



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 281 848**

(51) Int. Cl.:
A61K 35/16 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04804944 .9**
(86) Fecha de presentación : **20.12.2004**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1696940**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **06.09.2006**

(54) Título: **Plasma sanguíneo universalmente aplicable, virus inactivado producido a partir de porciones de plasma de no caucásicos.**

(30) Prioridad: **19.12.2003 EP 03029359**

(73) Titular/es: **OCTAPHARMA AG.**
Seidenstrasse 2
8853 Lachen, CH

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.10.2007

(72) Inventor/es: **Heger, Andrea;**
Römisch, Jürgen;
Svae, Tor-Einar y
Marguerre, Wolfgang

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.10.2007

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 281 848 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Plasma sanguíneo universalmente aplicable, virus inactivado producido a partir de porciones de plasma de no caucásicos.

La presente invención se refiere a un plasma sanguíneo agrupado procedente de donantes que son substancialmente no caucásicos, a una preparación farmacéutica que comprende el plasma sanguíneo de la invención y al uso del plasma sanguíneo de la invención para la fabricación de un medicamento.

Antecedentes de la invención

Los grupos sanguíneos y las diferencias inherentes entre individuos en la sangre humana fueron descubiertos por Kart Landsteiner. El sistema de grupo sanguíneo ABO comprende 4 fenotipos principales; 0, A, B, y AB, estando gobernado el fenotipo por alelos codominantes en el locus ABO sobre el cromosoma 9.

La transfusión de plasma compatible o idéntico a ABO, tal como FFP de grupos sanguíneos específicos es un tratamiento eficaz y generalmente bien tolerado de diversos tipos de deficiencias de factores de coagulación aislados o complejos, en la púrpura trombocitopénica trombótica, y en el intercambio repetido de grandes volúmenes de plasma. Sin embargo, en principio la transfusión de plasma comporta algunos riesgos de episodios adversos entre receptores, los cuales incluyen la transmisión tanto de enfermedades infecciosas como no infecciosas.

Típicamente, los episodios adversos no infecciosos ocurren cuando la incompatibilidad inmunológica entre, por ejemplo los glóbulos rojos del donante transfundidos y los anticuerpos del receptor, producen la destrucción acelerada de los glóbulos transfundidos. De acuerdo con la ley de Landsteiner, todo individuo humano tiene anticuerpos en el plasma si el antígeno correspondiente está ausente de los glóbulos rojos. Por ejemplo, mediante la infusión de plasma procedente de un donante del grupo A a un paciente del grupo B, los anticuerpos anti-B procedentes del plasma de los donantes reaccionarán con, y conducirán a la destrucción, de los glóbulos rojos del paciente. De manera similar, el plasma procedente de un donante del grupo B, que contenga anticuerpos anti-A, es incompatible con un paciente del grupo sanguíneo A; y el plasma procedente de un donante del grupo 0, el cual contiene tanto los anticuerpos anti-A como anti-B, es incompatible con un paciente que tenga el grupo sanguíneo A, B o AB. De acuerdo con ello, deben asociarse de forma compatible los tipos sanguíneos para evitar una reacción basada en la incompatibilidad ABO.

Además de episodios adversos no infecciosos, muchos agentes infecciosos, incluyendo virus, bacterias, y parásitos, pueden transmitirse a través de la transfusión sanguínea. Los virus suficientemente reconocidos incluyen el virus de la hepatitis A (HAV), virus de la hepatitis B (HBV), virus de la hepatitis C (HCV), virus de la inmunodeficiencia humana tipos 1 y 2 (HIV-1/2), y parvovirus humano (PV). El riesgo de transmisión de infecciones virales se minimiza mediante la introducción del rastreo del donante y nuevos procedimientos de ensayo, y en particular, mediante la introducción de procedimientos de inactivación de virus y/o eliminación de virus. Dichos procedimientos incluyen la inactivación de virus mediante tratamiento con disolvente/detergente (documento

EP-A-0 131 740), irradiación, y pasteurización, o la eliminación de virus mediante nanofiltración.

El plasma humano tratado con disolvente/detergente con grupos sanguíneos específicos, tal como Octaplas® de los grupos sanguíneos A, B, 0 o AB (Octapharma AG, Suiza), ha sido ya desarrollado como un alternativa al FFP con el fin de prevenir la transmisión de virus.

El plasma aplicable universalmente puede obtenerse, en principio, usando únicamente plasma AB, el cual no contiene anticuerpos anti-A ni anti-B (IgM e IgG), por ello, es compatible con cualquier paciente, independientemente de su grupo sanguíneo. Sin embargo, la frecuencia de donantes AB (4%) es limitada. Se obtiene un plasma adecuado para transfusión universal, si los anticuerpos anti-A y/o anti-B procedentes de donantes del grupo sanguíneo B y A, respectivamente, son eliminados y/o neutralizados mediante el mezclado óptimo del plasma con los diferentes grupos sanguíneos. Dicha neutralización de anticuerpos ha sido ya descrita (documento WO-A-99/07390) mezclando 6 hasta 10 partes de sangre o plasma sanguíneo del grupo sanguíneo A, 1 hasta 3 partes de sangre o plasma sanguíneo del grupo sanguíneo B, y opcionalmente 0 hasta 1,5 partes de sangre o plasma sanguíneo del grupo sanguíneo AB sin mezcla de cantidades substanciales de sangre o plasma sanguíneo procedente del grupo sanguíneo 0.

La patente CN 1321468 describe un plasma criodeseado adecuado para diversos pacientes clínicos con diferentes tipos de sangre. Se obtiene mezclando 5-10 porciones de plasma tipo A, 2-7 porciones de plasma tipo B, 0,5-3 porciones de plasma tipo 0 y 0,5-3 porciones de plasma tipo AB.

En principio, todas las razas humanas comparten el mismo sistema sanguíneo, aunque la frecuencia de los cuatro grupos sanguíneos ABO principales varía en las poblaciones a través del mundo. Midiendo los títulos de anticuerpos anti-A y anti-B, se ha encontrado, de manera sorprendente, que no solamente difiere la frecuencia de grupos sanguíneos ABO sino igualmente los títulos de anticuerpos específicos del grupo sanguíneo entre diferentes grupos étnicos. En los caucásicos, en general, los títulos de anti-A en sujetos del grupo B y grupo 0 tienden a ser más altos que los títulos de anti-B en sujetos del grupo A y grupo 0. Por el contrario, en pueblos con origen no caucásico, tales como los donantes afro-americanos, hispanos o nativos americanos, el anti-B es casi tan alto como los títulos anti-A. En consecuencia, mezclando plasma caucásico con una porción considerable de origen no caucásico a las relaciones anteriormente mencionadas, no se ha encontrado una neutralización óptima de anticuerpos específicos del grupo sanguíneo. Por ejemplo, mezclando 7 partes de plasma del grupo sanguíneo A con 3 partes de plasma del grupo sanguíneo B, una porción considerable de la cual se había recogido a partir de donantes no caucásicos, se encontró en la mezcla agrupada de plasma altos títulos anti-B, tanto del tipo IgM como IgG.

Descripción de la invención

Un objeto de la invención fue desarrollar un plasma sanguíneo virus inactivado de mayor aplicación, el cual se produjo mediante el mezclado óptimo de plasma sanguíneo de grupos sanguíneos diferentes, obtenido a partir de sangre o plasma de origen caucásico y porciones de donantes no caucásicos, tales como donantes de origen afro-americano, hispano y

nativo americano, que facilita una neutralización óptima de anticuerpos específicos del grupo sanguíneo en la mezcla.

Este objeto se resolvió mediante un plasma sanguíneo para uso humano agrupado procedente de donantes que pertenecen el 10% o más a una población no caucásica, el plasma obtenible mezclando sangre o plasma sanguíneo de los grupos sanguíneos A y B, opcionalmente AB sin mezcla de sangre o plasma sanguíneo del grupo sanguíneo O, el cual comprende:

- cinco a seis partes de sangre o plasma sanguíneo procedente de donantes que tienen el grupo sanguíneo A,

- cuatro a cinco partes de sangre o plasma sanguíneo procedente de donantes que tienen el grupo sanguíneo B,

- cero a una parte de sangre o plasma sanguíneo procedente de donantes que tienen el grupo sanguíneo AB.

En el plasma de la presente invención pueden estar presentes fracciones del grupo sanguíneo O, siempre y cuando estas fracciones no introduzcan anticuerpos que excedan substancialmente la concentración total de antígeno del grupo sanguíneo A o B.

En el producto de plasma sanguíneo de la invención, los anticuerpos específicos del grupo sanguíneo ABO son esencialmente neutralizados por substancias del grupo sanguíneo libre mediante un mezclado óptimo de diferentes grupos sanguíneos, y en consecuencia, este plasma puede ser transfundido independientemente del grupo sanguíneo ABO del paciente. De acuerdo con ello, el plasma sanguíneo de la invención reduce, además, tanto el riesgo de infecciones relacionadas con la transfusión como de fatalidades relacionadas con incompatibilidad de ABO.

El título de anticuerpo específico del grupo sanguíneo ABO del plasma sanguíneo de la invención es, en particular, menor de 16 para anticuerpos IgM anti-A y anti-B, y menor de 64 para anticuerpos IgG anti-A y anti-B. En otra mezcla del plasma sanguíneo de la invención, el título de los anticuerpos IgM anti-A y anti-B es menor de 8, y el título de los anticuerpos IgG anti-A y anti-B es menor de 32, usando ensayos conocidos para una persona experta y descritos en la *European Pharmacopeia* (Ensayo de Coombs indirecto).

Preferiblemente, el plasma sanguíneo de la in-

vención se inactiva mediante el procedimiento del documento EP-A-131740, conocido como tratamiento con disolvente/detergente, irradiación, pasteurización y/o nanofiltración. Un tratamiento con disolvente/detergente típico es, por ejemplo, el uso de detergentes tales como polifenoles oxietilados, tipo Triton X-100, y/o derivados polioxietileno de ácidos grasos tales como Tween 80 y tri-N-butilfosfato (TNBP), o combinaciones de los mismos. Igualmente, pueden usarse ácidos grasos de cadena media a larga o sus sales, tanto saturados como insaturados, preferiblemente ácido caprílico o sus sales, para la inactivación de virus. Otros procedimientos son la irradiación, pasteurización o nanofiltración. Todos estos procedimientos son conocidos para las personas expertas en la técnica.

Preferiblemente, el plasma sanguíneo de la invención está congelado o liofilizado.

El plasma sanguíneo de la invención muestra actividades de coagulación comparables al plasma congelado recién preparado.

La presente invención se ilustra además mediante el ejemplo siguiente.

Ejemplo 1

Después de descongelación a +37°C, se mezclaron 190 kg de plasma congelado recién preparado del grupo sanguíneo A, 156 kg de plasma del grupo sanguíneo B, y 34 kg de plasma del grupo sanguíneo AB, todos ellos obtenidos en una considerable proporción a partir de donantes no caucásicos. A la mezcla de plasma obtenida se le inactivó el virus usando el procedimiento de disolvente/detergente. Después de la eliminación de los reactivos de inactivación del virus y de crio-deseccación, se midió la cantidad de anticuerpos anti-A y anti-B libres tanto del tipo IgM como IgG. El título de anticuerpos anti-A y anti-B del tipo IgM es menor de 8 y el título de anticuerpos anti-A y anti-B del tipo IgG es menor de 32.

Ejemplo 2

Después de descongelación a +37°C, se mezclaron 205 kg de plasma congelado recién preparado del grupo sanguíneo A, y 137 kg de plasma del grupo sanguíneo B, todos ellos obtenidos en una considerable proporción a partir de donantes no caucásicos. Se usó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1. El título de anticuerpos anti-A y anti-B del tipo IgM es menor de 8 y el del tipo IgG es menor de 32.

REIVINDICACIONES

1. Un plasma sanguíneo para uso humano agrupado procedente de donantes que pertenecen el 10% o más a una población no caucásica, el plasma obtenible mezclando sangre o plasma sanguíneo de los grupos sanguíneos A y B, opcionalmente AB sin mezcla de sangre o plasma sanguíneo del grupo sanguíneo O, **caracterizado por**

- cinco a seis partes de sangre o plasma sanguíneo procedente de donantes que tienen el grupo sanguíneo A,

- cuatro partes a cinco partes de sangre o plasma sanguíneo procedente de donantes que tienen el grupo sanguíneo B,

- cero a una parte de sangre o plasma sanguíneo procedente de donantes que tienen el grupo sanguíneo AB.

2. El plasma sanguíneo de acuerdo con la Reivindicación 1, virus inactivado mediante cualquier procedimiento de inactivación de virus o de eliminación de virus.

3. El plasma sanguíneo de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que el plasma sanguíneo se inactivó mediante tratamiento con disolvente/detergente, irradiación, pasteurización y/o nanofiltración.

4. El plasma sanguíneo de acuerdo con la Reivindicación 3, en el que la inactivación del virus se llevó cabo usando detergentes tales como polifenoles oxietilados, tipo Triton X-100, y/o derivados polioxietileno de ácidos grasos tales como Tween 80 y tri-N-butilfosfato (TNBP), o combinaciones de los mismos.

5. El plasma sanguíneo de acuerdo con la Reivindicación 3, en el que el virus se inactiva mediante tratamiento con ácidos grasos de cadena larga, tal como

ácido caprílico o las sales respectivas.

6. El plasma sanguíneo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes substancialmente libre de agentes inactivantes de virus.

7. El plasma sanguíneo de una cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, que tiene un título de anticuerpos específicos del grupo sanguíneo ABO menor de 16 para los anticuerpos IgM anti-A y anti-B, y menor de 64 para los anticuerpos IgG anti-A y anti-B.

8. El plasma sanguíneo de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en forma líquida, congelada, seca, o liofilizada.

9. Una composición farmacéutica que comprende el plasma sanguíneo de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8.

10. Uso del plasma sanguíneo de cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de deficiencias del factor de coagulación, púrpura trombótica, y en el intercambio repetido de grandes volúmenes de plasma.

11. Un procedimiento para la fabricación del plasma sanguíneo de una cualquiera de la Reivindicaciones 1 a 8, mediante la mezcla de:

- cuatro a ocho partes de sangre o plasma sanguíneo procedente de donantes que tienen el grupo sanguíneo A,

- más de tres partes hasta siete partes de sangre o plasma sanguíneo procedente de donantes que tienen el grupo sanguíneo B,

- cero a dos partes de sangre o plasma sanguíneo procedente de donantes que tienen el grupo sanguíneo AB.