

RECIPIENTES PARA EL ALMACENAMIENTO ANAERÓBICO DE SANGRE

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud se relaciona con la Solicitud de patente provisional de Estados Unidos N. ° 62/151,957 presentada el 23 de abril de 2015, y con la Solicitud de patente provisional de Estados Unidos N. ° 62/151,839 presentada el 23 de abril de 2015, cada una de las cuales se incorpora a la presente en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente divulgación se refiere a una bolsa de almacenamiento anaeróbico (ASB, por sus siglas en inglés) mejorada y a métodos para la preservación mejorada de sangre completa y de componentes sanguíneos. Más especialmente, la divulgación se refiere a dispositivos y métodos mejorados para el almacenamiento anaeróbico de sangre y componentes sanguíneos con depleción de oxígeno y de oxígeno y dióxido de carbono, que proporcionan una vida útil en almacenamiento prolongada antes del uso, una capacidad de utilización mejorada en un centro de recolección, y un ingreso reducido de oxígeno. Los métodos, dispositivos y kits de la presente divulgación proporcionan una calidad mejorada de la sangre y de los componentes sanguíneos para la transfusión y una mayor seguridad de los pacientes y mejores resultados.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los suministros de sangre líquida y de componentes sanguíneos líquidos actualmente están limitados por los sistemas de almacenamiento que se utilizan en las prácticas convencionales de almacenamiento de sangre. Con el uso de los sistemas actuales, la sangre almacenada se vence después de un período de alrededor de 42 días de almacenamiento refrigerado a una temperatura por encima del congelamiento (a saber, 4 °C) como preparaciones de concentrados de glóbulos. Por ejemplo, en 2007, más de 45 millones de unidades de glóbulos rojos (RBCs, por sus siglas en inglés) se recolectaron y almacenaron globalmente (15,6 millones en los Estados Unidos). Durante el almacenamiento refrigerado, los RBCs se dañan progresivamente debido a cambios biológicos complicados, denominados colectivamente "lesiones de almacenamiento". Cuando se transfunden dentro del límite actual de seis semanas, los RBCs almacenados tienen una calidad inferior, así como también una toxicidad potencial, que se pueden manifestar como efectos secundarios de la terapia de

transfusión. Entre las lesiones de almacenamiento observadas se encuentran parámetros bioquímicos y físicos alterados asociados con los glóbulos rojos almacenados. Los ejemplos de estas alteraciones incluyen parámetros medidos *in vitro*, tales como niveles de metabolitos reducidos (adenosín trifosfato [ATP, por sus siglas en inglés] y 2,3 difosfoglicerato [2,3-DPG, por sus siglas en inglés]), niveles aumentados de hierro acelular, hemólisis, niveles aumentados de micropartículas, área superficial reducida, equinocitosis, exposición de la fosfatidilserina y deformabilidad reducida. La sangre vencida no puede utilizarse y se debe desechar, ya que puede dañar al receptor final. Estas y otras razones limitan la cantidad de sangre de calidad alta disponible de inmediato para transfusiones.

Cuando se almacena de modo convencional, la sangre almacenada sufre un deterioro constante, que se asocia a diversas lesiones de almacenamiento, incluidas, entre otras, hemólisis, degradación de la hemoglobina y concentraciones reducidas de ATP y de 2,3-DPG. Cuando se transfunde a un paciente, los efectos del deterioro constante durante el almacenamiento se manifiestan, por ejemplo, como una reducción en la recuperación *in vivo* en 24 horas. Debido a estas y a otras secuelas médicas de la transfusión de sangre almacenada, se han desarrollado una variedad de enfoques para minimizar los efectos del almacenamiento en la sangre y para mejorar los resultados médicos. Véase, por ejemplo, Zimring *et al.*, “*Established and theoretical factors to consider in assessing the red cell storage lesion*” [“Factores establecidos y teóricos a tener en cuenta en la evaluación de la lesión de almacenamiento de glóbulos rojos”] en *Blood*, 125:2185-90 (2015).

Se han desarrollado una cantidad de enfoques con el objetivo de minimizar las lesiones de almacenamiento y de mejorar los resultados de las transfusiones. Un enfoque ha sido el desarrollo de soluciones aditivas incluidas durante el almacenamiento. Los ejemplos de este enfoque incluyen la Patente de Estados Unidos N. ° 4,769,318 a nombre de Hamasaki *et al.* y la Patente de Estados Unidos N. ° 4,880,786 a nombre de Sasakawa *et al.*, que se dirigen a soluciones aditivas para la preservación y la activación de la sangre. Por ejemplo, Rejuvesol (disponible en Citra Lab LLC, Braintree, MA) se agrega a la sangre después del almacenamiento en frío (a saber, 4 °C) justo antes de la transfusión o antes del congelamiento (a saber, a -80 °C con glicerol) para un almacenamiento prolongado. La Patente de Estados Unidos N. ° 6,447,987, a nombre de Hess *et al.*, se dirige a soluciones aditivas para el almacenamiento refrigerado de glóbulos rojos humanos. Un enfoque alternativo es congelar la sangre e impedir el desarrollo de lesiones de almacenamiento. El almacenamiento de sangre congelada se conoce en el estado de la técnica, pero dicha sangre congelada tiene

limitaciones. La Patente de Estados Unidos N. ° 6,413,713, a nombre de Serebrennikov, se dirige a un método de almacenamiento de sangre a temperaturas por debajo de 0 °C. Véase Chaplin *et al.*, “*Blood Cells for Transfusion*” [“Glóbulos para transfusión”], *Blood*, 59: 1118-20 (1982), y Valeri *et al.*, “*The survival, function, and hemolysis of human RBCs stored at 4 degrees C in additive solution (AS-1, AS-3, or AS-5) for 42 days and then biochemically modified, frozen, thawed, washed, and stored at 4 degrees C in sodium chloride and glucose solution for 24 hours*” [“La supervivencia, función y hemólisis de RBCs humanos almacenados a 4 °C en solución aditiva (AS-1, AS-3 o AS-5) durante 42 días y luego modificados bioquímicamente, congelados, descongelados, lavados y almacenados a 4 °C en solución de cloruro de sodio y glucosa durante 24 horas”], *Transfusion*, 40:1341-5 (2000). Otro enfoque se refiere a los recipientes para el almacenamiento de sangre, según lo provisto por la Patente de Estados Unidos N. ° 4,837,047 a nombre de Sato *et al.*

Un enfoque que ha demostrado ser exitoso en la mejora de la calidad de la sangre y la prolongación de su vida útil es a través de la depleción del oxígeno y el almacenamiento en condiciones anaeróbicas. La Patente de Estados Unidos N. ° 5,624,794 a nombre de Bitensky *et al.*, la Patente de Estados Unidos N. ° 6,162,396 a nombre de Bitensky *et al.*, y la Patente de Estados Unidos N. ° 5,476,764 a nombre de Bitensky se dirigen al almacenamiento de glóbulos rojos en condiciones de depleción de oxígeno. La Patente de Estados Unidos N. ° 5,789,151 a nombre de Bitensky *et al.* se dirige a soluciones aditivas para el almacenamiento de la sangre. Entre los beneficios de almacenar sangre en condiciones de depleción de oxígeno se encuentran niveles mejorados de ATP y 2,3-DPG, hemólisis reducida. Almacenar sangre en condiciones de depleción de oxígeno también puede provocar como resultado niveles de micropartículas reducidos, reducciones en la pérdida de deformabilidad, oxidación reducida de lípidos y proteínas, y mayor supervivencia postransfusional en comparación con sangre almacenada en condiciones convencionales.

La Patente de Estados Unidos N. ° 6,162,396 a nombre de Bitensky *et al.* (la patente ‘396) divulga bolsas de almacenamiento anaeróbico que comprenden una capa externa impermeable al oxígeno, una capa interna compatible con los glóbulos rojos (RBCs) que es permeable al oxígeno que tiene un depurador de oxígeno colocado entre la capa interna y la externa. El dispositivo de almacenamiento de sangre además comprende al menos dos puertos para conexiones estériles convencionales para introducir sangre completa o RBCs dentro del dispositivo. La patente ‘396 en general divulga capas externas impermeables al oxígeno, pero no proporciona orientación con respecto a tipos específicos de materiales o métodos de construcción adecuados. De manera similar, la patente ‘396 divulga, en general,

capas internas compatibles con la sangre, pero no proporciona orientación con respecto a materiales y métodos de construcción apropiados. De manera similar, la patente '396 no proporciona orientación sobre los materiales para mangueras y los métodos para obtener acceso a la bolsa de sangre interna y a los contenidos a la vez que se mantiene un ambiente con oxígeno reducido.

Durante el curso de la investigación para desarrollar una ASB para su uso en operaciones de recolección de sangre y de conservación de la sangre en bancos de sangre, se observó que era necesario tener en cuenta consideraciones adicionales. Primero, en la preparación de las capas externas impermeables al oxígeno, se observó que no todos los materiales identificados como adecuados en la patente '396 se podrían utilizar en dispositivos practicables. Específicamente, se observó que ciertas membranas laminadas con láminas de aluminio se ponían en peligro cuando se doblaban, se arrugaban o se plegaban. Un problema mayor es que, tras la introducción de sangre dentro de dichas bolsas, el aumento del volumen provocaba directamente la formación de dichos dobleces que ponían en peligro la integridad. Para evitar esta complicación, se requieren materiales apropiados que tengan flexibilidad suficiente. Alternativamente, se requieren ASBs que tengan detalles de expansión adecuados que proporcionen su adaptación para albergar la sangre.

Además, durante el curso del desarrollo, se observó que era necesario mantener la integridad de la bolsa en los diversos puertos para impedir el ingreso de oxígeno prior antes del uso y también durante el almacenamiento. Otra fuente de ingreso de oxígeno se observó en las costuras y las uniones, donde juntas más anchas proporcionaron tanto una disminución de la filtración de oxígeno como la evitación de fallas en las bolsas externas e internas. Además, se observó que la manguera de PVC estándar utilizada en operaciones de almacenamiento de sangre en bancos de sangre tenía una permeabilidad significativa al oxígeno y era incompatible con métodos para crear una junta impermeable al oxígeno donde pasaba a través de la barrera externa impermeable al oxígeno. Incluso más, los kits convencionales de recolección de sangre requieren una manguera de transferencia con una longitud que oscila entre una longitud mayor que o igual a 200 mm, así como también manguera de recolección que tiene una longitud mayor que o igual a 800 mm, que también son fuentes potenciales de introgresión de oxígeno. Véase ISO 3826-1:2013. Por consiguiente, los kits de recolección de sangre para el almacenamiento anaeróbico de sangre deben tener en cuenta esta fuente de oxígeno que puede disminuir la capacidad de un absorbente de oxígeno colocado en la ASB y reducir significativamente la vida útil en almacenamiento de las bolsas resultantes.

Por lo tanto, existe una necesidad de contar con bolsas de almacenamiento anaeróbico de sangre mejoradas que proporcionen una vida útil en almacenamiento prolongada y un kit de recolección de sangre que incluya dichas bolsas. También existe una necesidad de contar con bolsas de almacenamiento anaeróbico mejoradas que puedan proporcionar el ingreso de oxígeno a través de la manguera asociada con los kits de recolección de sangre. Finalmente, existe una necesidad de identificar materiales adecuados que puedan permitir la manipulación rutinaria de bolsas de almacenamiento de sangre, que no pongan en peligro la integridad de la barrera contra el oxígeno.

Finalmente, la integración de indicadores de oxígeno en bolsas de almacenamiento anaeróbico de sangre mejoradas proporciona niveles adicionales de control de calidad que ayudan a informar a los usuarios sobre un ingreso posible de oxígeno que sea lo suficientemente grande como para poner en peligro la capacidad de la bolsa de almacenamiento de mantener la sangre con depleción en una condición de depleción de oxígeno.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente divulgación proporciona e incluye un dispositivo de almacenamiento de sangre para almacenar sangre con depleción de oxígeno, que comprende un receptáculo externo sustancialmente impermeable al oxígeno, un recipiente plegable para sangre y al menos una entrada/salida que pasa a través del receptáculo externo y que está en comunicación fluida con el recipiente plegable y que es sustancialmente impermeable al oxígeno.

La presente divulgación proporciona e incluye un dispositivo de almacenamiento de sangre para almacenar sangre con depleción de oxígeno, que comprende un receptáculo externo sustancialmente impermeable al oxígeno, un recipiente plegable para sangre y al menos una entrada/salida que pasa a través del receptáculo externo y que está en comunicación fluida con el recipiente plegable y que es sustancialmente impermeable al oxígeno, y un absorbente de oxígeno situado dentro del receptáculo externo.

La presente divulgación proporciona e incluye un dispositivo de almacenamiento de sangre para almacenar sangre con depleción de oxígeno, que comprende una membrana de capas múltiples que combina un receptáculo externo sustancialmente impermeable al oxígeno, un recipiente plegable para sangre y al menos una entrada/salida que pasa a través del receptáculo externo y que está en comunicación fluida con el recipiente plegable y que es

sustancialmente impermeable al oxígeno, y un absorbente de oxígeno situado dentro de la membrana de capas múltiples.

La presente divulgación proporciona e incluye un dispositivo de almacenamiento de sangre para almacenar sangre con depleción de oxígeno, que comprende un receptáculo externo compatible con la sangre que es sustancialmente impermeable al oxígeno, un recipiente plegable para sangre y al menos una entrada/salida que pasa a través del receptáculo externo y que está en comunicación fluida con el recipiente plegable y que es sustancialmente impermeable al oxígeno, donde la sangre con depleción de oxígeno que tiene un nivel de saturación de oxígeno de menos del 20 % se mantiene en un estado de depleción de oxígeno durante al menos 64 días.

La presente divulgación proporciona e incluye un método para almacenar sangre desoxigenada, que comprende colocar sangre desoxigenada en un dispositivo de almacenamiento de sangre según lo descrito en la presente.

La presente divulgación proporciona e incluye un método para reducir aún más la saturación de oxígeno de la sangre durante el almacenamiento, que comprende transferir sangre con depleción de oxígeno para su almacenamiento, que tiene un nivel de saturación de oxígeno de menos del 20 % a un dispositivo de almacenamiento de sangre, y almacenar la sangre con depleción de oxígeno para su almacenamiento durante un período de tiempo, donde el período de tiempo es al menos una semana.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

En la presente se describen algunos aspectos de la divulgación, a modo de ejemplo solamente, con referencia a los dibujos que se acompañan. Con referencia específica, ahora, a los dibujos en detalle, se enfatiza que las particularidades ilustradas se proporcionan a modo de ejemplo y su finalidad es la descripción ilustrativa de aspectos de la divulgación. A este respecto, la descripción, tomada junto con los dibujos, torna evidente para las personas capacitadas en la técnica cómo se pueden llevar a la práctica aspectos de la divulgación.

Las Figuras 1A a 1C ilustran una realización a modo de ejemplo de una bolsa de almacenamiento anaeróbico mejorada de acuerdo con la presente divulgación.

Las Figuras 2A y 2B ilustran una realización a modo de ejemplo de un sistema de almacenamiento desechable con reducción de oxígeno que tiene un dispositivo de depleción de la sangre que tiene dos o tres compartimentos, respectivamente, y una bolsa de almacenamiento anaeróbico de acuerdo con la presente divulgación.

Las Figuras 3A a 3C ilustran una realización a modo de ejemplo de tubos de entrada/salida que atraviesan barreras **305**.

La Figura 3D es una ilustración de una realización a modo de ejemplo de un distribuidor **301** con tres puertos de entrada/salida para sostener los tubos que atraviesan barreras **305**.

La Figura 4A es una ilustración de una capa de adherencia que une un tubo que atraviesa barreras **305** sobre la membrana **208** y que crea una adherencia **302** con un espacio **209**.

La Figura 4B es una ilustración de una capa de adherencia que une los tubos de capas múltiples que atraviesan barreras **305** con la membrana **208**.

La Figura 5A es una ilustración de un dispositivo de almacenamiento de sangre con tubos que atraviesan barreras **305** adheridos para crear una adherencia **302** de acuerdo con un aspecto de la presente divulgación.

La Figura 5B es una ilustración de un dispositivo de almacenamiento de sangre con una capa de adherencia **302** que une el distribuidor **301** con la membrana **208**.

Las Figuras 6A a 6F ilustran detalles de manejo de las mangueras de acuerdo con aspectos de la presente divulgación.

La Figura 7 ilustra una manija integrada **214** de acuerdo con un aspecto de la presente divulgación.

La Figura 8 ilustra un receptáculo externo **201** que incorpora un detalle de expansión **217** de acuerdo con un aspecto de la presente divulgación.

La Figura 9 ilustra una matriz de aluminio **70**, de acuerdo con un aspecto de la presente divulgación.

La Figura 10 presenta un gráfico de la absorción de oxígeno que ocurre en bolsas de almacenamiento convencionales.

La Figura 11 presenta una presentación gráfica de datos de evaluaciones de absorbentes de acuerdo con el ejemplo 9.

La Figura 12 presenta una presentación gráfica de datos de evaluaciones de calentadores de manos de acuerdo con el ejemplo 10.

La Figura 13 presenta una presentación gráfica de la absorción de oxígeno que ocurre en sangre sin depleción durante el almacenamiento en bolsas de almacenamiento convencionales sin un receptáculo externo **201**.

La Figura 14 presenta una presentación gráfica de la absorción de oxígeno que ocurre en un recipiente de almacenamiento anaeróbico con absorbente (símbolos rellenos) o sin un absorbente.

La Figura 15 presenta una presentación gráfica de la presión parcial de oxígeno en un recipiente de almacenamiento anaeróbico con tres entradas/salidas de acuerdo con la técnica anterior, que no es sustancialmente impermeable al oxígeno.

La Figura 16 presenta una presentación gráfica de la presión parcial de oxígeno en un recipiente de almacenamiento anaeróbico con tres entradas/salidas **30** que tienen tubos que atraviesan barreras **305**.

Los caracteres de referencia correspondientes indican partes correspondientes a lo largo de las varias vistas. Los ejemplos presentados en la presente ilustran varias realizaciones de la invención, pero no se debería interpretar que limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A menos que se defina lo contrario, los términos técnicos y científicos, según su uso en la presente, tienen el mismo significado que el comprendido por una persona con capacidad normal en la técnica. Las personas con capacidad en la técnica reconocerán que se pueden utilizar muchos métodos en la práctica de la presente divulgación. De hecho, la presente divulgación no se limita, de ningún modo, a los métodos y materiales descritos. Todas las referencias citadas en la presente se incorporan mediante referencia en su totalidad. Para los fines de la presente divulgación, a continuación se definen los siguientes términos.

Según su uso en la presente, el término “bolsa” se refiere a recipientes plegables preparados a partir de un material flexible e incluye envases, tubos, y bolsas con refuerzos. Según su uso en la presente, y según se lo incluye en la presente divulgación, el término incluye bolsas plegadas que tienen uno, dos, tres o más pliegues y que están selladas o adheridas en uno, dos, tres o más lados. Las bolsas se pueden preparar mediante una variedad de técnicas conocidas en el estado de la técnica, que incluyen la adherencia de hojas de uno o más materiales. En el estado de la técnica se conocen métodos para adherir materiales para formar bolsas. En la presente divulgación también se incluyen y se proporcionan recipientes preparados mediante moldeo por inyección y por soplado. En el estado de la técnica se conocen métodos para preparar recipientes moldeados por soplado y moldeados por inyección. Los tipos preferidos de recipientes moldeados por soplado y moldeados por inyección son los recipientes flexibles cuyo tamaño puede ser reducido para un empaque y un

envío eficientes, a la vez que tienen la capacidad de expandirse para albergar sangre o componentes sanguíneos para la reducción del oxígeno. También pueden estar diseñados para amoldarse al volumen de la sangre hasta que estén totalmente expandidos. Según su uso a lo largo de la presente divulgación, las bolsas son una forma de recipiente plegable y los dos términos se utilizan de manera intercambiable a lo largo de la presente divulgación.

Según su uso en la presente, el término “recipiente plegable” incluye bolsas, recipientes, recintos, sobres, envases, bolsillos, receptáculos, y otros dispositivos que pueden contener y retener un líquido o un fluido. En ciertos aspectos, el recipiente plegable se puede fabricar mediante medios convencionales, tales como moldeo por inyección o moldeo por inserción. En otros aspectos, el recipiente plegable se puede preparar a partir de hojas de materiales poliméricos que se adhieren unas a otras mediante el uso de métodos conocidos en el estado de la técnica para preparar recipientes capaces de contener un volumen. Dichos recipientes plegables se conocen bien en el estado de la técnica. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 3,942,529 emitida a nombre de Waage; la Patente de Estados Unidos 4,131,200 emitida a nombre de Rinfret; y la Patente de Estados Unidos 5,382,526 emitida a nombre de Gajewski *et al.* Los métodos adecuados para adherir materiales poliméricos para preparar recipientes plegables de acuerdo con la presente divulgación incluyen termosoldadura, soldadura ultrasónica, soldadura por radiofrecuencia (RF), y soldadura con solventes. En ciertos aspectos, se pueden utilizar múltiples métodos de adherencia para preparar recipientes plegables de acuerdo con la presente divulgación. Los recipientes plegables de acuerdo con la presente divulgación incluyen recintos que tienen uno o más frunces, pliegues, diafragmas, burbujas y refuerzos. En el estado de la técnica se conocen métodos para preparar recipientes plegables. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 3,361,041 emitida a nombre de Grob; la Patente de Estados Unidos 4,731,978 emitida a nombre de Martensson; la Patente de Estados Unidos 4,998,990 emitida a nombre de Richter *et al.*; y la Patente de Estados Unidos 4,262,581 emitida a nombre de Ferrell. En la presente divulgación también se incluyen y proporcionan recipientes que tienen combinaciones de partes tanto flexibles como inflexibles, donde las partes flexibles permiten la expansión del volumen a través, por ejemplo, de frunces, pliegues o refuerzos, y otras características geométricas similares en la forma del empaque, mientras que las partes inflexibles pueden proporcionar rigidez y definición de la geometría al recipiente. En el estado de la técnica se conocen métodos y diseños para preparar recipientes plegables que tienen partes tanto flexibles como inflexibles, tales como los descritos por Randall en la Patente de Estados Unidos 6,164,821 y por LaFleur en la Patente de Estados Unidos

5,328,268. Otros están descritos por Yeager en la Patente de Estados Unidos 6,076,664 y por David en la Publicación de la solicitud patente de Estados Unidos N. ° 2014/0248005A1, que también se conoce en el estado de la técnica como un “envase autoportante”.

Según su uso en la presente, el término “oxígeno ingresado” se refiere a oxígeno que entra al dispositivo de almacenamiento de sangre durante el período de almacenamiento de la sangre con depleción de oxígeno. El oxígeno ingresado además incluye oxígeno que entra al dispositivo de almacenamiento de sangre durante el almacenamiento en estanterías. Dicho oxígeno ingresado puede tornar al dispositivo de almacenamiento de sangre ineficaz durante el almacenamiento en estanterías si no se lo minimiza o, preferentemente, se lo elimina. En un aspecto, el oxígeno ingresado puede provocar como resultado el consumo de la capacidad de fijación al gas del absorbente (ya sea oxígeno o dióxido de carbono) y tornar al dispositivo deficiente e incapaz de mantener el dispositivo de almacenamiento de sangre en un estado anaeróbico e incapaz, además, de mantener la sangre almacenada con oxígeno reducido. El oxígeno ingresado incluye oxígeno que entra al dispositivo a través de las barreras sustancialmente impermeables del dispositivo, y se reconoce que la integridad absoluta en dispositivos típicos o no es posible o bien tiene un costo prohibitivo. Más generalmente, el oxígeno ingresado puede entrar al dispositivo a través de las juntas o las soldaduras del receptáculo externo **201**, la entrada/salida **30**, la manguera **304**, y la manguera **205**. Más específicamente, se descubrió que la manguera estándar utilizada en los dispositivos de recolección de sangre (p. ej., tubos de recolección y de transferencia) eran fuentes significativas de oxígeno ingresado que tornaban inadecuados a los dispositivos de almacenamiento anaeróbico de sangre conocidos previamente en el estado de la técnica. Como se muestra en los ejemplos que siguen más adelante, la manguera era la fuente primaria de oxígeno ingresado. Incluso más, si bien el presente diseño elimina la mayoría del oxígeno ingresado observado en bolsas de almacenamiento anaeróbico, se apreciará que la eliminación absoluta del oxígeno ingresado puede no ser posible. El problema del oxígeno ingresado se manifiesta en una vida útil en almacenamiento significativamente reducida para dispositivos de almacenamiento de sangre no utilizada, así como también en la incapacidad de mantener la sangre en un estado de depleción de oxígeno adecuado. Además, incluso con la incorporación de los elementos del dispositivo de almacenamiento de sangre **20** de la presente divulgación, es preferible incluir un absorbente de oxígeno **207** que sea capaz de absorber no solo todo el oxígeno residual presente en la sangre con depleción de oxígeno, sino también la cantidad de oxígeno ingresado indeseado que aún entra al sistema.

Según su uso en la presente, el término “sangre” se refiere a sangre completa, RBCs con reducción de leucocitos, RBCs con reducción de plaquetas, y RBCs con reducción de leucocitos y plaquetas. El término "sangre" además incluye glóbulos rojos concentrados, glóbulos rojos concentrados con reducción de plaquetas, glóbulos rojos concentrados con reducción de leucocitos (LRpRBC, por sus siglas en inglés), y glóbulos rojos concentrados con reducción de leucocitos y plaquetas. La temperatura de la sangre puede variar dependiendo de la etapa del proceso de extracción, comenzando a la temperatura corporal normal de 37 °C en el momento y el punto de recolección, pero disminuyendo rápidamente hasta alrededor de 30 °C tan pronto como la sangre abandona el cuerpo del paciente y, de ahí en adelante, hasta la temperatura ambiente en alrededor de 6 horas cuando no se trata y, finalmente, refrigerándola a entre alrededor de 4 °C y 6 °C.

Según su uso en la presente, el término “sangre completa” se refiere a una suspensión de glóbulos que contiene glóbulos rojos (RBCs), glóbulos blancos (WBCs, por sus siglas en inglés), plaquetas suspendidas en plasma, e incluye electrolitos, hormonas, vitaminas, anticuerpos, etc. En la sangre completa, los glóbulos blancos normalmente están presentes en un rango entre 4,5 y 11,0 x 10⁹ células/l y el rango normal de RBCs a nivel del mar es 4,6-6,2 x 10¹²/l para los hombres y 4,2-5,4 x 10¹²/l para las mujeres. El hematocrito normal o el volumen porcentual de células concentradas normal es de alrededor de 40-54 % para los hombres y alrededor de 38-47 % para las mujeres. El conteo de plaquetas normalmente es 150-450 x 10⁹/l tanto para hombres como para mujeres. La sangre completa se recolecta de un donante de sangre y, usualmente, se combina con un anticoagulante. La sangre completa, cuando se recolecta, está inicialmente a alrededor de 37 °C y se enfría rápidamente hasta alrededor de 30 °C durante la recolección y poco después de ella, pero se enfría lentamente hasta temperatura ambiente a lo largo de alrededor de 6 horas. La sangre completa se puede procesar de acuerdo con métodos de la presente divulgación en la extracción, comenzando a 30-37 °C, o a temperatura ambiente (normalmente, alrededor de 25 °C). Según su uso en la presente, una “unidad” de sangre es alrededor de 450-500 ml, incluido el anticoagulante.

Según su uso en la presente, “glóbulos rojos” (RBCs) incluye RBCs presentes en la sangre completa, RBCs con reducción de leucocitos, RBCs con reducción de plaquetas, y RBCs con reducción de leucocitos y plaquetas. Los glóbulos rojos humanos *in vivo* están en un estado dinámico. Los glóbulos rojos contienen hemoglobina, la proteína que contiene hierro que porta oxígeno a través del cuerpo y le otorga a la sangre roja su color. El porcentaje de volumen de sangre compuesto de glóbulos rojos se llama el hematocrito. Según su uso en la presente, a menos que se limite de otro modo, los RBCs también incluyen

glóbulos rojos concentrados (pRBC, por sus siglas en inglés). Los glóbulos rojos concentrados se preparan a partir de sangre completa mediante el uso de técnicas de centrifugación conocidas comúnmente en el estado de la técnica. Según su uso en la presente, a menos que se indique lo contrario, el hematocrito de los pRBCs es de alrededor de un 70 %.

Según su uso en la presente, el término "alrededor de" se refiere a $\pm 10\%$.

Los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye", "que tiene" y sus conjugaciones, significan "con inclusión, pero sin limitación, de".

El término "que consiste en" significa "que incluye y está limitado a".

El término "que consiste esencialmente en" significa que la composición, el método o la estructura pueden incluir ingredientes, etapas y/o partes adicionales, pero solo si los ingredientes, las etapas y/o las partes adicionales no alteran significativamente las características básicas e innovadoras de la composición, el método o la estructura reivindicados.

Según su uso en la presente, las formas singulares "un/a" y "el/la" incluyen las referencias plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, la expresión "un compuesto" o "al menos un compuesto" puede incluir una pluralidad de compuestos, con inclusión de mezclas de estos.

A lo largo de esta solicitud, diversos aspectos de la presente divulgación se pueden presentar en un formato de rangos. Se debe comprender que la descripción en formato de rangos se proporciona solo por su conveniencia y brevedad, y no debe interpretarse como una limitación inflexible del alcance de la divulgación. En consecuencia, se debe considerar que la descripción de un rango divulga específicamente todos los subrangos posibles, al igual que los valores numéricos individuales dentro de dicho rango. Por ejemplo, se debe considerar que la descripción de un rango tal como, por ejemplo, "de 1 a 6" divulga específicamente subrangos tales como "de 1 a 3", "de 1 a 4", "de 1 a 5", "de 2 a 4", "de 2 a 6", "de 3 a 6", etc., así como también los números individuales dentro de ese rango, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Lo anterior se aplica sin importar la amplitud del rango.

Siempre que en la presente solicitud se indique un rango numérico, se pretende que este incluya cualquier número mencionado (fraccionario o entero) dentro del rango indicado. Las frases "comprendido entre" un primer número indicado y un segundo número indicado y "que oscila desde" un primer número indicado "hasta" un segundo número indicado, se utilizan en el presente documento de manera intercambiable y se pretende que incluyan el

primer y el segundo números indicados y todos los números fraccionarios y enteros entre ellos.

Según su uso en la presente, el término "método" se refiere a maneras, medios, técnicas y procedimientos para lograr una tarea dada, lo que incluye, pero sin limitación, aquellas maneras, medios, técnicas y procedimientos, ya sea conocidos por los profesionales de las ciencias químicas, farmacológicas, biológicas, bioquímicas y médicas, o rápidamente desarrollados por ellos a partir de maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos.

Con referencia a la Fig. 1A, se proporciona una ilustración de un aspecto a modo de ejemplo de la presente divulgación. El dispositivo de almacenamiento de sangre **20** incluye un receptáculo externo **201** sustancialmente impermeable al oxígeno, un recipiente plegable para sangre **202** que comprende al menos una entrada/salida **30** que pasa a través de dicho receptáculo externo **201**, que comprende un adaptador para juntas **301** y una adherencia **302**, y un absorbente de oxígeno **207** situado dentro de dicho receptáculo externo **201**, donde dicho adaptador para juntas **301** y dicha adherencia **302** son sustancialmente impermeables al oxígeno, y dicha entrada/salida **30** está en comunicación fluida con dicho recipiente plegable **202**.

Según su uso en la presente, los receptáculos externos **201** se preparan a partir de materiales de membranas **208** que son sustancialmente impermeables al oxígeno y opcionalmente impermeables al dióxido de carbono. En ciertos aspectos, un receptáculo externo **201** se prepara a partir de materiales de membranas flexibles **208**. Como se ilustra en aspectos no limitativos de la presente divulgación en la Figura 1C, el receptáculo externo **201** se puede preparar a partir de una o más hojas de material de membranas **208**. En otros aspectos, y como se describe más adelante, el receptáculo externo **201** se puede preparar como un tubo y se lo puede sellar en los extremos para crear un receptáculo externo. La presente divulgación también proporciona un receptáculo externo **201** que comprende una única hoja de material de membrana **208**, plegada y sellada para preparar un receptáculo externo **201**. En más aspectos, el receptáculo externo **201** puede comprender dos hojas de un material de membrana **208** unidas entre sí. En otros aspectos más, el receptáculo externo **201** se puede preparar a partir de dos materiales de membranas **208** diferentes, cada uno de los cuales es sustancialmente impermeable al oxígeno y opcionalmente impermeable al dióxido de carbono. Como se analiza más adelante, se pueden unir láminas de material de membrana **208** adicionales entre sí para preparar un receptáculo externo **201** que tenga un detalle de expansión **217** para adaptarse a un aumento en el volumen de un recipiente plegable para sangre **202** que ocurre tras la transferencia de sangre con depleción de oxígeno al dispositivo

de almacenamiento de sangre **20**. La presente divulgación proporciona un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** con un detalle de colgado **203**. La presente divulgación también proporciona e incluye receptáculos externos **201** moldeados por soplado que comprenden un material de membranas **208** adecuado que es sustancialmente impermeable al oxígeno y opcionalmente impermeable al dióxido de carbono.

La presente divulgación proporciona e incluye un receptáculo externo **201** sustancialmente impermeable al oxígeno. Según su uso en la presente, un receptáculo externo **201** que es sustancialmente impermeable al oxígeno es suficientemente impermeable al oxígeno como para permitir no más de 10 cc de oxígeno dentro del receptáculo a lo largo de un período de 3 meses y, más preferentemente, no más de 5 cc de oxígeno a lo largo de 6 meses. Según su uso en la presente, el término “sustancialmente impermeable al oxígeno” (SIO) se refiere a materiales y composiciones que proporcionan una barrera contra el paso del oxígeno desde un lado de la barrera hasta el otro, suficiente como para impedir aumentos significativos en la presión parcial de oxígeno. En ciertos aspectos, una membrana sustancialmente impermeable adecuada para su uso en la preparación de un receptáculo externo **201** se caracteriza por tener un valor de Barrer de menos de 1,0 Barrer. En otros aspectos, una membrana sustancialmente impermeable adecuada para su uso en la preparación de un receptáculo externo **201** se caracteriza por tener un valor de Barrer de entre 0,001 y 0,2 Barrer. En ciertos aspectos, una membrana adecuada para su uso en la preparación de un receptáculo externo y otros elementos de la presente divulgación son materiales caracterizados por un valor de Barrer de menos de 0,02 Barrer. En ciertos aspectos, una membrana adecuada para su uso en la preparación de un receptáculo externo y otros elementos de la presente divulgación son materiales caracterizados por un valor de Barrer de menos de 0,002 Barrer.

La presente divulgación también proporciona e incluye un receptáculo externo **101** que es sustancialmente impermeable al oxígeno que tiene una permeabilidad al oxígeno de menos de alrededor de 0,5 cc de oxígeno por metro cuadrado por día. En ciertos aspectos, una membrana adecuada para su uso en la preparación de un receptáculo externo y otros elementos de la presente divulgación son materiales caracterizados por un valor de Barrer de menos de 1,0 Barrer. En ciertos aspectos, una membrana adecuada para su uso en la preparación de un receptáculo externo y otros elementos de la presente divulgación son materiales caracterizados por un valor de Barrer de menos de 0,2 Barrer.

Es notable que pocos materiales proporcionan una impermeabilidad completa y que, incluso, la impermeabilidad alta de materiales se puede poner en peligro cuando se une, se

suelda, se pliega y se monta de otro modo un receptáculo externo **201**. Como se analizará más adelante, el dispositivo de almacenamiento de sangre **20** además puede incorporar una o más entradas/salidas **30** que comprenden un adaptador para juntas **301** y una adherencia **302** al receptáculo externo **201**. En otros aspectos, la entrada/salida **30** puede comprender un único tubo unitario que es sustancialmente impermeable al oxígeno, que incorpora la manguera **304**, la adherencia **302** y la manguera **205**. En otros aspectos, el tubo unitario sustituye la manguera **304** y la manguera **205** y está adherido al receptáculo externo **201**. El receptáculo externo **201** también debe estar diseñado para adaptarse a los cambios en el volumen del recipiente plegable interno para sangre **202**. En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la integridad de la barrera impermeable se puede mantener mediante la inclusión de un distribuidor como un adaptador para juntas **301** o una entrada/salida **30** formulados en una forma de cuña en diamante de acuerdo con la Figura 3C. Por consiguiente, se pone especial atención en la incorporación de elementos de diseño y métodos de fabricación específicos para asegurar la integridad de la barrera impermeable.

En un aspecto de la presente divulgación, un distribuidor es un adaptador para juntas **301**. En otros aspectos, la entrada/salida **30** puede comprender una pluralidad de entradas/salidas. En un aspecto, la entrada/salida **30** incorpora dos tubos que atraviesan barreras **305** y un distribuidor **301**. En un aspecto, la entrada/salida **30** incorpora tres tubos que atraviesan barreras **305** y un distribuidor **301**. Un ejemplo de un adaptador para juntas **301** de un distribuidor que tiene tres entradas/salidas **30** y que tiene tres tubos que atraviesan barreras **305** se proporciona en la Figura 3D. La presente divulgación además proporciona e incluye tubos que atraviesan barreras **305** que tienen diámetros y funciones diferentes. En un aspecto de la presente divulgación, un tubo que atraviesa barreras **305** es un tubo de dos capas, por ejemplo, como se ilustra en la Figura 3C. En otro aspecto, un tubo/s que atraviesa/n barreras **305** es/son un tubo/s de tres capas, por ejemplo, como se ilustra en las Figuras 3A y 3B. En un aspecto, una entrada/salida **30** tiene un tubo que permite una transfusión de sangre (p. ej., una salida para que fluya sangre desde el recipiente plegable interno para sangre **202**) y para añadir al recipiente plegable interno para sangre **202** del dispositivo de almacenamiento de sangre **20** nutrientes (p. ej., un puerto de adición). También se proporciona y se incluye el uso de dichos puertos de adición para introducir oxígeno en el recipiente plegable interno para sangre **202** para reoxigenar la sangre antes de la transfusión.

La presente divulgación también proporciona e incluye un receptáculo externo **201** que es sustancialmente impermeable al oxígeno, que tiene una permeabilidad al oxígeno de menos de alrededor de 0,5 cc de oxígeno por metro cuadrado por día. En ciertos aspectos, una

membrana adecuada para su uso en la preparación de un receptáculo externo y otros elementos de la presente divulgación son materiales caracterizados por un valor de Barrer de menos de 1,0 Barrer. En ciertos aspectos, una membrana adecuada para su uso en la preparación de un receptáculo externo y otros elementos de la presente divulgación son materiales caracterizados por un valor de Barrer de menos de 0,2 Barrer. En ciertos aspectos, una membrana adecuada para su uso en la preparación de un receptáculo externo y otros elementos de la presente divulgación son materiales caracterizados por un valor de Barrer de menos de 0,02 Barrer. En ciertos aspectos, una membrana adecuada para su uso en la preparación de un receptáculo externo y otros elementos de la presente divulgación son materiales caracterizados por un valor de Barrer de menos de 0,002 Barrer.

En el estado de la técnica se conocen materiales y métodos para preparar un receptáculo externo **201**. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 7,041,800 emitida a nombre de Gawryl *et al.*, la Patente de Estados Unidos 6,007,529 emitida a nombre de Gustafsson *et al.*, y la Publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos N. ° 2013/0327677 de McDorman, cada una de las cuales se incorpora a la presente por referencia en su totalidad. En el estado de la técnica, rutinariamente se utilizan materiales impermeables y se puede utilizar cualquier material adecuado. En el caso de polímeros moldeados, rutinariamente se añaden aditivos para mejorar las propiedades de barrera contra el oxígeno (y el CO₂). Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 4,837,047 emitida a nombre de Sato *et al.* Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 7,431,995 emitida a nombre de Smith *et al.* describe un receptáculo impermeable al oxígeno y al dióxido de carbono compuesto de capas de copolímero de etilén-vinil-alcohol y copolímero de etilén-vinil-acetato modificado, impermeables al ingreso de oxígeno y dióxido de carbono. En otro aspecto, el receptáculo externo **201** es impermeable al oxígeno y al dióxido de carbono.

En ciertos aspectos, las membranas que son sustancialmente impermeables al oxígeno pueden ser membranas laminadas. En un aspecto, una membrana laminada que es sustancialmente impermeable al oxígeno es una membrana de láminas laminada. Los materiales de membranas pueden ser polímeros o materiales de láminas o construcciones de capas múltiples que son combinaciones de hojas metálicas y polímeros. En un aspecto, una membrana laminada puede ser una membrana de poliéster laminada con aluminio. En el estado de la técnica se conoce un ejemplo de una membrana adecuada laminada con aluminio, que también se conoce como una lámina laminada, que es sustancialmente impermeable al oxígeno. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 4,798,728, a nombre de Sugisawa, divulga láminas de nailon, polietileno, poliéster, polipropileno, y cloruro de

vinilideno laminadas con aluminio. En el estado de la técnica se conocen otras películas laminadas. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 7,713,614 a nombre de Chow *et al.* divulga recipientes de capas múltiples que comprenden una resina de copolímero de etilén-vinil-alcohol (EVOH, por sus siglas en inglés) que es sustancialmente impermeable al oxígeno. Los materiales adicionales adecuados para un receptáculo externo **201** incluyen poliéster recubierto con óxido de silicona, polipropileno recubierto con óxido de silicona y películas de nailon recubiertas con óxido de silicona. Las películas recubiertas con óxido de silicona incluyen, pero sin limitación, las películas recubiertas con óxido de silicona CERAMIS® (disponibles en Celplast Metallized Products Limited, Ontario, Canadá). En un aspecto, un receptáculo externo **201** puede ser una bolsa de barrera construida mediante el sellado de tres o cuatro lados por medio de sellado por calor. La bolsa se construye a partir de una construcción de capas múltiples que incluye materiales que proporcionan una mejora de las propiedades de barrera contra el O₂ y el CO₂. La bolsa se construye a partir de una construcción de capas múltiples que incluye materiales que proporcionan una mejora de las propiedades de barrera contra el O₂ y el CO₂.

La Tabla 1, a continuación, muestra la velocidad de transferencia de oxígeno en Barrer para diversos materiales de polímero masivos evaluados a 23 °C y al 0 % de H.R. con el uso de muestras de 25,4 µm (1 mil) de espesor:

Tabla 1: Velocidad de transferencia de oxígeno (OTR, por sus siglas en inglés) en Barrer para diversos materiales de polímero masivos

Propiedades de los materiales masivos (25 µm, 23 °C, 0 % de H.R.)	OTR (Barrer)
EVOH (etilén-vinil-alcohol)	0,00003-0,00007
Barex® 210 (copolímero de acrilato de acrilonitrilo-metilo)	0,0001-0,0002
Barex® 218	0,0002
Nailon-6 biax	0,007-0,014
OPET (poliéster orientado)	0,01-0,03
OPP (polipropileno orientado)	0,6-0,9
PP fundido (polipropileno)	0,8-1,1
HDPE (polietileno de alta densidad)	0,8-1,1
OPS (poliestireno orientado)	1,6-2,2
LDPE (polietileno de baja densidad)	2,5-3,0

Si bien el EVOH tiene propiedades de barrera excelentes como una película pulcra, pierde rápidamente estas propiedades tras la exposición al vapor de agua y, especialmente, con la exposición a >70 % de H.R. De manera similar, el nailon-6 tiene buenas propiedades de barrera que son susceptibles al deterioro en condiciones de humedad elevada. En el estado de la técnica se conoce bien la creación de estructuras de capas múltiples laminadas y/o recubiertas para mejorar las propiedades de barrera con respecto a las de los materiales masivos que se muestran más arriba. Dichas técnicas y composiciones incluyen el uso de una capa de EVOH dispuesta entre capas de otros polímeros, tales como PA, PET, PE, PP o PVC, para proporcionar protección contra la humedad a la capa de EVOH y otras propiedades deseables, y producir, de esa manera, una estructura de capas múltiples con propiedades de barrera excelentes. Dichas composiciones se conocen bien en el estado de la técnica y están disponibles comercialmente, tal como la serie EVAL™ de películas de EVOH de Kurary Company of America (Pasadena, TX).

Otro método para producir una estructura de capas múltiples mejorada que se conoce en el estado de la técnica es mediante el recubrimiento o la metalización de un sustrato polimérico. En la Tabla 2, más adelante, se muestran ejemplos de dichas películas de barrera mejoradas; dado que estas son estructuras compuestas, la OTR no depende de las propiedades o del espesor de la película masiva. Un ejemplo de una membrana laminada de aluminio adecuada, que también se conoce como una lámina laminada, que es sustancialmente impermeable al oxígeno, se puede obtener en Protective Packaging Corp. (Carrollton, TX).

Tabla 2: Películas de barrera mejoradas

Películas de barrera mejoradas (23 °C, 0 % de H.R.)	OTR (Barrer)
OPET (poliéster orientado) metalizado	0,022-0,24
OPP recubierto con PVOH (AOH de ExxonMobil)	0,04
Nailon-6 biax metalizado	0,11
OPET recubierto con PVDC (cloruro de polivinilideno)	0,7-1,1
OPP recubierto con PVDC de barrera elevada	0,7-1,3
Nailon-6 biax recubierto con PVDC	0,7-1,1
OPP metalizado	2,7-22,5
OPP recubierto con PVDC sellable	3,2-7,6
(fuente: Polyprint.com)	

Otro método para producir una estructura de capas múltiples mejorada que se conoce en el estado de la técnica es mediante el recubrimiento de un sustrato polimérico con un recubrimiento de barrera de sílice o alúmina, seguido de un recubrimiento o laminado polimérico adicionales para proteger el recubrimiento de sílice o alúmina. En un aspecto, el sílice puede ser óxido de silicio (SiOx). Algunos ejemplos de dichas películas de barrera mejoradas se muestran en la Tabla 3, a continuación.

Tabla 3: Películas de barrera mejoradas RollPrint® ClearFoil®

Películas de barrera mejoradas RollPrint® ClearFoil®	OTR (Barrer)	MVTR (g/m ² -día-bar)
ClearFoil® V2	0,022	0,47
ClearFoil® D	0,131	0,93
ClearFoil® V	0,110	0,31
ClearFoil® M	0,044	0,31
ClearFoil® F	0,007	0,31
ClearFoil® A	0,087	0,62
ClearFoil® W3	0,015	0,062
ClearFoil® X	0,008	0,047
ClearFoil® Z	0,002	0,012
(fuente: Rollprint.com)		

Las estructuras preferidas incluyen una capa externa de polímero con base de PET, que tiene buenas propiedades inherentes de barrera contra el oxígeno como un material masivo, recubierta con una capa intermedia de alúmina para proporcionar propiedades mejoradas de barrera contra el oxígeno con respecto al PET y una mejor claridad óptica con respecto a una capa intermedia de sílice, seguida de una capa interna de polietileno para una aptitud para el sellado por calor en la fabricación del receptáculo externo **201**. El espesor relativo de la capa de alúmina o de sílice determina principalmente las propiedades de barrera contra el oxígeno de la estructura final de la película utilizada en la fabricación del receptáculo externo **201**.

En otro aspecto, una estructura preferida incluye una capa externa de polímero con base de PET, que tiene buenas propiedades inherentes de barrera contra el oxígeno como un material masivo, recubierta con una capa intermedia de alúmina para proporcionar propiedades mejoradas de barrera contra el oxígeno con respecto al PET y una mejor claridad

óptica con respecto a una capa intermedia de sílice, seguida por una capa interna de PVC para la adherencia a otros componentes de PVC y para tener una buena compatibilidad con la sangre. En algunos aspectos, el PVC se puede plastificar con DEHP para proporcionar una compatibilidad mejorada con la sangre cuando se almacena sangre en contacto con la superficie.

Otros fabricantes realizan productos similares con velocidades de transmisión del oxígeno similares, tales como las películas Renolit Solmed Wrapflex® (American Renolit Corp., City of Commerce, CA) y las películas Celplast Ceramis® (Celplast Metallized Products, Toronto, Ontario, Canadá).

Otro enfoque aplicable a la preparación de materiales de SIO incluye películas gráficas de capas múltiples fabricadas mediante la reducción química suave de laminados de óxido de grafeno con ácidos yodhídrico y ascórbico. Véase, Su *et al.*, “*Impermeable barrier films and protective coatings based on reduced graphene oxide*” [“Películas de barrera y recubrimientos protectores impermeables basados en óxido de grafeno reducido”], *Nature Communications* 5, Artículo número: 4843 (2014), que se incorpora a la presente en su totalidad por referencia. Las nanopartículas para mejorar las propiedades de barrera contra el oxígeno también se conocen en el estado de la técnica, por ejemplo, las películas de barreras de capas múltiples para apilado proporcionadas por Tera-Barrier (Tera-Barrier Films Pte, Ltd, The Aries, Singapur) y descritas por Rick Lingle en la revista “*Packaging Digest*”, el 12 de agosto de 2014.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un receptáculo externo **201** se puede preparar a partir de un plástico impermeable al gas. En un aspecto, el plástico impermeable al gas puede ser un laminado. En ciertos aspectos, el laminado puede ser una película de barrera transparente, por ejemplo, un polímero de nailon o etilén-vinil-acetato (EVA). En un aspecto, el laminado puede ser una película de poliéster. En un aspecto, el laminado puede ser Mylar®. En ciertos aspectos, el laminado puede ser una película metalizada. En un aspecto, la película metalizada puede estar recubierta con aluminio. En otro aspecto, el recubrimiento puede ser óxido de aluminio. En otro aspecto, el recubrimiento puede ser óxido de silicio. En otro aspecto, el recubrimiento puede ser un copolímero de etilén-vinil-alcohol (EVOH) laminado entre capas de polietileno de baja densidad (LDPE).

Un receptáculo externo **201** de la presente divulgación se puede formar con una o más partes preparadas a partir de un material impermeable al gas, incluidos un plástico u otro material liviano durable. En algunos aspectos, un recinto puede estar formado de más de un

material. En un aspecto, un receptáculo externo **201** puede estar formado de un material y recubierto con un material impermeable al gas para preparar un recinto impermeable al gas. En un aspecto, un receptáculo externo **201** rígido o flexible se puede preparar a partir de un plástico que se puede moldear por inyección o por soplado. En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el plástico se puede seleccionar entre poliestireno, cloruro de polivinilo, o nailon. En un aspecto, los materiales del receptáculo externo **201** se pueden seleccionar del grupo que consiste en poliéster (PES), tereftalato de polietileno (PET, por sus siglas en inglés), naftalato de polietileno (PEN, por sus siglas en inglés), polietileno (PE), polietileno de alta densidad (HDPE), cloruro de polivinilo (PVC, por sus siglas en inglés), cloruro de polivinilideno (PVDC), polietileno de baja densidad (LDPE), polipropileno (PP), poliestireno (PS), poliestireno de alto impacto (HIPS, por sus siglas en inglés), poliamidas (PA) (p. ej., nailon), acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), poliacrilonitrilo (PAN), policarbonato (PC), policarbonato/acrilonitrilo butadieno estireno (PC/ABS), poliuretanos (PU), formaldehído de melamina (MF, por sus siglas en inglés), material Plastarch, fenólicos (PF, por sus siglas en inglés), polieteretercetona (PEEK, por sus siglas en inglés), polieterimida (PEI) (Utem), ácido poliláctico (PLA, por sus siglas en inglés), polimetil metacrilato (PMMA), politetrafluoroetileno (PTFE), y etilén-vinil-acetato (EVA) de urea-formaldehído. En algunos aspectos, el copolímero de etilén-vinil-alcohol (EVOH) se puede utilizar como parte de un laminado de capas múltiples. En ciertos aspectos, el receptáculo externo **201** comprende tereftalato de polietileno (PET). En ciertos aspectos, el receptáculo externo **201** comprende nailon-6. En ciertos aspectos, el receptáculo externo **201** puede ser polietileno. En algunos aspectos, el receptáculo externo **201** de polietileno puede comprender uno o más componentes de polietileno que están soldados entre sí.

La presente divulgación proporciona e incluye la preparación de receptáculos externos **201** y de un recipiente plegable interno para sangre **202** a partir de una membrana o una película. Según su uso en la presente, las membranas generalmente se refieren a materiales utilizados para preparar un recipiente plegable interno para sangre **202** y las películas se utilizan para referirse a materiales utilizados para preparar el receptáculo externo **201**. Una membrana comprende una o más capas de materiales en forma de una hoja que permite o impide que una o más sustancias pasen de un lado de la hoja hasta el otro lado de la hoja, atravesándola. Según su uso en la presente, las membranas también se pueden preparar como tubos adecuados para conectar entre sí componentes de dispositivos de almacenamiento de sangre **20**, kits de recolección de sangre, o para conectar entre sí elementos de dispositivos de recolección de sangre, bolsas para soluciones aditivas, filtros de reducción de leucocitos, y

dispositivos de depleción, incluidos los dispositivos de depleción proporcionados en la Solicitud provisional de Estados Unidos N. ° 62/131,130, presentada el 15 de marzo de 2015. Según su uso en todo el documento, se entiende que una membrana de la presente divulgación se puede formar como una hoja o un tubo, dependiendo de la aplicación. Además, según lo provisto previamente, las membranas para preparar receptáculos externos **201** son sustancialmente impermeables al oxígeno, mientras que un recipiente plegable interno para sangre **202** es permeable al oxígeno.

La presente divulgación proporciona e incluye la preparación de receptáculos externos **201** mediante el uso de técnicas de sellado por calor, moldeo por soplado y moldeo por inyección. Los materiales adecuados para preparar receptáculos externos **201** mediante el uso de sellado por calor, moldeo por soplado, formado al vacío y moldeo por inyección incluyen PET, estándar y de capas múltiples, polipropileno, polietileno, policarbonato, ABS, y otros polímeros conocidos por las personas capacitadas en la técnica. En el estado de la técnica se conocen métodos para preparar receptáculos externos **201** moldeados por soplado y moldeados por inyección, por ejemplo, una estructura de capas múltiples que comprende una capa de barrera de etilén-vinil-alcohol (EVOH o EVA) situada entre dos capas de polipropileno (PP) y ofrecida por Kortec (Kortec, Inc., Rowley, MA) y también según lo descrito en la Patente de Estados Unidos 5,906,285 emitida a nombre de Slat. En el estado de la técnica se conocen aditivos que fortalecen las propiedades de barrera contra el oxígeno y el CO₂ de los polímeros antes del moldeo o durante su formulación o durante la preparación. Un ejemplo es la coinyección de polímeros de capas múltiples que genera como resultado un PET de capas múltiples. Dicha resina de barrera se incorpora normalmente en la etapa de preformado como una capa interna con PET a ambos lados, lo que hace que el PET sea la capa de contacto con el líquido así como también la capa del exterior. Según lo provisto más adelante, los receptáculos externos adecuados moldeados por soplado o moldeados por inyección **201** son impermeables al oxígeno. En ciertos aspectos, los receptáculos externos **201** adecuados sellados por calor, formados al vacío, moldeados por soplado o moldeados por inyección son sustancialmente impermeables tanto al oxígeno como al dióxido de carbono.

La presente divulgación proporciona e incluye dos tipos de materiales para la preparación de membranas permeables o bien sustancialmente impermeables. En un aspecto, las membranas permeables de acuerdo con la presente divulgación proporcionan el paso de sustancias a través del material, específicamente, pero no necesariamente de manera exclusiva, de oxígeno. En ciertos aspectos, las membranas se seleccionan para permitir el paso de oxígeno y de dióxido de carbono a la vez que impiden el paso de agua, proteínas,

sales (p. ej., componentes de plasma) y células (p. ej., glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). La velocidad de paso a través de un material depende de una o más propiedades, que incluyen el tamaño de las partículas, la fase del material (líquido vs. gas), hidrofiliicidad, hidrofobicidad o solubilidad. La velocidad de paso, o flujo, a través de un material también depende de la presencia o la ausencia de una fuerza impulsora, tal como una diferencia en la presión (o presión parcial), diferencias en la temperatura, o diferencias en la concentración entre un lado de la membrana y el otro. El flujo a través de una membrana se conoce como el flujo de penetración de la membrana. El flujo de penetración de la membrana de sustancias a través de una membrana es inversamente proporcional al espesor de la membrana.

El flujo de penetración de la membrana, para un gas, se define como el volumen que fluye a través de la membrana por unidad de área por unidad de tiempo. La unidad SI utilizada es $\text{m}^3/\text{m}^2 \cdot \text{s}$. Para gases y vapores, el volumen depende considerablemente de la presión y la temperatura. Por consiguiente, los flujos de penetración para gases frecuentemente se proporcionan en términos de temperatura y presión estándares (STP, por sus siglas en inglés) que se define como 0°C y 1 atmósfera (1,0013 bar) (p. ej., 273°K y 760 Torr). Como se mencionó precedentemente, la velocidad de paso depende de una fuerza impulsora o una diferencia entre los dos lados de la membrana, y esta dependencia se incorpora en el coeficiente de permeabilidad, P , o simplemente en la permeabilidad.

La permeabilidad (P) se define como el flujo de permeabilidad por unidad de fuerza impulsora por unidad de espesor de la membrana. La unidad SI para el coeficiente de permeabilidad P se proporciona en la Tabla 4. Una unidad común para la separación del gas, como en la presente divulgación, es el Barrer y también se presenta en la Tabla 4. El término " cm^3 gas (STP)/ $\text{cm}^2 \cdot \text{s}$ " se refiere al flujo volumétrico transmembrana de la especie de difusión en términos de condiciones estándares de 0°C y presión de 1 atmósfera, el término cm se refiere al espesor de la membrana, y cm-Hg se refiere a la fuerza impulsora de la presión parcial transmembrana para la especie de difusión. La permeabilidad se debe determinar de forma experimental.

Tabla 4: Unidades de permeabilidad

	Unidades de permeabilidad
Permeabilidad "volumétrica"	$1 \text{ Barrer} = \frac{10^{-10} \cdot \text{cm}^3 \text{ gas(STP)} \cdot (\text{cm grosor de la membrana})}{(\text{cm}^2 \text{ área de la membrana}) \cdot \text{s} \cdot (\text{cmHg presión})}$
Permeabilidad "molar"	$\frac{\text{mol}}{\text{m} \cdot \text{Pa} \cdot \text{s}} (\text{unidades SI}) = \frac{(\text{mol}_i \text{ penetrante}) \cdot (\text{m grosor de la membrana})}{(\text{m}^2 \text{ área de la membrana}) \cdot \text{s} \cdot (\text{Pa presión})}$

Las membranas adecuadas para los métodos y los dispositivos de acuerdo con la presente divulgación incluyen membranas densas, membranas porosas, membranas asimétricas, y membranas compuestas. En ciertos aspectos, las membranas adecuadas pueden ser membranas de capas múltiples. En otros aspectos, las membranas adecuadas se preparan a partir de materiales inorgánicos. Las membranas densas son membranas preparadas a partir de materiales sólidos que no tienen poros o vacíos. Los materiales penetran las membranas densas mediante procesos de solución y difusión. Los ejemplos de membranas densas incluyen materiales para bolsas de sangre estándares, tales como membranas de PVC, PVC-DEHP, PVC-Citrato, PVC-DINCH, poliolefinas tales como PE, LDPE, UHMWPE, PP y OPP, uretanos, y siliconas (polidimetilsiloxano, o PDMS). En la presente divulgación también se incluyen y proporcionan membranas porosas que tienen poros de un rango de tamaños en particular que se separan sobre la base de exclusión por tamaño. Los ejemplos de membranas porosas adecuadas para su uso de acuerdo con la presente divulgación incluyen membranas de PVDF y de polisulfona. Los ejemplos de membranas compuestas adecuadas para su uso de acuerdo con la presente divulgación son la GVHP hidrófoba de PVDF de EMD Millipore, que tiene tamaños de poros de 1,0 μm o 0,22 μm .

La presente divulgación incluye y proporciona membranas compuestas que están fabricadas de más de un material, frecuentemente como laminados, donde se aplica un material denso a una capa de soporte porosa. Los ejemplos de membranas compuestas adecuadas para su uso de acuerdo con la presente divulgación son la GVSP superhidrófoba de PVDF de EMD Millipore, que tiene tamaños de poros de 1,0 μm o 0,22 μm .

Tabla 5: Permeabilidad de fluoropolímeros (200 μm de espesor; 23 °C):

	Silicona	PTFE	PFA	FEP	ETFE	CTFE	ECTFE	PVDF	PVF	THV
Vapor de agua	36000	5	8	1	2	1	2	2	7	1,73
Oxígeno	500	1500	n/d	2900	350	60	100	20	12	696
Nitrógeno	280	500	n/d	1200	120	10	40	30	1	217
CO ₂	2700	15000	7000	4700	1300	150	400	100	60	2060

La presente divulgación proporciona e incluye recipientes plegables internos para sangre **202** preparados a partir de membranas **206** que se caracterizan principalmente por su permeabilidad al oxígeno. A menos que se indique lo contrario, una “membrana sustancialmente impermeable” se refiere a membranas que son sustancialmente impermeables al oxígeno. Sin embargo, en ciertos dispositivos y métodos, las membranas

además pueden estar caracterizadas por la permeabilidad o la impermeabilidad al dióxido de carbono. Para ciertas aplicaciones, el material de la membrana es sustancialmente impermeable al oxígeno y proporciona una barrera contra la introducción de oxígeno a la sangre, el componente sanguíneo, o un kit de recolección de sangre que comprende componentes múltiples. Dichas membranas sustancialmente impermeables generalmente se utilizan para preparar receptáculos externos de la presente divulgación. Las membranas sustancialmente impermeables adecuadas también se pueden utilizar para preparar mangueras para componentes conectores de los dispositivos y los kits. Las membranas sustancialmente impermeables pueden comprender una sola capa o ser hojas o tubos laminados que tienen dos o más capas.

La presente divulgación proporciona e incluye recipientes plegables internos para sangre **202** que tienen una permeabilidad de al menos 3 Barrer. En ciertos aspectos, el recipiente plegable para sangre **202** es sustancialmente permeable al oxígeno y tiene una permeabilidad de entre 3 y 350 Barrer. En ciertos aspectos, el recipiente plegable interno para sangre **202** es sustancialmente permeable al oxígeno y tiene una permeabilidad de entre 3 y 11 Barrer. En ciertos aspectos, el recipiente plegable interno para sangre **202** es sustancialmente permeable al oxígeno y tiene una permeabilidad de entre 11 y 350 Barrer. En ciertos aspectos, el recipiente plegable interno para sangre **202** es sustancialmente permeable al oxígeno y tiene una permeabilidad de entre 11 y 99 Barrer. En ciertos aspectos, el recipiente plegable interno para sangre **202** es sustancialmente permeable al oxígeno y tiene una permeabilidad de entre 99 y 250 Barrer.

Las aplicaciones para utilizar recipientes plegables internos para sangre **202** que tienen una permeabilidad de entre 3 y 350 Barrer incluyen aquellas en las que la sangre que se transfiere al recipiente plegable interno para sangre y se contiene dentro de él tiene un contenido de oxígeno reducido adecuadamente y se desea una protección contra el ingreso de oxígeno durante el almacenamiento. En ciertos aspectos, un recipiente plegable interno para sangre **202** tiene una permeabilidad de entre 3 y 11 Barrer. En ciertos aspectos, un recipiente plegable interno para sangre **202** tiene una permeabilidad de entre 11 y 350 Barrer. En ciertos aspectos, el recipiente plegable interno para sangre **202** es sustancialmente permeable al oxígeno y tiene una permeabilidad de entre 11 y 99 Barrer. En ciertos aspectos, un recipiente plegable interno para sangre **202** tiene una permeabilidad de entre 99 y 250 Barrer. En un aspecto, un recipiente plegable interno para sangre **202** no tiene una permeabilidad de más de 350 Barrer. En otro aspecto, un recipiente plegable interno para sangre **202** no tiene una permeabilidad de 350 a 500 Barrer.

La presente divulgación proporciona e incluye recipientes plegables internos para sangre **202** que tienen membranas **206** que tienen una permeabilidad al oxígeno de entre 3 y 11 Barrer. En ciertos aspectos, el recipiente plegable interno para sangre es permeable al oxígeno y tiene una permeabilidad de 3 a 11 Barrer, y se ejemplifica mediante recipientes plegables internos para sangre fabricados de PVC-DEHP, PVC-Citrato, o PVC-DINCH. En ciertos aspectos, el recipiente plegable interno para sangre es permeable al oxígeno y tiene una permeabilidad de 4,3 Barrer, y se ejemplifica mediante recipientes plegables internos para sangre fabricados de PVC-DEHP.

En ciertos aspectos, el uso de un recipiente plegable interno para sangre **202** permeable al oxígeno que tiene una permeabilidad de entre 3 y 11 Barrer incluye aquellos en los que el ingreso de oxígeno en la sangre a través del tubo de entrada **205** se puede retirar mediante la transferencia de gas a través del recipiente plegable interno para sangre **202** y se puede absorber mediante el absorbente de oxígeno **207**. En ciertos aspectos, el uso de un recipiente plegable interno para sangre **202** permeable al oxígeno que tiene una permeabilidad de entre 11 y 99 Barrer incluye aquellos en los que el ingreso de oxígeno en la sangre a través del tubo de entrada **205** se puede retirar mediante la transferencia de gas a través del recipiente plegable interno para sangre **202** y se puede absorber mediante el absorbente de oxígeno **207**.

La presente divulgación también proporciona e incluye recipientes plegables internos para sangre **202** que tienen membranas **206** que son sustancialmente permeables al oxígeno. Las membranas **206** que son sustancialmente permeables al oxígeno generalmente se usan en la presente divulgación para la preparación de recipientes plegables internos para sangre **202**. Las membranas sustancialmente permeables **206** pueden comprender una sola capa o pueden comprender una estructura laminada que tiene dos o más capas.

En un aspecto, se utilizan membranas permeables al oxígeno **206** que tienen una permeabilidad al oxígeno de más de 11 Barrer para la preparación de un recipiente plegable para sangre **202**. En otro aspecto, se utilizan membranas permeables al oxígeno **206** que tienen una permeabilidad al oxígeno de más de 99 Barrer para la preparación de un recipiente plegable para sangre **202**. En otro aspecto más, las membranas permeables al oxígeno **206** tienen una permeabilidad al oxígeno de más de 200 Barrer. En ciertos aspectos, las membranas permeables al oxígeno **206** adecuadas para su uso en la preparación de un recipiente plegable para sangre **202** se caracterizan por un valor de Barrer mayor que 3. En otros aspectos, las membranas permeables al oxígeno **206** adecuadas para su uso en la preparación de un recipiente plegable para sangre **202** se caracterizan por un valor de Barrer

mayor que 11. En ciertos otros aspectos, las membranas permeables al oxígeno **206** adecuadas para su uso en la preparación de un recipiente plegable para sangre **202** se caracterizan por un valor de Barrer mayor que 99. Los ejemplos de membranas permeables al oxígeno **206** adecuadas para su uso en la preparación de un recipiente plegable para sangre **202** incluyen las membranas de hoja plana de PP Membrana Accurel® (división Membrana de Celgard, LLC, Charlotte, NC), las membranas de hoja plana de PP de Sterlitech (Kent, WA), las membranas de filtro de PP hidrófobo Metrice® (Pall Corp., Port Washington, NY), las series RGP, RF y RGN de películas de polipropileno orientado biaxialmente (BOPP, por sus siglas en inglés) Propafilm™ de Innovia (Innovia Films, Inc., Atlanta, GA), las hojas de silicona P-Derm™ PS-1033 y PS-1045 de Polymer Sciences (Polymer Sciences, Inc., Monticello, IN), las hojas de silicona Silpuran® de Wacker (Wacker Silicones, Inc., Adrian MI), las membranas microporosas de PVDF, tales como las series GVHP y GVSP de Millipore (EMD Millipore, Bedford, MA), y las membranas microporosas de polisulfona, tales como las de Pacific Membranes (Pacific Membranes, Inc., San Diego, CA) o la membrana MicroPES® de Membrana.

En un aspecto, una membrana **206** que es sustancialmente permeable al oxígeno puede ser membranas densas preparadas a partir de materiales no porosos. Los ejemplos de materiales adecuados que son capaces de tener unas velocidades de permeabilidad al oxígeno altas incluyen siliconas, poliolefinas, epoxis y poliésteres. En otro aspecto, las membranas que son sustancialmente permeables al oxígeno pueden ser membranas porosas preparadas a partir de polímeros orgánicos. Una membrana **206** que es sustancialmente permeable al oxígeno se puede preparar a partir de un material seleccionado del grupo que consiste en PVDF tornado hidrófobo, politetrafluoroetileno (PTFE), poliamida (nailon), ésteres de celulosa, polisulfona, polietersulfona, polipropileno tornado hidrófobo, y poliacrilonitrilo.

La presente divulgación proporciona e incluye preparar membranas **206** que son sustancialmente permeables al oxígeno, no solo mediante la selección del material, sino también mediante la selección y el control del espesor. Según lo provisto precedentemente, la permeabilidad es proporcional al espesor de la membrana. Por consiguiente, se puede lograr una permeabilidad mejorada mediante la disminución del espesor de la membrana. En ciertos aspectos, el espesor mínimo se determina mediante su fortaleza y su resistencia a las perforaciones y los desgarros.

La presente divulgación también proporciona e incluye membranas **206** que son sustancialmente permeables al oxígeno, que se preparan mediante el uso de técnicas de moldeo por soplado y de moldeo por inyección. Los materiales adecuados para preparar

recipientes plegables internos para sangre **202** mediante el uso de moldeo por soplado y de moldeo por inyección incluyen materiales de silicona, tales como Bluestar 4350, durómetro 50, la goma de silicona líquida de grado médico Silbione y la silicona líquida Shin-Etsu KEG-2000-40A/B. La elección del durómetro de silicona se realiza cuidadosamente de acuerdo con la colapsabilidad y la permeabilidad, seguidas de un espesor de paredes bien controlado. Los materiales más delgados tendrán una permeabilidad más alta. En el estado de la técnica se conocen métodos para preparar recipientes plegables para sangre **202** moldeados por soplado y moldeados por inyección, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 4,398,642 emitida a nombre de Okudaira *et al.*; la Patente de Estados Unidos 7,666,486 emitida a nombre de Sato *et al.*; la Patente de Estados Unidos 8,864,735 emitida a nombre de Sano *et al.*; y la Publicación de la solicitud de patente de los Estados Unidos N. ° 2012/0146266 de Oda *et al.* En un aspecto, un recipiente plegable para sangre **202** moldeado por soplado se puede preparar mediante el uso de LDPE utilizado en la fabricación de recipientes plegables para agua. Según lo provisto más adelante, los recipientes plegables para sangre **202** moldeados por soplado o moldeados por inyección adecuados tienen una permeabilidad al oxígeno de al menos 3 Barrer.

Las aplicaciones para utilizar recipientes plegables internos para sangre **202** permeables al oxígeno que tienen una permeabilidad de entre 3 y 350 Barrer incluyen aquellos en los que la sangre que se transfiere al recipiente plegable interno para sangre y se contiene dentro de él tiene un contenido de oxígeno reducido, donde se desea una reducción adicional del oxígeno durante el almacenamiento.

La presente divulgación proporciona e incluye una membrana **206** que es sustancialmente permeable al oxígeno y además puede ser permeable al vapor de agua. Las personas con capacidad en la técnica reconocerían que la permeabilidad al oxígeno frecuentemente, aunque no siempre, está acompañada de la permeabilidad al vapor de agua, así como también a otros gases. Además, una persona con capacidad en la técnica reconocería que a medida que la permeabilidad al oxígeno aumenta, sin más, la permeabilidad al vapor de agua también puede aumentar. De acuerdo con la presente divulgación, una membrana **206** se puede seleccionar sobre la base de su permeabilidad selectiva para el oxígeno o el oxígeno y el dióxido de carbono, a la vez que se minimiza la permeabilidad al agua. Las membranas **206** para su uso en recipientes plegables para sangre **202** se seleccionan para minimizar la permeabilidad al vapor de agua y para impedir el escape de agua del plasma o de soluciones aditivas durante el almacenamiento. A fin de preservar de manera apropiada la sangre en el recipiente de almacenamiento durante períodos prolongados, hasta 64 días, inclusive, no se

debería permitir que la sangre pierda cantidades significativas de humedad de su contenido de plasma. Por consiguiente, los recipientes plegables para sangre **202** se preparan a partir de membranas **206** que se seleccionan teniendo en cuenta la Velocidad de transmisión de vapor de humedad (MVTR, por sus siglas en inglés) del material. En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, las membranas **206** que son sustancialmente permeables al oxígeno tienen una MVTR medida de $30 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ o menos cuando se evalúan a 23°C y un 100 % de H.R. Las MVTRs por encima de 30, sin más, son inadecuadas por encima de $30 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$.

Las MVTRs de los materiales que se utilizan a temperaturas y condiciones por debajo de las que se utilizan normalmente para la evaluación de la MVTR estándar, tales como en ASTM F-1249, especialmente las temperaturas y condiciones utilizadas para el almacenamiento refrigerado de sangre y de componentes sanguíneos, tienen MVTRs reales mucho más bajas que los valores informados para las evaluaciones estandarizadas realizadas a temperaturas más altas. La MVTR de la mayoría de los materiales depende considerablemente de la temperatura que se utiliza o evalúa. Por ejemplo, la película recubierta Propafilm® RHX de barrera de alta resistencia (BOPP recubierto con PVDC, Innovia Films, Inc., Atlanta, GA) tiene una MVTR de $2,9 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ cuando se la evalúa a 38°C y un 90 % de H.R., pero una MVTR de solo $0,3 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ cuando se la evalúa a 23°C y un 85 % de H.R.

La OTR (Velocidad de transmisión del oxígeno) de la mayoría de los materiales no depende de las condiciones de H.R. Por ejemplo, la película recubierta Propafilm® RHX de barrera alta resistencia (BOPP recubierto con PVDC, Innovia Films, Inc., Atlanta, GA) tiene una OTR de 2,1 Barrer cuando se la evalúa a 23°C y un 85 % de H.R. o cuando se la evalúa a 25°C y un 0 % de H.R., según ASTM F-1927.

El desempeño respecto de la pérdida de humedad de una membrana para recipientes plegables para sangre a modo de ejemplo, Renolit ES-3000 (PVC-DEHP), que tiene una MVTR informada de $8,06 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ en condiciones de evaluación estandarizadas de 23°C y un 100 % de H.R. según ASTM F-1249, se conoce bien y está bien aceptado en la industria para el almacenamiento refrigerado de sangre y proporciona rutinariamente menos del 2 % de pérdida de peso para un recipiente para el almacenamiento de sangre de plástico según lo requerido por ISO 3826-1:2013. Otras membranas a modo de ejemplo utilizadas para el procesamiento y el almacenamiento de sangre y de componentes sanguíneos incluyen Renolit ES-4000 (PVC-Citrato) que tiene una MVTR informada de $26,4 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ a 23°C y un 100 % de H.R., Renolit 3406 (PVC-DINCH) que tiene una MVTR estándar informada de 5,5

$\text{g/m}^2/24 \text{ h}$ a 23°C y un 100 % de H.R., y Renolit 8300 (mezcla de poliolefina-elastómero), que tiene una MVTR informada de $3,5 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ a 23°C y un 100 % de H.R.

El receptáculo externo **201** proporciona una protección adicional de barrera contra la humedad además de la protección de barrera contra el oxígeno del recipiente plegable interno para sangre **202**. Debido a la protección agregada del receptáculo externo **201**, los materiales que tienen una MVTR más alta con relación al material de PVC-DEHP de Renolit ES-3000 a modo de ejemplo son adecuados para su uso en la fabricación del recipiente plegable interno para sangre **202** a la vez que proporcionan una OTR más alta para la desoxigenación de la sangre almacenada.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de un material de membrana **206** que tiene una MVTR de entre 30 y $0,001 \text{ g/m}^2/\text{día}$. En ciertos aspectos, la MVTR es entre 0,1 y $10 \text{ g/m}^2/\text{día}$. En otros aspectos más, la MVTR es entre 1 y $8 \text{ g/m}^2/\text{día}$.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la MVTR se mide en $\text{g/m}^2/\text{día}$ a 23°C y un 100 % de H.R., y el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de un material de membranas **206** que es PVC que tiene una MVTR de alrededor de $3 \text{ g/m}^2/\text{día}$. En otros aspectos, el PVC puede contener DEHP y tener una MVTR de alrededor de $8 \text{ g/m}^2/\text{día}$. En otros aspectos, el PVC puede contener DINCH y tener una MVTR de alrededor de $5 \text{ g/m}^2/\text{día}$. En otros aspectos, el PVC puede contener Citrato y tener una MVTR de alrededor de $10 \text{ g/m}^2/\text{día}$. El material de membranas **206** también se puede preparar a partir de películas de láminas de aluminio, tales como películas de papel de aluminio que permiten una pérdida muy pequeña de la humedad y pueden proporcionar una MVTR tan baja como $0,001 \text{ g/m}^2/\text{día}$.

Las películas de polietileno son muy conocidas por tener buenas propiedades de barrera contra la humedad, pero propiedades deficientes de barrera contra el oxígeno. Por ejemplo, según se informa, el LDPE tiene una MVTR de $17 \text{ g/m}^2/\text{día}$, pero una OTR de $2500 \text{ cc/m}^2/\text{día}$, mientras que, en comparación, según se informa, el nailon tiene una MVTR de $260 \text{ g/m}^2/\text{día}$ y una OTR de $95 \text{ cc/m}^2/\text{día}$. El desempeño del polietileno como barrera es proporcional a la densidad del polímero, por lo tanto, los materiales de PE de baja densidad tienen propiedades de desempeño como barrera inferiores a los materiales de PE de alta densidad. Las películas, tales como el polietileno de 76 micrómetros de espesor, que proporcionan una MVTR de $6 \text{ g/m}^2/\text{día}$ proporcionan una transpirabilidad del oxígeno sin poner en peligro el contenido de humedad. Además, las películas con una MVTR de 52 o 97

g/m²/día pueden proporcionar una buena barrera contra la humedad para los productos sanguíneos. El polietileno y otros materiales de poliolefina que tienen características buenas como barrera contra la humedad son adecuados para su uso como una membrana permeable **206** en la preparación del recipiente plegable interno para sangre **202**.

Tabla 6: Permeabilidad al vapor de agua y selectividad del vapor de agua/N₂ para diversos polímeros a 30 °C extrapoladas con la actividad del vapor de agua

Polímero	Abreviatura	Permeabilidad al H ₂ O (Barrer)	Selectividad [H ₂ O/N ₂]
Polietileno	(PE)	12	5,71
Alcohol de polivinilo	(PVA, por sus siglas en inglés)	19	33.300
Polipropileno	(PP)	68	230
Poliamida 6 (Nailon 6)	(PA-6)	275	11.000
Cloruro de polivinilo	(PVC)	275	12.500
Poliacrilonitrilo	(PAN)	300	1.875.000
Poliimida (Kapton)	(PI)	640	5.333.300
Poliestireno	(PS)	970	400
Policarbonato	(PC)	1.400	4.700
Polisulfona	(PSF)	2.000	8.000
Goma natural	(NR, por sus siglas en inglés)	2.600	300
Polietersulfona	(PES)	2.620	10.480
Óxido de polifenileno	(PPO, por sus siglas en inglés)	4.060	1.070
Acetato de celulosa	(CA, por sus siglas en inglés)	6.000	24.000
Poliestersulfona sulfonada	(SPES, por sus siglas en inglés)	15.000	214.300
Etilcelulosa	(EC)	20.000	6.060
Polidimetilsiloxano	(PDMS)	40.000	140
Polieteretercetona sulfonada	(SPEEK, por sus siglas en inglés)	61.000	10.166.700
1000PEO40PBT60	PEO-PBT	104.000	40.000

Según su uso en la presente, un recipiente plegable interno para sangre **202** es permeable al oxígeno. En ciertos aspectos, un recipiente plegable interno para sangre **202** es

permeable al oxígeno y al dióxido de carbono. En otros aspectos, un recipiente plegable interno para sangre **202** es permeable al oxígeno e impermeable al dióxido de carbono.

La permeabilidad de un recipiente plegable interno para sangre **202** solo necesita ser suficiente como para proporcionar la transferencia de oxígeno hacia afuera de la sangre almacenada que pueda filtrarse hacia dentro de la sangre almacenada desde, por ejemplo, el tubo **205**. En otros aspectos, la permeabilidad de un recipiente plegable interno para sangre **202** puede ser lo suficientemente permeable como para proporcionar una desoxigenación adicional de la sangre almacenada cuando se combina con una cantidad suficiente de absorbente **207**. En ciertos aspectos, el receptáculo externo **201** y el recipiente plegable para sangre **202** pueden ser un único dispositivo integrado **20** que comprende una membrana de capas múltiples que tiene una capa sustancialmente impermeable y una capa más interna compatible con la sangre. Un único dispositivo integrado **20** además puede incluir un absorbente **207** comprendido como una capa entre la capa sustancialmente impermeable y la capa más interna compatible con la sangre.

En el curso del desarrollo de los dispositivos de almacenamiento de sangre **20** de la presente divulgación, se observó que, mediante la selección y el diseño apropiados de la entrada/salida **30**, la manguera **304**, la manguera **205** y combinaciones de estas, la necesidad de retirar el oxígeno ingresado de manera eficiente y continua se podía reducir significativamente. La selección de recipientes plegables internos para sangre **202** que tienen una permeabilidad de entre 3 y 11 Barrer se proporciona en dispositivos donde el oxígeno ingresado se ha reducido o eliminado esencialmente. Sin ánimo de apegarse a la teoría, se cree que el oxígeno ingresado entra al sistema en gran parte a través de la manguera **205** o de su adherencia **302**, que puede formar un espacio **209**, y se transporta al recipiente plegable para sangre **202**. A fin de mantener el estado de depleción de oxígeno en la sangre, necesita ser retirado mediante el paso hacia afuera de un recipiente plegable para sangre **202** permeable al oxígeno, la difusión a través del espacio libre superior y la unión a un absorbente de oxígeno **207**. Por consiguiente, los materiales utilizados para preparar el recipiente plegable para sangre **202** se deberían seleccionar para que sean tan permeables como sea posible. En contraste, cuando el oxígeno ingresado se puede eliminar en gran medida, la elección de materiales adecuados para el recipiente plegable para sangre **202** puede incluir materiales menos permeables, según lo provisto en la presente.

Según su uso en la presente, los recipientes plegables internos para sangre que son significativamente menos permeables al oxígeno, son recipientes plegables para sangre **202** que tienen una permeabilidad de entre 3 y 11 Barrer.

La presente divulgación proporciona e incluye un recipiente plegable para sangre **202** que es relativamente permeable al oxígeno y es una membrana **206** preparada a partir de cloruro de polivinilo (PVC). En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se puede preparar a partir de una membrana de PVC **206** que tiene un espesor de entre 25 μm y 450 μm , preferentemente, de entre 50 μm y 400 μm y, más preferentemente, de entre 150 μm y 400 μm . En algunos aspectos, el recipiente plegable para sangre **202** se puede preparar a partir de una membrana de PVC **206** que tiene un espesor de entre 25 μm y 250 μm . En otros aspectos, el recipiente plegable para sangre **202** se puede preparar a partir de una membrana de PVC **206** que tiene un espesor de entre 350 μm y 450 μm . En algunos aspectos, el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de una membrana de PVC **206** que tiene un espesor de 381 μm .

El uso de PVC en la fabricación de recipientes plegables para sangre se conoce bien en el estado de la técnica. El uso de diversos plastificadores en diversas formulaciones de PVC también se conoce bien en el estado de la técnica, e incluye el uso de di(2-etilhexil) ftalato (DEHP) para el almacenamiento de glóbulos rojos a largo plazo. Además de aumentar la flexibilidad del PVC, el DEHP también aumenta la permeabilidad del PVC al oxígeno. Por consiguiente, la presente divulgación proporciona e incluye un recipiente plegable para sangre **202** que comprende PVC dopado con DEHP para aumentar la permeabilidad. La fabricación típica de recipientes plegables para sangre de PVC-DEHP utiliza la soldadura por radiofrecuencia (RF) de un par de películas para fabricar de manera conveniente una estructura de bolsa, dichas películas individuales tienen un espesor de 350 μm a 400 μm . Una película de PVC-DEHP a modo de ejemplo es la película Renolit ES-3000 (American Renolit Corp., City of Commerce, CA).

Debido a la permeabilidad relativamente baja al oxígeno de dichas películas y a la necesidad de contar con una permeabilidad mayor al oxígeno para el almacenamiento de plaquetas, se ha descubierto que otros plastificadores para el PVC son de utilidad en la fabricación de recipientes plegables para sangre e incluyen el uso de citrato, entre otros (véase, por ejemplo, *"The Role of Poly(Vinyl Chloride) in Healthcare"* ["El papel del cloruro de polivinilo en la asistencia médica"] de Colin R. Blass, derecho de autor 2001 Rapra Technology, Ltd., ISBN:1-85957-258-8). Un ejemplo adecuado de una película de PVC-citrato es la película Renolit ES-4000 (American Renolit Corp., City of Commerce, CA). La plasticidad del PVC y la permeabilidad del PVC también se pueden aumentar mediante la inclusión de DINCH, bis(7-metiloctil) ciclohexano-1,2-dicarboxilato (también identificable como Número de la C.E. 431-890-2 y que está disponible en BASF como DINCH

Hexamoll®). Un recipiente plegable para sangre **202** de la presente divulgación puede comprender PVC dopado con DINCH para aumentar la permeabilidad al oxígeno. Entre las ventajas de utilizar citrato o DINCH en un recipiente plegable para sangre **202** está el hecho de que se han planteado algunas preocupaciones con respecto a la seguridad del DEHP, incluso a pesar de que el DEHP mejora la almacenabilidad de los glóbulos rojos. Sin ánimo de apearse a la teoría, se cree que la desoxigenación de los glóbulos rojos permite el retiro de DEHP del sistema de almacenamiento de sangre sin poner en peligro la calidad y la almacenabilidad de los glóbulos rojos que serían, de lo contrario, proporcionadas por el DEHP.

La presente divulgación proporciona materiales de PVC adecuados para su uso en un recipiente plegable para sangre **202** que es permeable al oxígeno. El uso de una película de PVC-citrato, tal como Renolit ES-4000 con un espesor de aproximadamente 25 μm a 450 μm , preferentemente, de 50 μm a 400 μm y, más preferentemente, de 150 μm a 400 μm , es adecuado para proporcionar un recipiente plegable para sangre que tenga las características deseadas de permeabilidad relativamente alta al oxígeno para membranas de PVC, que tenga una permeabilidad al oxígeno de al menos 3 Barrer, y que tenga características buenas para la soldadura por RF y la unión, y una resistencia alta a la tracción. En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un recipiente plegable para sangre **202** preparado a partir de una membrana de PVC **206** que es relativamente permeable al oxígeno, que tiene un espesor de entre 25 μm y 450 μm , adecuado para la reducción continua de oxígeno de la sangre contenida en él a lo largo de la duración del almacenamiento durante 42 días, o hasta 64 días. En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un recipiente plegable para sangre **202** preparado a partir de una membrana de PVC **206** que es relativamente permeable al oxígeno, que tiene un espesor de entre 350 μm y 400 μm , adecuado para el mantenimiento del nivel de oxígeno reducido de la sangre contenida en él a lo largo de la duración del almacenamiento durante 42 días, o hasta 64 días.

La presente divulgación proporciona e incluye un recipiente plegable para sangre **202** que es sustancialmente permeable al oxígeno y es una membrana **206** preparada a partir de silicona. En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se puede preparar a partir de una membrana de silicona **206** que tiene un espesor de entre 20 μm y 500 μm . En otros aspectos, el recipiente plegable para sangre **202** puede tener un espesor de entre 30 μm y 400 μm . En otros aspectos, el recipiente plegable para sangre **202** puede tener un espesor de entre 30 μm y 200 μm . En otro aspecto, el recipiente plegable para sangre **202** tiene entre 50 μm y 150 μm de espesor. En ciertos aspectos, la

presente divulgación proporciona un recipiente plegable para sangre **202** preparado a partir de una membrana de silicona **206** que es sustancialmente permeable al oxígeno, que tiene un espesor de entre 50 μm y 150 μm , adecuado para la reducción continua de oxígeno de la sangre contenida en él a lo largo de la duración del almacenamiento durante 42 días, o hasta 64 días.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se puede preparar a partir de una membrana de silicona **206** que tiene un espesor de entre 20 μm y 400 μm . En otros aspectos, el recipiente plegable para sangre **202** puede tener un espesor de entre 20 μm y 200 μm . En otros aspectos, el recipiente plegable para sangre **202** puede tener un espesor de entre 40 μm y 300 μm . En otro aspecto, el recipiente plegable para sangre **202** tiene entre 40 μm y 400 μm de espesor. En otro aspecto más, el recipiente plegable para sangre **202** tiene entre 300 μm y 450 μm de espesor. En un aspecto más, el espesor del recipiente plegable para sangre **202** puede ser entre de 350 μm y 450 μm . La presente divulgación proporciona e incluye un recipiente plegable para sangre **202** que tiene 450 μm de espesor. En otro aspecto, el recipiente plegable para sangre **202** tiene 425 μm de espesor. En otro aspecto más, el recipiente plegable para sangre **202** tiene 400 μm de espesor. En un aspecto adicional, el recipiente plegable para sangre **202** tiene 350 μm de espesor. En ciertos aspectos, la presente divulgación proporciona un recipiente plegable para sangre **202** preparado a partir de una membrana de silicona **206** que es sustancialmente permeable al oxígeno, que tiene un espesor de entre 350 μm y 500 μm , adecuado para el mantenimiento del nivel de oxígeno reducido de la sangre contenida en él a lo largo de la duración del almacenamiento durante 42 días, o hasta 64 días.

Las membranas de silicona **206** adecuadas incluyen membranas disponibles comercialmente. Los ejemplos no limitativos de membranas de silicona están disponibles en Wacker Silicones, tales como las membranas de hojas de silicona de grado médico de marca Silpuran[®] (Wacker Silicones, Adrian, MI) y las membranas de elastómeros de siliconas P-Derm[®] PS-1033 y PS-1044 de Polymer Sciences (Polymer Sciences, Inc., Monticello, IN). En un aspecto, la membrana de silicona puede ser la silicona la PS-1033 de Polymer Sciences o Silpuran[®] 6000. Las membranas de silicona se pueden preparar a partir de diversos materiales de goma de silicona líquida (LSR, por sus siglas en inglés), que están disponibles en una variedad de proveedores de silicona, tales como Wacker Silicones (Adrian, MI), Shin-Etsu Silicones of America (Akron, OH), NuSil Technology (Carpenteria, CA), y Blue Star Silicones (East Brunswick, NJ), para nombrar algunos.

En un aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un recipiente plegable para sangre **202** se puede fabricar a partir de silicona mediante diversos métodos de moldeo, tales como moldeo por compresión, moldeo por inyección, y moldeo por inserción, y también la adherencia con adhesivo de hojas de silicona mediante el uso de adhesivos de silicona. En un aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un par de hojas de silicona se adhieren una con otra alrededor de la periferia con una sección de manguera de entrada de silicona ubicada en la costura mediante el uso de adhesivo de silicona. En otro aspecto de acuerdo con la presente divulgación, se moldea por inyección una goma de silicona líquida sobre un molde para crear una forma con tres lados, que luego se adhiere hasta cerrarse en los cuatro lados restantes alrededor de un tubo de entrada de silicona mediante el uso de un adhesivo de silicona. En otro aspecto de acuerdo con la presente divulgación, se moldea por inyección una goma de silicona líquida sobre un molde para crear una forma con tres lados, que luego se moldea por inserción hasta obtener una forma de cierre en los cuatro lados restantes que incorpora una manguera de entrada dentro de la forma de cierre. En otro aspecto de acuerdo con la presente divulgación, se diluye una goma de silicona líquida en un solvente adecuado, tales como xileno, hexano o tetrahidrofurano, y se somete a recubrimiento por inmersión sobre un molde para crear una forma con tres lados, que luego se moldea por inserción sobre una forma de cierre en los cuatro lados restantes que incorpora una manguera de entrada dentro de la forma de cierre.

Bolsas internas con membranas mezcladas

La presente divulgación proporciona e incluye un recipiente plegable para sangre **202** que se prepara a partir de más de un tipo de membrana **206**. En un aspecto, un recipiente plegable para sangre **202** comprende una primera membrana **206** y una segunda membrana diferente **206** adheridas de manera adecuada para preparar un recipiente. En otro aspecto, un recipiente plegable para sangre **202** comprende una membrana **206** combinada con una segunda membrana **206** que tiene una permeabilidad de menos de alrededor del 30 % de la permeabilidad de la primera membrana **206**. En un aspecto, la segunda membrana **206** puede comprender una estructura rígida unida a una membrana permeable al oxígeno **206**. En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la segunda membrana **206** se sella por calor, se lamina o se adhiere a la membrana **206**.

La presente divulgación proporciona e incluye un recipiente plegable para sangre **202** que es sustancialmente permeable al oxígeno y es una membrana microporosa **206** preparada a partir de politetrafluoroetileno, o fluoruro de polivinilideno, que también se conoce como difluoruro de polivinilideno (PVDF, por sus siglas en inglés). En ciertos aspectos, la

membrana de PVDF es una membrana microporosa hidrófoba que es sustancialmente permeable al oxígeno.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la membrana de microporosa de PVDF **206** comprende poros que tienen un rango de entre 0,01 μm y 2,0 μm . En otros aspectos, la membrana microporosa de PVDF **206** comprende poros que tienen un rango de entre 0,01 μm y 1,0 μm . En algunos aspectos, una membrana microporosa de PVDF **206** tiene un tamaño de poros de entre 0,03 μm y 1,0 μm de diámetro. En otros aspectos, una membrana microporosa de PVDF **206** tiene un tamaño de poros de entre 0,03 μm y 0,45 μm de diámetro.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la fracción vacía de una membrana de PVDF **206** utilizada para preparar un recipiente plegable para sangre **202** es de entre un 20 y un 80 %. En otro aspecto, la fracción vacía de una membrana de PVDF **206** utilizada para preparar un recipiente plegable para sangre **202** es de entre un 35 y un 50%.

En ciertos aspectos, la permeabilidad de las membranas de PVDF **206** que tienen microporos mayores que alrededor de 1,0 μm puede permitir que el fluido penetre a través de la membrana, lo que pone en peligro tanto la contención de los fluidos como la permeabilidad al oxígeno y al dióxido de carbono. Para superar esta permeabilidad con tamaños de poros grandes, se pueden emplear las membranas denominadas “súperhidrófobas”, donde el ángulo de contacto es mayor que 150°. Según su uso en el presente documento y según lo que se conoce en el estado de la técnica, el ángulo de contacto cuantifica la mojabilidad de una superficie sólida y se describe teóricamente mediante la ecuación de Young. En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el uso de materiales de PVDF no hidrófobos no se recomienda, ya que la tensión superficial del material es más baja y permite que se filtre fluido a través de los poros, incluso en los rangos mencionados precedentemente.

En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de una membrana permeable de PVDF **206** que tiene un tamaño de poros de entre 0,1 y 0,8 μm de diámetro. En otros aspectos, los microporos de las membranas porosas de PVDF pueden tener de 0,22 μm a 0,8 μm de diámetro. En un aspecto, los microporos de las membranas porosas de PVDF son de 0,2 a 1,0 μm . En otro aspecto, los microporos de las membranas porosas de PVDF pueden ser de más de 0,1 y de menos de 1,0 μm . En un aspecto más, el microporo de la membrana porosa de PVDF oscila entre 0,05 y 1,0 μm . En algunos aspectos, los microporos de las membranas porosas de PVDF pueden ser de más de 0,3 o 0,4 μm . En otros aspectos, los microporos de las membranas porosas de PVDF pueden ser de más de 0,5 o 0,6 μm .

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de PVDF **206** que tiene un tamaño de microporos de menos de 1,0 μm . En otro aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de PVDF **206** que tiene un tamaño de microporos de menos de 0,8 μm . En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de PVDF **206** que tiene un tamaño de microporos de menos de 0,65 μm . En otro aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de PVDF **206** que tiene un tamaño de microporos de menos de 0,45 μm .

En un aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de PVDF **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,1 μm . En otro aspecto, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de PVDF **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,22 μm . En otro aspecto, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de PVDF **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,20 μm . En un aspecto más de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de PVDF **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,45 μm . En otro aspecto más, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de PVDF **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,65 μm . En otro aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de PVDF **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,8 μm .

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la membrana de PVDF puede tener menos de 250 μm de espesor. En ciertos aspectos, la membrana tiene más de 10 μm de espesor. En algunos aspectos, la membrana de PVDF puede tener entre 10 y 250 μm de espesor. En otros aspectos, la membrana de PVDF puede tener entre 10 y 125 μm de espesor o entre 25 y 150 μm de espesor. En un aspecto, la membrana de PVDF puede tener entre 50 y

125 μm de espesor, 75 y 125 μm de espesor, 50 y 150 μm de espesor, 75 y 150 μm de espesor, 100 y 125 μm de espesor, 150 y 250 μm de espesor, o entre 25 y 150 μm de espesor. En un aspecto, la membrana **206** del recipiente plegable interno para sangre **202** tiene 20 μm de espesor. En otro aspecto, la membrana **206** del recipiente plegable interno para sangre **202** tiene 30 μm de espesor. En otro aspecto más, la membrana **206** del recipiente plegable interno para sangre **202** tiene 50 μm de espesor. En un aspecto más, la membrana **206** del recipiente plegable interno para sangre **202** tiene 76 μm de espesor. En un aspecto, la membrana **206** del recipiente plegable interno para sangre **202** tiene 120 μm de espesor.

En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de una membrana permeable de PVDF **206** que tiene entre 100 y 125 μm de espesor. En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de una membrana permeable de PVDF **206** que tiene un tamaño de poros de entre 0,1 μm y 0,8 μm de diámetro y que tiene entre 100 y 125 μm de espesor. En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de una membrana permeable de PVDF **206** que tiene un tamaño de poros de entre 0,1 μm y 0,8 μm de diámetro y que tiene entre 50 y 150 μm de espesor.

Ejemplos de membranas de PVDF adecuadas para la preparación de recipientes plegables internos para sangre que son permeables al oxígeno de acuerdo con la presente divulgación incluyen VVSP con 115 μm de espesor/poros de 0,1 μm ; GVSP con 115 μm de espesor/poros de 0,22 μm ; HVSP con 115 μm de espesor/poros de 0,45 μm ; DVSP con 115 μm de espesor/poros de 0,65 μm ; BVSP con 115 μm de espesor/poros de 1,0 μm ; VVHP con 107 μm de espesor/poros de 0,1 μm ; GVHP con 125 μm de espesor/poros de 0,22 μm ; HVHP con 115 μm de espesor/poros de 0,45 μm ; o DVHP con 115 μm de espesor/poros de 0,65 μm .

Las membranas de PVDF **206** adecuadas incluyen membranas disponibles comercialmente. Hay ejemplos no limitativos de membranas de PVDF **206** disponibles en Millipore Corporation, Bedford, MA. En un aspecto, la membrana de PVDF **206** se puede obtener de Millipore Corporation, Bedford, MA. Un ejemplo de dicha membrana de PVDF **206** es la VVSP, GVSP, HVSP, DVSP, BVSP, VVHP, GVHP, HVHP, o DVHP.

La presente divulgación proporciona e incluye un recipiente plegable para sangre **202** que es sustancialmente permeable al oxígeno y es una membrana microporosa **206** preparada a partir de polisulfona. En ciertos aspectos, la membrana de polisulfona **206** es una membrana microporosa hidrófoba **206** que es sustancialmente permeable al oxígeno.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la membrana microporosa de polisulfona **206** comprende poros que tienen un rango de entre 0,01 μm y 2,0 μm . En otros aspectos, la membrana microporosa de polisulfona **206** comprende poros que tienen un rango de entre 0,01 μm y 1,0 μm . En algunos aspectos, una membrana microporosa de polisulfona **206** tiene un tamaño de poros de entre 0,03 μm y 1,0 μm de diámetro. En otros aspectos, una membrana microporosa de polisulfona **206** tiene un tamaño de poros de entre 0,03 μm y 0,45 μm de diámetro.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la fracción vacía de una membrana de polisulfona **206** utilizada para preparar un recipiente plegable para sangre **202** es de entre un 20 y un 80 %. En otro aspecto, la fracción vacía de una membrana de polisulfona **206** utilizada para preparar un recipiente plegable para sangre **202** es de entre un 35 y un 50%.

En ciertos aspectos, la permeabilidad de las membranas de polisulfona que tienen microporos mayores que alrededor de 0,2 μm puede permitir que el fluido penetre a través de la membrana, lo que pone en peligro tanto la contención de los fluidos como la permeabilidad al oxígeno y al dióxido de carbono. Para superar esta permeabilidad con tamaños de poros grandes, se pueden emplear las membranas denominadas “súperhidrófobas”, donde el ángulo de contacto es mayor que 150°. Según su uso en el presente documento y según lo que se conoce en el estado de la técnica, el ángulo de contacto cuantifica la mojabilidad de una superficie sólida y se describe teóricamente mediante la ecuación de Young. En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el uso de materiales de polisulfona no hidrófobos no se recomienda, ya que la tensión superficial del material es más baja y permite que se filtre fluido a través de los poros, incluso en los rangos mencionados precedentemente.

En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de una membrana permeable de polisulfona **206** que tiene un tamaño de poros de entre 0,03 y 0,8 μm de diámetro. En otros aspectos, los microporos de las membranas porosas de polisulfona pueden tener de 0,22 μm a 0,8 μm de diámetro. En un aspecto, los microporos de las membranas porosas de polisulfona son de 0,2 a 1,0 μm . En otro aspecto, los microporos de las membranas porosas de polisulfona pueden ser de más de 0,1 μm y de menos de 1,0 μm . En un aspecto más, el microporo de la membrana porosa de polisulfona oscila entre 0,05 μm y 1,0 μm . En algunos aspectos, los microporos de las membranas porosas de polisulfona pueden ser de más de 0,3 μm o 0,4 μm . En otros aspectos, los microporos de las membranas porosas de polisulfona pueden ser de más de 0,5 μm o 0,6 μm .

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de polisulfona **206** que tiene un tamaño de microporos de menos de 1,0 μm . En otro aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de polisulfona **206** que tiene un tamaño de microporos de menos de 0,8 μm . En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de polisulfona **206** que tiene un tamaño de microporos de menos de 0,65 μm . En otro aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de polisulfona **206** que tiene un tamaño de microporos de menos de 0,45 μm .

En un aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de polisulfona **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,1 μm . En otro aspecto, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de polisulfona **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,22 μm . En otro aspecto, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de polisulfona **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,20 μm . En un aspecto más de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de polisulfona **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,45 μm . En otro aspecto más, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de polisulfona **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,65 μm . En otro aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de polisulfona **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,8 μm . En otro aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de polisulfona **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,03 μm . En otro aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que

comprende una membrana de polisulfona **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,05 μm . En otro aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de polisulfona **206** que tiene un tamaño de microporos de 1,2 μm .

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la membrana de polisulfona puede tener menos de 250 μm de espesor. En ciertos aspectos, la membrana tiene más de 10 μm de espesor. En algunos aspectos, la membrana de polisulfona puede tener entre 10 y 250 μm de espesor. En otros aspectos, la membrana de polisulfona puede tener entre 10 y 125 μm de espesor o entre 25 y 150 μm de espesor. En un aspecto, la membrana de polisulfona puede tener entre 50 y 125 μm de espesor, 75 y 125 μm de espesor, 50 y 150 μm de espesor, 75 y 150 μm de espesor, 100 y 125 μm de espesor, 150 y 250 μm de espesor, o entre 25 y 150 μm de espesor. En un aspecto, la membrana **206** del recipiente plegable interno para sangre **202** tiene 20 μm de espesor. En otro aspecto, la membrana **206** del recipiente plegable interno para sangre **202** tiene 30 μm de espesor. En otro aspecto más, la membrana **206** del recipiente plegable interno para sangre **202** tiene 50 μm de espesor. En un aspecto más, la membrana **206** del recipiente plegable interno para sangre **202** tiene 76 μm de espesor. En un aspecto, la membrana **206** del recipiente plegable interno para sangre **202** tiene 120 μm de espesor.

En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de una membrana permeable de polisulfona **206** que tiene entre 100 y 125 μm de espesor. En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de una membrana permeable de polisulfona **206** que tiene un tamaño de poros de entre 0,1 μm y 0,8 μm de diámetro y que tiene entre 100 y 125 μm de espesor. En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de una membrana permeable de polisulfona **206** que tiene un tamaño de poros de entre 0,1 μm y 0,8 μm de diámetro y que tiene entre 50 y 150 μm de espesor.

Los ejemplos de membranas de polisulfona **206** adecuadas para la preparación de recipientes plegables internos para sangre que son permeables al oxígeno de acuerdo con la presente divulgación incluyen SS003AH con 10-250 μm de espesor/poros de 0,03 μm ; SS005AH con 10-250 μm de espesor/poros de 0,05 μm ; SS010AH con 10-250 μm de espesor/poros de 0,1 μm ; SS020AH con 10-250 μm de espesor/poros de 0,2 μm ; SS045AH con 10-250 μm de espesor/poros de 0,45 μm ; SS065AH con 10-250 μm de espesor/poros de 0,65 μm ; SS080AH con 10-250 μm de espesor/poros de 0,8 μm ; o SS120AH con 10-250 μm de espesor/poros de 1,2 μm .

Las membranas de polisulfona **206** adecuadas incluyen membranas disponibles comercialmente. Hay ejemplos no limitativos de membranas de polisulfona **206** disponibles en Pacific Membranes. En un aspecto, la membrana de polisulfona puede ser SS120AH, SS080AH, SS065AH, SS045AH, SS020AH, SS010AH, SS005AH, o SS003AH.

La presente divulgación proporciona e incluye un recipiente plegable para sangre **202** que es sustancialmente permeable al oxígeno y es una membrana microporosa **206** preparada a partir de poliolefina. La presente divulgación también proporciona e incluye un recipiente plegable para sangre **202** que es impermeable al oxígeno, preparado a partir de una película de poliolefina. En ciertos aspectos, la membrana de poliolefina es una membrana microporosa hidrófoba que es sustancialmente permeable al oxígeno. Los ejemplos de membranas de poliolefina permeables al oxígeno **206** adecuadas para su uso en la preparación de un recipiente plegable para sangre **202** incluyen las membranas de hoja plana de PP Membrana Accurel® (división Membrana de Celgard, LLC, Charlotte, NC), las membranas de hoja plana de PP de Sterlitech (Kent, WA), las membranas de filtro hidrófobo de PP de Metrice® (Pall Corp., Port Washington, NY), las series RGP, RF y RGN de películas de polipropileno orientado biaxialmente (BOPP) Propafilm™ de Innovia (Innovia Films, Inc., Atlanta, GA). En ciertos aspectos, la membrana de poliolefina es una película de polipropileno orientado biaxialmente (BOPP) que es sustancialmente permeable al oxígeno. Los ejemplos de películas de poliolefina adecuadas incluyen las series RGP, RF y RGN de películas coextruidas de polipropileno orientado biaxialmente (BOPP) Propafilm™ de Innovia (Innovia Films, Inc., Atlanta, GA), que tienen una permeabilidad al oxígeno de 140 a 450 Barrer.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la membrana microporosa de poliolefina **206** comprende poros que tienen un rango de entre 0,01 μm y 2,0 μm . En otros aspectos, la membrana microporosa de poliolefina **206** comprende poros que tienen un rango de entre 0,01 μm y 1,0 μm . En algunos aspectos, una membrana microporosa de poliolefina **206** tiene un tamaño de poros de entre 0,03 μm y 1,0 μm de diámetro. En otros aspectos, una membrana microporosa de poliolefina **206** tiene un tamaño de poros de entre 0,1 μm y 0,45 μm de diámetro.

En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el uso de materiales de poliolefina no hidrófobos no se recomienda, ya que la tensión superficial del material es más baja y permite que se filtre fluido a través de los poros, incluso en los rangos mencionados precedentemente.

En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de una membrana permeable de poliolefina **206** que tiene un tamaño de poros de entre 0,1 y 0,45 μm de diámetro. En otros aspectos, los microporos de las membranas porosas de poliolefina pueden tener de 0,1 μm a 0,2 μm de diámetro.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de poliolefina **206** que tiene un tamaño de microporos de menos de 1,0 μm . En otro aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de poliolefina **206** que tiene un tamaño de microporos de menos de 0,5 μm . En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de poliolefina **206** que tiene un tamaño de microporos de menos de 0,2 μm .

En un aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de poliolefina **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,1 μm . En otro aspecto, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de poliolefina **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,2 μm . En un aspecto más de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de poliolefina **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,45 μm .

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la membrana de poliolefina puede tener menos de 250 μm de espesor. En ciertos aspectos, la membrana tiene más de 50 μm de espesor. En algunos aspectos, la membrana de poliolefina puede tener entre 50 y 250 μm de espesor. En otros aspectos, la membrana de poliolefina puede tener entre 75 y 110 μm de espesor o entre 140 y 180 μm de espesor.

En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de una membrana permeable de poliolefina **206** que tiene entre 50 y 250 μm de espesor. En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de una membrana permeable de poliolefina **206** que tiene un tamaño de poros de entre 0,1 μm y 0,45 μm de diámetro y que tiene entre 75 μm y 200 μm de espesor. En ciertos aspectos de acuerdo con la presente

divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de una membrana de poliolefina permeable **206** que tiene un tamaño de poros de entre 0,1 μm y 0,2 μm de diámetro y que tiene entre 75 μm y 200 μm de espesor. En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de una membrana permeable de poliolefina **206** que tiene un tamaño de poros de entre 0,2 μm y 0,45 μm de diámetro y que tiene entre 140 μm y 200 μm de espesor.

Los ejemplos de membranas de poliolefina adecuadas para la preparación de recipientes plegables internos para sangre que son permeables al oxígeno de acuerdo con la presente divulgación incluyen las descritas en la Patente de Estados Unidos 4,440,815 emitida a nombre de Zomorodi *et al.*, las membranas de hoja plana de PP Membrana Accurel® (división Membrana de Celgard, LLC, Charlotte, NC), las membranas de hoja plana de PP de Sterlitech (Kent, WA), las membranas de filtro hidrófobo de PP de Metrice® (Pall Corp., Port Washington, NY), las series RGP, RF y RGN de películas de polipropileno orientado biaxialmente (BOPP) Propafilm™ de Innovia (Innovia Films, Inc., Atlanta, GA).

En ciertos aspectos, las membranas adecuadas **206** que son sustancialmente permeables al oxígeno pueden ser membranas de capas múltiples. En ciertos aspectos, las membranas de capas múltiples son membranas microporosas hidrófobas que son sustancialmente permeables al oxígeno. Las membranas de capas múltiples **206** adecuadas incluyen membranas de capas múltiples que tienen dos o más materiales seleccionados del grupo que consiste en PVDF tornado hidrófobo, PTFE, nailon, ésteres de celulosa, polisulfona, polietersulfona, polipropileno tornado hidrófobo, y poliacrilonitrilo.

La presente divulgación proporciona e incluye un recipiente plegable para sangre **202** que es sustancialmente permeable al oxígeno y es una membrana microporosa **206** preparada a partir de una membrana extruida, tejida, no tejida de una única capa o de capas múltiples. En ciertos aspectos, la membrana de capas múltiples es una membrana microporosa hidrófoba que es sustancialmente permeable al oxígeno.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la membrana microporosa de capas múltiples comprende poros que tienen un rango de entre 0,01 μm y 2,0 μm . En otros aspectos, la membrana microporosa de capas múltiples **206** comprende poros que tienen un rango de entre 0,01 μm y 1,0 μm . En algunos aspectos, una membrana microporosa de capas múltiples **206** tiene un tamaño de poros de entre 0,03 μm y 1,0 μm de diámetro. En otros aspectos, una membrana microporosa de capas múltiples **206** tiene un tamaño de poros de entre 0,03 μm y 0,45 μm de diámetro.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la fracción vacía de una membrana de capas múltiples **206** utilizada para preparar un recipiente plegable para sangre **202** es de entre un 20 y un 80 %. En otro aspecto, la fracción vacía de una membrana de capas múltiples **206** utilizada para preparar un recipiente plegable para sangre **202** es de entre un 35 y un 50%.

En ciertos aspectos, la permeabilidad de las membranas de capas múltiples que tienen microporos mayores que alrededor de 1,0 μm puede permitir que el fluido penetre a través de la membrana, lo que pone en peligro tanto la contención de los fluidos como la permeabilidad al oxígeno y al dióxido de carbono. Para superar esta permeabilidad con tamaños de poros grandes, se pueden emplear las membranas denominadas “súperhidrófobas”, donde el ángulo de contacto es mayor que 150°. Según su uso en el presente documento y según lo que se conoce en el estado de la técnica, el ángulo de contacto cuantifica la mojabilidad de una superficie sólida y se describe teóricamente mediante la ecuación de Young. En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el uso de materiales de capas múltiples no hidrófobos no se recomienda, ya que la tensión superficial del material es más baja y permite que se filtre fluido a través de los poros, incluso en los rangos mencionados precedentemente.

En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de una membrana permeable de capas múltiples **206** que tiene un tamaño de poros de entre 0,1 y 0,8 μm de diámetro. En otros aspectos, los microporos de las membranas porosas de capas múltiples pueden tener de 0,22 μm a 0,8 μm de diámetro. En un aspecto, los microporos de las membranas porosas de capas múltiples son de 0,2 a 1,0 μm . En otro aspecto, los microporos de las membranas porosas de capas múltiples pueden ser de más de 0,1 μm y de menos de 1,0 μm . En un aspecto más, el microporo de la membrana porosa de capas múltiples oscila entre 0,05 μm y 1,0 μm . En algunos aspectos, los microporos de las membranas porosas de capas múltiples pueden ser de más de 0,3 o 0,4 μm . En otros aspectos, los microporos de las membranas porosas de capas múltiples pueden ser de más de 0,5 o 0,6 μm .

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de capas múltiples **206** que tiene un tamaño de microporos de menos de 1,0 μm . En otro aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de capas múltiples **206** que tiene un tamaño de microporos de menos de 0,8 μm . En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo

de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de capas múltiples **206** que tiene un tamaño de microporos de menos de 0,65 μm . En otro aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de capas múltiples **206** que tiene un tamaño de microporos de menos de 0,45 μm .

En un aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de capas múltiples **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,1 μm . En otro aspecto, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de capas múltiples **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,22 μm . En otro aspecto, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de capas múltiples **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,20 μm . En un aspecto más de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de capas múltiples **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,45 μm . En otro aspecto más, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de capas múltiples **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,65 μm . En otro aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** comprende un recipiente plegable interno para sangre **202** que comprende una membrana de capas múltiples **206** que tiene un tamaño de microporos de 0,8 μm .

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la membrana de capas múltiples **206** puede tener menos de 250 μm de espesor. En ciertos aspectos, la membrana tiene más de 10 μm de espesor. En algunos aspectos, la membrana de capas múltiples **206** puede tener entre 10 y 250 μm de espesor. En otros aspectos, la membrana de capas múltiples puede tener entre 10 y 125 μm de espesor o 25 y 150 μm de espesor. En un aspecto, la membrana de capas múltiples **206** puede tener entre 50 y 125 μm de espesor, 75 y 125 μm de espesor, 50 y 150 μm de espesor, 75 y 150 μm de espesor, 100 y 125 μm de espesor, 150 y 250 μm de espesor o entre 25 y 150 μm de espesor, 100 y 125 μm de espesor, 150 y 250 μm de espesor o entre 25 y 150 μm de espesor. En otro aspecto, la membrana **206** del recipiente plegable interno para sangre **202** es de 30 μm . En otro aspecto más, la membrana **206** del recipiente plegable interno para sangre **202** es de 50 μm . En un aspecto más, la membrana **206** del

recipiente plegable interno para sangre **202** es de 76 μm . En un aspecto, la membrana **206** del recipiente plegable interno para sangre **202** tiene 120 μm de espesor.

En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de una membrana permeable de capas múltiples **206** que tiene entre 100 y 125 μm de espesor. En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de una membrana permeable de capas múltiples **206** que tiene un tamaño de poros de entre 0,1 μm y 0,8 μm de diámetro y que tiene entre 100 μm y 125 μm de espesor. En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de una membrana permeable de capas múltiples **206** que tiene un tamaño de poros de entre 0,1 μm y 0,8 μm de diámetro y que tiene entre 50 μm y 150 μm de espesor.

La presente divulgación proporciona e incluye un recipiente plegable para sangre **202** que tiene resistencia al desgarro. Según su uso en la presente, “fuerza contra el desgarro” o “resistencia al desgarro” se mide en kN/m. En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se debería preparar a partir de materiales permeables al oxígeno que también son resistentes a los desgarros. Las medidas de la resistencia al desgarro se conocen en el estado de la técnica, por ejemplo, ASTM D-412, que también se puede utilizar para medir la resistencia a la tracción, los módulos y las elongaciones. En ciertos aspectos, el recipiente plegable para sangre **202** se debería preparar a partir de materiales permeables al oxígeno que sean resistentes a la formación de un desgarro (p. ej., iniciación de los desgarros). En la técnica se conocen métodos para medir la iniciación de los desgarros y la propagación de los desgarros, por ejemplo, ASTM D-624. Otros métodos incluyen medir la resistencia a la tracción y la elongación en la rotura de acuerdo con DIN 53 504-S1.

En un aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un recipiente plegable para sangre **202** se debería preparar a partir de materiales permeables al oxígeno que tengan una resistencia al desgarro de al menos 10 N/mm de acuerdo con el método de evaluación ASTM D-1004. En un aspecto, la resistencia al desgarro es de al menos 25 N/mm. En algunos aspectos, la resistencia al desgarro es de al menos 50 N/mm. En algunos aspectos, la resistencia al desgarro es de al menos 100 N/mm. Los dispositivos de almacenamiento de sangre **20** además proporcionan e incluyen recipientes plegables para sangre **202** preparados a partir de materiales que tienen una resistencia al desgarro de entre 10 y 100 N/mm. En aspectos de la presente divulgación, se proporciona una resistencia al desgarro reducida para recipientes plegables para sangre **202** donde el receptáculo externo **201** tiene una resistencia

al desgarro de al menos 50 N/mm. Generalmente, la resistencia al desgarro de un recipiente plegable para sangre **202** disminuye con una permeabilidad en aumento. Las personas capacitadas en la técnica apreciarán que se deben seleccionar materiales para mantener la integridad general del dispositivo de almacenamiento de sangre **20**, de modo que los materiales para sangre con riesgo biológico potencial estén contenidos en caso de que el dispositivo **20** se manipule incorrectamente durante el procesamiento (p. ej., se deje caer o se aplaste).

La presente divulgación incluye y proporciona un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que tiene un recipiente plegable interno para sangre **202** y además incluye uno o más espaciadores **213** que aseguran la separación del receptáculo externo **201** y el recipiente plegable interno para sangre **202**. El espaciador **213** proporciona el mantenimiento del espacio libre superior en el dispositivo de almacenamiento de sangre **20** para asegurar una difusión eficiente del oxígeno al absorbente **207**. Un espaciador **213** se puede preparar a partir de uno o más de los materiales seleccionados del grupo que consiste en una malla, un paño moldeado, un paño tejido, un paño no tejido, un velo de hebras, y un paño de hebras. En ciertos aspectos, el espaciador **213** puede estar integrado directamente dentro del recipiente plegable para sangre **202** como nervaduras, depresiones u otros detalles elevados que mantienen una separación entre el receptáculo externo **201** y el recipiente plegable interno para sangre **202**. La presente memoria descriptiva también incluye y proporciona un espaciador **213** que se debe integrar dentro del receptáculo externo **201** como nervaduras, depresiones u otros detalles elevados adecuados capaces de mantener una separación entre el receptáculo externo **201** y el recipiente plegable interno para sangre **102**. En ciertos aspectos, la presencia del espaciador **213** proporciona consistencia al montaje desde un punto de vista de la técnica de fabricación y la colocación en capas de las películas internas y externas, lo que permite el mantenimiento repetible del nivel de oxígeno. En otros aspectos, la presencia del espaciador **213** facilita una reducción mayor del oxígeno durante un período de almacenamiento. Mediante la provisión de un espaciador **213**, se puede impedir que una membrana interna **206** se lamine o "se quede pegada" a la membrana o al material del receptáculo externo **201** por medios mecánicos o físicos. Sin ánimo de apegarse a la teoría, se cree que si ocurriera pegado o laminación, se pondría en peligro la preservación del oxígeno o una reducción mayor del oxígeno del montaje a medida que el oxígeno encuentra barreras adicionales para la difusión.

En ciertos aspectos, el espaciador **213** también puede proporcionar una capa protectora circundante alrededor del recipiente plegable para sangre **202**, lo que aumenta la

resistencia a la rotura por estallido del recipiente plegable para sangre, tal como cuando se lo deja caer o se lo somete a otras fuerzas traumáticas de manera involuntaria durante su manipulación. En un aspecto, un espaciador **213** que proporciona una capa protectora incluye una espuma de poliuretano reticulado de celdas abiertas como el material del espaciador **213**. Dicho material del espaciador **213** puede tener desde alrededor de 10 poros por pulgada (ppi, por sus siglas en inglés) hasta alrededor de 100 ppi. En un aspecto, el espaciador **213** tiene 45 ppi con una altura de 3,2 mm (0,125 in).

Además de los poros, un espaciador **213** que proporciona una capa protectora tiene una altura desde alrededor de 3,2 mm (0,125 in) hasta alrededor de 12,8 mm (0,5 in). En otro aspecto, el espaciador **213** tiene una altura de alrededor de 6,4 mm (0,25 in). En otro aspecto, el espaciador **213** tiene una altura desde alrededor de 1,5 mm (0,064 in) hasta alrededor de 12,8 mm (0,50 in). En otro aspecto, el espaciador **213** tiene una altura desde alrededor de 1,2 mm (0,05 in) hasta alrededor de 10 mm (0,4 in). En otro aspecto, el espaciador **213** tiene una altura desde alrededor de 1,2 mm (0,05 in) hasta alrededor de 12,8 mm (0,5 in).

La presente divulgación proporciona e incluye dispositivos de almacenamiento de sangre **20** para almacenar sangre con depleción de oxígeno, que comprenden un receptáculo externo **201**, un recipiente plegable para sangre **202**, al menos una entrada/salida **30**, y un absorbente de oxígeno **207** situado dentro de dicho receptáculo externo **201**. En ciertos aspectos, el absorbente de oxígeno **207** se sitúa entre el receptáculo externo **201** y el recipiente plegable para sangre **202**. En otros aspectos, el absorbente de oxígeno se ubica dentro del recipiente plegable para sangre **202** y se contiene en un segundo recipiente compatible con la sangre. En otros aspectos más, el absorbente de oxígeno **207** se sitúa como una capa en una membrana de capas múltiples, donde la capa externa es el receptáculo externo **201** y la capa más interna es el recipiente plegable para sangre **202**.

La presente divulgación proporciona e incluye absorbentes **207** capaces de fijarse al oxígeno y retirarlo de un ambiente. A menos que se proporcione lo contrario, el término “absorbente” se refiere a absorbentes y depuradores de oxígeno. Según su uso en la presente, “depurador de oxígeno” o “absorbente de oxígeno” es un material que se fija al O₂ o se combina con él de manera irreversible en las condiciones de uso. El término “absorbente de oxígeno” se puede utilizar en la presente de manera intercambiable con “depurador de oxígeno”. En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un material se puede fijar al oxígeno o se combina con él de manera irreversible. En otros aspectos, el oxígeno se puede fijar a un material absorbente y tener una velocidad de liberación muy baja, k_{off} . En un aspecto, el oxígeno puede reaccionar químicamente con algún componente del material y se

puede convertir en otro compuesto. Cualquier material en el cual la constante de disociación del oxígeno fijado es mucho menor que el tiempo de permanencia de la sangre puede servir como un depurador de oxígeno.

Según su uso en la presente, la cantidad de absorbente se proporciona con una cierta capacidad de fijación del oxígeno según su medición en volumen (p. ej., centímetros cúbicos (cc) o mililitros (ml)) a una temperatura y presión estándares (p. ej., 0 °C (273,15 Kelvin) y $1,01 \times 10^5$ pa (100 kPa, 1 bar, 0,986 atm, 760 mmHg) de presión). En otros aspectos, los absorbentes y depuradores de oxígeno además tienen la capacidad de fijarse al dióxido de carbono y retirarlo de un ambiente. En ciertos aspectos, el absorbente **103** puede ser una mezcla de sales inorgánicas y/u orgánicas y hierro ferroso u otros materiales, todos ellos no tóxicos, con una reactividad alta al oxígeno, al dióxido de carbono, o al oxígeno y el dióxido de carbono. En ciertos aspectos, un absorbente o depurador de oxígeno se combina con un absorbente de dióxido de carbono. En otros aspectos, la presencia o ausencia de capacidades de fijación al dióxido de carbono de un absorbente de oxígeno no son necesarias.

En el estado de la técnica se conocen absorbentes o depuradores de oxígeno adecuados. Los absorbentes de oxígeno adecuados de acuerdo con la presente divulgación tienen velocidades mínimas de adsorción de oxígeno de 0,8 ml/min. Los absorbentes que tienen perfiles de adsorción adecuados se fijan a al menos 45 ml de O₂ dentro de los 60 minutos, 70 ml de O₂ dentro de los 120 minutos, y 80 ml de O₂ dentro de los 180 minutos. Los absorbentes adecuados pueden tener tanto capacidad como velocidades de fijación más altas.

Los ejemplos no limitativos de depuradores o absorbentes de oxígeno incluyen polvos de hierro y compuestos orgánicos. Los ejemplos de absorbentes de O₂ incluyen quelatos de cobalto, hierro y bases de Schiff. Ejemplos no limitativos adicionales para absorbentes de O₂ se pueden encontrar en la Patente de Estados Unidos 7,347,887 emitida a nombre de Bulow *et al.*, la Patente de Estados Unidos 5,208,335, emitida a nombre de Ramprasad *et al.*, la Patente de Estados Unidos 4,654,053 emitida a nombre de Sievers *et al.*, y la Patente de Estados Unidos 4,366,179 emitida a nombre de Nawata *et al.*; cada de una de las cuales se incorpora a la presente por referencia en su totalidad. Los materiales absorbentes de oxígeno se pueden formar o incorporar en fibras, microfibras, microesferas, micropartículas y espumas.

En ciertos aspectos, los absorbentes adecuados incluyen aquellos que se pueden obtener en Multisorb Technologies (Buffalo, NY), Sorbent Systems/Impak Corporation (Los Ángeles, CA), Dessicare, Inc. (Reno, NV) o Mitsubishi Gas Chemical America (MGC)

(Nueva York, NY). Los absorbentes de oxígeno a modo de ejemplo incluyen depuradores de oxígeno a base de hierro, tales como los paquetes StabilOx[®] de Multisorb Technologies, el absorbedor de 100 cc de oxígeno P/N SF100PK100 de Sorbent Systems, y el absorbedor de oxígeno Ageless[®] SS-200 de Mitsubishi Gas Chemical America (MGC). MGC también proporciona absorbentes adecuados para los métodos y los dispositivos de la presente divulgación. Dichos absorbentes de oxígeno adecuados incluyen el absorbedor de oxígeno Ageless[®] SS-200 de MGC.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un absorbente puede ser un polímero orgánico oxidable que tiene un esqueleto polimérico y una pluralidad de grupos pendientes. Los ejemplos de absorbentes con un esqueleto polimérico incluyen un hidrocarburo saturado (< 0,01 % de enlaces dobles de carbono-carbono). En algunos aspectos, el esqueleto 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/vinilo ciclohexeno (EVCH, por sus siglas en inglés). Algunos ejemplos adicionales de fracciones sustituidas y catalizadores sustituidos se proporcionan en la Publicación de patente de Estados Unidos N. ° 2003/0183801 de Yang *et al.*, que se incorpora a la presente en su totalidad por referencia. En aspectos adicionales, un polímero orgánico oxidable también puede comprender fracciones de hidrocarburo sustituidas. Los ejemplos de polímeros depuradores de oxígeno incluyen los descritos por Ching *et al.*, Publicación de patente internacional WO 99/48963, que se incorpora a la presente en su totalidad por referencia. Los materiales depuradores de oxígeno pueden incluir los proporcionados en la Patente de Estados Unidos 7,754,798 emitida a nombre de Ebner *et al.*, la Patente de Estados Unidos 7,452,601 emitida a nombre de Ebner *et al.*, o la Patente de Estados Unidos 6,387,461 emitida a nombre de Ebner *et al.*, cada de una de las cuales se incorpora a la presente en su totalidad por referencia.

Según su uso en la presente, los absorbentes de la presente divulgación pueden estar libres o bien estar contenidos en un recinto, recipiente, sobre, etc., permeables. En ciertos aspectos, el absorbente se proporciona en uno o más *sachets* fabricados de materiales que tienen una porosidad alta y esencialmente ninguna resistencia al transporte de gases. Los ejemplos de dichos materiales incluyen películas de poliéster tejido, láminas metálicas perforadas, películas de polietileno tejido (Tyvek[®]), láminas perforadas, polímeros, papel, y combinaciones de los mismos.

La presente divulgación además incluye y proporciona un absorbente **207** incorporado como una o más capas laminadas de un receptáculo externo **201** sustancialmente

impermeables al oxígeno. Los absorbentes poliméricos, tales como los descritos más arriba, se pueden laminar en hojas utilizadas para preparar un receptáculo externo mediante el uso de métodos conocidos en el estado de la técnica, que incluyen la laminación por contacto suave, la laminación térmica, o la laminación con solventes.

La presente divulgación además incluye y proporciona absorbentes **207** formados dentro de los poros de microfibras de vidrio porosas o encapsulados en otros materiales inertes. 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 barco-en-botella en la que la molécula final se prepara dentro de los poros mediante la reacción de precursores más pequeños. En el estado de la técnica se conocen ejemplos de dichos absorbentes encapsulados, por ejemplo, como los describe Kuraoka *et al.*, "*Ship-in-a-bottle synthesis of a cobalt phthalocyanine/porous glass composite membrane for oxygen separation*" ["Síntesis de barco-en-botella de una membrana compuesta de ftalocianina de cobalto/vidrio poroso para la separación del oxígeno"], *Journal of Membrane Science*, 286(1-2):12-14 (2006), que se incorpora a la presente por referencia en su totalidad. En algunos aspectos, las fibras de vidrio porosas se pueden fabricar según lo provisto en la Patente de Estados Unidos 4,748,121 emitida a nombre de Beaver *et al.*, que se incorpora a la presente por referencia en su totalidad. En otro aspecto, un absorbente se puede formar como un producto de hoja porosa mediante el uso de equipamiento para la fabricación en húmedo de papel/no tejidos. Las hojas con formulaciones depuradores de O₂ pueden ser como se las describe en la Patente de Estados Unidos 4,769,175 emitida a nombre de Inoue, que se incorpora a la presente por referencia en su totalidad, que se pueden formar y luego encapsular con una película de silicona.

La presente divulgación proporciona e incluye una cantidad adecuada de absorbente **207** suficiente como para absorber y retener oxígeno residual presente después de la fabricación, oxígeno ingresado que ingresó durante el almacenamiento del dispositivo **20** y antes del uso, oxígeno introducido durante el llenado del dispositivo **20**, oxígeno residual contenido en la sangre con depleción de oxígeno, y oxígeno que ingresa durante el período de almacenamiento de la sangre. Los dispositivos previos de almacenamiento anaeróbico de sangre, tales como los descritos por Bitensky, no reconocen ni se ocupan del problema de ingreso de oxígeno, particularmente a través de la manguera de transferencia y la manguera de recolección. Las entradas y salidas tradicionales no logran proporcionar una barrera suficiente contra el oxígeno. Además, si bien la presente divulgación proporciona ciertos elementos que minimizan o incluso eliminan en gran medida el ingreso de oxígeno, la

impermeabilidad absoluta no es practicable. Por consiguiente, los dispositivos de almacenamiento de sangre **20** de la presente divulgación incorporan un absorbente **207** que tiene tanto capacidad suficiente como una cinética de fijación apropiada para asegurar que se mantenga el ambiente anaeróbico. Además, en ciertos aspectos, el absorbente **207** además se puede proporcionar para reducir aún más el nivel de oxígeno en la sangre con depleción de oxígeno. Finalmente, la cantidad de absorbente **207** también debe proporcionar una vida útil en almacenamiento fiable y reproducible de los dispositivos de almacenamiento de sangre **20**.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** tiene una cantidad de absorbente de oxígeno **207** que tiene una capacidad de fijación al oxígeno de al menos 20 cc de oxígeno. En un aspecto, la capacidad de fijación al oxígeno del absorbente **207** en un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** es de al menos 30 cc de oxígeno. En un aspecto, la capacidad de fijación al oxígeno del absorbente **207** en un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** es de al menos 50 cc de oxígeno. En un aspecto, la capacidad de fijación al oxígeno del absorbente **207** en un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** es de al menos 100 cc de oxígeno. En otro aspecto, la capacidad de fijación al oxígeno del absorbente **207** es de al menos 25 o 30 cc de oxígeno. En otros aspectos más, la capacidad de fijación al oxígeno del absorbente **207** es de al menos 30 o 45 cc de oxígeno.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la capacidad de oxígeno del absorbente **207** es de al menos 20 cc. En un aspecto, la capacidad de oxígeno del absorbente **207** es de al menos 20 cc, pero menos de 100 cc. En un aspecto, la capacidad de oxígeno del absorbente **207** es de al menos 20 cc, pero menos de 75 cc. En un aspecto, la capacidad de oxígeno del absorbente **207** es de al menos 30 cc, pero menos de 50 cc. En un aspecto, la capacidad de oxígeno del absorbente **207** es de al menos 20 cc, pero menos de 250 cc. En ciertos aspectos, la capacidad de oxígeno del absorbente **207** es de entre 50 y 200 cc. En otros aspectos, la capacidad de oxígeno del absorbente **207** es de entre 100 y 200 cc. En otros aspectos, la capacidad de oxígeno del absorbente **207** es de entre 20 y 50 cc.

En otros aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la capacidad de oxígeno del absorbente **207** puede ser tan poco como 6 cc. En ciertos aspectos, la capacidad de oxígeno del absorbente **207** es de entre 6 cc y 20 cc. En otros aspectos, la capacidad de oxígeno del absorbente **207** es de alrededor de 6 cc. En un aspecto, la capacidad de oxígeno del absorbente **207** es de entre 6 y 10 cc. En otro aspecto, la capacidad de oxígeno del absorbente **207** es de 10 cc. La presente divulgación proporciona e incluye un absorbente de oxígeno **207** que tiene una capacidad adecuada y una velocidad de fijación al oxígeno adecuada como para

mantener la sangre con depleción de oxígeno en su estado de depleción y asegurar una vida útil en almacenamiento apropiada del dispositivo de almacenamiento de sangre **20**. En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el absorbente **207** tiene una velocidad mínima de absorción de oxígeno de al menos 11 cc/semana/gramo. En otro aspecto, el absorbente **207** tiene una velocidad de absorción de oxígeno de al menos 11 cc/semana/gramo y se puede fijar a al menos 22 cc de oxígeno dentro de las 2 semanas. En un aspecto, el absorbente **207** tiene una velocidad de absorción de oxígeno de al menos 11 cc/semana/gramo y se puede fijar a al menos 54 cc de oxígeno dentro de las 4 semanas. En otro aspecto más, el absorbente **207** tiene una velocidad de absorción de oxígeno de al menos 11 cc/semana/gramo y se puede fijar a al menos 99 cc de oxígeno dentro de las 9 semanas.

Según su uso en la presente, “depurador de dióxido de carbono” es un material que se fija al dióxido de carbono o puede combinarse con él en las condiciones de uso. El término “absorbente de dióxido de carbono” se puede utilizar en la presente de manera intercambiable con “depurador de dióxido de carbono”. En ciertos aspectos, los absorbentes de dióxido de carbono pueden ser no reactivos o mínimamente reactivos con el oxígeno. En otros aspectos, los absorbentes de oxígeno pueden presentar una funcionalidad secundaria de depuración de dióxido de carbono. Los depuradores de dióxido de carbono incluyen óxidos de metal e hidróxidos de metal. Los óxidos de metal reaccionan con el agua para producir hidróxidos de metal. El hidróxido de metal reacciona con el dióxido de carbono para formar agua y un carbonato de metal. En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un material se puede fijar al CO₂ o combinarse con él de manera irreversible. En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un material se puede fijar al CO₂ con una afinidad más alta que la hemoglobina. En otros aspectos, un material absorbente se puede fijar al CO₂ con una afinidad alta, de modo tal que el ácido carbónico presente en la sangre o el citoplasma de los RBCs se libere y sea absorbido por el absorbente. En otros aspectos, el CO₂ se fija a un material absorbente y tiene una velocidad de liberación muy baja, k_{off} . En un aspecto, el dióxido de carbono puede reaccionar químicamente con algún componente del material y convertirse en otro compuesto.

Los depuradores de dióxido de carbono se conocen en el estado de la técnica. En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un depurador de dióxido de carbono puede ser óxido de calcio. La reacción del óxido de calcio con el agua produce hidróxido de calcio que puede reaccionar con dióxido de carbono para formar carbonato de calcio y agua. En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el agua para la producción de hidróxido de calcio se obtiene por medio de la difusión de vapor de agua derivado de la

sangre a través del recipiente interno permeable al oxígeno. En otro aspecto, el agua puede ser proporcionada por el ambiente a través del receptáculo externo que es sustancialmente impermeable al oxígeno. En otro aspecto más, el agua puede estar incluida con el receptáculo externo del dispositivo de depleción de oxígeno.

Los ejemplos no limitativos de depuradores de CO₂ incluyen los depuradores de oxígeno y los depuradores de dióxido de carbono proporcionados por Multisorb Technologies (Buffalo, NY) y Sodasorb[®] de Grace. Los depuradores de oxígeno pueden presentar una funcionalidad secundaria de depuración de dióxido de carbono.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, los medios de depleción de O₂ y los medios de depleción de CO₂ se pueden mezclar hasta una relación deseada para lograr resultados deseados. En otro aspecto, la química de los absorbentes puede tener una afinidad tanto al O₂ como al CO₂.

La presente divulgación además incluye y proporciona absorbentes contenidos en *sachets*. Según su uso en la presente, un “*sachet*” es cualquier recinto que encierra y contiene un absorbente de oxígeno, un absorbente de dióxido de carbono, o una combinación de absorbente/s de oxígeno y de dióxido de carbono. Los *sachets* de acuerdo con la presente divulgación están contenidos dentro de material de sobreenvoltura que es permeable tanto al oxígeno como al dióxido de carbono. En ciertos aspectos, el material de sobreenvoltura puede ser una combinación de dos o más materiales, al menos uno de los materiales es permeable al oxígeno y al dióxido de carbono. Los materiales de sobreenvoltura adecuados tienen un perfil biocompatible conocido o cumplen con la norma ISO 10993.

Los *sachets* están sellados de modo tal que los contenidos de absorbentes estén contenidos por completo dentro del material de sobreenvoltura y que no permitan que el absorbente se filtre, se drene, emigre o salga de otro modo de su empaque de sobreenvoltura. Los *sachets* pueden adoptar cualquier forma, aunque normalmente adoptan una forma rectangular o cuadrada. En un aspecto, el *sachet* es de alrededor de 50 x 60 mm. En un aspecto, el absorbente de oxígeno **207** se fija a 20 cc de oxígeno por *sachet* a STP. En un aspecto, el absorbente de oxígeno **207** se fija a 10 cc de oxígeno por *sachet* a STP. En un aspecto, el absorbente de oxígeno **207** se fija a 25 cc de oxígeno por *sachet* a STP. En un aspecto, el absorbente de oxígeno **207** se fija a de 10 a 50 cc de oxígeno por *sachet* a STP. En un aspecto, el absorbente de oxígeno **207** se fija a de 10 a 75 cc de oxígeno por *sachet* a STP. En un aspecto, el absorbente de oxígeno **207** se fija a de 10 a 20 cc de oxígeno por *sachet* a STP. En ciertos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un *sachet* tiene una capacidad total de adsorción de oxígeno de 50 cc de O₂ a STP. En ciertos otros aspectos de la

presente divulgación, un *sachet* tiene una capacidad de total absorción de oxígeno de al menos 100 cc de O₂ a STP.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el absorbente de oxígeno **207** se puede proporcionar en uno o más *sachets*. En otro aspecto, el absorbente de oxígeno **207** se proporciona en un único *sachet* más grande. En otros aspectos, el absorbente de oxígeno **207** se proporciona en dos *sachets* distribuidos dentro del espacio libre superior entre el recipiente plegable interno **202** y el receptáculo externo **201**. En otros aspectos más, el absorbente de oxígeno **207** se proporciona en cuatro *sachets* distribuidos dentro del espacio libre superior entre el recipiente plegable interno **202** y el receptáculo externo **201**. En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** puede comprender de 2 a 20 paquetes de absorbentes.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** incluye de 0,5 o 150 gramos de absorbente **207** contenidos en uno o más *sachets*. Más arriba, en [00159] a [00162], se proporcionan absorbentes adecuados. En un aspecto, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** incluye de 0,5 a 5 gramos de absorbente **207** contenidos en uno o más *sachets*. En otros aspectos, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** incluye de 8 a 24 gramos de absorbente **207** contenidos en uno o más *sachets*. En otro aspecto, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** incluye 8, 16 o 24 gramos de absorbente **207**. En un aspecto, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** incluye 8 gramos de absorbente SS-200 **207**, o su equivalente, contenidos en un *sachet*. En otro aspecto, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** incluye 16 gramos de absorbente SS-200 **207**, o su equivalente, contenidos en dos *sachets*. En otro aspecto, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** incluye 24 gramos de absorbente SS-200 **207**, o su equivalente, contenidos en tres *sachets*. En un aspecto más, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** incluye 14 gramos de absorbente **207** contenidos en un empaque Dessicare o su equivalente. En un aspecto, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** incluye alrededor de 1 gramo de absorbente **207**. En otro aspecto más, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** incluye alrededor de 2 gramos de absorbente **103**. En un aspecto, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** incluye alrededor de 3 o 4 gramos de absorbente **207** contenidos en uno o más *sachets*. En un aspecto, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** incluye alrededor de 0,75 o 1,0 gramos de absorbente **207** contenidos en uno o más *sachets*. Los *sachets* pueden ser cuadrados, rectangulares, circulares, o elípticos.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el dispositivo de almacenamiento de sangre **20** incluye un indicador de oxígeno **215** que puede servir como una advertencia temprana para los usuarios de que el dispositivo de almacenamiento se ha puesto en peligro. En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la puesta en peligro de la bolsa de barrera externa **102** o las entradas/salidas **30** provoca como resultado que haya oxígeno dentro del espacio libre superior de la bolsa. Dicho ingreso de oxígeno indeseado puede ocurrir antes del uso (p. ej., durante el almacenamiento en estanterías) o después de que el dispositivo **20** se llene con sangre con depleción de oxígeno. Un indicador de oxígeno **215** de acuerdo con la presente divulgación incluye dispositivos que usualmente están contruidos con una química en forma de papel o tabletas y se encierra en un empaque de película permeable al oxígeno. Según su uso en la presente, un indicador de oxígeno **215** es lo suficientemente sensible como para detectar niveles de oxígeno por encima de 1 Torr de presión parcial del oxígeno. En la presencia de oxígeno, un indicador cambiará de color (por ejemplo, de rosa a púrpura). Esto alerta al usuario de un dispositivo **20** sobre el hecho de que la protección impermeable al oxígeno puede haberse puesto en peligro y que debe tomar precauciones adicionales según sea apropiado. En un aspecto, la sangre en un dispositivo **20** que se ha puesto en peligro se puede tratar como sangre regular convencional durante el almacenamiento o al final del almacenamiento. Según lo provisto en la presente, un indicador de oxígeno **215** normalmente se integra en la bolsa de almacenamiento de sangre durante la fabricación de la bolsa. En ciertos aspectos, un indicador de oxígeno **215** se lamina sobre una cinta de transferencia, tal como la 1524A de 3M y se dispensa dentro del lado de la bolsa externa que se enfrenta a la bolsa interna. Un indicador de oxígeno **215** a modo de ejemplo incluye, pero sin limitación, el *Dry Pak Wondersensor* (Dry Pak Industries, Inc., Encino, CA).

La presente divulgación proporciona e incluye la manguera **205** para conectar un dispositivo de almacenamiento de sangre **10** y otros componentes de un kit de recolección de sangre entre sí. La manguera **205** proporciona una cantidad de funciones en un kit de recolección de sangre, que incluyen, pero sin limitación, impedir la contaminación del kit de recolección de sangre y proporcionar una transferencia estéril y un acoplado estéril cuando es necesario realizar conexiones a la manguera estéril externa. En el curso del desarrollo de las bolsas de almacenamiento anaeróbico, y como se ilustra más adelante en el Ejemplo 8, se tornó evidente que la fuente primaria de oxígeno ingresado tanto antes como durante el uso del dispositivo de almacenamiento de sangre era la manguera **205**. Por consiguiente, los

dispositivos y métodos de la presente divulgación superan las limitaciones de la técnica anterior y minimizan el impacto del oxígeno en el ambiente de almacenamiento.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la manguera **205** se prepara a partir de materiales que son sustancialmente impermeables al oxígeno y opcionalmente impermeables al dióxido de carbono. En muchos aspectos, la manguera **205** se prepara a partir de materiales densos que no tienen poros o vacíos. En otros aspectos, la manguera **205** se prepara como un tubo que atraviesa barreras **305**, como se ilustra en la Figura 3, que tiene al menos una capa de barrera contra el oxígeno **307** y al menos una capa compatible con la sangre **306**. En ciertos aspectos, una capa de barrera contra el oxígeno **307** y una capa compatible con la sangre **306** son la misma capa. En la presente divulgación también se proporciona e incluye un tubo que atraviesa barreras **305**, que tiene una capa interna compatible con la sangre **306**, una capa intermedia de barrera contra el oxígeno **307**, y una capa externa **308**. En ciertos aspectos, la capa externa **308** proporciona protección para la capa de barrera contra el oxígeno **307** e impide la formación de orificios, grietas u otras roturas en la barrera contra el oxígeno. En ciertos aspectos, la capa externa **308** también proporciona la formación de una adherencia **302**. La presente divulgación proporciona un tubo que atraviesa barreras **305**, que tiene una bicapa de una capa compatible con la sangre **306** y una capa externa **308**. En ciertos aspectos, una capa de barrera contra el oxígeno **307** y una capa externa **308** son la misma capa. En ciertos aspectos, la capa externa **308** es adecuada para actuar como un adaptador para juntas **301**. Además de la permeabilidad, la manguera **205** debería ser adecuada para una soldadura estéril que proporciona la unión de dos extremos opuestos del tubo a la vez que mantiene una vía estéril para los fluidos. En algunos aspectos, la manguera **205** comprende un tubo que atraviesa barreras **305** adecuado para la soldadura estéril. En más aspectos, la manguera **205** debería ser resistente a las retorcidas, las torceduras y los colapsos. Como se mencionó precedentemente, una persona con capacidad ordinaria en la técnica comprendería que el espesor de la pared de la manguera es proporcional a la permeabilidad de la manguera. Por consiguiente, si bien muchos materiales pueden ser adecuados cuando están provistos de un espesor suficiente, dichos materiales pueden no ser adecuados ya que no tendrían flexibilidad o simplemente serían demasiado voluminosos o difíciles de manejar para su uso en un conjunto de recolección de sangre o para acoplarse a otra manguera.

Según su uso en la presente, la manguera **205** que es sustancialmente impermeable al oxígeno son materiales caracterizados por un valor de Barrer de menos de 1 Barrer y, preferentemente, de menos de 0,2 Barrer. En otros aspectos, la manguera **205** que es

sustancialmente impermeable al oxígeno son materiales caracterizados por un valor de Barrer de menos de 0,01 Barrer. En otros aspectos, la manguera **205** que es sustancialmente impermeable al oxígeno son materiales caracterizados por un valor de Barrer de menos de 0,002 Barrer. En otros aspectos, la manguera **205** que es sustancialmente impermeable al oxígeno tiene una velocidad de transmisión del oxígeno de menos de 100 cc/mil•100in²•día•atm. En otros aspectos, la manguera **205** que es sustancialmente impermeable al oxígeno tiene una velocidad de transmisión del oxígeno de menos de 80 cc/mil•100in²•día•atm. En otros aspectos, la manguera **205** que es sustancialmente impermeable al oxígeno tiene una velocidad de transmisión del oxígeno de menos de 35 cc/mil•100in²•día•atm. Los ejemplos de mangueras adecuadas para su uso incluyen mangueras de PVC, tales como Renolit Medituub 3467 (American Renolit Corp., City of Commerce, CA) y Qosina T4306 (Qosina Corp., Edgewood, NY). En algunos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la manguera **205** tiene una permeabilidad al oxígeno de entre 0,002 y 1 Barrer. En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la manguera **205** tiene una permeabilidad al oxígeno de entre 0,002 y 0,20 Barrer. En algunos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la manguera **205** tiene una permeabilidad al oxígeno de entre 0,01 y 0,10 Barrer.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la manguera **205** se puede preparar a partir de materiales seleccionados del grupo que consiste en etilén-vinil-acetato (EVA), poli(etilén-vinil) acetato (PEVA), polipropileno (PP), poliuretano (PU), poliéster (PES), tereftalato de polietileno (PET), polietileno (PE), polietileno de alta densidad (HDPE), cloruro de polivinilo (PVC), cloruro de polivinilideno (PVDC), polietileno de baja densidad (LDPE), polipropileno (PP), poliestireno (PS), poliestireno de alto impacto (HIPS), poliamidas (PA) (p. ej., nylon), acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), policarbonato (PC), policarbonato/acrilonitrilo butadieno estireno (PC/ABS), poliuretanos (PU), formaldehído de melamina (MF), material Plastarch, fenólicos (PF), olieteretercetona (PEEK), polieterimida (PEI) (Utem), ácido poliláctico (PLA), polimetilmetacrilato (PMMA), politetrafluoroetileno (PTFE), urea-formaldehído, copolímero de etilén-vinil-alcohol (EVOH), y poliamida. En un aspecto, la manguera **205** se prepara a partir de polietileno. En un aspecto, la manguera **205** se prepara a partir de cloruro de polivinilo.

La presente divulgación también proporciona e incluye un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que tiene una manguera **205** que es un tubo que atraviesa barreras **305** que tiene al menos una capa seleccionada del grupo que consiste en etilén-vinil-acetato (EVA), poli(etilén-vinil) acetato (PEVA), polipropileno (PP), polipropileno orientado

biaxialmente (BOPP), nailon orientado axialmente, etilén-vinil-alcohol (EVOH), tereftalato de polietileno (PET), naftalato de polietileno (PEN), poliuretano (PU), polietileno (PE), cloruro de polivinilideno (PVDC), y poliamida. En un aspecto, un tubo que atraviesa barreras **305** utilizado para la manguera **205** incluye una capa de barrera contra el oxígeno **307** que comprende PET. En otro aspecto, un tubo que atraviesa barreras **305** utilizado para la manguera **205** incluye una capa de barrera contra el oxígeno **307** que comprende EVA. En otro aspecto, un tubo que atraviesa barreras **305** utilizado para la manguera **205** incluye una capa de barrera contra el oxígeno **307** que comprende EVOH. En ciertos aspectos, la manguera **205** comprende una capa interna compatible con la sangre **306** que comprende PVC. En ciertos aspectos, el tubo que atraviesa barreras **305** utilizado para la manguera **205** comprende una capa externa **308** de polietileno (PE), y una capa interna **306** de PVC (cloruro de polivinilo), y una capa de barrera contra el oxígeno **307** de EVA (etilén-vinil-acetato) (Pexco, Inc. Athol, MA). En algunos aspectos, el tubo que atraviesa barreras **305** utilizado para la manguera **205** comprende una capa externa **308** de polietileno (PE) y una capa interna **306** de PVC (cloruro de polivinilo), y una capa de barrera contra el oxígeno **307** de EVA (etilén-vinil-acetato), donde la capa externa de PE **308** tiene un espesor de 150 μm , la capa de barrera contra el oxígeno de EVA **307** tiene un espesor de 10 μm , y la capa interna de PVC **306** tiene un espesor de 350 μm , lo que proporciona, de esta manera, una manguera de capas múltiples que se utiliza fácilmente con dispositivos actuales de conexión de mangueras estériles. En el estado de la técnica se conocen aditivos que fortalecen las propiedades de barrera contra el oxígeno y el CO_2 de los polímeros antes del moldeo o durante su formulación o durante la preparación. Los kits actuales de recolección de sangre emplean PVC en una manguera que es equivalente a la manguera **205** de la presente divulgación. Dicha manguera de PVC no es adecuada para su uso en algunos aspectos de los dispositivos de almacenamiento de sangre de la presente divulgación y sería una fuente considerable de oxígeno ingresado si se utilizara como la manguera **205**. Dicha manguera de PVC normalmente permite el ingreso de aproximadamente 1 cc de oxígeno por día sobre 1 m de longitud de manguera en condiciones ambiente; por consiguiente, los sistemas y kits de recolección de sangre de la presente invención requerirían un empaque exterior de barrera contra el oxígeno con un absorbente de oxígeno para proteger y mantener los espacios y volúmenes internos del kit de recolección de sangre contra el ingreso indeseado de oxígeno. Debido a que la mayoría de las mangueras de PVC en el kit de recolección de sangre se descartan después de la recolección y el procesamiento, y a que el dispositivo de almacenamiento anaeróbico **20** solo tiene 150 mm de longitud de manguera de entrada

expuesta restante antes del almacenamiento, la velocidad de ingreso del oxígeno a través de los 150 mm restantes de longitud de manguera de PVC expuesta se limita a alrededor de 0,16 cc/día en condiciones ambiente, o a alrededor de 7 cc de oxígeno en condiciones ambiente a lo largo de 42 días y alrededor de 10 cc después de 64 días. La cantidad real de ingreso de oxígeno es mucho más baja a la temperatura de almacenamiento refrigerado de 4 °C que se utiliza para el almacenamiento de sangre a largo plazo que la cantidad de ingreso de oxígeno medido en condiciones ambiente.

La presente divulgación incluye y proporciona un dispositivo de almacenamiento de sangre **10** que tiene un diseño de manguera unitario, que es sustancialmente impermeable al oxígeno que combina e incorpora la manguera **205**, la adherencia **302**, y la manguera **304** en una única estructura. La ventaja de este diseño es que disminuye la cantidad de piezas individuales y elimina las fuentes potenciales de ingreso de oxígeno. Además, la incorporación de un diseño de manguera unitario que comprende un tubo de capas múltiples impermeable al oxígeno proporciona la preparación de un dispositivo de almacenamiento de sangre simplificado **20** que comprende un receptáculo externo compatible con la sangre **201** capaz de almacenar sangre con depleción de oxígeno adherido directamente a una o más entradas o salidas que comprenden la manguera impermeable. Mediante la eliminación, esencialmente, de las fuentes de oxígeno potenciales, se puede almacenar de manera adecuada sangre con depleción de oxígeno directamente en el receptáculo externo compatible con la sangre **201** a la vez que se elimina el recipiente plegable para sangre **202** y el absorbente de oxígeno **207**. La presente divulgación también proporciona la preparación de un dispositivo de almacenamiento de sangre que comprende un recipiente de capas múltiples que combina el receptáculo externo **201**, el absorbente de oxígeno **207** y el recipiente plegable para sangre **202** como un único dispositivo de capas múltiples adherido a una o más mangueras **205** a través de una adherencia impermeable al oxígeno.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el receptáculo externo **201** incluye una o más entradas/salidas **30**. En ciertos aspectos, la una o más entradas/salidas **30** además comprenden un puerto de adición **303**. En algunos aspectos, el receptáculo externo **201** incluye una segunda entrada/salida **30** en comunicación fluida con dicho recipiente plegable para sangre **202**. En otros aspectos más, el receptáculo externo **201** incluye una tercera entrada/salida **30** en comunicación fluida con dicho recipiente plegable para sangre **202**. Cada entrada/salida **30** además puede incluir un puerto de adición **303**.

Es notable que pocos materiales proporcionan una impermeabilidad completa y que, incluso la impermeabilidad alta de materiales se puede poner en peligro cuando se une, se

suelda, se pliega o se monta de otro modo un receptáculo externo **201**. Como se analizará más adelante, el dispositivo de almacenamiento de sangre **20** además puede incorporar puertos de adición **303** y entradas/salidas **30** opcionales y también debe estar diseñado para adaptarse a cambios en el volumen del recipiente plegable interno para sangre **202**. Por consiguiente, se pone especial atención en la incorporación de elementos de diseño y métodos de fabricación específicos para asegurar la integridad de la barrera impermeable y la maximización de la integridad del desempeño del material.

Los puertos de adición **303** para su uso en kits y sistemas de recolección de sangre se conocen comúnmente en el estado de la técnica e incluyen productos tales como Vitalmed # 20391 (Vitalmed, Inc., Lakeville, MA) y Qosina # 65842 (Qosina Corp., Edgewood, NY). Estos puertos normalmente se moldean a partir de PVC y tienen una tapa extraíble que proporciona una barrera estéril antes del uso, y también proporciona cierto grado de impermeabilidad al oxígeno a los contenidos. En algunos aspectos, un puerto de adición **303** está cubierto por una sección sellada y frágil de la película del receptáculo externo, lo que proporciona, de esta manera, una barrera estéril y también un grado adicional de impermeabilidad al oxígeno. Una impermeabilidad al oxígeno mejorada es deseable, ya que aumenta la vida útil en almacenamiento de kits y sistemas que tienen un dispositivo de almacenamiento de sangre **20**.

Como se apreciará, los puertos, las entradas y las salidas convencionales son fuentes potenciales de ingreso indeseado de oxígeno que dependen tanto de la selección del material como de los métodos utilizados para adherir el puerto, la entrada o la salida al receptáculo externo **201**. Los métodos para adherir materiales para preparar una adherencia **302** se conocen en el estado de la técnica. Según lo provisto en la presente, la entrada/salida **30** comprende un adaptador para juntas **301** unido al receptáculo externo **201** mediante el uso de la adherencia **302**, que crea una junta impermeable al oxígeno en el receptáculo externo **201**. En un aspecto de la presente divulgación, un distribuidor es un adaptador para juntas **301**. Según su uso en la presente, una adherencia **302** que es sustancialmente impermeable al oxígeno tiene un valor de Barrer de menos de 1 Barrer, preferentemente, de menos de 0,10 Barrer y, más preferentemente, de menos de 0,01 Barrer.

Según lo provisto en la presente divulgación, una adherencia **302** que es sustancialmente impermeable al oxígeno puede estar sellada mediante solventes, sellada por calor, adherida con adhesivo, soldada por ultrasonido o soldada por radiofrecuencia. En un aspecto, la adherencia **302** se logra mediante el uso de matrices de sellado por calor constante calentadas hasta alrededor de 260 °F y mantenidas a esa temperatura. En un aspecto, se

colocan películas entre las matrices calentadas y se sujetan con abrazaderas unas con otras durante alrededor 3 a 7 segundos para lograr una costura soldada térmicamente. En ciertos aspectos, un sellado por calor se crea en alrededor de 5 segundos. En ciertos aspectos, las matrices de sellado tienen una sección con ranuras maquinadas en ellas para admitir un componente intermedio. En algunos aspectos, el adaptador para juntas **301** comprende un componente intermedio que puede ser una longitud de una manguera que atraviesa barreras, como se analiza más adelante, o un bloque pequeño de una cuña de polímero maquinado, extruido, moldeado o laminado. En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la dimensión de la ranura es alrededor de un 5 % más pequeña que los detalles del componente, lo que proporciona, de esta manera, la compresión y el flujo de los materiales durante el sellado.

En algunos aspectos, una adherencia impermeable al oxígeno comprende una sección de un tubo que atraviesa barreras (p. ej., el adaptador para juntas **301**) que se sella por calor en la costura del receptáculo externo **201**. En ciertos aspectos, el tubo que atraviesa barreras comprende una capa externa de EVA (etilén-vinil-acetato) y una capa interna de PVC (cloruro de polivinilo) (Pexco, Inc., Athol, MA). En ciertos aspectos, el tubo que atraviesa barreras comprende una capa externa de polietileno, y una capa interna de PVC (cloruro de polivinilo), y una capa intermedia de EVA (etilén-vinil-acetato) (Extrusion Alternatives, Inc., Portsmouth, NH). En algunos aspectos, se adhieren secciones adicionales de la manguera de PVC mediante solventes dentro del tubo de capas múltiples mediante el uso de, por ejemplo, ciclohexanona.

En algunos aspectos, una entrada/salida **30** comprende un adaptador para juntas **301** que es un dispositivo pequeño que es una cuña o un bloque de polímero maquinado, extruido, moldeado o laminado. El dispositivo moldeado se puede preparar a partir de una poliolefina, tal como polietileno, por ejemplo, la resina Dowlex® 2517. En otros aspectos, el dispositivo de polímero maquinado, extruido, moldeado o laminado se puede preparar a partir de una amida de bloque de poliéter (p. ej., PEBAX®). En otro aspecto más, el polímero maquinado, extruido, moldeado o laminado puede ser etilén-vinil-acetato (p. ej., EVA). En ciertos aspectos, el dispositivo de polímero maquinado, extruido, moldeado o laminado puede ser un bloque pequeño de polímero en forma de diamante, ovalado o con otra forma adecuada, con un orificio a través del centro, de modo tal que el dispositivo con forma se selle por calor en la costura del receptáculo externo para proporcionar una adherencia **302** impermeable al oxígeno mientras que el orificio de paso central proporciona una conectividad fluida con los

contenidos. En un aspecto, una sección de la manguera de PVC está adherida al orificio central de un adaptador para juntas con forma de diamante **301** mediante el uso de un adhesivo impermeable al oxígeno capaz de adherirse al polietileno, tales como Loctite 4310, Masterbond X17, o 3M Scotchweld 4693, proporcionando, de esta manera, una conectividad fluida a través del receptáculo externo impermeable al oxígeno con los contenidos que se encuentran dentro de él. En otros aspectos, una manguera que atraviesa barreras se puede adherir al orificio central del adaptador para juntas con forma de diamante **301** mediante el uso de métodos conocidos en el estado de la técnica. En otros aspectos, una manguera que atraviesa barreras se puede moldear por inserción dentro de un adaptador para juntas con forma de diamante **301** mediante el uso de métodos conocidos en el estado de la técnica. En otros aspectos, se puede utilizar una manguera que atraviesa barreras en lugar de una manguera intravenosa de PVC estándar para proporcionar propiedades mejoradas de barrera contra el oxígeno.

La presente divulgación proporciona e incluye un detalle de posicionamiento para alinear el receptáculo externo **201**, el recipiente plegable para sangre **202** y la entrada/salida **30** y para asegurar la integridad de la barrera impermeable al oxígeno. Una alineación incorrecta puede provocar como resultado roturas de la barrera y el ingreso de oxígeno durante el almacenamiento y antes del uso. De acuerdo con la presente divulgación, el detalle de posicionamiento se puede seleccionar del grupo que consiste en un recorte geométrico, una marcación de la superficie táctil, referencias de troquelado, espaciadores, recortes de enclavamiento, accesorios para mangueras y una marcación impresa.

La presente divulgación proporciona e incluye un detalle de expansión **217** para adaptarse al volumen de sangre y para evitar dobleces y pliegues. Durante el desarrollo de las bolsas de almacenamiento anaeróbico, se observó que los dobleces y los pliegues que se desarrollaron durante el llenado de ciertas bolsas de almacenamiento anaeróbico, por ejemplo, bolsas recubiertas con láminas, provocan como resultado roturas de la barrera impermeable. Dichos pliegues y dobleces generan como resultado niveles inaceptables de ingreso de oxígeno y provocan aumentos inaceptables en la saturación de oxígeno en la sangre almacenada durante el almacenamiento. Los detalles de expansión también proporcionan un llenado sin restricciones del dispositivo de almacenamiento **20**, del receptáculo externo **201** y del recipiente plegable para sangre **202**.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un detalle de expansión **217** se selecciona de un grupo que consiste en un frunce, un diafragma, una burbuja, o uno o más pliegues, un envase plegado y una expansión geométrica en la forma del empaque. En

algunos aspectos, el detalle de expansión **217** comprende un pliegue reforzado a lo largo de uno o más bordes del receptáculo externo **201**. En un aspecto, un pliegue de alrededor de 1/8 a 1/4 pulgadas es adecuado para proporcionar la expansión del recipiente interno **202**, y los frunces del pliegue se sellan en las costuras en los extremos. En algunos aspectos, y como se ilustra en la Figura 8, el detalle de expansión **217** comprende un tercer panel o tríptico de película de barrera sellado a lo largo de la parte inferior del receptáculo externo **201**, lo que proporciona una bolsa tridimensional.

En ciertos aspectos, el recipiente plegable para sangre **202** también puede incluir detalles de expansión para facilitar el llenado del recipiente, aunque la integridad impermeable al oxígeno del recipiente **202** obviamente no es una preocupación.

La presente divulgación proporciona e incluye métodos y sistemas para manipular la manguera **205** y otros tubos que están asociados con un kit completo de recolección de sangre. Un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que tiene un receptáculo externo **201**, un recipiente plegable para sangre **202**, al menos una entrada/salida **30**, y un absorbente de oxígeno **207** además pueden comprender un componente de manipulación de tubos **40**. El componente de manipulación de tubos **40** se puede seleccionar del grupo que consiste en un clip o una tira separados, como se ilustra en las Figuras 6A y 6B, una tira sujeta a la superficie externa de dicho receptáculo externo, tal como se ilustra en las Figuras 6C y 6D, y un sujetador de gancho y bucle (VELCRO®). En ciertos aspectos, y como se ilustra, por ejemplo, en las Figuras 6E y 6F, componente de manipulación de tubos **40** es un detalle recortado de la superficie externa de dicho receptáculo externo. En otro aspecto, componente de manipulación de tubos **40** es un clip sujeto a la superficie externa de dicho receptáculo externo.

La presente divulgación proporciona e incluye una manija integrada **214** en el receptáculo externo **201**, por ejemplo, como se ilustra en la Figura 7.

La presente divulgación proporciona e incluye una o más ventanas transparentes o translúcidas **212** para permitir la inspección ocular de la sangre. Dicha ventana permite la inspección del color de la sangre, y también la visualización de detalles o contaminantes indeseables, tales como coágulos de sangre o colonias bacterianas, si los hay presentes en la sangre.

Entre otros factores, la vida útil en almacenamiento y la estabilidad de un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** se puede ver afectada significativamente por la temperatura. Específicamente, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20**, o uno o más de sus componentes, se pueden deteriorar cuando se exponen a temperaturas altas. Dichos

dispositivos deteriorados son inadecuados para el almacenamiento de sangre y pueden provocar resultados indeseados en los pacientes. Como una persona con capacidad en la técnica sabría, la cantidad de tiempo durante el cual el dispositivo se expone a temperaturas indeseables también es importante. Por consiguiente, la presente divulgación proporciona dispositivos que además incluyen monitores de temperatura-tiempo. Dichos monitores se conocen en el estado de la técnica, por ejemplo, según lo provisto en las Patentes de Estados Unidos N.º 7,517,146, N.º 6,042,264 y N.º 5,709,472. En un aspecto, se puede incorporar una tira de tiempo BT-10 de Genesis (GenesisBPS, Ramsey, NJ) en el recipiente plegable para sangre para monitorear la duración de cualquier incursión de temperatura por encima de los 10 °C.

La presente divulgación proporciona e incluye un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** para almacenar sangre con depleción de oxígeno, que proporciona el mantenimiento de un espacio libre superior que comprende un volumen entre dicho receptáculo externo **201** y dicho recipiente plegable para sangre **202** a una presión parcial de oxígeno baja durante un período de almacenamiento. En algunos aspectos, el dispositivo de almacenamiento de sangre puede mantener el espacio libre superior del dispositivo de almacenamiento de sangre **20** sin la necesidad de incluir un absorbente **207**; sin embargo, dichas configuraciones requerían un nivel mayor de integridad de la barrera contra el oxígeno. Según lo provisto en la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** mantiene el espacio libre superior a una presión parcial de oxígeno de alrededor de 1 mmHg, o menos, durante un período de 64 días cuando se lo almacena a una temperatura de entre 2 y 6 °C. En algunos aspectos, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** mantiene el espacio libre superior a una presión parcial de oxígeno de alrededor de 1 mmHg, o menos, durante un período de 64 días cuando se lo almacena a una temperatura de entre 2 y 6 °C, sin la inclusión del absorbente **207**. La presente divulgación también proporciona e incluye un dispositivo de almacenamiento de sangre que mantiene una presión parcial de oxígeno en el espacio libre superior de 1 mmHg o menos durante al menos 6 meses antes del uso.

La presente divulgación además incluye un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que tiene una entrada/salida **30** que es sustancialmente impermeable al oxígeno, que mantiene el espacio libre superior a una presión parcial de oxígeno de 1 mmHg, o menos, durante un período de al menos 21 días. En algunos aspectos, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que tiene una entrada/salida **30** que es sustancialmente impermeable al oxígeno es un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que mantiene el

espacio libre superior a una presión parcial de oxígeno de 1 mmHg, o menos, durante un período de al menos 21 días sin el absorbente **207**. La presente divulgación también proporciona un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que tiene una entrada/salida **30** que es sustancialmente impermeable al oxígeno, que es un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** donde el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 1 mmHg, o menos, durante un período de al menos 28 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 1 mmHg, o menos, durante un período de al menos 28 días sin el absorbente **207**. En más aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 1 mmHg, o menos, durante un período de almacenamiento de al menos 28 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 1 mmHg, o menos, durante un período de al menos 21 días sin el absorbente **207**. En más aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 1 mmHg, o menos, durante un período de al menos 48 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 1 mmHg, o menos, durante un período de al menos 48 días sin el absorbente **207**. En otro aspecto, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 1 mmHg, o menos, durante un período de al menos 56 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 1 mmHg, o menos, durante un período de al menos 56 días sin el absorbente **207**. En otro aspecto, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 1 mmHg, o menos, durante un período de almacenamiento de al menos 64 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 1 mmHg, o menos, durante un período de almacenamiento de al menos 64 días sin el absorbente **207**.

La presente divulgación además incluye un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que tiene una entrada/salida **30** que es sustancialmente impermeable al oxígeno, que mantiene el espacio libre superior a una presión parcial de oxígeno de 3 mmHg, o menos, durante un período de al menos 21 días. En algunos aspectos, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que tiene una entrada/salida **30** que es sustancialmente impermeable al oxígeno es un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que mantiene el espacio libre superior a una presión parcial de oxígeno de 3 mmHg, o menos, durante un período de al menos 21 días sin el absorbente **207**. La presente divulgación también proporciona un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que tiene una entrada/salida **30** que es sustancialmente impermeable al oxígeno, que es un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** donde el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 3

mmHg, o menos, durante un período de al menos 28 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 3 mmHg, o menos, durante un período de al menos 28 días sin el absorbente **207**. En más aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 3 mmHg, o menos, durante un período de almacenamiento de al menos 28 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 3 mmHg, o menos, durante un período de al menos 21 días sin el absorbente **207**. En más aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 3 mmHg, o menos, durante un período de al menos 48 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 3 mmHg, o menos, durante un período de al menos 48 días sin el absorbente **207**. En otro aspecto, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 3 mmHg, o menos, durante un período de al menos 56 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 3 mmHg, o menos, durante un período de al menos 56 días sin el absorbente **207**. En otro aspecto, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 3 mmHg, o menos, durante un período de almacenamiento de al menos 64 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 3 mmHg, o menos, durante un período de almacenamiento de al menos 64 días sin el absorbente **207**.

La presente divulgación además incluye un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que tiene una entrada/salida **30** que es sustancialmente impermeable al oxígeno, que mantiene el espacio libre superior a una presión parcial de oxígeno de 5 mmHg, o menos, durante un período de al menos 21 días. En algunos aspectos, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que tiene una entrada/salida **30** que es sustancialmente impermeable al oxígeno es un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que mantiene el espacio libre superior a una presión parcial de oxígeno de 5 mmHg, o menos, durante un período de al menos 21 días sin el absorbente **207**. La presente divulgación también proporciona un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que tiene una entrada/salida **30** que es sustancialmente impermeable al oxígeno, que es un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** donde el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 5 mmHg, o menos, durante un período de al menos 28 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 5 mmHg, o menos, durante un período de al menos 28 días sin el absorbente **207**. En más aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 5 mmHg, o menos, durante un período de almacenamiento de al menos 28 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se

mantiene a una presión parcial de oxígeno de 5 mmHg, o menos, durante un período de al menos 21 días sin el absorbente **207**. En más aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 5 mmHg, o menos, durante un período de al menos 48 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 5 mmHg, o menos, durante un período de al menos 48 días sin el absorbente **207**. En otro aspecto, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 5 mmHg, o menos, durante un período de al menos 56 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 5 mmHg, o menos, durante un período de al menos 56 días sin el absorbente **207**. En otro aspecto, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 5 mmHg, o menos, durante un período de almacenamiento de al menos 64 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 5 mmHg, o menos, durante un período de almacenamiento de al menos 64 días sin el absorbente **207**.

La presente divulgación además incluye un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que tiene una entrada/salida **30** que es sustancialmente impermeable al oxígeno, que mantiene el espacio libre superior a una presión parcial de oxígeno de 15 mmHg, o menos, durante un período de al menos 21 días. En algunos aspectos, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que tiene una entrada/salida **30** que es sustancialmente impermeable al oxígeno es un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que mantiene el espacio libre superior a una presión parcial de oxígeno de 15 mmHg, o menos, durante un período de al menos 21 días sin el absorbente **207**. La presente divulgación también proporciona un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que tiene una entrada/salida **30** que es sustancialmente impermeable al oxígeno, que es un dispositivo de almacenamiento de sangre **20**, donde el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 15 mmHg, o menos, durante un período de al menos 28 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 15 mmHg, o menos, durante un período de al menos 28 días sin el absorbente **207**. En más aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 15 mmHg, o menos, durante un período de almacenamiento de al menos 28 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 15 mmHg, o menos, durante un período de al menos 21 días sin el absorbente **207**. En más aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 15 mmHg, o menos, durante un período de al menos 48 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 15 mmHg, o menos, durante un período de al menos 48 días sin el

absorbente **207**. En otro aspecto, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 15 mmHg, o menos, durante un período de al menos 56 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 15 mmHg, o menos, durante un período de al menos 56 días sin el absorbente **207**. En otro aspecto, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 15 mmHg, o menos, durante un período de almacenamiento de al menos 64 días. En algunos aspectos, el espacio libre superior se mantiene a una presión parcial de oxígeno de 15 mmHg, o menos, durante un período de almacenamiento de al menos 64 días sin el absorbente **207**.

La presente divulgación proporciona e incluye un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que comprende un receptáculo externo **201**, un recipiente plegable para sangre **202**, al menos una entrada/salida **30** y un absorbente de oxígeno **207**, donde la sangre que se almacena en dicho recipiente plegable para sangre **202** mantiene un nivel de saturación de oxígeno (SO_2) durante un período de almacenamiento que es aproximadamente igual al nivel de saturación de oxígeno al comienzo del almacenamiento. En un aspecto, el período de almacenamiento es 21 días y el nivel de SO_2 inicial es del 20 % o menos. En otro aspecto, el período de almacenamiento es 28 días y el nivel de SO_2 inicial es del 20 % o menos. En un aspecto más, el período de almacenamiento es 42 días y el nivel de SO_2 inicial es del 20 % o menos. En un aspecto más, el período de almacenamiento es 56 días y el nivel de SO_2 inicial es del 20 % o menos. En otro aspecto más, el período de almacenamiento es 64 días y el nivel de SO_2 inicial es del 15% o menos. En un aspecto, el período de almacenamiento es 21 días y el nivel de SO_2 inicial es del 15% o menos. En otro aspecto, el período de almacenamiento es 28 días y el nivel de SO_2 inicial es del 15 % o menos, o el período de almacenamiento es 42 días y el nivel de SO_2 inicial es del 15 % o menos. En un aspecto más, el período de almacenamiento es 56 días y el nivel de SO_2 inicial es del 15 % o menos, o el período de almacenamiento es 64 días y el nivel de SO_2 inicial es del 15 % o menos. En un aspecto, el período de almacenamiento es 21 días y el nivel de SO_2 inicial es del 10% o menos, o el período de almacenamiento es 28 días y el nivel de SO_2 inicial es del 10% o menos. En un aspecto más, el período de almacenamiento es 42 días y el nivel de SO_2 inicial es del 10% o menos. En un aspecto más, el período de almacenamiento es 56 días y el nivel de SO_2 inicial es del 10% o menos, o el período de almacenamiento es 64 días y el nivel de SO_2 inicial es del 10% o menos. En un aspecto, el período de almacenamiento es 21 días y el nivel de SO_2 inicial es de alrededor del 5 %. En otro aspecto, el período de almacenamiento es 28 días y el nivel de SO_2 inicial es de alrededor del 5 %, o el período de almacenamiento es 42 días. En un aspecto más, el período de almacenamiento es 56 días y el nivel de SO_2 inicial es de

alrededor del 5 %, o el período de almacenamiento es 64 días. En otro aspecto más, el período de almacenamiento es 21 días y el nivel de SO_2 inicial es de alrededor de 3 %. En otro aspecto, el período de almacenamiento es 28 días y el nivel de SO_2 inicial es de alrededor del 3 %, o el período de almacenamiento es 42 días y el nivel de SO_2 inicial es de alrededor del 3 %. En un aspecto más, el período de almacenamiento es 56 días y el nivel de SO_2 inicial es de alrededor del 3%. En otro aspecto más, el período de almacenamiento es 64 días y el nivel de SO_2 inicial es de alrededor del 3 %.

La presente divulgación proporciona e incluye un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que comprende un receptáculo externo **201**, un recipiente plegable para sangre **202**, al menos una entrada/salida **30**, y un absorbente de oxígeno **207**, que proporciona un nivel de saturación de oxígeno (SO_2) durante un período de almacenamiento que es menor que el nivel de saturación de oxígeno al comienzo de almacenamiento, donde dicho período de almacenamiento es al menos 1 semana. En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el nivel de saturación de oxígeno es un 2% menor después de una semana de almacenamiento que el nivel de saturación de oxígeno al comienzo del almacenamiento. En otros aspectos, de acuerdo con la presente divulgación, el nivel de saturación de oxígeno disminuye a una velocidad de al menos 0,00010 % SO_2 /minuto. En ciertos aspectos, el nivel de saturación de oxígeno disminuye a una velocidad de al menos 0,00020 % SO_2 /minuto. En otros aspectos, el nivel de saturación de oxígeno disminuye a una velocidad de entre 0,0003 y 0,0001 % SO_2 /minuto. En otros aspectos, el período de almacenamiento es 21 días o 28 días. En otros aspectos más, el período de almacenamiento es 42 de 56 días. En otros aspectos, el dispositivo de almacenamiento de sangre **20** proporciona un nivel disminuido de saturación de oxígeno después de 64 días.

La presente divulgación proporciona e incluye un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** que comprende un receptáculo externo **201**, un recipiente plegable para sangre **202**, al menos una entrada/salida **30**, donde la sangre y dicha sangre almacenada en dicho recipiente plegable para sangre **202** proporciona un nivel de saturación de oxígeno (SO_2) durante un período de almacenamiento que aumenta menos de un 5 % sobre el nivel de saturación de oxígeno al comienzo del almacenamiento, donde dicho período de almacenamiento es 64 días. En otros aspectos, el nivel de saturación de oxígeno (SO_2) durante un período de almacenamiento aumenta menos de un 3 % sobre el nivel de saturación de oxígeno al comienzo del almacenamiento, donde dicho período de almacenamiento es 64 días.

La presente divulgación proporciona e incluye métodos diferentes para fabricar un recipiente plegable para sangre **202**. En un aspecto, un recipiente plegable para sangre **202** se prepara mediante moldeo por soplado. En otro aspecto, un recipiente plegable para sangre **202** se prepara mediante moldeo por compresión. En un aspecto más, un recipiente plegable para sangre **202** se prepara mediante moldeo por inserción. En el estado de la técnica se conocen métodos de moldeo por soplado, moldeo por compresión, o moldeo por inserción, por ejemplo, “Bolsas para congelador moldeadas por soplado resistentes a las rupturas para contener productos sanguíneos” en la Publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos N. ° 2004/0254560A1 y “Método de fabricación de bolsas de soplado” en la Patente de Estados Unidos N. ° 5,368,808 emitida a nombre de Koike *et al.*, y “Resinas termoplásticas para moldeo por soplado o al vacío, luego expansión o formación mediante el uso de aire comprimido; equipamiento médico” en la Patente de Estados Unidos N. ° 6,878,335.

En algunos aspectos de acuerdo con la presente divulgación, un recipiente plegable para sangre **202** se prepara mediante el sellado por calor de una o más membranas **206**. En otro aspecto, un recipiente plegable para sangre **202** se prepara mediante la adherencia con adhesivos de una o más membranas **206**. En otros aspectos, un recipiente plegable para sangre **202** se prepara mediante la soldadura ultrasónica de una o más membranas **206**. En otros aspectos, un recipiente plegable para sangre **202** se prepara mediante la soldadura por radiofrecuencia de una o más membranas **206**. En otros aspectos más, un recipiente plegable para sangre **202** se prepara mediante uno o más métodos seleccionados entre sellado por calor, adherencia con adhesivo, soldadura ultrasónica o soldadura por radiofrecuencia.

En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se prepara a partir de una o más membranas **206** que comprenden una o más juntas que tienen un ancho de al menos 1/8 de pulgada.

En un aspecto de acuerdo con la presente divulgación, el recipiente plegable para sangre **202** se puede fabricar a partir de una membrana microporosa **206** mediante diversos métodos de sellado, tales como sellado por calor, encastrado térmico y adherencia con adhesivo. En un aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un par de membranas microporosas de PVDF se unen entre sí alrededor de la periferia con una sección de manguera de entrada de PVC ubicada en la costura, mediante el uso de un adhesivo, tal como Loctite 4011 en conjunto con un preparador para adhesivos, tal como Loctite 770. En otro aspecto de acuerdo con la presente divulgación, un recipiente plegable para sangre se puede fabricar a partir de un par de membranas microporosas mediante sellado por calor de los 3 o 4

bordes del par de membranas entre sí con una sección de manguera de capas múltiples sellada en la costura para proporcionar una conectividad fluida.

La presente divulgación proporciona e incluye métodos para utilizar un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** para almacenar sangre desoxigenada durante hasta 64 semanas, lo que tiene como resultado una reducción en las lesiones de almacenamiento con relación a la sangre almacenada en la presencia de oxígeno. De acuerdo con los métodos de la presente divulgación, un dispositivo de almacenamiento de sangre **20**, según lo descrito precedentemente, se utiliza para el almacenamiento de sangre. En un aspecto, la sangre comprende glóbulos rojos concentrados. En otros aspectos, la sangre comprende sangre completa. En otros aspectos más, la sangre para almacenamiento comprende glóbulos rojos concentrados con oxígeno reducido que además comprenden una solución aditiva.

En un aspecto, de acuerdo con un método de la presente divulgación, se coloca sangre desoxigenada que tiene una saturación de oxígeno de menos del 20 % en un dispositivo de almacenamiento de sangre **20**, y se la almacena. En ciertos aspectos, el período de almacenamiento es de entre 1 día y 64 días. En otros aspectos, el período de almacenamiento es de una semana. En otro aspecto el período de almacenamiento es de dos semanas. En otro aspecto, el período de almacenamiento es de tres de cuatro semanas. En otros aspectos, el período de almacenamiento es de ocho semanas. En otro aspecto más, el período de almacenamiento es de nueve semanas. De acuerdo con los métodos de la presente divulgación, el dispositivo de almacenamiento de sangre **20** mantiene el estado con depleción de oxígeno de la sangre con depleción de oxígeno en el nivel de saturación inicial, SO_2 , o menos.

La presente divulgación también proporciona e incluye métodos de almacenamiento de sangre, que comprenden colocar sangre con contenido reducido de oxígeno en un dispositivo de almacenamiento de sangre **20** y almacenar la sangre con contenido reducido de oxígeno durante un período de 1 a 64 días, donde la saturación de oxígeno de la sangre se reduce aun más durante el período de almacenamiento. En un aspecto, el SO_2 de la sangre almacenada se reduce en al menos un 3 % después de una semana de almacenamiento. En un aspecto, la saturación de oxígeno inicial de la sangre con contenido reducido de oxígeno es de alrededor del 20 % de SO_2 y se reduce durante el almacenamiento. En otros aspectos, el SO_2 inicial es de alrededor del 15 % y se reduce durante el almacenamiento. En otro aspecto más, el SO_2 inicial es de alrededor del 10% y se reduce durante el almacenamiento. En aspectos de acuerdo con la presente divulgación, la sangre almacenada tiene un nivel de saturación de oxígeno de menos del 20 % después de una semana. En otro aspecto, la sangre almacenada

tiene un nivel de saturación de oxígeno de menos del 10 % después de dos semanas. En otro aspecto más, la sangre almacenada tiene un nivel de saturación de oxígeno de menos del 5 % después de tres semanas.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Recipientes plegables internos para sangre que comprenden PVC

Un recipiente plegable para sangre **202** (bolsa para sangre) con dos entradas/salidas **30** configuradas como puertos de adición y una entrada/salida **30** configurada como un tubo de entrada I.V. se fabrica a partir de un par de hojas de PVC (Renolit Solmed ES-3000, Renolit America) mediante la soldadura de los bordes unos con otros con soldadura por radiofrecuencia (soldadura por RF). La bolsa para sangre se evalúa para detectar filtraciones mediante su insuflado con aire comprimido hasta 3 psig y su sumergimiento en agua y su observación para detectar burbujas antes del uso. Alternativamente, la bolsa para sangre se evalúa para detectar filtraciones mediante su insuflado con aire comprimido, y los cambios negativos en la presión se monitorean con un dispositivo de evaluación de la caída de la presión (Sprint MT, Zaxis). La bolsa para sangre evaluada para detectar filtraciones luego se coloca en un receptáculo externo **201** fabricado a partir de la película RollPrint Clearfoil® Z #37-1275 que tiene una capa interna de PE sellable por calor y una capa intermedia de barrera de alúmina, y una capa externa de PET (Rollprint Packaging Products, Inc., Addison, IL), como se describe en el Ejemplo 2.

Ejemplo 2: Receptáculo externo 201

Un receptáculo externo **201** que es sustancialmente impermeable al oxígeno ("bolsa de barrera") se fabrica mediante el sellado por calor de una sección impermeable al oxígeno de una manguera dentro de un borde con un sellador térmico a medida, y el sellado de los demás bordes restantes mediante el uso de métodos y equipos convencionales de sellado por calor. El sellador térmico a medida comprende un par de barras de aluminio de 1 pulgada cuadrada por 12 pulgadas de longitud, que tienen una superficie de sellado de ½ pulgada de ancho por ¼ de pulgada de alto maquinada a un lado de cada barra. Cada una de las barras de sellado tienen instalados un par de cartuchos calentadores de 3/8 de pulgada de diámetro por 5 pulgadas de largo de 200 vatios (4 en total, McMaster Carr #3618K315, McMaster Carr, Inc., Robbinsville, NJ) y se mantienen a 260 °F mediante un controlador de temperatura de Athena Controls y una termocúpula de tipo K (McMaster Carr #9251T93, McMaster Carr, Inc., Robbinsville, NJ) que se insertan en un orificio pequeño taladrado en un extremo de una de las barras de aluminio. Una ranura transversal se maquina en cada una de las dos barras de sellado de aluminio con una fresa radial con una esfera de 7/32 de pulgada hasta una

profundidad de alrededor de 0,208 pulgadas para proporcionar alrededor de 0,010 pulgadas de compresión cuando se posiciona un adaptador para juntas que comprende una sección de manguera impermeable al oxígeno dentro de la junta. Las barras se atornillan una opuesta a la otra en una prensa Franklin para estampado en caliente, de modo tal que, cuando la prensa se opere, las ranuras transversales y un par de superficies de sellado entren en contacto alineadas entre sí para proporcionar una junta de ½ pulgada de ancho a lo largo de la longitud de 12 pulgadas de las barras de sellado de aluminio.

Para preparar el receptáculo externo **201**, se pliega a la mitad una hoja de la película de barrera de alrededor de 11 x 12 pulgadas a lo largo de la dimensión de 12 pulgadas con la capa de polietileno adentro y un pliegue de refuerzo de alrededor de ¼ de pulgada incorporado dentro del borde plegado. El pliegue de refuerzo se mantiene en su lugar con una abrazadera pequeña en cada extremo y, luego, se coloca la película dentro del sellador térmico a medida alineando uno de los bordes cortos en las matrices de sellado. Una pieza de manguera de capas múltiples impermeable al oxígeno (adaptador para juntas **301**) que tiene una capa externa de polietileno **308**, una capa interna de PVC **306**, y una capa intermedia de adherencia de EVA **307**, (Extrusion Alternatives, Inc., Portsmouth, NH) con 0,156" de D.I. por 0,218" de D.E. por alrededor de ½ pulgada de longitud se coloca sobre un mandril de aluminio sólido de alrededor de 0,156" de diámetro por alrededor de 1 pulgada de longitud, y luego se coloca entre las películas y se posiciona en la ranura transversal **703** o **704** de la matriz de sellado **70**. La prensa se activa y se configura con una duración de alrededor de 5 segundos a 80 libras por pulgada cuadrada manométrica (psig) para crear una junta soldada continua a lo largo de la longitud de las matrices, y se sella la pieza corta de la manguera de capas múltiples (adaptador para juntas **301**) en su lugar con la adherencia **302**. La combinación del adaptador para juntas **301** y la adherencia **302** y la manguera corta de capas múltiples proporciona una junta impermeable al oxígeno alrededor del diámetro externo de la manguera a la vez que también proporciona una conectividad fluida a través de la junta. El borde plegado proporciona la expansión de la bolsa de barrera cuando el recipiente plegable para sangre **202** se llena de fluido.

Una longitud de manguera I.V. estándar (manguera de PVC con 0,118 pulgadas de D.I. x 0,161 pulgadas de D.E. (Pexco, Inc., Athol, MA) de alrededor de 12 pulgadas de longitud (manguera **205**) se adhiere mediante solventes con el uso de ciclohexanona en la manguera de capas múltiples desde el exterior de la bolsa y se cierra mediante sellado por calor a alrededor de ½ pulgada del extremo. La manguera de entrada (manguera **304**) de la bolsa interna para sangre se recorta hasta alrededor de 2 pulgadas de longitud, y la bolsa

interna para sangre se coloca dentro de la bolsa de barrera. La manguera de entrada **304** se adhiere mediante solventes en la manguera de capas múltiples, y proporciona, de esta manera, una conectividad fluida del tubo de entrada de la bolsa interna para sangre a través de la junta impermeable al oxígeno de la bolsa de barrera a las 12 pulgadas de longitud de la manguera **205** fuera de la bolsa de barrera.

El borde corto restante de la película de barrera se sella con un sellador térmico por impulsos (Accu-Seal, modelo 530, Accu-Seal, Inc., San Marcos, CA), y se deja el último borde largo restante de la bolsa de barrera sin sellar para colocar un absorbente **207**, un espaciador de malla de plástico **213** configurado como una malla de plástico, y un sensor de oxígeno **215**. Un sensor de oxígeno **215** (Mocon # 050-979, Mocon, Inc., Minneapolis, MN) se fija al interior de la bolsa de barrera. Un par de espaciadores de malla de plástico **213** (McMaster Carr #9314T29, NJ McMaster Carr, Inc., Robbinsville, NJ) se cortan hasta alrededor de 5 x 7 pulgadas y se fija un *sachet* de absorbente de oxígeno **207** (tipo SS-200, Mitsubishi Gas Chemical America, Nueva York, NY) cerca del centro de una pieza de la malla de plástico **213** antes de colocar los espaciadores de malla de plástico **213** entre la bolsa para sangre **202** y la bolsa de barrera **201** y de sellar el borde largo final de la bolsa de barrera con un sellador térmico por impulsos (McMaster Carr # 2054T35, McMaster Carr, Inc., Robbinsville, NJ). Se procede con atención para minimizar el tiempo de montaje para reducir la exposición al oxígeno atmosférico mediante la realización del montaje en una caja de manipulación con guantes con atmósfera de nitrógeno.

Ejemplo 3: Las bolsas de almacenamiento convencionales permiten la reoxigenación de la sangre

El alcance y la velocidad de la reoxigenación de la sangre durante el almacenamiento en bolsas de almacenamiento de sangre de PVC convencionales se determina mediante la transferencia de 150 ml de Glóbulos rojos concentrados (pRBCs) que tienen un SO₂ inicial de alrededor del 60 % a una bolsa para transferencia de sangre de PVC convencional. La bolsa que contiene pRBCs se coloca a 4 °C en condiciones atmosféricas ambientales y se deja reposar, sin mezclar. Se retiran muestras y se determina el SO₂ promedio en los días 0, 7, 14, 21, 28, 52 y 56. Se toman seis muestras independientes por cada punto en el tiempo. Los resultados se presentan en la Tabla 7 y se presentan gráficamente en la Figura 10.

Tabla 7: Reoxigenación de la sangre durante el almacenamiento en bolsas de PVC convencionales

Tiempo de	SO ₂ promedio
-----------	--------------------------

almacenamiento (días)	(%)
0	62,4
7	80,8
14	95,5
21	98,3
28	98,2
42	97,9
56	97,6

Como se muestra en la Tabla 7 y en la Figura 10, la sangre se satura a lo largo del período de almacenamiento de 56 días. El SO_2 aumenta de manera consistente durante 14-21 días, hasta que alcanza ~98 %, después de lo cual no hay cambios significativos ($n=6$; $p<0,001$) en el SO_2 durante el resto del período de almacenamiento.

Ejemplo 4: El ingreso de oxígeno ocurre principalmente a través de la manguera de recolección y de transferencia

Sobre la base de cálculos y de la comparación con una bolsa fabricada a partir de RollPrint 37-1275, ingresan 8,53 ml de oxígeno a lo largo de 42 días, y la mayor parte llega a través de la longitud de 6" de la manguera de entrada. Por consiguiente, se indica una capacidad mínima del absorbente de 20 cc, en base al ingreso de $8,53 + 10$ ml en la sangre.

Ejemplo 5: Depleción continuada del oxígeno durante el almacenamiento a 4 °C

La depleción del oxígeno se ve significativamente afectada por la temperatura. Para evaluar la capacidad para continuar la depleción de oxígeno de la sangre durante el almacenamiento, las bolsas de almacenamiento de sangre convencionales se preparan y se llenan con sangre que tiene niveles iniciales de saturación de oxígeno diferentes. Los glóbulos rojos concentrados se preparan en una solución aditiva PAGGSM o SAGM y se almacenan anaeróbicamente dentro de contenedores de plástico presurizados con ~5 mmHg, 100 % de gas de nitrógeno; además, cada contenedor contiene 2 *sachets* de absorbente ZB para ayudar a mantener los niveles de oxígeno insignificantes. Como se muestra en la Tabla 8, a niveles de saturación de oxígeno más elevados, la velocidad de la reacción es de alrededor del doble de la velocidad de reacción a niveles de saturación más bajos.

Tabla 8: Constantes de velocidad de primer orden de depleción del oxígeno durante el almacenamiento en frío

SO_2 inicial (Día 0)	Velocidad cinética (% SO_2 /min)
------------------------	--

3	-2,07917E-05
10	-0,000102393
20	-0,00019752
39	-0,000250115
48	-0,000270159
54	-0,000268709

También parece haber una relación logarítmica entre el punto de consigna inicial de SO₂, y la cantidad total de O₂ eliminada durante el almacenamiento, según se indica mediante un coeficiente de determinación (R²) de 0,98. Derivar la línea de mejor ajuste a partir de estos datos también permite la extrapolación de una varianza prevista de O₂ para un punto de consigna de SO₂ inicial dado que se debe informar (Ec. 1).

$$\Delta SO_2 = 7,195 \ln(SO_{2,i}) - 6,99$$

Ecuación 1. Ecuación logarítmica que relaciona el SO₂ inicial con la pérdida de SO₂ total durante el almacenamiento. Deriva la ecuación de la línea de mejor ajuste a partir del gráfico de cambio en los valores de SO₂ (ΔSO_2) y SO₂ inicial (SO_{2,i})

Además, la pérdida de SO₂ dependiente del tiempo se puede predecir mediante la graficación de las pendientes de una regresión lineal y la derivación de la línea de mejor ajuste. Parece haber una relación logarítmica entre el valor de SO₂ inicial al comienzo del almacenamiento, y la velocidad lineal a la cual se pierde SO₂ durante el almacenamiento anaeróbico (Ec. 2).

$$k = -0,131 \ln(SO_{2,i}) + 0,1241$$

Ecuación 2. Ecuación logarítmica que relaciona el SO₂ inicial con la velocidad lineal de la pérdida de SO₂ durante el almacenamiento. Ecuación derivada para la línea de mejor ajuste a partir del gráfico de la velocidad de pérdida de SO₂(k) frente al valor de SO₂ inicial (SO_{2,i})

Ejemplo 6: Preparación de receptáculos externos

Se sellan por calor pares de películas de barrera contra el oxígeno unas con otras en los cuatro lados para obtener envases que tienen dimensiones internas de alrededor de 160 por 240 mm. Los envases se sellan mediante el uso de un sellador térmico por impulsos que tiene un sello de alrededor de 3 mm (1/8") de ancho (McMaster Carr # 2054T35, McMaster Carr, Inc., Robbinsville, NJ). Se preparan muestras de las siguientes películas de barrera: película Rollprint Clearfoil® Z #37-1275 y película Clearfoil® V #27-1232 (Rollprint Packaging Products, Inc., Addison, IL), y Glenroy ESO 031-002 (Glenroy, Inc., Menomonee Falls, WI). También se preparan muestras de la película Rollprint Clearfoil® Z mediante el

uso de un sellador térmico por impulsos que tiene un sello de alrededor de 9,5 mm (3/8”) de ancho (Accu-Seal, modelo 530, Accu-Seal, Inc., San Marcos, CA).

Se preparan y evalúan varias muestras de cada configuración para observar la penetración del oxígeno mediante el uso de un instrumento Oxtran 2/61 de permeabilidad al oxígeno (Mocon, Inc., Minneapolis, MN). Para cada configuración, se seleccionan dos muestras para su evaluación mediante el uso de un gas de evaluación que comprende un 100 % de oxígeno a 50 % de humedad relativa (HR) y 760 mmHg de presión. El gas portador es un 98 % nitrógeno/2 % hidrógeno a un 100 % de HR y se lleva a cabo a 23 °C. Los resultados se muestran en la Tabla 9, a continuación:

Tabla 9: Permeabilidad de los receptáculos externos 201 preparados a partir de materiales diferentes

Descripción	Muestra # 1	Muestra # 2
Rollprint 37-1275, junta de 3 mm	0,0053	0,0053
Rollprint 37-1275, junta de 9,5 mm	0,0049	0,0051
Rollprint 27-1237, junta de 3 mm	0,0457	0,0564
Glenroy 031-002, junta de 3 mm	0,0496	0,0504

Si bien todas las muestras mostraron una velocidad de ingreso de oxígeno baja de menos de 0,1 cc/paquete*día, la película Clearfoil® Z fue claramente superior con una velocidad de ingreso de oxígeno de un orden de magnitud inferior a la de los otros materiales. Los anchos de las dos juntas diferentes de Rollprint Clearfoil® Z no revelaron una diferencia significativa en las condiciones evaluadas.

Ejemplo 7: Recipientes para sangre con accesorios para tubos anaeróbicos

Las bolsas plegables internas para sangre se utilizan para las evaluaciones (modelo KS-500, KS Mfg., Avon, MA) y utilizan películas de PVC (Renolit ES-3000, Renolit America). La bolsa para sangre KS-500 tiene dos puertos de adición para transfusiones (Vitalmed # 20391, Vitalmed, Inc., Lakeville, MA) y un puerto de entrada de PVC adaptado para aceptar una manguera de entrada I.V. estándar que tiene ~ 4-mm (0,161 pulgadas) de D.E.; las bolsas de sangre se suministran sin ninguna manguera de entrada adherida al puerto de entrada **30**. Las bolsas de sangre se colocan en bolsas de barrera externas fabricadas a

partir de la película RollPrint Clearfoil® Z #37-1275 (Rollprint Packaging Products, Inc., Addison, IL) de la siguiente manera.

Para un grupo de muestras, se maquina un adaptador de accesorios con impermeabilidad al oxígeno (referencia NHS # A097-000-“cuña de PE”) a partir de polietileno sólido que tiene superficies de sellado chatas ahusadas para conectarse con la película de barrera y un orificio de paso en el centro para que la manguera de entrada **30** pase a través suyo. Para el otro grupo de muestras, se fabrica un adaptador de accesorios con impermeabilidad al oxígeno (referencia NHS # A121-000 – “Tubo de capas múltiples”) a partir de una manguera de tres capas que tiene una capa externa de polietileno **308**, para conectarse con la película de barrera, una capa delgada intermedia de adherencia de EVA **307**, y una capa interna de PVC **306**, para que la manguera de entrada se adhiera a ellas.

Se fabrican bolsas de barrera de alrededor de 150 por 270 mm a partir de pares de hojas de película Rollprint Clearfoil® Z, primero, mediante el sellado por calor del adaptador de accesorios con impermeabilidad al oxígeno (ya sea la versión de Cuña de PE o la versión del Tubo de capas múltiples) dentro de la costura creada en uno de los bordes cortos de los pares de películas mediante el uso de un sellador térmico a medida, que tiene un área recortada para aceptar el tipo específico de adaptador de accesorios. El otro borde corto y un borde largo de las bolsas de barrera luego se sellan mediante el uso de métodos y equipo de sellado por calor convencionales, y se deja un borde largo de cada bolsa abierto.

Para las muestras de la Cuña de PE, se empuja una manguera de entrada de PVC de 800 mm de longitud (Qosina # T4306, Qosina Corp., Edgewood, NY) a través del orificio en el adaptador de accesorios y se jala de ella para exponer alrededor de 25-30 mm dentro de la costura de la bolsa de barrera. Para las muestras del tubo de capas múltiples que atraviesa barreras (tubo 305) una manguera de entrada de ~750 mm de longitud de PVC (Qosina # T4306, Qosina Corp., Edgewood, NY) se adhiere mediante solventes al extremo expuesto del tubo de capas múltiples que atraviesa barreras **305**, por fuera de la bolsa de barrera mediante el uso de ciclohexanona. Otra pieza del tubo de PVC de alrededor de 25-30 mm de longitud se adhiere mediante solventes al extremo del tubo de capas múltiples que atraviesa barreras **305**, dentro de la bolsa de barrera.

Luego, se coloca la bolsa interna para sangre dentro de la bolsa de barrera y la sección corta de la manguera de entrada de PVC (manguera **304**) se adhiere mediante solventes en el puerto de entrada de PVC (entrada/salida **30**) de la bolsa para sangre interna mediante el uso de ciclohexanona. Para las muestras de cuñas de PE, el tubo de entrada (manguera **304**) se adhiere en su lugar al adaptador de accesorios (Cuña de PE) con adhesivo Loctite 4310

(Henkel Corp., Rocky Hill, CT) y se endurece con luz UV mediante el uso de una vara puntual (Dymax PC-3 Lightwelder, Dymax Corp., Torrington, CT). No se realizó una adherencia adicional de las muestras de tubos de capas múltiples que atraviesan barreras más allá de la adherencia mediante solventes.

La manguera de entrada (manguera **304**) en todas las muestras luego se cierra mediante sellado por calor a alrededor 150 mm del adaptador de accesorios y a intervalos de 50 mm de allí en adelante para crear 12 segmentos de muestras piloto simuladas según lo requerido por ISO 3826-1 para el muestreo de sangre mediante el uso de un sellador de tubos (Genesis SE340, Genesis BPS, Ramsey, NJ). Luego, se realiza el sellado del borde largo restante de la película de barrera con un sellador térmico por impulsos (Accu-Seal, modelo 530, Accu-Seal, Inc., San Marcos, CA) después de sacar todo el aire que sea posible del espacio libre superior entre las bolsas apretándolo.

Varios de dichos recipientes de almacenamiento de sangre de muestra se envían a Mocon, Inc. para someterlos a evaluaciones de penetración del oxígeno mediante el uso de un instrumento Oxtran 2/21 de permeabilidad al oxígeno (Mocon, Inc., Minneapolis, MN). Para entender las fuentes de ingreso de oxígeno, algunas muestras se evalúan tal como están preparadas; algunas muestras tienen el tubo de entrada recortado y quitado cerca de la cara de accesorios y el D.I. de la manguera de entrada taponado con epoxi metalizada; algunas muestras tienen la manguera de entrada (manguera **304**) recortada y quitada y el área de costura de la cara de los accesorios/bolsa de barrera enmascarada con epoxi metalizado. Se seleccionan un par de cada configuración para su evaluación. El gas de evaluación es 10 % de oxígeno a 50 % de H.R. y 760 mmHg de presión, y el gas portador es 98 % de nitrógeno/2 % de hidrógeno a 100 % de H.R.; la evaluación se lleva a cabo a 23 °C. Los resultados de la evaluación para el ingreso de oxígeno (cc/empaque*día) de un 100 % de O₂ se presentan en la Tabla 10:

Tabla 10: Evaluación de ingreso de oxígeno de adaptadores para juntas

Descripción	Muestra # 1	Muestra # 2
Envase completo con adaptador de cuña de PE	0,275*	0,880
Con el tubo de entrada taponado	0,275*	0,0378
Con el accesorio enmascarado	0,149*	0,027
Envase completo c/Adaptador para tubos de capas múltiples	0,977	0,978
Con el tubo de entrada taponado	0,0192	0,0174

Con el tubo enmascarado	0,0185	0,0150
-------------------------	--------	--------

*Los resultados de la muestra # 1 con el adaptador de accesorios de polietileno indican un bloqueo en la manguera en un punto cerca del accesorio, así como también una filtración potencial en el envase de barrera contra el oxígeno en sí mismo, provocados por la manguera de cobre utilizada para la introducción de gas durante la evaluación. Esto genera resultados inconsistentes.

Estos resultados indican que, en condiciones ambiente (21 % de O₂, 23 °C) el recipiente para sangre introducirá alrededor de 7,7-8,6 cc de oxígeno a lo largo de 42 días, y 11,8-13,1 a lo largo de 64 días; sin embargo, la mayoría del oxígeno que ingresa se debe a la manguera de PVC. A la temperatura refrigerada de 4 °C utilizada para el almacenamiento de sangre, estas velocidades de ingreso se reducirán en gran medida. Para el empaque sellado anaeróbicamente con el tubo de entrada taponado cerca de la junta, se espera un ingreso de solo alrededor de 0,15-0,24 cc de oxígeno a lo largo de la duración de 42 días, y alrededor de 0,23-0,36 cc de oxígeno a lo largo de los 64 días.

Ejemplo 8: Ingreso de oxígeno de la manguera

Varias muestras de mangueras de entrada de PVC (Qosina # T4306, Qosina Corp., Edgewood, NY) se recortan hasta ya sea ~150 mm (6 pulgadas) de longitud o ~200 mm (8 pulgadas) de longitud y se sellan en un extremo. Además, las muestras más largas de 200 mm se sellan nuevamente a alrededor de 50 mm (2 pulgadas) del extremo sellado para imitar una sección de muestra piloto. Varias de dichas muestras se envían a Mocon, Inc. para someterlas a evaluaciones de penetración del oxígeno mediante el uso de un instrumento Oxtran 2/21 de permeabilidad al oxígeno (Mocon, Inc., Minneapolis, MN). Se seleccionan un par de cada configuración para su evaluación. El gas de evaluación es 100 % de oxígeno a 50 % de H.R. y 760 mmHg de presión, y el gas portador es 98 % de nitrógeno/2 % de hidrógeno a 100 % de H.R.; la evaluación se llevó a cabo a 23 °C. Los resultados de la evaluación se presentan en la Tabla 11 para el ingreso de oxígeno (cc/día) de 100 % de O₂:

Tabla 11: Evaluación de ingreso de oxígeno en manguera de entrada de PVC

Descripción	Muestra # 1	Muestra # 2	Media
Manguera Qosina T4306 de 150-mm con un extremo sellado	0,959	0,965	0,962
Manguera Qosina T4306 de 200-mm con un extremo sellado, con muestra piloto de 50-mm	0,934	0,957	0,946

Estos resultados son consistentes con la evaluación previa de recipientes para sangre, y muestran un ingreso de oxígeno a través de la manguera de PVC en condiciones ambiente (21 % de O₂, 23 °C) de alrededor de 8,2-8,5 cc a lo largo de 42 días de duración, y de 12,6-13,0 de cc oxígeno a lo largo de 64 días. En las condiciones evaluadas, no se observa una diferencia sustancial entre las muestras más cortas sin un segmento piloto y las muestras más largas con un segmento piloto.

Ejemplo 9: Absorción dinámica de oxígeno de absorbentes comerciales

Se evalúan tres absorbentes a modo de ejemplo para verificar su capacidad para absorber oxígeno en una evaluación dinámica. La cámara de evaluación consiste en un accesorio de brida de ensamblado rápido de acero inoxidable 304 de 4 pulgadas de diámetro por 4 pulgadas de longitud (McMaster Carr # 4322K35) con tapas de extremos, donde una tapa de extremo está modificada para la conexión de sensores, entradas de purga de nitrógeno y de gas para la de evaluación del oxígeno. Se realiza una inserción cilíndrica de polietileno para reducir el volumen interior de la cámara a alrededor de 50 cc de volumen total. Se utilizan un Analizador de gas PreSens Fibox 3 que incluye un sensor de oxígeno PSt6 y un sensor de temperatura PT1000 (PreSens Precision Sensing GmbH, Regensburg, Alemania) para realizar la evaluación.

El sistema se purga con una mezcla de 1 % oxígeno/mezcla de gas de nitrógeno en equilibrio y luego un 100 % de gas de nitrógeno para una calibración de dos puntos antes del uso. Se coloca un *sachet* del absorbente **207** evaluado en el sistema en una caja de manipulación con guantes con atmósfera de nitrógeno, el sistema se sella (la cubierta se sujeta mediante abrazaderas en su lugar) y luego se purga con 100 % de nitrógeno antes de retirarlo de la caja de manipulación con guantes. Una bomba de jeringa con una jeringa Hamilton hermética al gas se llena con >5 cc de 100 % de oxígeno; la línea de la jeringa a la cámara de evaluación se purga mediante la activación de la bomba de la jeringa, dejando 5 cc de oxígeno en la jeringa. La válvula de la línea de la jeringa se cierra y se conecta al sistema. La evaluación dinámica se inicia mediante la activación de la bomba de la jeringa para inyectar 5 cc de oxígeno a lo largo de un período de 60 minutos. Después de 60 minutos, la válvula de la línea de la bomba de la jeringa se cierra y se permite que el absorbente continúe absorbiendo el oxígeno residual en una evaluación estática.

La evaluación se lleva a cabo en condiciones ambiente (23 °C) con el uso de un único *sachet* de cada uno de los siguientes depuradores de oxígeno a base de hierro disponibles comercialmente: absorbente Ageless® SS-200 de Mitsubishi Gas Chemical America (MGC)

(capacidad de 200 cc, diseñado para funcionar en ambientes fríos), O-Buster® (capacidad de 300 cc, grado estándar) (Hsiao Sung Non-Oxygen Chemical Co., Ltd., Taiwán), y LTECC1K500CS de Sorbent Systems (capacidad de 1000 cc, “de acción rápida” – diseñado para funcionar en ambientes fríos) (Impak Corp., Los Ángeles, CA).

La Figura 11 muestra que la introducción de oxígeno se eleva hasta alrededor de un 0,7-0,8 % de oxígeno en alrededor de 10 minutos para cada tipo de absorbente. A alrededor de 10-15 minutos, tanto el absorbente O-Buster® como el de Sorbent Systems logran reducir el nivel de oxígeno en el sistema desde alrededor de un 0,75 % hasta alrededor de un 0,3-0,5 % de oxígeno. El absorbente SS-200 no logra reducir el nivel de oxígeno, que continuó aumentando hasta alrededor de un 1 % de oxígeno a los 60 minutos.

Después de 60 minutos, cuando la introducción dinámica de oxígeno se termina y el sistema se somete a la evaluación estática, todos los absorbentes mostraron una reducción continuada del nivel de oxígeno. El SS-200 muestra un aumento dramático en la velocidad de reducción del oxígeno en condiciones estáticas, mientras que el absorbente de Sorbent Systems muestra un aumento leve en la velocidad de reducción del oxígeno en condiciones estáticas; el absorbente O-Buster® no muestra diferencias en la velocidad de reducción del oxígeno en condiciones estáticas. Se menciona que la capacidad de los absorbentes, según lo manifestado por los fabricantes, no parece tener un impacto directo sobre la velocidad de absorción del oxígeno, según lo evidenciado por el desempeño relativo del absorbente de 300 cc, O-Buster®, en comparación con el absorbente de Sorbent Systems con capacidad de 1000 cc. Los dos absorbentes formulados para tener un buen desempeño en condiciones de frío (MGC SS-200 y LTECC1K500CS de Sorbent Systems), según lo manifestado por los fabricantes, sí parecieron tener un desempeño más deficiente que el absorbente estándar O-Buster®. Los datos de las evaluaciones no se llevan a cabo ni se recogen a temperaturas diferentes de 23 °C.

Ejemplo 10: Absorción dinámica de oxígeno de calentadores de manos comerciales

Se evalúan varios calentadores de manos disponibles comercialmente para verificar su capacidad de absorción del oxígeno en una evaluación dinámica, con el uso del mismo sistema y las mismas condiciones que los descritos en el Ejemplo 9, más arriba. Los calentadores de manos son depuradores de oxígenos a base de hierro diseñados para reaccionar con el oxígeno del ambiente y generar calor. La química a base de hierro es la misma que la de los absorbentes disponibles comercialmente que se utilizan para la

preservación de alimentos, según lo evaluado en el Ejemplo 9, pero las formulaciones pueden variar ligeramente para modificar la cinética de las reacciones.

La Figura 12 muestra los datos para varios calentadores de manos disponibles comercialmente evaluados como se describe precedentemente. Los datos que se muestran en la tabla que sigue a continuación muestran que la introducción de oxígeno eleva el nivel desde alrededor de un 0,25 % a alrededor de un 0,75 % de oxígeno en alrededor de 10 minutos, dependiendo del tipo de calentador de manos. A alrededor de los 10-15 minutos, los datos muestran que todos los calentadores de manos logran reducir rápidamente el nivel de oxígeno desde los valores pico, con variaciones notables entre las formulaciones. La mayoría de las formulaciones parecen acercarse a un estado constante durante la evaluación dinámica, con excepción de las versiones de "Hot Hands" (mano) y de "Heat Works", que continuaron reduciendo los niveles de oxígeno hasta cerca de cero en condiciones de evaluación dinámica.

Después de 60 minutos, cuando la introducción dinámica de oxígeno se termina y el sistema se somete a la evaluación estática, todos los absorbentes mostraron una reducción dramática del nivel de oxígeno hasta valores cercanos a cero, con excepción de las versiones de "Hot Hands" (mano) y de "Heat Works", que ya tienen un nivel de oxígeno cercano a cero. Estos resultados muestran que las formulaciones utilizadas para los calentadores de manos tienen una velocidad de absorción del oxígeno más rápida que los absorbentes de oxígeno de calidad alimentaria que se muestran en el Ejemplo 9, y pueden lograr niveles de oxígeno más bajos a lo largo del período de estudio y en las condiciones utilizadas en esta evaluación.

Ejemplo 11: Fabricación de bolsas de almacenamiento anaeróbico

Se fabrican varias Bolsas de almacenamiento anaeróbico según lo descrito en los ejemplos 1 y 2, más arriba, y se completan aun más mediante la incorporación de un *sachet* de absorbente SS-200 (Mitsubishi Gas Chemical America, Nueva York, NY), un espaciador de plástico, y una etiqueta sensora de oxígeno (Mocon, Inc., Minneapolis, MN) antes de sellar por calor el borde final en una caja de manipulación con guantes con atmósfera de nitrógeno. Además, se fabricaron varias Bolsas de almacenamiento anaeróbico con el uso de PVC-Citrato Renolit ES-4000 y también con el uso de hojas de silicona (McMaster Carr # 87315K61, McMaster Carr, Robbinsville, NJ) para fabricar el recipiente plegable interno para sangre **202**. El nivel de oxígeno del espacio libre superior se mide a través de la película (Rollprint Clearfoil® Z) del receptáculo externo durante varios días después de la fabricación para verificar la solidez de las juntas. Los resultados se muestran en la Tabla 12 a la Tabla 14, a continuación.

Tabla 12: ASB fabricada con bolsa interna para sangre de Renolit ES-3000 (Oxígeno en el espacio libre superior en Torr)

ASB #	Día 0	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
1	4,52	0,39	0,43	0,53	0,49	0,47
2	5,85	0,43	0,56	0,76	0,63	0,87
3	5,83	0,64	0,42	0,37	-	-
4	2,41	0,62	0,40	0,34	0,44	0,35
5	5,36	0,63	0,43	0,37	-	-
6	5,07	0,75	0,34	0,46	0,45	0,42
7	3,15	0,63	0,35	0,46	0,44	0,42
8	6,07	0,63	0,51	0,33	0,37	0,29
9	5,39	0,50	0,38	0,35	0,36	0,28
10	3,24	0,78	0,75	7,50	4,36	1,90
11	5,30	0,49	0,44	0,43	0,47	0,31
12	2,79	0,62	0,43	0,36	0,44	0,42

Tabla 13: ASB fabricada con bolsa para sangre interna de Renolit ES-4000 (Oxígeno en el espacio libre superior en Torr)

ASB #	Día 0	Día 1	Día 2	Día 4
1	4,52	0,18	0,03	0,00
2	5,85	0,19	0,02	0,01
3	5,83	0,26	0,06	0,03
4	2,41	0,17	0,00	0,01
5	5,36	0,32	0,02	0,00
6	5,07	0,22	0,01	0,00
7	3,15	2,12	27,85	12,00
8	6,07	0,28	0,06	0,05
9	5,39	0,38	0,15	0,10
10	3,24	0,20	0,11	0,09

Tabla 14: ASB fabricada con bolsa para sangre interna de silicona (Oxígeno en el espacio libre superior en Torr)

ASB #	Día 0	Día 1	Día 2	Día 4
1	7,23	0,00	0,00	0,00
2	6,90	0,00	0,00	0,00
3	8,03	0,00	0,00	0,00
4	7,92	0,00	0,00	0,00
5	7,81	0,00	0,00	0,00
6	8,03	0,00	0,00	0,00
7	4,75	0,00	0,00	0,00
8	4,76	0,00	0,00	0,00
9	3,96	0,00	0,00	0,00
10	3,94	0,00	0,00	0,00

El nivel medio de oxígeno en el día 0 es significativamente más alto para el grupo de bolsas internas para sangre de silicona vs. ambos grupos de bolsas para sangre de PVC, con medias de 6,33 Torr vs. 4,58 Torr (ES-3000) y 4,69 Torr (ES-4000), con $p < 0,05$. Los resultados también indican que los absorbentes tienen la capacidad de reducir eficazmente los niveles de oxígeno en el espacio libre superior hasta oxígeno de menos de 1 Torr, excepto en el caso de la muestra #10 en el grupo de ES-3000 y de la muestra # 7 en el grupo de ES-4000. Tras un examen más detallado de las juntas en estas muestras, se observa un pequeño doblez o arruga en la costura de la junta final.

Ejemplo 12: Adaptador para juntas 301 intermedio con tubos de capas múltiples que atraviesan barreras para la adherencia mediante solventes de la manguera

Se fabrica un recipiente de almacenamiento anaeróbico con una unión sustancialmente impermeable que tiene conectividad fluida primero mediante el moldeo por inserción de 3 piezas de una manguera de capas múltiples que atraviesa barreras **305** en polietileno (Dowlex™ 2517) en la forma de una barra de alrededor de 5 mm de ancho por alrededor de 57 mm de longitud total con extremos ahusados (“cuña en forma de diamante”, un adaptador para juntas **301**) (Sonicron Corp., Westfield, MA). Los tubos de capas múltiples que atraviesan barreras tienen una capa interna de cloruro de polivinilo (PVC) **306**, adecuada para la adherencia mediante solventes a la manguera de PVC, una capa externa de polietileno (PE) **308**, adecuada para la adherencia por calor al PE y otras películas soldables por calor, y una

capa intermedia de etilén-vinil-acetato (EVA) **307**, adecuada para lograr la adherencia entre las capas de PVC y de PE (Extrusion Alternatives, Inc., Portsmouth, NH). Los tubos de capas múltiples que atraviesan barreras **305** tienen un tamaño adecuado en cuanto a su diámetro interno para permitir la adherencia mediante solventes ya sea a una manguera de transferencia de la línea de sangre estándar de PVC de alrededor de 3,0 mm por alrededor de 4,1 mm de acuerdo con ISO 3826-1:2013, o a un dispositivo de transferencia de sangre, tal como un puerto de adición de PVC, por ejemplo, Vitalmed # 20391 (Vitalmed, Inc., Lakeville, MA) o Qosina # 65842 (Qosina Corp., Edgewood, NY). Los tubos que atraviesan barreras **305** se extienden más allá del ancho de la cuña en forma de diamante por alrededor de 25 mm a ambos lados para facilitar estas conexiones.

La cuña en forma de diamante con tubos de capas múltiples moldeados por inserción se coloca entre un par de películas de barrera (RollPrint ClearFoil[®] Z, RollPrint Packaging Products Inc., Addison, IL) sobre una matriz de sellado por calor fabricada a medida que tiene una ranura cuyo tamaño y cuya forma son adecuados para aceptar la forma de la cuña en forma de diamante y proporcionar una compresión ligera durante el sellado por calor, que se lleva a cabo en una prensa Franklin modelo 2400 modificada (Franklin Mfg. Corp., Norwood, MA). Las matrices se calientan de manera constante hasta alrededor de 140 °C mediante un par de calentadores de cartuchos internos (McMaster Carr # 4877K143, McMaster Carr, Inc., Robbinsville, NJ) conectados a un controlador de procesos (Omega, modelo CNI-CB120-SB, Omega Engineering, Inc., Stamford, CT). La prensa se activa con las películas y la cuña en forma de diamante en la matriz para comprimir y calentar el montaje durante alrededor de 3-4 segundos para obtener una costura completamente sellada que comprende un lado del receptáculo externo **201**.

Luego, un extremo de cada tubo de capas múltiples se adhiere mediante solventes a un tubo de PVC de transición para conectar un recipiente plegable para sangre flexible **202** dentro del receptáculo externo **201** y, luego, el otro extremo de cada tubo de capas múltiples se adhiere mediante solventes ya sea a un puerto de adición o a una sección de una manguera de transferencia de la línea de sangre estándar. Luego, se coloca un *sachet* de absorbente en una hoja espaciadora, que luego se coloca entre el recipiente plegable y una de las películas del receptáculo externo y, luego, las tres costuras restantes del receptáculo externo **201** se sellan mediante el uso de un sellador por impulsos para obtener un recipiente de almacenamiento anaeróbico de sangre terminado.

Ejemplo 13: Bloque intermedio moldeado por inserción con tubos de dos capas para la

soldadura por RF de la manguera

Similar al ejemplo 12, precedente, se fabrica un recipiente de almacenamiento anaeróbico con una entrada/salida **30** sustancialmente impermeable que tiene conectividad fluida primero mediante el moldeo por inserción de 3 piezas de mangueras que atraviesan barreras **305** en polietileno (Dowlex™ 2517) en la forma de una barra de alrededor de 5 mm de ancho por alrededor de 57 mm de longitud total con extremos ahusados (“cuña en forma de diamante”) (Sonicron Corp., Westfield, MA), como se muestra en la Figura 3D.

En este ejemplo, sin embargo, el tubo que atraviesa barreras del ejemplo 12 se reemplaza con un tubo de dos capas que atraviesa barreras que comprende una capa interna de cloruro de polivinilo (PVC) **306**, y una capa externa de EVA **307**, **308** (Extrusion Alternatives, Inc., Portsmouth, NH). Dado que se sabe que el EVA tiene tanto una soldabilidad buena por RF (radiofrecuencia) y por calor, como una buena adherencia tanto al PVC como al PE, la necesidad de contar con un tubo de conexión de transición al recipiente plegable para sangre se elimina en esta configuración. El espesor de la capa externa de EVA se puede variar según se desee y solo es necesario que cumpla con un espesor mínimo para asegurar la adhesión del PVC durante el moldeo por inserción al PE; que tiene un espesor mínimo de alrededor de 0,05-0,10 mm. Los tubos de dos capas también tienen un tamaño similar en cuanto a su diámetro interno de acuerdo con el ejemplo 12 y se extienden más allá del ancho de la cuña en forma de diamante por alrededor de 25 mm a ambos lados para facilitar las conexiones; sin embargo, los diámetros externos de los tubos de dos capas tienen un tamaño adecuado como para encajar en matrices de soldadura por RF para su uso en la fabricación de un recipiente plegable para sangre.

En la primera etapa de montaje, los tubos en un extremo de la cuña con forma de diamante moldeada por inserción se sueldan por RF a películas de PVC para formar un recipiente plegable para sangre de la siguiente manera: los tres tubos en la cuña con forma de diamante se colocan sobre mandriles de latón para soportar cada uno de ellos, y luego se colocan entre un par de películas del recipiente plegable para sangre **202** (Renolit ES-3000, American Renolit Corp., City of Commerce, CA). El montaje luego se coloca sobre una matriz de sellado por RF a medida **70** que tiene tres ranuras cuyo tamaño y cuya forma son adecuados para aceptar los tres tubos. La matriz de sellado por RF también sella las películas del recipiente plegable para sangre de PVC entre los tubos, y la junta del perímetro en la forma del contorno del recipiente plegable para sangre **202**. La prensa se activa con las películas y los tubos en las matrices para comprimir y calentar el montaje durante alrededor de 4-5 segundos mediante energía de RF (Soldadora por RF de Solidyne, S/N 3657) para

obtener una costura completamente sellada que forma el recipiente plegable para sangre **202**, que también tiene una unión sustancialmente impermeable (cuña en forma de diamante) en su lugar alrededor de los tubos de entrada conectados de manera fluida listos para sellarse a las películas de barrera del receptáculo externo **201** en la etapa siguiente.

Similar al ejemplo 12, el recipiente plegable para sangre soldado por RF a los tubos de la cuña en forma de diamante se coloca, ahora, entre un par de películas de barrera (RollPrint ClearFoil® Z, RollPrint Packaging Products Inc., Addison, IL). El montaje se coloca sobre una matriz de sellado por calor fabricada a medida y se sella en la prensa Franklin para obtener una costura completamente sellada que comprende un lado del receptáculo externo **201**, más el recipiente plegable para sangre conectado de manera fluida. En las etapas restantes, los puertos de adición y la manguera de entrada de la sangre de PVC (entrada/salida **30**) se adhieren mediante solventes a las secciones restantes expuestas de los tubos de dos capas de la cuña en forma de diamante, como en el ejemplo 12, y el *sachet* de absorbente y el espaciador también se preparan de manera similar antes de sellar las tres costuras restantes del receptáculo externo **201**, para obtener un recipiente de almacenamiento anaeróbico de sangre terminado.

Ejemplo 14: Tubos que atraviesan barreras sellados por calor “3 a la vez” para adherir la manguera mediante solventes

Se fabrica un recipiente de almacenamiento anaeróbico con una unión sustancialmente impermeable que tiene conectividad fluida mediante el sellado por calor simultáneo de tres piezas individuales de mangueras que atraviesan barreras entre un par de películas de barrera (RollPrint ClearFoil® Z, RollPrint Packaging Products Inc., Addison, IL), como se muestra en la Figura 4A. Los tubos que atraviesan barreras tienen una capa interna de cloruro de polivinilo (PVC) **306**, adecuada para la adherencia mediante solventes a la manguera de PVC, una capa externa de polietileno (PE) **308**, adecuada para la adherencia por calor al PE y otras películas soldables por calor, y una capa intermedia de etilén-vinil-acetato (EVA) **307**, adecuada para lograr la adherencia entre las capas de PVC y de PE (Extrusion Alternatives, Inc., Portsmouth, NH). Los tubos que atraviesan barreras tienen un tamaño adecuado en cuanto a su diámetro interno como para permitir la adherencia mediante solventes ya sea a una manguera de transferencia de la línea de sangre de PVC de alrededor de 3,0 mm por alrededor de 4,1 mm de acuerdo con ISO 3826-1:2013, o a un dispositivo de transferencia de sangre, tal como un puerto de adición de PVC, por ejemplo, Vitalmed # 20391 (Vitalmed, Inc., Lakeville, MA) o Qosina # 65842 (Qosina Corp., Edgewood, NY).

Los tubos que atraviesan barreras se adhieren mediante solventes a una sección corta de la manguera de PVC mediante el uso de ciclohexanona para conectar cada tubo al puerto respectivo en un recipiente para sangre plegable. Se insertan mandriles dentro de los tubos que atraviesan barreras, un *sachet* de absorbente (Mitsubishi SS-200, Mitsubishi Gas Chemical America, Inc., NY, NY) se coloca en una hoja espaciadora, y el montaje se sostiene entre un par de películas de barrera (RollPrint ClearFoil® Z, RollPrint Packaging Products Inc., Addison, IL) en una matriz de sellado por calor fabricada a medida. La matriz de sellado (matriz de aluminio **70**) tiene tres ranuras a las que se les da un tamaño adecuado mediante la reducción de manera adecuada del diámetro en alrededor de 0,25 mm y a las que se les da una forma adecuada mediante la provisión de un radio de 0,5-0,8 mm a las esquinas para aceptar los tubos y proporcionar una compresión ligera durante el sellado por calor. El proceso de sellado se realiza en una prensa Franklin modelo 2400 modificada para estampado en caliente (Franklin Mfg. Corp., Norwood, MA) a 80-85 psig. La matriz superior **701** se fabrica a partir de un bloque sólido de aluminio maquinado en una forma complementaria ligeramente más grande que el perímetro del recipiente plegable para sangre. La región central de la matriz superior **705** se afloja para aceptar y albergar el recipiente plegable para sangre **202**, y la matriz tiene ranuras como se describe precedentemente para sellar los tubos que atraviesan barreras. La matriz superior se calienta mediante conducción directa hasta alrededor de 127 °C mediante el montaje de la matriz superior a la platina superior caliente de la prensa Franklin.

La matriz inferior **702** comprende una sección de inserción de metal rodeada por material Garolite® G-10 de aislamiento térmico. La matriz inferior tiene una forma similar en comparación con la matriz superior, lo que proporciona un nido para el recipiente plegable para sangre **202** y una superficie de encaje plana **705** para que la matriz superior presione contra ella, mientras la sección de inserción de metal proporciona las ranuras necesarias para sellar los tubos que atraviesan barreras a las películas circundantes para asegurar una junta sustancialmente impermeable. La matriz inferior se calienta de manera constante hasta alrededor de 132 °C mediante un calentador de cartuchos internos (McMaster-Carr P/N: 3618K412) conectado a un controlador de procesos (Omega, modelo CNI-CB120-SB, Omega Engineering, Inc., Stamford, CT). De este modo, el perímetro entero se calienta desde la matriz superior y también desde la porción de inserción **706** de la matriz inferior.

La prensa se activa con las películas, el absorbente y la hoja espaciadora, y los tubos en su lugar en las matrices, según lo descrito, y se sostiene durante un tiempo de permanencia de alrededor de 2 segundos para proporcionar una costura totalmente sellada en el

receptáculo externo **201**, que tiene tres tubos que atraviesan barreras con juntas sustancialmente impermeables conectadas de manera fluida al recipiente plegable para sangre **202** por dentro. El extremo restante de cada tubo que atraviesa barreras luego se adhiere mediante solventes ya sea a un puerto de adición o a una sección de la manguera de la línea de sangre de PVC estándar (entrada/salida **30**) para obtener un recipiente de almacenamiento anaeróbico de sangre.

Ejemplo 15: Tubos que atraviesan barreras con forma extruida sellados por calor “3 a la vez” para adherir la manguera mediante solventes

Similar al ejemplo 14, más arriba, se fabrica un recipiente de almacenamiento anaeróbico con una unión sustancialmente impermeable que tiene conectividad fluida mediante el sellado por calor simultáneo de tres piezas individuales de mangueras que atraviesan barreras entre un par de películas de barrera (RollPrint ClearFoil® Z, RollPrint Packaging Products Inc., Addison, IL). En este ejemplo, los tubos que atraviesan barreras tienen una capa externa de PE que está extruida en una forma de cuña en forma de diamante, como se muestra en la Figura 4B, en lugar de una forma redonda para facilitar el sellado de los bordes a la película de barrera; la capa interna de PVC retiene un diámetro interno redondo adecuado para la adherencia mediante solventes con otra manguera y accesorios de PVC, tal como un puerto de adición.

Ejemplo 16: Bloques intermedios individuales moldeados por inserción

Similar al ejemplo 12 y al 14, más arriba, se fabrica un recipiente de almacenamiento anaeróbico con una unión sustancialmente impermeable que tiene conectividad fluida mediante el sellado por calor simultáneo de tres cuñas individuales en forma de diamante, cada una de las cuales tiene solo un tubo que atraviesa barreras moldeado por inserción en ellas, entre un par de películas de barrera (RollPrint ClearFoil® Z, RollPrint Packaging Products Inc., Addison, IL). En esta realización, el tubo que atraviesa barreras **305** tiene una capa interna **306** de PVC, una capa intermedia **307** de EVA, y una capa externa **308** de PE que está moldeada por inserción dentro de una forma de cuña en forma de diamante de PE para facilitar el sellado a la película de barrera; la capa interna de PVC retiene un diámetro interno redondo adecuado para la adherencia mediante solventes con otra manguera y accesorios de PVC, tal como un puerto de adición. Alternativamente, el tubo que atraviesa barreras **305** puede tener una capa interna **306** de PVC y una capa externa **308** de EVA, similar al ejemplo 13, más arriba.

Ejemplo 17: Las bolsas de almacenamiento internas de PVC permiten la reoxigenación de la sangre

Se fabrican varias bolsas de almacenamiento internas de PVC según lo descrito en el ejemplo 1 y que contienen una única entrada tradicional. El alcance de la reoxigenación de la sangre durante el almacenamiento en las bolsas de almacenamiento internas de PVC se determina mediante la transferencia de 330 ml de RBCs concentrados que tienen un SO_2 inicial de entre 35 a 70 % dentro de las bolsas. Las bolsas de PVC que contienen los pRBCs se colocan a 4 °C en condiciones atmosféricas ambiente. Se retiran muestras de cada bolsa a 1 y 6 semanas, y se determina el SO_2 .

Los resultados que se presentan en la Figura 13 muestran que la reoxigenación de la sangre ocurre en todas las bolsas de almacenamiento internas de PVC.

Ejemplo 18: Reoxigenación en ausencia de un absorbente

Se fabrican cinco bolsas de almacenamiento anaeróbico **20** según lo descrito en los ejemplos 1 y 2, más arriba. Dos de las cinco bolsas se completan aun más mediante la incorporación de un *sachet* de absorbente SS-200 (Mitsubishi Gas Chemical America, Nueva York, NY). El alcance de la reoxigenación de la sangre durante el almacenamiento en las Bolsas de almacenamiento anaeróbico se determina mediante la transferencia de 330 ml de pRBCs que tienen un SO_2 inicial de aproximadamente 5 % dentro de las bolsas de almacenamiento anaeróbico **20**. Se retiran muestras de cada bolsa a 1 y 6 semanas, y se determina el SO_2 . Como se presenta en la Figura 14, las bolsas de almacenamiento anaeróbico **20** que contienen el absorbente generan como resultado un SO_2 disminuido en comparación con las bolsas de almacenamiento anaeróbico **20** sin absorbente, que generan como resultado una reoxigenación de aproximadamente un 15 % para la semana 6.

Ejemplo 19: Bolsas de almacenamiento de sangre que tienen tres entradas/salidas que carecen de una adherencia 302 impermeable al oxígeno de acuerdo con la presente divulgación (dos puertos de adición y una línea de sangre)

Se fabrican cinco bolsas de almacenamiento anaeróbico **20**, primero, mediante la soldadura por RF de dos hojas Renolit ES-3000, con un espesor que es de aproximadamente 0,017 pulgadas y tres (3) tubos de PVC, sin una adherencia **302** impermeable, para formar una bolsa interna plegable **202**.

La bolsa interna plegable con 3 tubos de entrada/salida se sella por calor a una bolsa de barrera externa fabricada a partir de la película RollPrint Clearfoil® Z #37-1275 (Rollprint Packaging Products, Inc., Addison, IL).

El nivel de oxígeno del espacio libre superior se mide a través de la película (Rollprint Clearfoil® Z) del receptáculo externo **201**. Como se muestra en la Figura 15, todas las bolsas de almacenamiento anaeróbico **20** que no tienen tres adherencias impermeables al oxígeno **302** proporcionadas por la presente divulgación presentan niveles de oxígeno altamente variables a lo largo del período de medición (84 días) y no son adecuadas para el almacenamiento anaeróbico de la sangre.

Ejemplo 20: ASB con tres entradas/salidas 30 (dos puertos de adición y una línea de sangre)

Se fabrican tres bolsas de almacenamiento anaeróbico **20**, primero, mediante la soldadura por RF de dos hojas Renolit ES-3000, con un espesor que es de aproximadamente 0,017 pulgadas y tres (3) tubos de PVC, con una longitud de aproximadamente 0,75 pulgadas para formar la bolsa interna plegable **202**. La manguera de capas múltiples que atraviesa barreras (con una capa interna de PVC **306**, una capa intermedia de EVA **307**, y una capa externa de PE **308**) se adhiere mediante solventes a cada diámetro externo de los tres (3) tubos de PVC de la bolsa interna para proporcionar los medios para sellar por calor la bolsa interna (PVC) a la bolsa de barrera externa (PE). La manguera de capas múltiples se adhiere mediante solventes a los tubos de PVC de la bolsa interna directamente.

La bolsa plegable interna con tres tubos de capas múltiples que atraviesan barreras **305** se sella por calor a una bolsa de barrera externa fabricada a partir de la película RollPrint Clearfoil® Z #37-1275 (Rollprint Packaging Products, Inc., Addison, IL), mediante el uso de una matriz de aluminio **70** (como se muestra en la Figura 9) que se monta a una prensa Franklin para estampado en caliente y una base inferior G-10 con un bloque de inserción de aluminio para sellar alrededor de los tres (3) puertos y para sellar la bolsa interna de PVC **202** a la bolsa de barrera externa **201**.

Como se muestra en la Figura 9, la matriz de aluminio **70** tiene dos (2) bloques de inserción de aluminio, uno montado a la parte superior de aluminio y el bloque inferior G-10. El bloque de aluminio superior se calienta mediante la prensa Franklin y el bloque inferior se calienta mediante una vara calentadora (1/4" de diámetro) conectada al controlador de

temperatura. La herramienta tiene clavijas de alineación en la mitad superior y bujes de encaje en la mitad inferior para proporcionar una alineación entre las dos mitades.

El nivel de oxígeno del espacio libre superior se mide a través de la película (Rollprint Clearfoil® Z) del receptáculo externo **201**. Como se muestra en la Figura 16, todas las bolsas de almacenamiento anaeróbico **20** mantuvieron un espacio libre superior de menos de 0,8 mmHg durante hasta 84 días.

Si bien la invención se ha descrito con referencia a aspectos preferidos, las personas capacitadas en la técnica comprenderán que se pueden realizar diversos cambios y que se pueden sustituir equivalentes por elementos de los mismos para adaptarse a situaciones particulares sin apartarse del alcance de la invención. Por lo tanto, se pretende que la invención no esté limitada a los aspectos particulares divulgados como el mejor modo contemplado para llevar a cabo la presente invención, sino que la invención incluya todos los aspectos incluidos dentro del alcance y el espíritu de las reivindicaciones adjuntas.