

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente **No. NC2018/0013925**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“ALMACENAMIENTO ANAERÓBICO DE SANGRE Y MÉTODO DE INACTIVACIÓN DE PATÓGENOS”**.

Solicitantes: **NEW HEALTH SCIENCES, INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 9069** notificado el 29 de julio de 2020 y para el cual se solicitó prórroga, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

Con el fin de superar las objeciones formuladas por claridad de las reivindicaciones, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 14 reivindicaciones y se pone de presente lo siguiente frente a las objeciones formuladas:

1.1 Con respecto a la claridad de las reivindicaciones

El examinador objeta la reivindicación 11 y a pesar de que el solicitante no comparte las objeciones realizadas a dicha reivindicación, se procede a eliminar la misma del nuevo pliego reivindicatorio.

De otro lado, el examinador objeta las reivindicaciones 1, 4 y 5, alegando falta de claridad y en particular, señala que la reivindicación 1 “no es clara porque no especifica las etapas del método para la reducción de patógenos en la sangre, igualmente, no establece las variables que intervienen en dicho método.” Sin embargo, mi representada respetuosamente desea poner de presente que no comparte la opinión del Examinador por cuanto la reivindicación 1 enumera los pasos del método de reducción de patógenos en la sangre, incluida la eliminación de oxígeno de un hemoderivado que contiene glóbulos rojos, la adición de riboflavina e irradiar el producto sanguíneo reducido en

CALLE 117 No. 5A – 35 / P.O. BOX 6349
TELÉFONO (571) 756 0770 FAX (571) 755 0158
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
castellanos@castellanosyco.co / www.castellanosyco.co

oxígeno que contiene riboflavina con luz ultravioleta en una dosis de entre 3,2 a 7,0 J/cm².

Con respecto a que la reivindicación 4 " no es concisa porque tiene el término "al menos", se aclara que según lo provisto por la descripción, *"Si bien los valores absolutos de las cantidades de micropartículas se pueden determinar, en general, la reducción de micropartículas se determina con relación a una muestra de control. En la presente memoria descriptiva, el control comprende un producto sanguíneo sin niveles de oxígeno reducidos."* (página 36); de modo que, en contraste con el argumento del examinador, una persona versada en la materia presenta el número de micropartículas en los productos sanguíneos como un término relativo. Las reivindicaciones no "se caracterizan por un resultado a ser obtenido de las micropartículas" sino que mencionan la medida relativa aceptada de micropartículas tal como se usa en la técnica.

De otro lado, se pone de presente que las reivindicaciones 8 a 14 del nuevo pliego reivindicatorio se encuentran debidamente soportadas en la descripción de la presente solicitud de patente, tal como fue originalmente presentada.

1.2 Con respecto a la unidad de invención

El examinador objeta que las reivindicaciones de la presente solicitud carecen de unidad de invención teniendo en cuenta las enseñanzas de D1 e identifica los siguientes dos grupos inventivos:

Grupo inventivo 1:

Método para la reducción de patógenos en la sangre que tiene hemólisis reducida que comprende: Agregar riboflavina e irradiar con luz UV (Reivindicaciones 1 a 7); y

Grupo inventivo 2:

Método para la reducción de patógenos en la sangre que tiene hemólisis reducida que comprende: Agregar amustalina (S-303) y glutatión (GSH).

A pesar de que mi representada no comparte la opinión del Examinador sobre la falta de unidad de invención, se procede a eliminar las reivindicaciones 8 a 17 del nuevo pliego reivindicatorio con el fin de superar la objeción formulada a este respecto.

1.3 Con respecto a la novedad y el nivel inventivo

El examinador, cita las siguientes referencias como anticipatorias de la materia de la presente solicitud:

D1 Publicación Internacional de Patente No. WO 2014/194931 titulada "Pathogen Reduction Treatment, y publicada el 11 de diciembre de 2014; y

D2 Publicación de Patente U.S. No. 2003/201160, titulada "Removal of adenine during a process of pathogen reducing blood and blood components," y publicada el 30 de octubre de 2013.

El examinador caracteriza D1 como: *"El documento D1 divulga un método para reducir un riesgo de aparición de reacciones secundarias no deseadas en un sustrato que se somete a un tratamiento de reducción de patógenos; también se refiere a un método para reducir el riesgo de formación de sustancias tóxicas durante el tratamiento de reducción de patógenos de sangre, componentes sanguíneos o productos sanguíneos..."*; y, caracteriza a D2 como *"divulga un método para tratar un fluido para reducir los patógenos que pueden estar presentes en el mismo, el fluido que contiene uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en sangre y componentes sanguíneos (resumen, reivindicaciones); este documento también menciona condiciones de almacenamiento de productos sanguíneos"*.

A este respecto, mi representada desea poner de presente que no comparte la opinión del Señor Examinador y a continuación, se presentan argumentos que demuestran la novedad y el nivel inventivo de la presente invención frente a los documentos citados del estado de la técnica. Veamos:

1.3.1 Con respecto a la novedad

El examinador objeta la novedad de la presente solicitud de patente frente a las enseñanzas del documento D1 y concluye que dicho documento anticipa un "método para reducir los patógenos en la sangre" y eliminar el oxígeno de un producto sanguíneo. A este respecto, se pone de presente que no se comparte la opinión del Examinador con respecto a la falta de novedad de la solicitud de patente de la referencia por las siguientes razones:

D1 no prevé todos los elementos de las reivindicaciones

Una reivindicación anticipa una invención (por ejemplo, carece de novedad) solo cuando una referencia del estado de la técnica enseña todos y cada uno de los elementos establecidos en la reivindicación bajo estudio, ya sea expresamente o inherentemente descritos, en una única referencia de la técnica anterior. Además, la invención idéntica debe mostrarse con todo detalle tal como está contenida en la reivindicación con todas las limitaciones dispuestas o combinadas de la misma manera que se enumeran en la reivindicación. Finalmente, la invención reivindicada debe estar plenamente ejecutada por la referencia de la técnica anterior.

En principio, independientemente de lo que proporcione D1, D1 en realidad no proporciona ningún producto sanguíneo con bajo contenido de oxígeno que contenga glóbulos rojos, como se indica en las reivindicaciones de la presente solicitud de patente. Además, D1 no enseña ni prevé de otro modo la reducción de la hemólisis de un producto sanguíneo como se indica en las reivindicaciones. De hecho, D1 ni siquiera menciona

hemólisis (reivindicaciones 1 y 18 a 22), micropartículas (reivindicaciones 4, 23 y 24) y dióxido de carbono (reivindicación 3, 5 y 6).

En el mejor de los casos, D1 prevé el tratamiento de plasma o plaquetas con riboflavina en condiciones de oxígeno reducido. Por definición, los "sustratos" (D1 se refiere a la reducción de patógenos de "sustratos" y define como ejemplos preferidos que incluyen sangre completa, productos sanguíneos o componentes sanguíneos. Solo el plasma y las plaquetas que no contienen glóbulos rojos proporcionados por D1 y publicaciones posteriores plantean cuestiones de ejecución, previsibilidad y beneficio del tratamiento de las plaquetas) que no contienen glóbulos rojos no pueden sufrir hemólisis (hemólisis es la destrucción de los glóbulos rojos". D1 no enseña ni proporciona de modo alguno la invención reivindicada.

Las enseñanzas de D1 se limitan esencialmente al tratamiento de plasma, ya que los expertos en la técnica ni siquiera aplicarían D1 a las plaquetas. De hecho, esto lo confirman los inventores de D1, en la publicación posterior no patente, Feys et al., "Oxygen removal during pathogen inactivation with riboflavin and UV light preserves protein function in plasma for transfusion," Vox Sanguinis 106(4):307-15 (2014) ("Feys"). En Feys, los autores señalan la falta de previsibilidad y la expectativa razonable de éxito incluso para las plaquetas.

*"It is **unclear** whether performing PCT of platelets in the absence of dissolved molecular oxygen can rescue the observed biomolecular damage without compromising the cell's metabolic housekeeping. **Anoxia causes metabolic damage in platelets**, and therefore, the beneficial effects of such pretreatment in the setting of PCT may be balanced out. Despite this, the entire process of illumination only takes a couple of minutes, which may allow to effectively remove and resupply oxygen without significantly disturbing platelet metabolism and gas exchange. **If feasible**, this would prove a major technological step forward in safekeeping blood products during pathogen inactivation."*

Una persona versada en la materia, en el momento de la presentación del solicitante, entendería que D1 se limita al plasma y no la consideraría tan ampliamente como alega el examinador.

D1 no lo permite

Cualquier otra cosa que proporcione D1, D1 no proporciona ninguna reducción de oxígeno de un sustrato que contiene glóbulos rojos. Aún más, un experto en la técnica reconocería que los métodos proporcionados por D1 no son adecuados para la preparación de cualquier producto que contenga glóbulos rojos. Más que inadecuado, los métodos de D1 destruirían los glóbulos rojos y reducirían la calidad de cualquier producto para transfusión que contenga glóbulos rojos.

Según D1:

“To reduce the oxygen concentration in the substrate a wide variety of techniques may be used. It is however important that the oxygen reduction technique does not adversely affect the sterility of the substrate. The person skilled in the art will be capable of selecting the appropriate technique taking depending on the nature of the substrate. Suitable techniques for reducing the oxygen concentration in the substrate will usually be physical, as physical techniques are less likely to adversely affect the integrity and/or characteristics of the substrate”.

*“Examples of suitable physical techniques for removing oxygen include subjecting the substrate to a **reduced pressure**, in particular subjecting the substrate to **vacuum**... subjecting the substrate to a **magnetic field** of a suitable strength, to an **acoustic treatment** or subjecting the substrate to a flow of an inert gas, wherein the **inert gas may be flown over and/or through the substrate** or the substrate may be **sparged** with the inert gas or a combination thereof”.*

D1 en página 12, líneas 20 a 24.

Una persona versada en la materia reconocería que la mayoría de las técnicas físicas adecuadas propuestas de D1 son en sí mismas destructivas de los glóbulos rojos. D1 caracteriza erróneamente la reducción de oxígeno como una obediencia general a la ley de Henry, afirmando que “[m]olecular oxygen gas dissolves in aqueous solutions according to Henry's law depending on its innate solubility and the reigning thermodynamic conditions.” (D1 página 20, líneas 24 a 26). La ley de Henry se obedece con mayor precisión para soluciones diluidas de gases que no se disocian ni reaccionan con el solvente. Si bien esto puede ser cierto para soluciones acuosas simples y quizás incluso para el plasma D1, la ley de Henry no se aplica a los hemoderivados que contienen glóbulos rojos.

La unión del oxígeno a la hemoglobina permite que haya niveles mucho más altos de oxígeno en los hemoderivados que contienen glóbulos rojos. De hecho, si la sangre dependiera de la ley de Henry del transporte de oxígeno, los 5 litros de sangre en un individuo normal solo transportarían 15 mililitros de oxígeno, muy por debajo de los 250 ml de oxígeno necesarios por minuto (Ver Dissolved Oxygen in the Blood (Dissolved Oxygen in the Blood, es un módulo en línea educacional desarrollado por University of Michigan por Daniel Saddawi-Konefka y Ben Bryner y está disponible en internet at www.umich.edu/~projbnb/cvr/O2transport.pdf)). Una persona versada en la materia conoce que las muestras que contienen glóbulos rojos no obedecen la ley de Henry debido a la presencia de cantidades masivas de hemoglobina; en consecuencia, los métodos de D1 que muestran una reducción casi completa de oxígeno en plasma en aproximadamente 20 minutos no aplicarían fracciones que contienen sangre completa y glóbulos rojos (Ver D1 en la Figura 7).

Un experto en la materia reconocería en primer lugar que la aplicación de presión reducida según lo enseñado por D1 sería destructiva para los glóbulos rojos y daría como resultado una hemólisis significativa. Por ejemplo, según lo proporcionado por Gregoretti,

“[h]emolysis was found to depend on the VP [vacuum pressure] applied and, to a much greater extent, on the amount of blood and air mixing.” Gregoretti resumen (Gregoretti “Suction-induced hemolysis at various vacuum pressures: implications for intraoperative blood salvage,” Transfusion 36:57-60 (1996)), según lo proporcionado por Gregoretti, incluso una presión de vacío de 150 torr da como resultado una hemólisis de 0,14 +/- 0,2%. Véase Gregoretti en la Tabla 1. Un experto en la materia no aplicaría los métodos de reducción de vacío de D1 a hemoderivados que contienen glóbulos rojos ni desarrollaría un método para reducir la hemólisis como se indica en las reivindicaciones.

El uso de burbujeo de D1 para reducir el oxígeno de las muestras de plasma no se aplicaría a un método para reducir la hemólisis como se indica en las reivindicaciones. Basado en una amplia experiencia con el burbujeo en oxigenadores, era conocido que el burbujeo da como resultado “[b]lood trauma include[ing] damage and destruction of red blood cells and platelets, coagulation disorders and protein denaturation.” Lim, “The history of extracorporeal oxygenators,” Anaesthesia 61:984-995 (2006) en página 987, primera columna, primer párrafo. De hecho, una persona versada en la técnica probablemente evitaría el burbujeo incluso para las muestras de plasma de D1 debido a la desnaturalización y la formación de espuma. Consulte Lim en la página 986 que describe el oxigenador de burbujas DeWall.

D1 manifiesta que “[i]t will be clear to the skilled person that the above-described method is suitable for in vitro treatment of a wide variety of substrates, in particular for the treatment of transfusion products such as for example whole blood, blood components or blood products including blood plasma, red blood cells, etc.” D1 en pág. 9, líneas 19 a 23. Esto es simplemente incorrecto. Un experto en la materia reconocería que el enfoque de D1 para la desoxigenación no sería adecuado para su aplicación a hemoderivados que contienen glóbulos rojos. De hecho, los inventores de D1 reconocen la deficiencia incluso para las plaquetas (Ver Feys, supra). Como se mencionó anteriormente, los hemoderivados que contienen glóbulos rojos no se ajustan a la ley de Henry. El oxígeno de los glóbulos rojos no se disuelve simplemente en el líquido, sino que está fuertemente unido por la hemoglobina de los glóbulos rojos. Por consiguiente, los resultados mostrados en la Figura 7 de D1 no podrían ser un método para reducir la hemólisis durante la reducción de patógenos sanguíneos.

Además, D1 no enseña ni sugiere una saturación de oxígeno por debajo del 25%, que se aplica a los productos sanguíneos que contienen glóbulos rojos. En el mejor de los casos, D1 proporciona que “the concentration of oxygen present in the substrate will be reduced to a partial pressure of below 12.5 kPa, preferably below 10 kPa, more preferably below 5 kPa, most preferably below 2 kPa.” D1 página 11, líneas 24 a 27. Incluso si una persona experta en el arte burbujeara o aplicara un vacío a un glóbulo rojo contenido en un producto sanguíneo (no lo haría), no alcanzaría una saturación de oxígeno de menos del 25% como se indica en las reivindicaciones.

Por ejemplo, a una presión parcial de 12,5 kPa (p. Ej., 93 mmHg), en el equilibrio, la sangre estaría casi saturada. ver la Tabla 1 a continuación. Solo a presiones parciales por debajo de 2 kPa podría obtenerse una saturación por debajo del 25%, pero no se

alcanzaría el equilibrio en los 10 a 20 minutos a temperatura ambiente como lo proporciona D1. Ver D1 en la página 16, líneas 7 a 9; en la página 20, líneas 29 a 30, y en la página 28, líneas 6 a 7. En contraste con D1, la publicación de patente internacional WO 2016/145210 muestra que eliminar oxígeno de un producto que contiene glóbulos rojos es difícil y lento, incluso a una presión parcial de oxígeno de menos de 10 mmHg. (ver el documento WO 2016/145210 en la página 76, Tabla 6). La eliminación de oxígeno de los productos sanguíneos que contienen glóbulos rojos requiere significativamente más de lo que proporciona D1. D1 no proporciona una divulgación suficiente y no aborda la importancia de los glóbulos rojos en absoluto mientras describe en forma amplia la reducción de oxígeno en la sangre completa.

Tabla 1: Presión parcial vs. Saturación de Oxígeno

Presión Parcial (kPa)	Presión Parcial (mmHg)	Saturación de Oxígeno Predicha ¹
12,5	93	97 %
10	75	94;9 %
5	37	70;6 %
2	15	19,4 %

Tras las enmiendas propuestas, las reivindicaciones mencionarán un producto sanguíneo que contiene glóbulos rojos con un patógeno reducido, que tiene una saturación de oxígeno (SO2) inferior al 25% y una hemólisis reducida. Esto no se describe en D1, ni D1 siquiera discute la desoxigenación de los glóbulos rojos.

1.3.2 Con respecto al nivel inventivo

El examinador objeta las reivindicaciones 5 a 7 por carecer de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2. En apoyo, el examinador alega que D1“divulga un método para reducir un riesgo de aparición de reacciones secundarias no deseadas en un sustrato que se somete a un tratamiento de reducción de patógenos... la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir una solución de CPD del documento D2 para recolectar la sangre con niveles de oxígeno reducido de D1”.

A este respecto, se pone de presente que la obviedad requiere que las referencias proporcionen todos los elementos enumerados en las reivindicaciones, que haya una motivación para combinar las referencias y que exista una expectativa razonable de éxito. Para encontrar una expectativa razonable de éxito, la combinación debe ser predecible para afectar la actividad inventiva. En principio, D1, ya sea solo o combinado con D2, no enseña, sugiere ni proporciona sangre completa con oxígeno reducido que tenga una saturación de oxígeno de menos del 25% y una pCO2 de 90 mm Hg como se

¹ Calculado en www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calco2satcal.htm

indica. Ninguna de las referencias citadas discute la saturación de oxígeno de los glóbulos rojos ni su preparación. Más bien, D1 se limita a plasma y plaquetas que no contienen células sanguíneas y que no tienen afinidad por el oxígeno. A diferencia de los métodos de D1, la sangre completa no sigue la ley de Henry y la reducción de oxígeno que se muestra en la Figura 7 de D1 no sería posible en sangre completa. Aún más, los métodos de burbujeo de D1 para eliminar oxígeno de la sangre completa causarían niveles inaceptables de hemólisis.

Además, nada en D1 sugiere reducir la hemólisis o la formación de micropartículas. De manera similar, incluso si el examinador tuviera razón en que D1 reduce las "reacciones secundarias no deseadas en un sustrato", no se proporciona ninguna justificación de por qué esto es relevante para la transfusión de glóbulos rojos, hemólisis o micropartículas. En el mejor de los casos, D1 sugiere que estas reacciones secundarias afectan la actividad de las proteínas plasmáticas relevantes para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). (Ver D1 en la página 24). No se proporciona información relevante de ADAMTS12 en plasma o especies reactivas al ácido tiobarbitúrico en plaquetas tratadas como relevante para la transfusión de productos que contienen glóbulos rojos. No se indica que los cambios proporcionen alguna mejora en la transfusión o reducciones en la hemólisis y las micropartículas. D1 se limita a los efectos en el plasma y proporciona poca orientación con respecto al tratamiento de sangre completa o cualquier producto que contenga glóbulos rojos. D1 no enseña ni sugiere la reducción de la hemólisis.

Finalmente, no se proporciona ninguna base para seleccionar D2. De hecho, D2 enseña lo contrario de D1, afirmando que " Pathogen kill using riboflavin and related compounds also occurs upon photoinactivation via singlet oxygen damage, thereby disrupting the ability of the pathogens to function and reproduce, or both.". D2 en el párrafo [0022]; ver también id. en [0026]. D2 no enseña, sugiere ni proporciona una saturación de oxígeno de menos del 25% ni reduce la formación de micropartículas. En la medida en que D2 esté relacionado con la hemólisis en absoluto, la solución no es la reducción de oxígeno, sino más bien eliminación de adenina de las soluciones de almacenamiento.

Incluso si un experto en la materia seleccionara D2, no se proporciona ninguna razón para seleccionar CPD sobre las otras soluciones de almacenamiento PAS II, PSM1, PlasmaLyte A, SetoSol, PASIII, CPD, CPD2, ACD-A y ACD-B. Consulte D2 en las Tablas 1a, 1b, 2a y 2b. D1 no proporciona orientación ya que se limita al plasma al que ni siquiera se le agregan soluciones aditivas. En ausencia de una razón independiente para seleccionar D2 y para seleccionar CPD, es evidente que dicho documento en combinación con D1 no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud de patente.

Así entonces, teniendo en cuenta que las referencias citadas no enseñan todos los elementos de las reivindicaciones y no proporcionan una motivación para combinarlos y en particular, que ni D1 ni D2 proporcionan sangre completa, ni preparan sangre completa ni proporcionan datos sobre el efecto de la riboflavina en la sangre completa; y además, en ausencia de experimentos o datos, D1 no proporciona ningún método para preparar la sangre de las reivindicaciones 5 a 7. Sin ninguna evidencia, D1 no puede proporcionar ninguna expectativa razonable de éxito.

De tal manera que, es claro que la materia de invención recitada en las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud son novedosas e inventivas frente a las enseñanzas de D1 y D2 por sí solos o combinados.

2. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

3. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 14 reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea de tasas oficiales por concepto de modificaciones voluntarias.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/mg

P5042



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0013925 Recibo: 20-99660 Fecha: 07/12/2020	MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO CC: 39.779.654 Pago PSE No: 473625 CUS: 824113302
--	---

Patente PCT
ALMACENAMIENTO ANAERÓBICO DE SANGRE Y MÉTODO DE INACTIVACIÓN DE PATÓGENOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 167,000	\$ 167,000
TOTAL					\$ 167,000

REIVINDICACIONES

1. Un método para la reducción de patógenos en la sangre que tiene hemólisis reducida para uso en una transfusión de sangre, que comprende:
 - eliminar oxígeno de un producto sanguíneo que contiene glóbulos rojos para preparar un producto sanguíneo con niveles de oxígeno reducidos que tiene una saturación de oxígeno (SO₂) de menos de 25%;
 - reducir patógenos de la sangre de dicho producto sanguíneo de oxígeno reducido, lo que comprende:
 - agregar riboflavina hasta una concentración final de entre 40 y 60 µM, e irradiar dicho producto sanguíneo de oxígeno reducido que contiene riboflavina con luz UV a entre 265-400 nm en una dosis de UV de entre 3,2 a 7,0 J/cm²; donde la hemólisis en dicho producto sanguíneo de patógenos en sangre reducidos y oxígeno reducido es reducida cuando se la compara con un producto sanguíneo de patógenos en sangre reducidos que no es un producto sanguíneo de oxígeno reducido.
2. El método de la reivindicación 1, que además comprende almacenar dicho producto sanguíneo con niveles de oxígeno reducidos y niveles de patógenos reducidos en condiciones anaeróbicas.
3. El método de la reivindicación 1, que además comprende reducir el dióxido de carbono de dicho producto sanguíneo de oxígeno reducido.
4. El método de la reivindicación 1, caracterizado porque dicho producto sanguíneo de oxígeno reducido además comprende al menos una reducción de dos veces el número de micropartículas a los 14 días comparado con un producto sanguíneo de patógeno reducido que es un producto sanguíneo que no tiene oxígeno reducido previo a la reducción de patógeno.
5. Sangre completa con niveles de oxígeno reducidos que comprende sangre completa recolectada en CPD, que tiene entre 40 y 60 µM de riboflavina, que tiene una saturación de oxígeno (SO₂) de menos de 25 %, y que tiene una pCO₂ de 90 mmHg o menos a 37 °C, caracterizada porque dicha sangre completa con niveles de oxígeno reducidos es irradiada con luz UV a entre 265 y 400 nm.
6. La sangre completa con niveles de oxígeno reducidos de la reivindicación 5, caracterizada porque dicha pCO₂ es de 5 a 20 mmHg a 37 °C.
7. La sangre completa con niveles de oxígeno reducidos de la reivindicación 5, caracterizada porque dicha irradiación comprende una dosis de UV de entre 3,2 y 7,0 J/cm².
8. El método de la reivindicación 1, en el que dicha hemólisis es inferior al 0,2% a los 14 días.
9. El método de la reivindicación 1, en el que dicha hemólisis es inferior al 0,4% a los 21 días.

10. El método de la reivindicación 1, en el que dicha hemólisis es inferior al 0,5% a los 28 días.
11. El método de la reivindicación 1, en el que dicha hemólisis es inferior al 0,8% a los 35 días.
12. El método de la reivindicación 1, en el que dicha hemólisis es inferior al 1,2% a los 42 días.
13. El método de la reivindicación 4, en el que el número de micropartículas a los 21 días se reduce al menos dos veces en comparación con un producto sanguíneo de patógenos reducidos que es un producto sanguíneo sin oxígeno reducido antes de la reducción de patógenos.
14. El método de la reivindicación 13, en el que el número de micropartículas a los 42 días se reduce al menos dos veces en comparación con un producto sanguíneo de patógenos reducido en que es un producto sanguíneo sin oxígeno reducido antes de la reducción de patógenos.