



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2006126055/15**, **20.12.2004**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.12.2004(30) Конвенционный приоритет:
19.12.2003 EP 03029359.1(43) Дата публикации заявки: **27.01.2008**(45) Опубликовано: **27.07.2009** Бюл. № **21**(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 9907390 A1**, **18.02.1999. CN 1321468 A1**,
14.11.2001. WO 9902169 A1, **02.01.1999. RU 2236237 C1**, **20.09.2004.**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **19.07.2006**(86) Заявка РСТ:
EP 2004/053608 (20.12.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/058334 (30.06.2005)Адрес для переписки:
**129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517**

(72) Автор(ы):

**ХЕГЕР Андреа (АТ),
РЕМИШ Юрген (АТ),
СВАЕ Тор-Эйнар (АТ),
МАРГЕРР Вольфганг (DE)**

(73) Патентообладатель(и):

ОКТАФАРМА АГ (CH)**(54) ВИРУС-ИНАКТИВИРОВАННАЯ ПЛАЗМА КРОВИ УНИВЕРСАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ПОЛУЧЕННАЯ ИЗ ПОРЦИЙ ПЛАЗМЫ ИНДИВИДУУМОВ, НЕ ОТНОСЯЩИХСЯ К ЕВРОПЕОИДНОЙ РАСЕ**

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине и биотехнологии. Предложена вирус-инактивированная плазма крови для введения человеку, по существу не содержащая средств, инактивирующих вирусы, полученная от доноров, из которых 10% или более принадлежат к популяции индивидуумов, не относящихся к Европеоидной расе, при этом плазма получена путем смешивания крови или плазмы крови групп крови А и В, необязательно АВ, без примешивания крови

или плазмы крови группы крови 0, и характеризуется тем, что содержит от пяти до шести частей крови или плазмы крови доноров, имеющих группу крови А, от четырех частей до пяти частей крови или плазмы крови доноров, имеющих группу крови В, от нуля до одной части крови или плазмы крови доноров, имеющих группу крови АВ. Предложена фармацевтическая композиция для производства лекарственного средства для лечения дефицитов факторов коагуляции, тромботической пурпуры и для использования

в повторном обмене большого объема плазмы
Предложено применение
вирус-инактивированной плазмы крови
согласно изобретению для производства
лекарственного средства и предложен способ
производства вирус-инактивированной плазмы
крови. Изобретение обеспечивает получение

вирус-инактивированной плазмы крови для
введения человеку, по существу не содержащая
средств, инактивирующих вирусы, полученная
от доноров, из которых 10% или более
принадлежат к популяции индивидуумов, не
относящихся к Европеоидной расе. 4 н. и 6 з.п.
ф-лы.

RU 2 3 6 2 5 7 1 C 2

RU 2 3 6 2 5 7 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 35/16 (2006.01)**A61P 7/02** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006126055/15, 20.12.2004**(24) Effective date for property rights:
20.12.2004(30) Priority:
19.12.2003 EP 03029359.1(43) Application published: **27.01.2008**(45) Date of publication: **27.07.2009 Bull. 21**(85) Commencement of national phase: **19.07.2006**(86) PCT application:
EP 2004/053608 (20.12.2004)(87) PCT publication:
WO 2005/058334 (30.06.2005)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):

**KhEGER Andrea (AT),
REMISH Jurgen (AT),
SVAE Tor-Ehjnar (AT),
MARGERR Vol'fgang (DE)**

(73) Proprietor(s):

OKTAFARMA AG (CH)**(54) VIRUS-INACTIVATED BLOOD PLASMA OF UNIVERSAL CHANGE RECEIVED FROM PORTIONS OF PLASMA OF NON CAUCASOID RACE INDIVIDUALS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: virus-inactivated blood plasma for introduction to the person, in essence, does not contain the agents inactivating viruses, received from donors from whom 10 % or more belong to population of the non-Caucasoid race individuals, thus plasma is received by mixing of blood or blood plasma of A and B groups, it is unessential AB, without adding blood or blood plasmas of the 0 group, and is characterised that it contains: from five to six parts of blood or a blood plasma of the donors having A group of blood, from four to five parts of blood or a blood plasma of the

donors having B group of blood, from zero to one part of blood or a blood plasma of the donors having AB group of blood. The pharmaceutical composition for manufacture of a medical product for treatment of deficiencies of factors of coagulation, thrombocytopenic purpura is offered, and for use in a repeated exchange of great volume of plasma. Application a virus-inactivated blood plasma according to the invention for manufacture of a medical product and the way of a virus-inactivated blood plasma manufacture is offered.

EFFECT: rising of efficiency of treatment.

10 cl, 2 ex

Настоящее изобретение относится к плазме крови, полученной от доноров, которые в значительной степени представлены индивидуумами, не относящимися к Европеоидной расе; фармацевтическому препарату, включающему плазму крови согласно изобретению; и применению плазмы крови согласно изобретению для

производства лекарственного средства.

Уровень техники

Группы крови и врожденные межличностные различия крови человека были открыты Карлом Ландштайнером. Система групп крови АВ0 включает 4 главных фенотипа: 0, А, В и АВ; фенотип определяется кодоминантными аллелями в локусе АВ0 на хромосоме 9.

Переливание АВ0-идентичной или совместимой плазмы, такой как свежезамороженная плазма определенных групп крови, является эффективным и в целом хорошо переносимым способом лечения различных типов комплексных или изолированных дефицитов факторов коагуляции, тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры и используется в повторном обмене плазмы большого объема. Однако переливание плазмы в принципе несет некоторый риск неблагоприятных событий у реципиентов, которые включают передачу как

инфекционных, так и неинфекционных заболеваний. Типично неинфекционные неблагоприятные события встречаются, например, когда переливаемые эритроциты донора иммунологически несовместимы с антителами реципиента, что приводит к ускоренному разрушению клеток, введенных при переливании. Согласно закону Ландштайнера в плазме каждого человека есть антитела, если в эритроцитах отсутствует соответствующий антиген. Например, при инфузии плазмы донора с группой крови А пациенту с группой крови В, антитела анти-В из плазмы донора будут реагировать с эритроцитами пациента и приводить к их разрушению. Подобным образом плазма донора с группой крови В, которая содержит антитела анти-А, несовместима с кровью пациента группы А; и плазма донора с группой крови 0, которая содержит антитела как анти-А, так и анти-В, несовместима с кровью пациента, имеющего группу крови А, В или АВ. Поэтому, во избежание реакции, типы крови должны быть подобраны на основании АВ0 несовместимости.

В дополнение к неинфекционным неблагоприятным событиям при переливании крови могут быть переданы многие возбудители инфекции, включая вирусы, бактерии и паразиты. Хорошо выявляемые вирусы включают вирус гепатита А (HAV), вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), вирус иммунодефицита человека типов 1 и 2 (ВИЧ-1/2) и парвовирус человека (PV). Риск передачи вирусных инфекций минимизирован путем введения скрининга доноров и новых проверочных процедур и, в частности, путем введения процедур инактивации вирусов и/или удаления вирусов. Такие процедуры включают инактивацию вирусов обработкой растворителем/детергентом (EP-A-0 131 740), облучением и пастеризацией, или удалением вирусов нанофильтрацией.

Плазма человека, обработанная растворителем/детергентом, с определенными группами крови, такая как Octaplas® групп крови А, В, 0 или АВ (Octapharma AG Швейцария) уже была разработана в качестве альтернативы свежезамороженной плазме для предотвращения передачи вирусов.

Плазма универсального применения в принципе может быть получена путем применения только плазмы АВ, которая не содержит антител ни анти-А, ни анти-В (IgM и IgG) и поэтому совместима с кровью любого пациента вне зависимости

от его группы крови. Однако частота встречаемости доноров АВ (4%) ограничена. Плазма, подходящая для универсального переливания, получена, если антитела анти-А и/или анти-В доноров с группами крови В и А соответственно удалены и/или
 5 нейтрализованы оптимальным смешиванием плазмы разных групп крови. Такая
 10 нейтрализация антител смешиванием от 6 до 10 частей крови или плазмы крови группы крови А, от 1 до 3 частей крови или плазмы крови группы крови В и необязательно от 0 до 1,5 частей крови или плазмы крови группы крови АВ без примешивания существенных количеств крови или плазмы крови, полученной из
 15 крови группы 0, уже была описана (WO-A-99/07390).

Все расы человека в принципе имеют одну и ту же систему крови, хотя частота четырех главных групп крови АВ0 варьирует в популяциях во всем мире. При измерении титров антител анти-А и анти-В неожиданно было обнаружено, что в
 15 разных этнических группах различаются не только частота встречаемости групп крови АВ0, но также и титры определенных антител групп крови. В общем, среди индивидуумов, относящихся к Европеоидной расе, титры анти-А у субъектов с группой крови В и группой крови 0 имеют тенденцию быть выше, чем титры анти-В у
 20 субъектов с группой крови А и группой крови 0. В противоположность, у индивидуумов, не относящихся к Европеоидной расе, таких как доноры афроамериканцы, испанцы или коренные американцы, титры анти-В почти такие же высокие, как титры анти-А. Следовательно, при смешивании плазмы индивидуумов, относящихся к Европеоидной расе, со значительной порцией плазмы индивидуумов, не относящихся к Европеоидной расе, в упомянутых выше соотношениях не было
 25 обнаружено оптимальной нейтрализации определенных антител групп крови. Например, при смешивании 7 частей плазмы группы крови А с 3 частями плазмы группы крови В, значительная порция которой была получена от доноров, не относящихся к Европеоидной расе, в объединенной смеси плазмы были обнаружены высокие титры анти-В как IgM, так и IgG-типа.
 30

Описание изобретения

Одной из задач изобретения было разработать дополнительную, пригодную для использования, вирус-инактивированную плазму крови, которая получена путем оптимального смешивания плазмы крови разных групп крови, полученной из крови
 35 или плазмы индивидуумов, относящихся к Европеоидной расе, и порций доноров, не относящихся к Европеоидной расе, таких как доноры афроамериканского, испанского и коренного американского происхождения, что способствует оптимальной нейтрализации группоспецифических антител крови в смеси.

Эта задача решена посредством использования плазмы крови для введения человеку, объединенной от доноров, из которых 10% или более принадлежат к популяции индивидуумов, не относящихся к Европеоидной расе; плазма, полученная смешиванием крови или плазмы крови групп крови А и В, необязательно АВ без примешивания существенных количеств крови или плазмы крови группы крови 0,
 45 включает:

- от четырех до восьми частей крови или плазмы крови доноров, имеющих группу крови А,
- от более чем трех до семи частей крови или плазмы крови доноров, имеющих
 50 группу крови В,
- от нуля до двух частей крови или плазмы крови доноров, имеющих группу крови АВ.

Фракции группы крови 0 могут присутствовать в плазме согласно изобретению,

если эти фракции не вводят антитела, в значительной степени превышающие общую концентрацию антигенов групп крови А или В.

В родукте плазмы крови согласно изобретению определенные антитела групп крови АВ0 в основном нейтрализованы свободными субстанциями групп крови путем оптимального смешивания разных групп крови и поэтому эта плазма может быть перелита вне зависимости от группы крови АВ0 пациента. Поэтому плазма крови согласно изобретению также уменьшает риск как инфекций, связанных с переливанием, так и летальных исходов, связанных с АВ0 несовместимостью.

В другом варианте осуществления изобретения смесь плазмы крови составлена из - от пяти до шести частей крови или плазмы крови, полученной от доноров с группой крови А,

- от четырех до пяти частей крови или плазмы крови, полученной от доноров с группой крови В,

- от нуля до одной части крови или плазмы крови, полученной от доноров с группой крови АВ,

- при этом кровь или плазма крови, полученная от доноров с группой крови 0, по существу отсутствует.

В частности, титр определенных антител групп крови АВ0 плазмы крови согласно изобретению является более низким, чем 16 для антител IgM анти-А и анти-В, и более низким, чем 64 для антител IgG анти-А и анти-В. В другой смеси плазмы крови согласно изобретению титр антител IgM анти-А и анти-В является более низким, чем 8, и титр антител IgG анти-А и анти-В является более низким, чем 32 при использовании анализов, известных специалисту и описанных в Европейской Фармакопее (непрямой тест Кумбса).

Предпочтительно плазма крови согласно изобретению инактивирована способом ЕР-А-131740, известным как обработка растворителем/детергентом, облучением, пастеризацией и/или нанофильтрацией. Типичная обработка растворителем/детергентом представляет собой, например, применение детергентов, таких как оксиэтилированные полифенолы, типа Triton-X-100, и/или полиоксиэтиленовые производные жирных кислот, такие как Tween 80 и три-N-бутилфосфат (TNBP), или их комбинации. Также для инактивации вирусов могут быть применены жирные кислоты с цепочками от средних до длинных или их соли, как насыщенные, так и ненасыщенные, предпочтительно каприловая кислота или ее соли. Другими способами являются облучение, пастеризация или нанофильтрация. Все эти способы известны специалистам в данной области.

Предпочтительно плазма крови согласно изобретению заморожена или лиофилизована.

Плазма крови согласно изобретению имеет активность коагуляции, сравнимую со свежезамороженной плазмой.

Данное изобретение относится также к фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для лечения дефицитов факторов коагуляции, тромботической пурпуры и для использования в повторном обмене большого объема плазмы, включающей плазму крови по изобретению.

Кроме того, изобретение предусматривает применение плазмы крови согласно изобретению для производства лекарственного средства для лечения дефицитов факторов коагуляции, тромботической пурпуры и для использования в повторном обмене большого объема плазмы.

Настоящее изобретение также проиллюстрировано следующим примером.

Пример 1

190 кг свежемороженой плазмы группы крови А, 156 кг плазмы группы крови В и 34 кг плазмы группы крови АВ, которые в значительной порции получены от доноров, не относящихся к Европеоидной расе, смешаны после оттаивания при +37°C. Полученная смесь плазмы вирус-инактивирована применением способа растворителя/детергента. После удаления реагентов, инактивирующих вирус, и сушки сублимацией, измерено количество свободных антител анти-А и анти-В как IgM, так и IgG-типа. Титр антител анти-А и анти-В IgM-типа ниже, чем 8, и титр антител анти-А и анти-В IgG-типа ниже, чем 32.

Пример 2

205 кг свежемороженой плазмы группы крови А и 137 кг плазмы группы крови В, которые в значительной порции получены от доноров, не относящихся к Европеоидной расе, смешаны после оттаивания при +37°C. Была применена та же самая процедура, как в примере 1. Титр антител анти-А и анти-В IgM-типа ниже, чем 8, и IgG-типа ниже, чем 32.

Формула изобретения

1. Вирус-инактивированная плазма крови для введения человеку, по существу не содержащая средств, инактивирующих вирусы, полученная от доноров, из которых 10% или более принадлежат к популяции индивидуумов, не относящихся к Европеоидной расе, при этом плазма получена путем смешивания крови или плазмы крови групп крови А и В, необязательно АВ, без примешивания крови или плазмы крови группы крови 0, и характеризуется тем, что содержит:

от пяти до шести частей крови или плазмы крови доноров, имеющих группу крови А,

от четырех частей до пяти частей крови или плазмы крови доноров, имеющих группу крови В,

от нуля до одной части крови или плазмы крови доноров, имеющих группу крови АВ.

2. Плазма крови по п.1, вирус-инактивированная любым способом инактивации вирусов или удаления вирусов.

3. Плазма крови по п.2, где плазма крови была инактивирована обработкой растворителем/детергентом, облучением, пастеризацией и/или нанофильтрацией.

4. Плазма крови по п.3, где инактивация вирусов была выполнена применением детергентов, таких как оксиэтилированные полифенолы, типа Triton-X-100, и/или полиоксиэтиленовые производные жирных кислот, такие как Tween 80 и три-N-бутилфосфат (TNBP), или их комбинации.

5. Плазма крови по п.3, вирус-инактивированная обработкой длинноцепочечными жирными кислотами, такими как каприловая кислота, или соответствующими солями.

6. Плазма крови по любому из пп.1-5, имеющая титр группоспецифических антител АВ0 в крови ниже, чем 16 для антител IgM анти-А и анти-В, и ниже, чем 64 для антител IgG анти-А и анти-В.

7. Плазма крови по любому из пп.1-5 в жидкой, замороженной, высушенной или лиофилизированной форме.

8. Фармацевтическая композиция для производства лекарственного средства для лечения дефицитов факторов коагуляции, тромботической пурпуры и для использования в повторном обмене большого объема плазмы, включающая плазму крови по пп.1-7.

9. Применение плазмы крови по любому из пп.1-7 для производства лекарственного средства для лечения дефицитов факторов коагуляции, тромботической пурпуры, и для использования в повторном обмене большого объема плазмы.

- 5 10. Способ для производства плазмы крови по любому из пп.1-7 путем смешивания:
от четырех до восьми частей крови или плазмы крови доноров, имеющих группу крови А,
от более чем трех частей до семи частей крови или плазмы крови доноров,
10 имеющих группу крови В,
от нуля до двух частей крови или плазмы крови доноров, имеющих группу крови АВ.

15

20

25

30

35

40

45

50