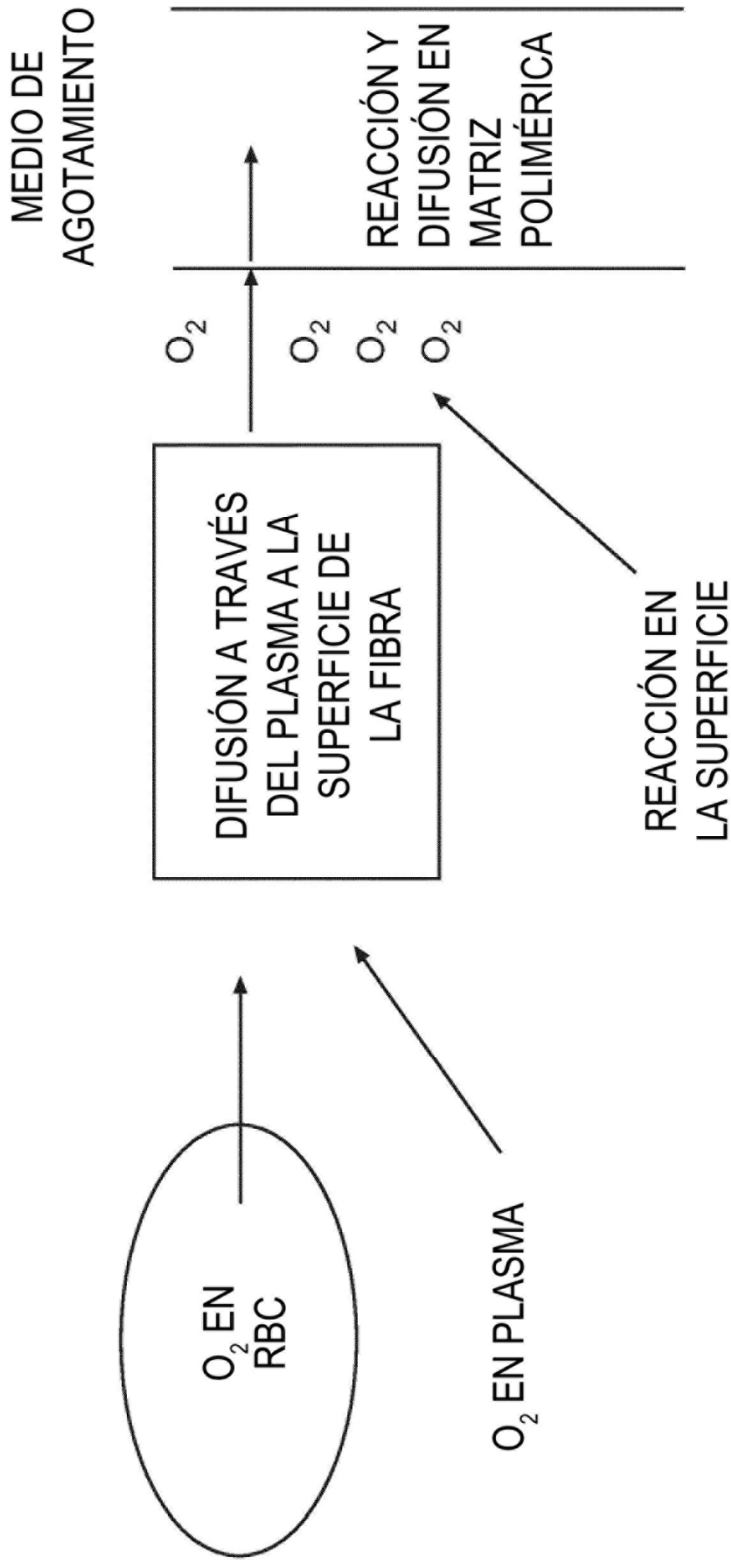


FIG. 5

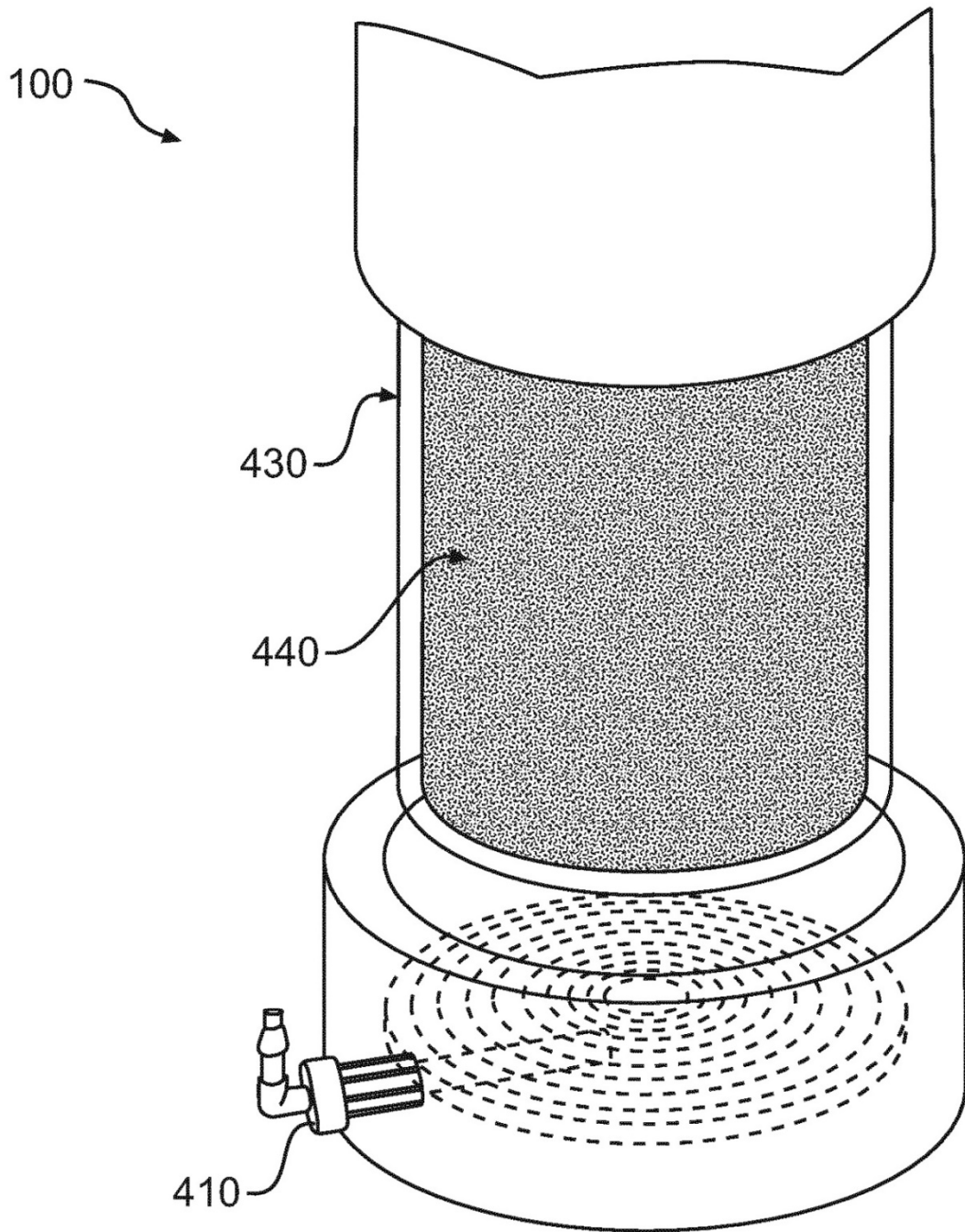


FIG. 6A

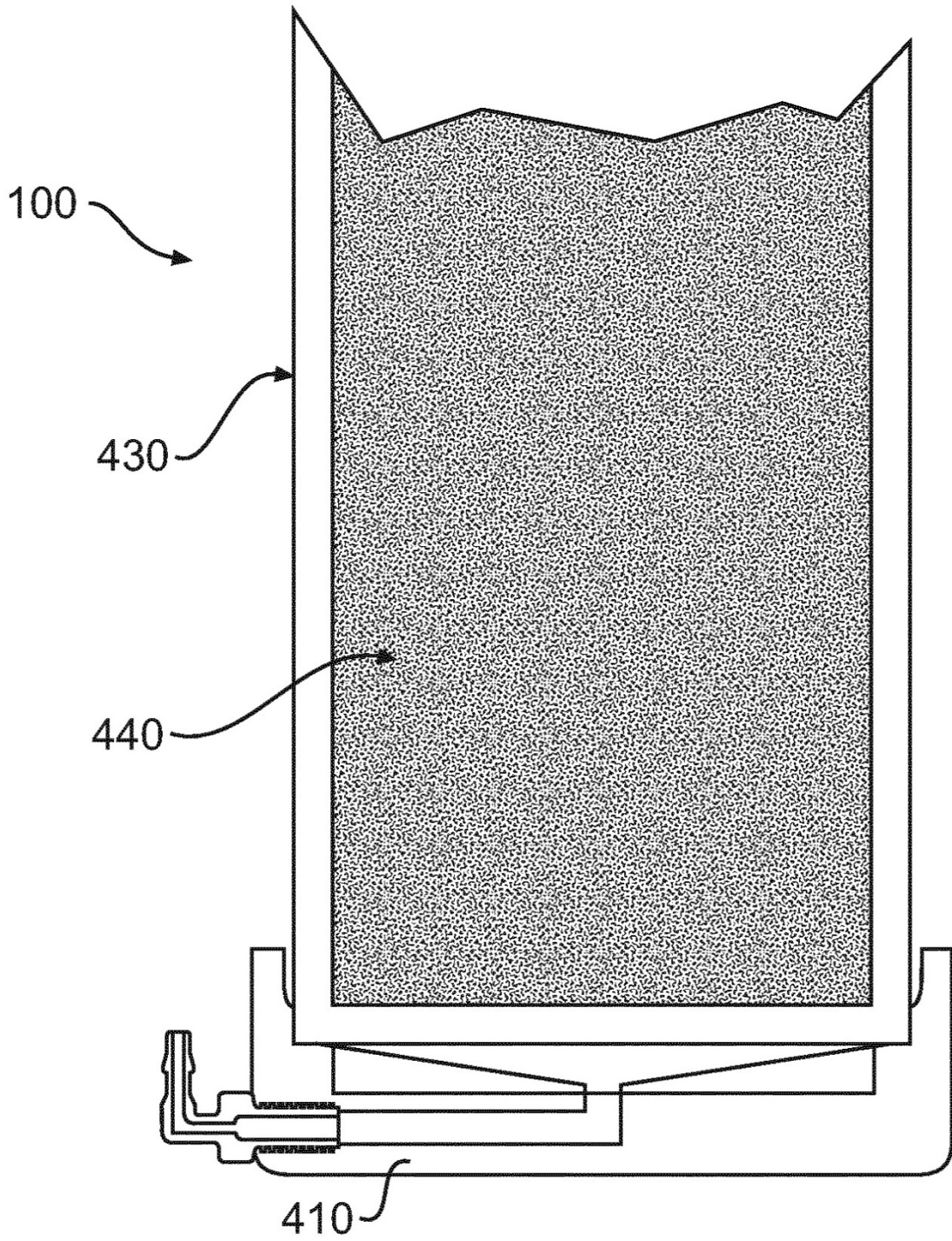


FIG. 6B

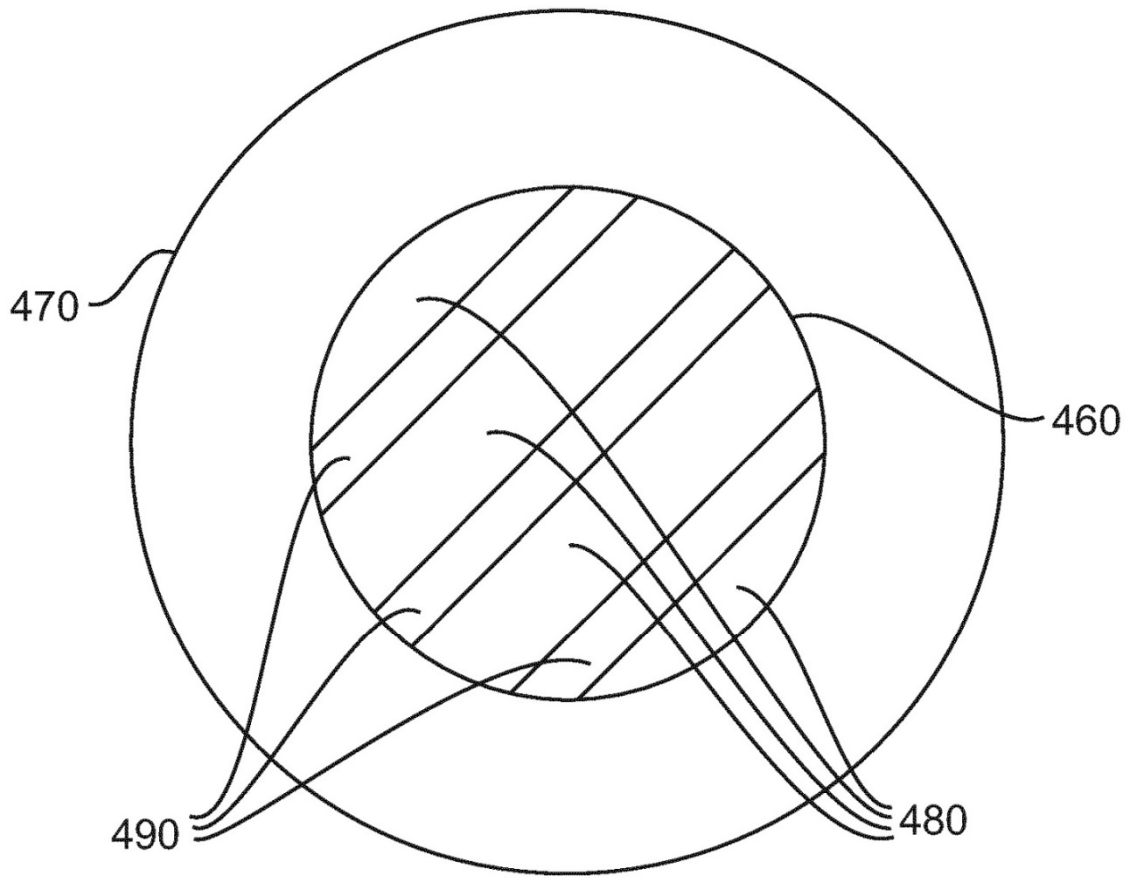


FIG. 7

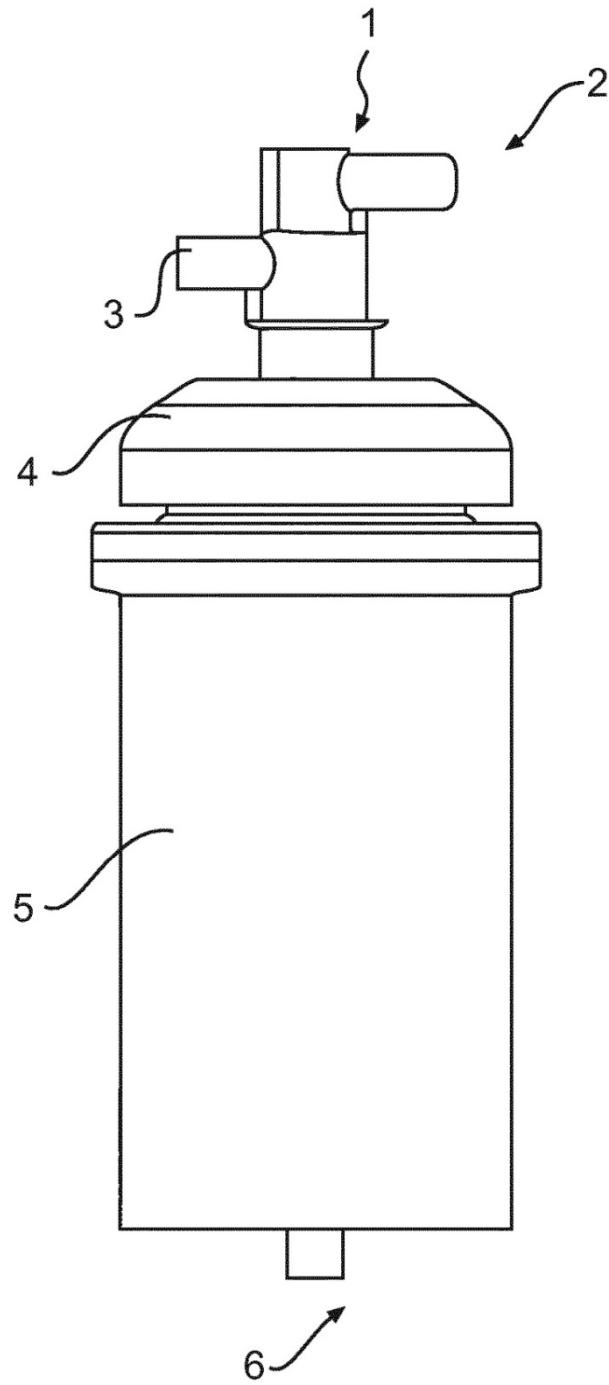


FIG. 8A

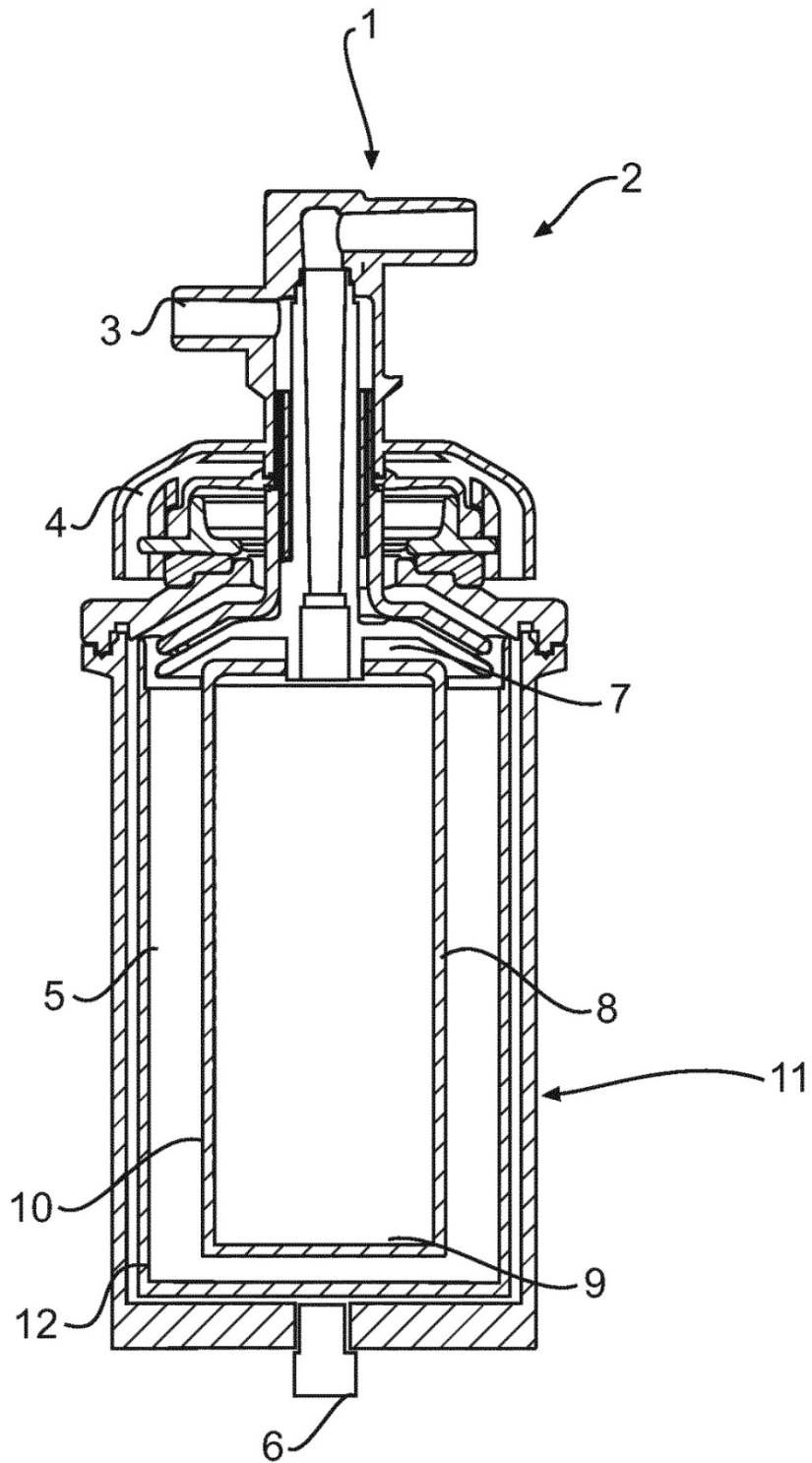


FIG. 8B

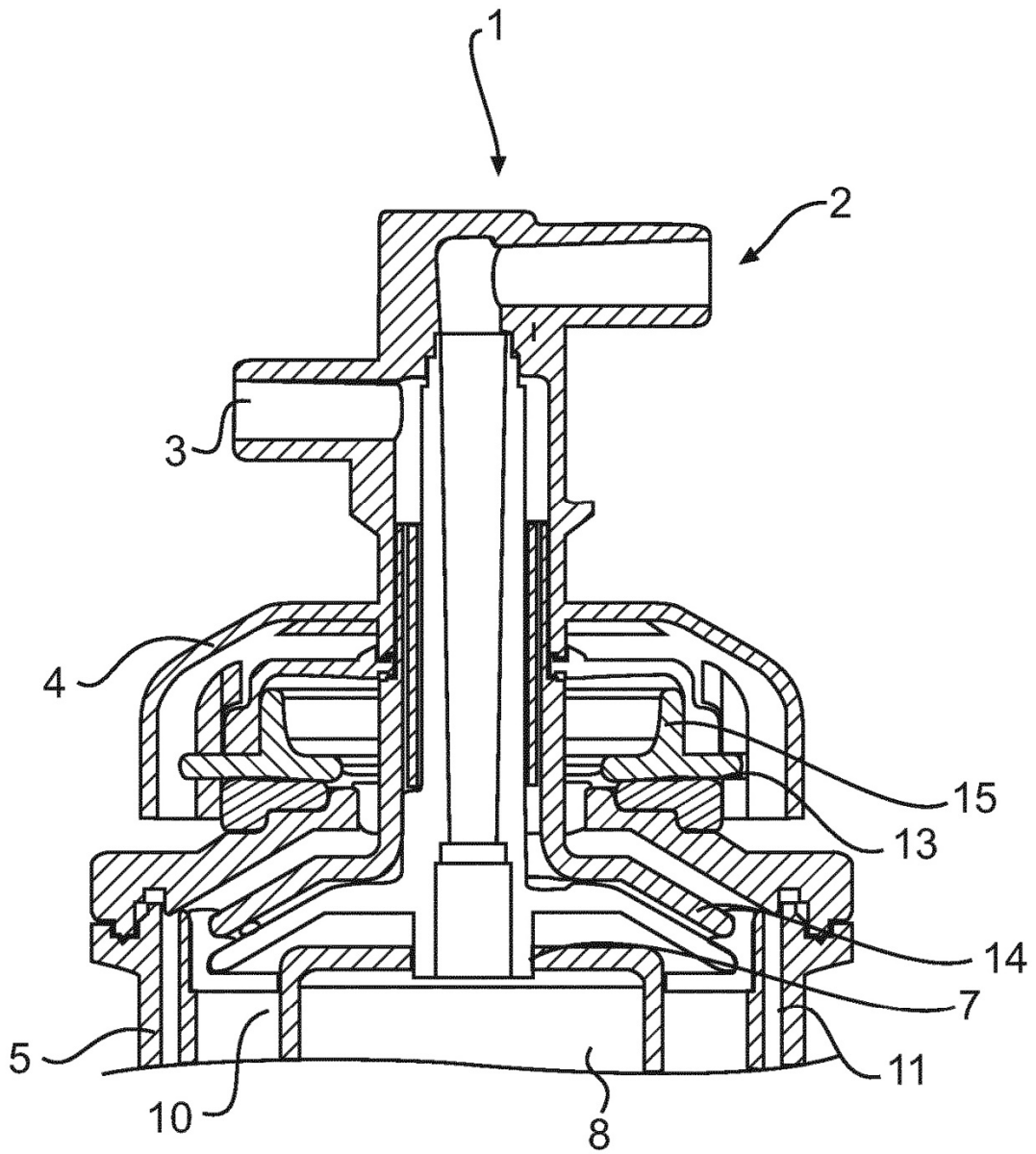


FIG. 8C

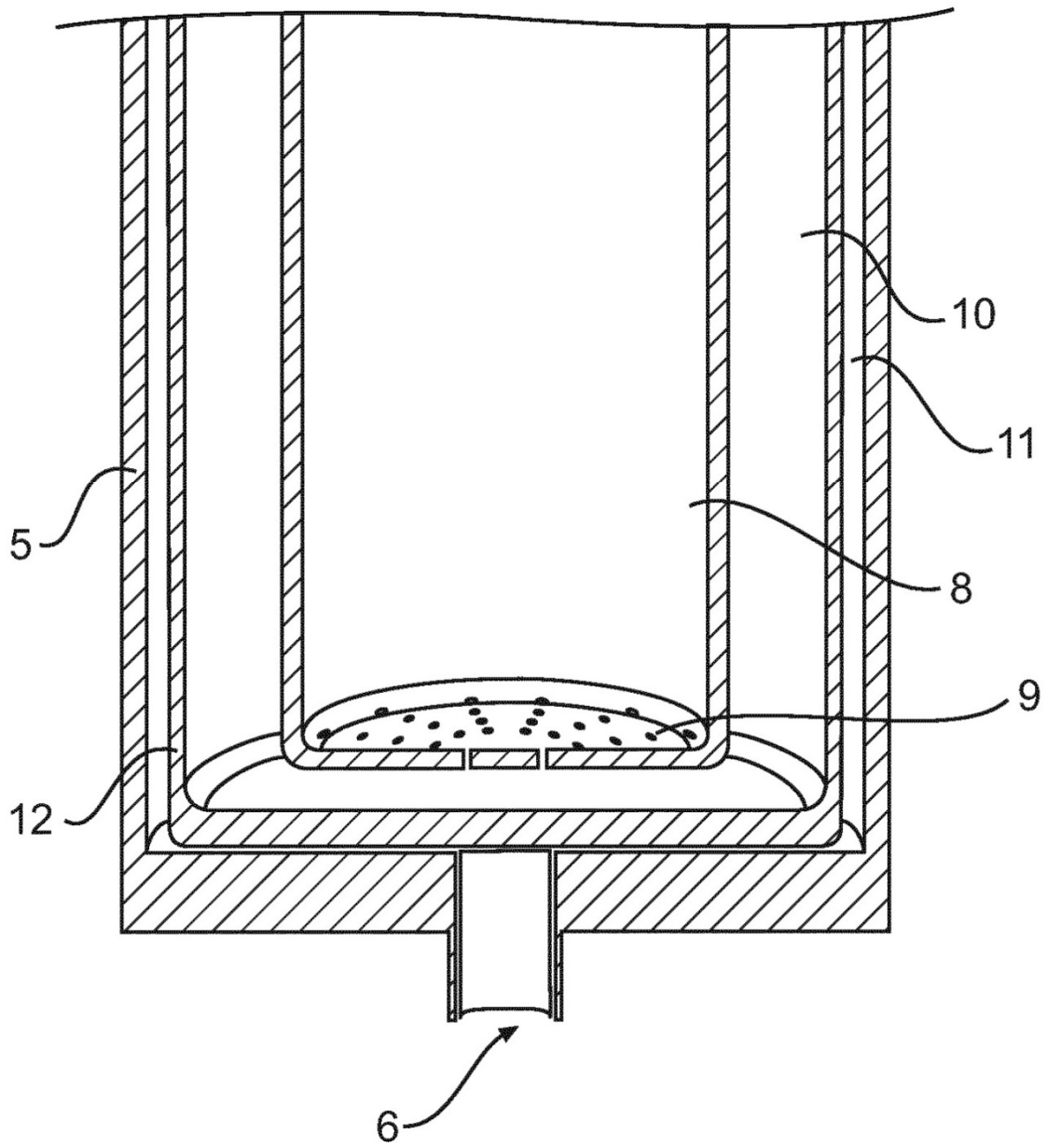


FIG. 8D