

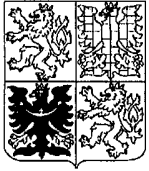
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 370

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04.08.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **05.08.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/97113466**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.09.2000**
(Věstník č. 9/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/04841**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/07390**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 35/16

A 61 K 9/14

A 61 K 9/19

A 61 P 7/08

(71) Přihlašovatel:

OCTAPHARMA AG, Lachen, CH;

(72) Původce:

Marguerre Wolfgang, Helsingborg, SE;
Svae Tor-Einar, Hurdal, NO;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Univerzálně použitelná krevní plazma

(57) Anotace:

Je popsána univerzálně použitelná krevní plazma, kterou lze získat postupem zahrnujícím krok smíchání krve nebo krevní plazmy krevních skupin A a B, volitelně krve nebo krevní plazmy krevní skupiny AB, bez přimíšení podstatného množství krve nebo krevní plazmy pocházejícího z krevní skupiny 0.

Univerzálně použitelná krevní plazma

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká univerzálně použitelné krevní plazmy, a také způsobu její přípravy.

Dosavadní stav techniky

Krevní plazma je velmi široce používaná náhrada krevních ztrát například během operace nebo v případě těžkého krvácení při nehodách. Protože jsou čtyři hlavní krevní skupiny, připravují se v současnosti různé plazmy pro potřeby pacientů s odlišnými krevními skupinami. Samozřejmě je to nepříjemné, neboť příslušná krevní banka nebo krevní centrum v nemocnici musí skladovat čtyři odlišné přípravky krevní plazmy. Navíc je nutné určovat krevní skupinu pacienta, který potřebuje krevní náhradu. V případě naléhavého případu může být toto zdržení kritické.

Podstata vynálezu

Jedním předmětem vynálezu je tudíž přípravek krevní plazmy, který může být univerzálně podáván pacientům s odlišnými krevními skupinami.

Předkládaný vynález poskytuje univerzálně použitelnou krevní plazmu, kterou lze získat smícháním krve nebo krevní plazmy krevních skupin A a B a volitelně krve nebo krevní plazmy pocházející z krevní skupiny AB, bez přimíšení podstatného množství krve nebo krevní plazmy pocházejícího z krevní skupiny O

Přípravek krevní plazmy podle vynálezu je výhodný, protože zde není žádné riziko inkompatibilních infúzí plazmy,

které by mohlo způsobit vážné nežádoucí reakce, které mohou být dokonce letální. Kromě toho přípravek krevní plazmy podle vynálezu může být umístěn na místě předpokládaného použití, tj. na operačních sálech a na pohotovosti. Z tohoto důvodu může mít konečný uživatel přístup k tomuto život zachraňujícímu produktu okamžitě dle potřeby (na požádání). Příslušný konečný uživatel nemusí čekat, dokud není objednaný produkt uvolněn z krevního centra. V současnosti musí krevní centra uvolnit skupinově specifickou krevní plazmu podle krevní skupiny příjemce.

Ve výhodném provedení předkládaného vynálezu jsou protilátky specifické pro krevní systém ABO v krevní plazmě neutralizovány a/nebo odstraněny.

Přípravek krevní plazmy, který je v podstatě bez podílu skupiny 0, umožňuje univerzálnější použití přípravku krevní plazmy. Krevní plazma podle vynálezu obsahuje výhodně velké množství krevní plazmy pocházející od dárců majících krevní skupinu A, prostřední množství krevní plazmy pocházející od dárců majících krevní skupinu B a volitelně malé množství krevní plazmy pocházející od dárců majících krevní skupinu AB. Krevní plazma podle vynálezu je v podstatě bez krevní plazmy dárců od dárců majících krevní skupinu 0. Další výhodné provedení předkládaného vynálezu je krevní plazma obsahující 6 až 10 dílů krevní plazmy pocházející od dárců majících krevní skupinu A, 1 až 3 části krevní plazmy pocházející od dárců majících krevní skupinu B, a 0,0 až 1,5 dílů krevní plazmy pocházející od dárců majících krevní skupinu AB a v podstatě žádnou krevní plazmu pocházející z krevní skupiny 0.

Ve velmi výhodném provedení předkládaného vynálezu krevní plazma obsahuje 7,5 až 8,5 dílů krevní plazmy pocházející od dárců majících krevní skupinu A, 1,5 až 2,5 dílů krevní plazmy pocházející od dárců majících krevní

skupinu B, a volitelně přibližně 1 díl krevní plazmy pocházející od dárců majících krevní skupinu AB a v podstatě žádnou krev nebo krevní plazmu pocházející z krevní skupiny 0.

Výhodně byla krevní plazma podle vynálezu připravena sloučením plazmy pocházející od kteréhokoliv dárce. Ve sloučené plazmě byly výhodně inaktivovány viry. Inaktivace virů může být provedena před smícháním krve nebo krevní plazmy různých krevních skupin A, B a AB nebo po přípravě krevní plazmy podle předkládaného vynálezu. Pro inaktivaci virů může být použit každý způsob z oboru, například inaktivace virů zářením, např. aktiniovým zářením, pasterizací, ošetřením roztokem detergentu nebo kombinace těchto způsobů. Způsob v oboru dobře známý je například ošetření roztokem detergentu, jak je popsáno v EP-A-0 131740, a také způsob podle WO-A-94/17834 vyvinutý firmou Octapharma AG, Švýcarsko.

Krevní plazma podle vynálezu může být uskladněna a dodávána v každém stavu odborníkovi známém. Krevní plazma může obsahovat farmaceuticky přijatelné adjuvans, jako jsou stabilizátory a antikoagulans.

Výhodně je krevní plazma podle vynálezu uskladněna nebo dodávána v pevném stavu, například zmražená. Navíc může být výhodně uskladnit nebo dodávat krevní plazmu podle vynálezu v lyofilizované formě nebo formě připravené rozprachovým sušením. V případě, kdy je potřebná sušená plazma, může být snadno rozpuštěna ve sterilní vodě, aby se mohla podat pacientovi v infúzi.

Titř protilátek specifických pro krevní systém AB0 krevní plazmy podle vynálezu je výhodně nižší než 16 pro anti A/anti B IgM a 64 pro anti A/anti B IgG. Ve velmi výhodném provedení je titř protilátek anti A a anti B pro IgM nižší než 8 a pro IgG nižší než 32.

Způsob přípravy krevní plazmy podle vynálezu obsahuje kroky sloučení krve nebo krevní plazmy dárců, kteří mají krevní skupinu A, B a volitelně AB, a také neutralizace a/nebo odstranění protilátek.

Jestliže je jako výchozí materiál použita krev, je ze sloučené krve vyrobena krevní plazma způsoby v oboru známými.

Více než dvě třetiny všech dárců krve mají v plazmě volnou antigenní částici A a/nebo B. Tyto antigenní částice jsou téměř totožné s antigeny A a B navázanými na povrch červených krvinek. Smícháním příslušného množství krve nebo krevní plazmy krevních skupin A, B a volitelně AB jsou protilátky anti-A a anti-B tříd IgM a IgG neutralizovány vazbou dvou volných antigenních částic A a/nebo B a/nebo jsou odstraněny během dalšího zpracování.

Překvapivě, ačkoliv plazma podle předkládaného vynálezu použita jako surový materiál obsahuje jak reziduální červené krvinky, tak kompletní systém komplementu, nejsou žádné známky aktivace komplementu během produkce nebo v konečném produktu. Podle výrobního postupu je výhodné, že smíchání nastává během slučování jednotek plazmy na začátku procesu, což je spojené s úplným odstraněním buněk a s virovou inaktivací, výhodně ošetřením roztokem detergentu. Konečný produkt může být použit bez omezení, co se týče rychlosti infúze a celkové dávky.

Krevní plazma podle vynálezu připravená podle způsobu podle vynálezu je výhodná, protože je navíc koagulačně aktivní.

Předkládaný vynález je dále podrobněji vysvětlen a ilustrován pomocí následujícího příkladu, který ho však nijak neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

278 l čerstvě zmrazené plazmy pocházející z krevní skupiny A, 68 l z B a 34 l z AB bylo smícháno dohromady a ponecháno roztát. Jako pufr pro stabilizaci plazmatických proteinů byl přidán dihydrofosforečnan sodný. Po filtraci přes membránu mající velikost pórů 1 μm , je v získané frakci inaktivován virus pomocí způsobu s ošetřením roztokem detergentu. Po odstranění činidel inaktivujících virus je přidán glycin pro upravení osmolarity. Během kontroly kvality je testováno množství volných protilátek anti-A a anti-B. Tyto testy jsou v oboru dobře známy. Titr protilátek anti-A a anti-B byl pro IgM < 8 a pro IgG < 32.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Univerzálně použitelná krevní plazma, kterou lze získat postupem zahrnujícím krok smíchání krve nebo krevní plazmy krevních skupin A a B, volitelně krve nebo krevní plazmy krevní skupiny AB, bez přimíšení podstatného množství krve nebo krevní plazmy pocházejícího z krevní skupiny 0.
2. Krevní plazma podle nároku 1, kde protilátky specifické pro krevní systém AB0 v krevní plazmě jsou neutralizovány a/nebo odstraněny.
3. Krevní plazma podle nároku 2, obsahující velké množství krevní plazmy pocházející od dárců majících krevní skupinu A, prostřední množství krevní plazmy pocházející od dárců majících krevní skupinu B a volitelně malé množství krevní plazmy pocházející od dárců majících krevní skupinu AB.
4. Krevní plazma podle nároku 3, obsahující
 - 6 až 10 dílů krve nebo krevní plazmy pocházející od dárců majících krevní skupinu A,
 - 1 až 3 díly krve nebo krevní plazmy pocházející od dárců majících krevní skupinu B,
 - 0,0 až 1,5 dílu krve nebo krevní plazmy pocházející od dárců majících krevní skupinu AB,
 - v podstatě žádnou krev nebo krevní plazmu pocházející z krevní skupiny 0.
5. Krevní plazma podle kteréhokoliv z předcházejících nároků v tekutém, zmrazeném nebo suchém stavu.

6. Krevní plazma podle nároku 5 v lyofilizované formě nebo rozprachově sušené formě.
7. Krev nebo krevní plazma podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, která má farmaceuticky přijatelné adjuvans, jako jsou stabilizující a antikoagulační činidla.
8. Krev nebo krevní plazma podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde krevní plazma byla podrobena ošetření na inaktivaci viru.
9. Způsob přípravy krve nebo krevní plazmy podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje kroky
 - sloučení krve nebo krevní plazmy dárců, kteří mají krevní skupinu A, B,
 - volitelně přimíchání krve nebo krevní plazmy dárců, kteří mají krevní skupinu AB,
 - volitelně produkce plazmy z krve nebo sloučené krevní plazmy,
 - neutralizace a/nebo odstranění protilátek specifických pro krevní systém AB0.
10. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále zahrnuje krok rozprachového sušení nebo lyofilizace plazmy.