



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117715519 A

(43) 申请公布日 2024. 03. 15

(21) 申请号 202280052517.8

(22) 申请日 2022.07.22

(30) 优先权数据

102021119408.3 2021.07.27 DE

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.01.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/DE2022/100535 2022.07.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/006151 DE 2023.02.02

(71) 申请人 下萨克森、萨克森-安哈特、图林根、  
奥登堡和不来梅德国红十字会州联  
合会供血服务站非营利股份有限责  
任公司

地址 德国施普林格

申请人 巴伐利亚红十字会供血服务站非营  
利股份有限公司

(72) 发明人 U·格雷夫曼 A·赛尔萨姆  
W·汉德克

(74) 专利代理机构 深圳市百瑞专利商标事务所  
(普通合伙) 44240

专利代理师 金辉

(51) Int.Cl.

A01N 1/02 (2006.01)

权利要求书3页 说明书14页 附图8页

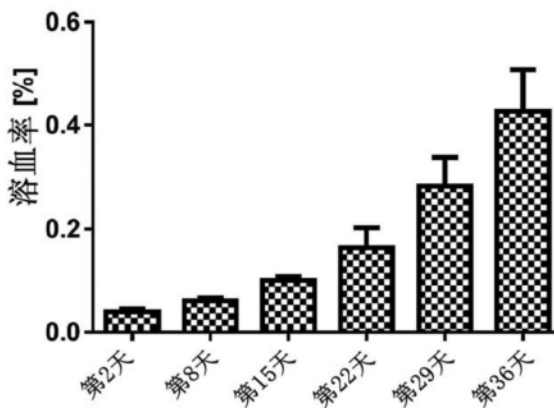
## (54) 发明名称

用于红细胞浓缩物的添加剂溶液

## (57) 摘要

本发明涉及用于储存红细胞浓缩物的添加剂溶液、配设有该添加剂溶液的红细胞浓缩物和用于制备用该添加剂溶液稀释的红细胞浓缩物的方法,包括用UV光照射的步骤,以及该添加剂溶液用于储存红细胞浓缩物的应用。

溶血



1. 一种添加剂溶液,包括水和至少以下组分:
  - 12至50mmol/L的磷酸氢二钠;
  - 0.1至3.5mmol/L的腺嘌呤;
  - 10至90mmol/L的D-葡萄糖;
  - 0.1至3mmol/L的鸟苷;
  - 10至80mmol/L的氯化钠;和
  - 10至50mmol/L的柠檬酸三钠。
2. 根据权利要求1所述的添加剂溶液,其中磷酸氢二钠、腺嘌呤、D-葡萄糖、鸟苷、氯化钠和/或柠檬酸三钠的浓度分别单独或共同如下:
  - 17至50mmol/L、特别是20至25mmol/L的磷酸氢二钠;
  - 1.5至2.5mmol/L的腺嘌呤;
  - 45至55mmol/L的D-葡萄糖;
  - 1.25至1.75mmol/L的鸟苷;
  - 20至60mmol/L的氯化钠,特别是35至45mmol/L的氯化钠;
  - 14至50mmol/L、特别是25至35mmol/L的柠檬酸三钠。
3. 根据权利要求1或2中至少一项所述的添加剂溶液,其中所述添加剂溶液由指定浓度的指定组分组成,其余为水。
4. 根据前述权利要求中至少一项所述的添加剂溶液,其中所述添加剂溶液均在22℃下具有大于7、优选大于7.5的pH,特别是8至9的pH。
5. 根据前述权利要求中至少一项所述的添加剂溶液,其中所述添加剂溶液的摩尔渗透压浓度为260至300mOsm/kg。
6. 根据前述权利要求中至少一项所述的添加剂溶液,其中所述添加剂溶液不含甘露醇和/或不含山梨醇。
7. 一种根据前述权利要求中至少一项所述的添加剂溶液的浓缩物或添加剂溶液的加水的稀释物。
8. 一种红细胞浓缩物,包括红细胞和根据权利要求1至6中至少一项所述的添加剂溶液或所述添加剂溶液的组分或者根据权利要求7所述的浓缩物或稀释物。
9. 根据权利要求8所述的红细胞浓缩物,其中所述红细胞浓缩物具有:
  - 0.40至0.80L/L、优选0.50至0.70L/L的红细胞,和
  - 0.10至0.60L/L的添加剂溶液,优选0.25至0.50L/L的添加剂溶液,其中以L/L表示的体积比例的总和均总计为1或小于1L/L的数值。
10. 根据权利要求8或9所述的红细胞浓缩物,其中所述红细胞浓缩物还具有:
  - 0.0001-0.1L/L的稳定剂溶液,特别是CPD稳定剂溶液,和/或
  - 0.0001至0.2L/L的人血浆。
11. 根据权利要求8至10中至少一项所述的红细胞浓缩物,其中所述红细胞浓缩物包含经过UV照射的红细胞。
12. 根据权利要求8至11中至少一项所述的红细胞浓缩物,其中所述红细胞浓缩物包含在全血水平经过UV照射的红细胞。
13. 根据权利要求8至12中至少一项所述的红细胞浓缩物,其中所述红细胞浓缩物包含

在稀释的红细胞浓缩物水平经过UV辐射照射的红细胞,其中所述稀释物包括根据权利要求1至5中至少一项所述的添加剂溶液,并且所述稀释的红细胞浓缩物优选具有小于0.5的Hkt并且在UV照射之后浓缩。

14.根据权利要求8至13中至少一项所述的红细胞浓缩物,其中所述UV照射以300至200nm、特别是280至220nm且优选260至240nm的波长进行。

15.根据权利要求8至14中至少一项所述的红细胞浓缩物,其中所述红细胞浓缩物具有0.4至0.8、特别是0.5至0.7的Hkt。

16.根据权利要求8至15中至少一项所述的红细胞浓缩物,其中所述红细胞浓缩物不含甘露醇或山梨醇。

17.根据权利要求8至16中至少一项所述的红细胞浓缩物,具有

10至30mmol/l、特别是14至26mmol/l的D-葡萄糖;

5至12mmol/l、特别是6至10mmol/l的磷酸氢二钠;

0.3至1.2mmol/L、特别是0.5至0.8mmol/l的腺嘌呤

0.25至0.9mmol/L、特别是0.4至0.7mmol/L的鸟苷;

8至25mmol/L、特别是11至20mmol/L的氯化钠;

6至18mmol/L、特别是8至16mmol/L的柠檬酸三钠;

和可选的0.01至1mmol/L、特别是0.02至0.8mmol/L的磷酸二氢钠;

0.01至1mmol/L、特别是0.02至0.8mmol/L的柠檬酸。

18.根据权利要求8至17中至少一项所述的红细胞浓缩物,具有少于0.6mmol/L、特别是少于0.5mmol/L的磷酸二氢钠。

19.一种用于制备红细胞浓缩物的方法,其中所述方法包括以下步骤:

-用UV辐射照射全血或稀释的全血,从如此照射的全血中获得红细胞浓缩物,并添加分别根据权利要求1至7中至少一项所述的添加剂溶液或添加剂溶液的组分;或者

-在UV照射下对包括分别根据权利要求1至7中至少一项所述的添加剂溶液或添加剂溶液的组分的红细胞浓缩物进行照射,其中所述红细胞浓缩物优选是Hkt小于0.5的稀释的红细胞浓缩物并且在UV照射之后浓缩至Hkt大于或等于0.5;

或者

-在UV照射下照射包括第二添加剂溶液的稀释的红细胞浓缩物,其中所述稀释的红细胞浓缩物优选具有小于0.5的Hkt并且在UV照射之后浓缩至Hkt大于0.5,其中将所述第二添加剂溶液至少部分替换为、优选基本上全部替换为在照射之后基于所述第二添加剂溶液至少大于75重量%的分别根据权利要求1至7中至少一项所述的添加剂溶液或添加剂溶液的组分;

其中所述UV照射均以300至200nm、特别是280至220nm且优选260至240nm的波长进行。

20.根据权利要求19所述的用于制备红细胞浓缩物的方法,其中所述红细胞浓缩物进一步根据权利要求8至18中的至少一项来表征。

21.一种用于制备用添加剂溶液稀释的红细胞浓缩物的方法,其中将分别根据权利要求1至6中至少一项所述的添加剂溶液或添加剂溶液的组分添加到红细胞浓缩物中,优选具有大于等于0.5的Hkt。

22.一种分别根据权利要求1至6中至少一项所述的添加剂溶液或添加剂溶液的组分用

于储存红细胞浓缩物、优选根据权利要求8至18中至少一项所述的红细胞浓缩物的应用。

## 用于红细胞浓缩物的添加剂溶液

### 技术领域

[0001] 本发明涉及用于储存红细胞浓缩物的添加剂溶液、配设有该添加剂溶液的红细胞浓缩物和用于制备用该添加剂溶液稀释的红细胞浓缩物的方法,包括用300至200nm范围内的UV光照射的步骤,以及该添加剂溶液或该添加剂溶液的组分用于储存红细胞浓缩物的应用。

### 背景技术

[0002] 红细胞浓缩物(EK)是由红血球(红细胞)组成的“储存血液单位”。在德国,可销售的红细胞浓缩物是指每单位至少含有40克血红蛋白且血细胞比容为0.5至0.7的红细胞浓缩物。血细胞比容(缩写:Hkt)是指红血球(红细胞)在血液体积中所占的比例,并且均在下文中定义为单位L/L。根据现有技术,红细胞浓缩物通常用添加剂溶液稀释,以使其更易于储存。添加剂溶液通常也称为储存溶液,用于悬浮和储存红细胞。

[0003] 红细胞浓缩物可以通过不同的方式获得。通常由捐献全血或在单采过程中获得。在单采过程中,使用流动过程在类似透析的装置中将红细胞从供体血液中分离出来,并将剩余的血液成分返回到供体循环中。例如,抗凝剂ACD-A用于自动献血。

[0004] 捐献全血是通过静脉采血将一定量的全血从一名献血者处填充到由塑料材料制成的血袋中,例如450mL全血。血袋中含有稳定剂溶液或将稳定剂溶液添加到全血中以延长全血的保质期并抵抗其凝固。

[0005] 典型的稳定剂溶液是包括柠檬酸盐缓冲液、磷酸二氢钠和D-葡萄糖的CPD稳定剂溶液。通常,450mL全血中使用63mL的CPD稳定剂溶液,或500mL全血中使用70mL的CPD稳定剂溶液。稳定剂溶液将全血的pH值稳定在7.1至7.2。

[0006] 当将捐献全血分离成单个组分时,可以获得红细胞浓缩物(EK)。

[0007] 通常,在制备红细胞浓缩物之前对全血进行白细胞去除,或者对红细胞浓缩物进行白细胞去除。白细胞去除意味着大量去除供体白细胞。在许多国家,例如德国,这是法律要求的。例如,当血液在加入稳定剂溶液或含有添加剂溶液的红细胞浓缩物后,血液通过过滤器,该过滤器截留白细胞,或者例如在单采术期间,通过离心将白细胞与红细胞分离,而进行白细胞去除。所使用的过滤器通常由压制成包装的聚酯纤维组成,从而形成限定尺寸的孔,或者由具有限定孔径的聚氨酯海绵组成。

[0008] 用于去除白细胞的过滤可以在获得血液之后和获得红细胞浓缩物之前或在储存红细胞浓缩物之后立即进行,或者可能仅在施用于患者之前在病床边进行。至少在德国,通常的做法是在储存红细胞浓缩物之前进行白细胞去除。

[0009] 为了制备红细胞浓缩物,需要对全血进行离心处理。分离含有血浆和由血小板和白细胞组成的所谓血沉棕黄层的上清液,并将作为离心物或沉淀物保留的红细胞悬浮在添加剂溶液中。

[0010] 如果需要的话,预先将红细胞浓缩物再次悬浮在营养液中,该营养液也可以不同于添加剂溶液,并再次离心以将其再次分离,使得在红细胞悬浮并储存在添加剂溶液中之

前,供体血浆的残留物被营养液取代。这些经过洗涤的红细胞浓缩物可用于治疗因先前输血而出现不耐受的情况(例如,对供体血浆中的蛋白质产生过敏反应,例如IgA缺乏症患者)。

[0011] 为了将红细胞浓缩物、例如通过离心获得的红细胞浓缩物调节至生理上相容的粘度,必须添加添加剂溶液,其还提供提高储存稳定性所需的物质。该添加剂溶液提高了存活率并减少了储存期间发生的红细胞溶血。

[0012] 用于红细胞浓缩物的添加剂溶液本身是已知的并且迄今为止已经在各种方案中提出。

[0013] 从US4267269已知一种溶液,除了氯化钠、葡萄糖或果糖和腺嘌呤之外,还含有糖醇甘露醇。在EP0100419A2中提出了一种溶液,其同样含有氯化钠、葡萄糖或果糖和腺嘌呤,但含有作为糖醇的山梨糖醇或木糖醇,并且可能还含有鸟苷。EP0301250A1公开了含有氯化钠、磷酸氢二钠和/或磷酸二氢钠、葡萄糖和/或果糖、山梨醇、甘露醇和/或木糖醇、腺嘌呤和/或鸟苷以及可能的胶体的添加剂溶液。

[0014] 例如,添加剂溶液SAG-M已取得了经济意义。其含有腺嘌呤、葡萄糖、D-甘露醇和氯化钠(C.F.Höglman,K.Hedlund,Y.Sahleström:“Red cell preservation in protein-poor media.III.Protection against in vitro hemolysis”,《Vox Sang.》,1981年11月至12月;41(5-6):274-81)。

[0015] 另一种已知的添加剂溶液是PAGGS-甘露醇(PAGGS-M),目前以水溶液形式出售,如下:

|        |            |           |
|--------|------------|-----------|
|        | 47.4mmol/L | D-葡萄糖一水合物 |
|        | 8.0mmol/L  | 磷酸二氢钠二水合物 |
|        | 8.0mmol/L  | 磷酸氢二钠二水合物 |
| [0016] | 1.4mmol/L  | 腺嘌呤       |
|        | 1.4mmol/L  | 鸟苷        |
|        | 54.9mmol/L | 甘露醇       |
| [0017] | 72mmol/L   | 氯化钠       |

[0018] 沃尔特(Walter)等人已经使用CPD作为稳定剂溶液,研究了含有添加剂溶液PAGGS-M的红细胞浓缩物的储存稳定性(W.H.Walker,M.Netz,K.H.Gänshrit:“使用PAGGS-M保存液将红细胞浓缩物保存在血袋中49天”,《Beitr.Infusionsther.》26(1990):55-59)。

[0019] 已知血液制剂的治疗用途具有血液制剂的接受者被病毒和/或细菌感染风险。例如,乙型肝炎(HBV)、西尼罗河(WNV)和丙型肝炎(HCV)病毒以及艾滋病病原体HIV-1和HIV-2或葡萄球菌或链球菌等细菌。如果在制剂制备过程中不采取灭活或消除上述病原体的步骤,则风险始终存在。

[0020] 例如,可以使用UV辐射来灭活病原体。这种方法例如从W02007/076832A1中已知。紫外(UV)光根据其波长而有所不同。为了本申请的目的,使用以下定义:UVA:400至320nm,UVB:320至280nm以及UVC:280至200nm。众所周知,用短波紫外(UV)光照射,即在低于约320nm的波长范围(UVB和UVC),可以灭活血浆或细胞血液制剂中的病毒和细菌。在320nm以

上,辐射能量太低,无法有效灭活微生物和病毒。与化学、光化学和光动力灭活病原体的方法相比,仅用UV光照射基本上具有本身有效并且不需要添加反应性化学物质或光活性物质的优点。

## 发明内容

[0021] 本发明的目的是提高红细胞浓缩物的储存稳定性,特别是对于在引入添加剂溶液之前已经经受UV照射的红细胞,或者还提供用于红细胞的UV照射和储存的介质。

[0022] 本发明的特征在于独立权利要求,优选实施方式是从属权利要求的主题和/或如下所述。

[0023] 本发明的添加剂溶液除了水之外,还包括以下组分:

[0024] 12至50mmol/L、特别是17至50mmol/L或20至25mmol/L的磷酸氢二钠( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ );

[0025] 0.1至3.5mmol/L、特别是1.5至2.5mmol/L的腺嘌呤;

[0026] 10至90mmol/L、特别是45至55mmol/L的D-葡萄糖;

[0027] 0.1至3mmol/L、特别是1.25至1.75mmol/L的鸟苷;

[0028] 10至80mmol/L、特别是20至60mmol/L或甚至35至45mmol/L的氯化钠;和

[0029] 10至50mmol/L、特别是14至50mmol/L或25至35mmol/L的柠檬酸三钠。

[0030] 具体地,添加剂溶液由以下组分组成:

[0031] 12至50mmol/L、特别是17至50mmol/L或20至25mmol/L的磷酸氢二钠( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ );

[0032] 0.1至3.5mmol/L、特别是1.5至2.5mmol/L的腺嘌呤;

[0033] 10至90mmol/L、特别是45至55mmol/L的D-葡萄糖;

[0034] 0.1至3mmol/L、特别是1.25至1.75mmol/L的鸟苷;

[0035] 10至80mmol/L、特别是20至60mmol/L或35至45mmol/L的氯化钠;

[0036] 10至50mmol/L、特别是14至50mmol/L或25至35mmol/L的柠檬酸三钠;

[0037] 其中其余都是水。

[0038] 上述组分也可以分别以其水合物形式使用。这些组分通常在溶液中解离。

[0039] 还要求保护浓缩物或稀释物,特别是上述添加剂溶液的稀释物。

[0040] 添加剂溶液均在22℃下优选具有大于7、优选大于7.5的pH,特别是8至9的pH。

[0041] 添加剂溶液的摩尔渗透压浓度优选为260至300mOsm/kg。使用冰点降低法(渗透压计)测量摩尔渗透压浓度。

[0042] 本发明还涉及一种用于制备用添加剂溶液稀释的红细胞浓缩物的方法,包括用300至200nm,特别是280至220nm,并且优选260至240nm范围内的UV光照射红细胞浓缩物和/或红细胞浓缩物的前体,例如全血的步骤(下文中也通常称为“UV照射”或“经UV照射的”)。

[0043] 用于制备红细胞浓缩物的方法在下文三个方案中包括以下步骤:

[0044] 用UV辐射照射全血或稀释的全血,从如此照射的全血中获得红细胞浓缩物,并添加添加剂溶液或添加剂溶液的组分;

[0045] 或者

[0046] 在UV照射下对包括添加剂溶液或添加剂溶液的组分的红细胞浓缩物进行照射,其中所述红细胞浓缩物优选是Hkt小于0.5的稀释的红细胞浓缩物并且在UV照射之后浓缩至Hkt大于或等于0.5;

[0047] 或者

[0048] 在UV照射下照射包括第二添加剂溶液的稀释的红细胞浓缩物,其中所述稀释的红细胞浓缩物优选具有小于0.5的Hkt并且在UV照射之后浓缩至Hkt大于0.5,

[0049] 其中将所述第二添加剂溶液替换为、优选全部替换为在照射之后基于所述第二添加剂溶液至少大于75重量%的添加剂溶液或添加剂溶液的组分;

[0050] 其中所述UV照射均以300至200nm、特别是280至220nm且优选260至240nm的波长进行。如果添加添加剂溶液的组分,这意味着它们以这样的方式添加,使得产生与添加添加剂溶液时相同的浓度。在这方面,这与添加了添加剂溶液的情况相同。

[0051] 此外,本发明涉及含有上述添加剂溶液的Hkt为0.1至0.4、优选0.25至0.35的稀释红细胞浓缩物,特别是去除白细胞的稀释红细胞浓缩物。稀释的红细胞浓缩物例如由用添加剂溶液1:2稀释红细胞浓缩物获得。Hkt小于0.5的红细胞浓缩物在此也称为“稀释红细胞浓缩物”。

[0052] 红细胞浓缩物优选地组成如下,包括(L=升):

[0053] 红细胞0.40-0.80L/L、特别是0.50-0.70L/L

[0054] 添加剂溶液0.10-0.60L/L、特别是0.25-0.50L/L

[0055] 以及可能的

[0056] 稳定剂溶液0.0001-0.10L/L、特别是CPD稳定剂溶液

[0057] 人血浆0.0001-0.2L/L

[0058] 这些数字的总和均总计为1或小于1L/L、特别是1L/L的数值。

[0059] 具体地,当对全血(VB)进行UV照射时,红细胞浓缩物的组成如下,包括或由以下组成:

|     |              |
|-----|--------------|
| 红细胞 | 0.5 - 0.7L/L |
|-----|--------------|

|       |                |
|-------|----------------|
| 添加剂溶液 | 0.27 - 0.48L/L |
|-------|----------------|

[0060] CPD 稳定剂溶液 0.03 - 0.09L/L

|     |                                |
|-----|--------------------------------|
| 人血浆 | 0.025-0.15L/L 或 0.015-0.025L/L |
|-----|--------------------------------|

[0061] 或在红细胞浓缩物的UV照射之后,当不对全血(VB)进行UV照射时,则包括或由以下组成:

|     |              |
|-----|--------------|
| 红细胞 | 0.5 - 0.7L/L |
|-----|--------------|

|       |                |
|-------|----------------|
| 添加剂溶液 | 0.27 - 0.49L/L |
|-------|----------------|

[0062] CPD 稳定剂溶液 0.001 - 0.009L/L 或 0.001 - 0.014L/L

|     |                 |
|-----|-----------------|
| 人血浆 | 0.005 - 0.05L/L |
|-----|-----------------|

[0063] 根据一种实施方式,合适的CPD稳定剂溶液构造如下,包含:

- 柠檬酸三钠二水合物 80 至 100mmol/L、特别是 89.4mmol/L
- [0064] 柠檬酸一水合物 13 至 18mmol/L、特别是 15.6mmol/L
- NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 二水合物 13 至 19mmol/L、特别是 16.1mmol/L
- D-葡萄糖一水合物 115 至 140mmol/L、特别是 128.7mmol/L
- [0065] 根据一种实施方式,将CPD稳定剂溶液以1:6.1至1:8.1、特别是1:7.14 (均为V/V) 的体积比添加到全血中,例如对于450mL的全血添加63mL的CPD稳定剂溶液或对于500mL的全血添加70mL的CPD稳定剂溶液,然后使用添加剂溶液。根据处理过程,CPD稳定剂溶液的上述成分随后以一定浓度保留在红细胞浓缩物中。
- [0066] 由于稳定剂溶液中还含有葡萄糖和柠檬酸三钠,因此当使用CPD稳定剂溶液时,它们在红细胞浓缩物中的比例相应增加。然而,也可以使用其他稳定剂溶液。
- [0067] 根据一种实施方式,红细胞浓缩物包含:
- [0068] 10至30mmol/L、特别是14至26mmol/L的D-葡萄糖;
- [0069] 5至12mmol/L、特别是6至10mmol/L的磷酸氢二钠,例如作为二水合物;
- [0070] 0.3至1.2mmol/L、特别是0.5至0.8mmol/L的腺嘌呤
- [0071] 0.25至0.9mmol/L、特别是0.4至0.7mmol/L的鸟苷;
- [0072] 8至25mmol/L、特别是11至20mmol/L的氯化钠;
- [0073] 6至18mmol/L、特别是8至16mmol/L的柠檬酸三钠;
- [0074] 和可选的
- [0075] 0.01至1mmol/L、特别是0.02至0.8mmol/L的磷酸二氢钠,例如作为二水合物;
- [0076] 0.01至1mmol/L、特别是0.02至0.8mmol/L的柠檬酸,例如作为一水合物。
- [0077] 例如,如果通过添加用于献血的CPD或CPDA-1稳定剂溶液和根据本发明的添加剂溶液来获得红细胞浓缩物,则该实施方式是可用的,其中然后通过CPD稳定剂溶液引入磷酸二氢钠和柠檬酸。
- [0078] 此外,本发明涉及添加剂溶液或添加剂溶液的组分用于储存红细胞浓缩物的应用。
- [0079] CPD稳定剂溶液和人血浆的浓度差异是由于用添加剂溶液稀释EK然后浓缩造成的。在浓缩过程中,部分上清液被去除,部分最初含有的血浆和CPD稳定剂溶液也随之被去除。

### 具体实施方式

- [0080] 根据一种实施方式,红细胞浓缩物从个体献血中分离出来或者通过机器单采从个体献血者获得。制剂的体积通常在约200至350mL之间。捐献全血量通常在400至500mL之间。制剂均储存在扁平塑料袋中,通常全血储存温度约为4℃至37℃,红细胞浓缩物储存温度为4℃+/-2℃。
- [0081] 白细胞去除可以在全血水平,即全血第一次离心之前进行,或者在通过离心获得的红细胞悬浮并稀释在添加剂溶液中的水平,即在红细胞浓缩物水平进行。白细胞去除通常通过过滤进行。当使用单采获得红细胞时,不需要单独去除白细胞;白细胞去除在此是作为单采术的一部分发生的。

[0082] 根据一种方案,对用根据本发明的添加剂溶液稀释的红细胞浓缩物进行白细胞去除,所述红细胞浓缩物的Hkt例如为0.1至0.4。白细胞去除后,然后可以进行UV照射,之后浓缩至特别是0.5至0.7的Hkt。白细胞去除可以在UV照射之前或之后进行,优选之前。

[0083] UV照射可以在全血(VB)上进行,即在红细胞浓缩物制备之前进行,或者在红细胞浓缩物上进行。获得的制品是在根据本发明的添加剂溶液中的经UV处理的、去除病原体的红细胞浓缩物,以及可能的去除白细胞的红细胞浓缩物。

[0084] 用于对红细胞浓缩物进行UV照射的原始材料例如是Hkt在0.8与1之间、特别是在0.8与0.98之间的红细胞浓缩物。根据一种实施方式,使用根据本发明的添加剂溶液将它们调节至0.5至0.7的Hkt,并在该浓度下用UV或优选在进一步稀释中(稀释的红细胞浓缩物)进行照射。为了本申请的目的,Hkt小于0.5的红细胞浓缩物被称为稀释红细胞浓缩物。

[0085] 还可以通过用添加剂溶液进一步稀释,例如用添加剂溶液对红细胞浓缩物进行1:2稀释,将白细胞去除的红细胞浓缩物调节至Hkt为0.1至0.4,优选0.25至0.35(稀释的红细胞浓缩物)。将以此方式稀释的红细胞浓缩物通过无菌管连接转移至照射袋中,并在剧烈移动的同时用UV光照射。

[0086] 将经照射的红细胞浓缩物转移至空袋中,并例如通过离心和挤出上清液的方式浓缩至Hkt为0.5-0.8,特别是0.5-0.7。

[0087] 众所周知,血液制品中的病原体可以通过短波紫外(UV)光照射来灭活。这是根据本发明的方法通过使血液制品经受波长为300至200(UVB至UVC范围)的紫外(UV)光照射来完成的,特别是波长在280nm至220nm、特别是260至240nm的UVC范围内的照射。

[0088] 辐射能量对于全血优选为0.3至10J/cm<sup>2</sup>,更优选为2.5至5.5J/cm<sup>2</sup>,特别优选为3至5J/cm<sup>2</sup>,对于红细胞浓缩物优选为1.5至4.5J/cm<sup>2</sup>,特别优选为2至4J/cm<sup>2</sup>(分别基于作用在血液制品上的辐射能量)。作用在诸如照射袋之类的容器上的辐射能量实际上更大,因为照射袋根据材料通常吸收相关波长的辐射能量。

[0089] 如果照射是通过吸收UV辐射的介质进行的,则辐射能量必须相应增加。由EVA(乙烯醋酸乙烯酯)制成的照射袋例如吸收约30%至40%的辐射能量。照射特别是在2至37℃的血液制品温度下进行。

[0090] 这种用于UV照射的方法例如从W02007/076832A1中已知,并且应用于根据本发明的红细胞浓缩物。然后将制剂,即供体血液(全血)和/或红细胞浓缩物(EK)放入照射袋中以适当的方式移动,使容器中的样品不断循环。这种移动非常剧烈,以至于在液体或悬浮液内局部地形成了层,这些层非常薄,以至于所用的光可以穿透它们。移动的发生使得袋中的液体或悬浮液有效地混合。特别是如果满足以下条件,则两者都可以实现:

[0091] 1.照射袋是柔性的。

[0092] 2.照射袋被填充至最大填充体积的最大40%,特别是最大30%,特别是最大15%。

[0093] 3.袋子被剧烈地移动,例如水平地(沿前后方向线性地或者以圆形或椭圆形)和/或垂直地(摇动)。

[0094] 通过同时进行的持续混合,整个制剂(及其所含的病原体)最终受到照射,从而减少了病原体。

[0095] 照射袋可以用轨道摇床、平台摇床、摇杆摇床或滚筒摇床来摇动,并且优选地在整个照射周期的至少四分之三内移动。照射袋的容量通常高达5000mL。如果照射袋放置在一

侧,则照射袋的高度在照射袋的整个上表面上移动或摇晃期间和通过移动或摇动而不断变化,照射袋与袋中的内容物接触,基于沿着照射袋所放置的表面与照射袋的上表面的交线之间的表面法线的距离。

[0096] 照射袋由透UV塑料材料制成。合适的塑料例如是乙烯乙酸乙烯酯和聚烯烃,其膜厚度例如为1mm或更少,特别是膜厚度小于0.5mm。照射袋是平坦的并且优选地在200至320nm范围内没有吸收最大值。照射袋在平放的填充状态下仅几毫米厚,例如小于10mm,特别是5mm,优选地甚至小于3mm,并且旨在容纳例如高达600mL的样品体积。照射袋的最大容量(体积)大于其中包含的实际待处理样品体积,优选大于至少3倍,通常至少5倍,大于或至少10倍。例如,平放时,照射袋的底面积为 $19 \times 38\text{cm}$ ,填充体积为500至600mL,这导致平放和静止状态下的平均填充高度为6.9至8.3mm。

[0097] 每个经UV照射的单元优选可追溯到供体。

[0098] 血细胞比容(Hkt)是指血液中细胞成分的比例。血液中正常的Hkt值男性在0.42至0.5之间,女性在0.37至0.45之间。在本例中,这以L/L形式给出。由于红细胞在生理上占血细胞总体积的99%,因此Hkt值大约对应于细胞体积的比例。

[0099] 根据DIN 58933-1:1995-01,通过在管中离心无凝块的血样来测定Hkt。通过添加EDTA(乙二胺四乙酸)或肝素等抗凝剂来防止血液凝固。较重的红血球从血浆中分离出来;红细胞柱的高度是相对于整个血柱来测量的。红细胞、白细胞/血小板和血浆之间的边界可以用肉眼看到。如果白细胞和/或血小板和血浆已经分离,则分离的固体几乎完全由红细胞组成。

[0100] 实验部分

[0101] 添加剂溶液UG65对经UVC照射的血液制剂的质量的影响,以及使用UV照射的血液制剂的病原体灭活的效果。

[0102] 制备组分

[0103] 将捐献全血(450-500mL)收集在70mL的抗凝剂CPD中(第0天),以下统称为捐献全血,并在室温下保存过夜。除了水之外,抗凝剂CPD还含有以下成分:

|                                       | mmol/L |
|---------------------------------------|--------|
| 柠檬酸三钠二水合物                             | 89.4   |
| [0104] 柠檬酸一水合物                        | 15.6   |
| NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 二水合物 | 16.1   |
| D-葡萄糖一水合物                             | 128.7  |

[0105] 第1天,全血直接用于病原体灭活实验或进一步加工成红细胞浓缩物。为此,在传统的袋式离心机中离心并使用自动压机进行自动组分分离后,获得作为“干”红细胞浓缩物的红细胞,随后悬浮在指定的添加剂溶液(110mL)中。使用白细胞去除过滤器,通过在全血水平(“全血过滤”)或红细胞浓缩物水平(离心和挤压后的过滤)过滤来去除白细胞。

[0106] 添加剂溶液UG65的组成:

[0107] 该水溶液含有以下成分:

- 22.7mmol/L 磷酸氢二钠二水合物
- 1.85mmol/L 腺嘌呤
- 51.6mmol/L D-葡萄糖一水合物
- [0108] 1.44mmol/L 鸟苷
- 40mmol/L 氯化钠
- 28.4mmol/L 柠檬酸三钠二水合物
- 其余的 水
- [0109] 添加剂溶液SAG-M的组成:
- [0110] 该水溶液含有以下成分:
- 1.25mmol/L 腺嘌呤
- 45.4mmol/L D-葡萄糖一水合物
- [0111] 28.8mmol/L D-甘露醇
- 150mmol/L 氯化钠
- 其余的 水
- [0112] 使用UV照射灭活病原体
- [0113] 将全血(520-570mL)或在添加剂溶液中稀释的红细胞浓缩物(600mL,Hkt约0.3)填充到可透过UV的袋(由EVA制成的底面积为 $19 \times 38\text{cm}$ )中,并放置在UV照射设备(Macotronic UV)上用UVC剂量为 $4.5\text{J}/\text{cm}^2$ (EK)或 $6\text{J}/\text{cm}^2$ (VB)的UVC光(254nm)照射,同时摇动(300rpm)。
- [0114] 随后通过离心和自动分离从全血或稀释红细胞浓缩物中获得Hkt为0.5至0.7的常规红细胞浓缩物。
- [0115] 有关入射能量的信息影响照射袋的外部。大约50%至75%,在本例中估计为60%的入射能量穿透了照射袋。从上方和下方对照射袋进行照射。
- [0116] 测定质量参数
- [0117] 溶血率【%】定义为红细胞浓缩物上清液中游离血红蛋白占总含量的百分比。
- [0118]  $\text{溶血}(\%) = ((100 - \text{血细胞比容} \times 100) \times \text{上清液中游离血红蛋白} / \text{总血红蛋白})$ 。
- [0119] 使用血细胞比容离心机(血细胞比容210,Hettich)测定Hkt。使用根据Harboe的3波长方法通过光度测定来测定上清液中的游离血红蛋白(参见:M.Harboe,“A method for determination of hemoglobin in plasma by near-ultraviolet spectrophotometry”, Scand J Clin Lab Invest,1959-11(1):66-70页)。使用血液学机器(XS1000i或XN550, Sysmex)测量总血红蛋白。
- [0120] 使用ABL90 FLEX血气分析仪(辐射计)测定葡萄糖和乳酸浓度。使用市售试剂盒ATP己糖激酶FS(DiaSys Greiner)测量红细胞的ATP含量。pH在22℃下用传统pH计测定。考虑到红细胞浓缩物的具体密度,通过称重法来确定体积。
- [0121] 试验1
- [0122] UG65中经UVC照射和储存在UG65中的红细胞浓缩物的质量参数

[0123] 如上所述,对添加剂溶液UG65中的红细胞浓缩物( $n=9$ )进行UVC照射并重新浓缩。随后将Hkt约为0.6的成品红细胞浓缩物在 $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下储存,并每周取样以测定体外质量。

[0124] 结果

[0125] 经UVC照射的红细胞浓缩物的Hkt介于0.59至0.64之间,因此符合欧洲委员会指南。在储存过程中溶血率增加。然而,在储存第36天,所有九种红细胞浓缩物的溶血率均低于0.8%,因此符合欧洲委员会指南的质量要求。

[0126] 经UVC照射的红细胞浓缩物的pH值在第2天为 $7.14\pm 0.06$ ,并在储存过程中降至第36天的 $6.54\pm 0.05$ 。同时,红细胞浓缩物的葡萄糖含量从 $37.8\pm 1.6$ 降至 $23.7\pm 1.9$ ,乳酸浓度从 $6.9\pm 0.6$ 增加到 $30.4\pm 1.6$ 。

[0127] 图1显示了储存过程中的溶血率与时间(天数)的函数关系。

[0128] 图2显示了在UG65中经UVC照射并储存在UG65中的红细胞浓缩物的葡萄糖浓度的降低,图3显示了在储存过程中在UG65中经UVC照射并储存在UG65中的红细胞浓缩物的乳酸浓度的增加。

[0129] 在每种情况下,给出的值均指定为9个样本的平均值。

[0130] 结果发现,新开发的添加剂溶液适用于制备高质量的经UVC照射的红细胞浓缩物。

[0131] 试验2:

[0132] UVC照射期间不同添加剂溶液的影响以及随后在添加剂溶液UG65中的储存

[0133] 将四个干红细胞浓缩物合并并再次分开。将红细胞浓缩物悬浮在110mL的UG65中,并过滤以去除白细胞(未经UVC照射的未处理对照)。

[0134] 对于剩余的三种红细胞浓缩物,将合并的红细胞浓缩物悬浮于110mL等渗盐水溶液(0.9%的NaCl)、110mL添加剂溶液SAG-M和110mL添加剂溶液UG65中,过滤,然后用相同的添加剂溶液稀释至Hkt约0.3。如上所述,以 $4.5\text{J}/\text{cm}^2$ 的UVC剂量进行UVC照射。然后将经UVC照射的红细胞浓缩物离心,除去上清液并将红细胞全部重悬于添加剂溶液UG65中。将红细胞浓缩物储存在 $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ 的添加剂溶液UG65中,每周取样以测定体外质量。

[0135] 结果

[0136] 如图4所示,与未经照射的对照相比,UVC照射导致溶血率增加。当红细胞在NaCl或SAG-M存在下受到照射时,溶血率最高。当照射过程中已经存在添加剂溶液UG65时,经UVC照射的红细胞浓缩物的质量达到最佳。

[0137] 作为红细胞能量状态参数的ATP含量也受到UVC照射的影响。当红细胞在UG65存在的情况下进行照射时,储存结束时的ATP含量最高(图5)。与未经照射的对照相比,在NaCl或SAG-M存在的情况下对红细胞浓缩物进行照射导致ATP含量降低。

[0138] 图4显示了溶血率,图5显示了经UVC照射的红细胞浓缩物的ATP含量,这些红细胞浓缩物在NaCl、SAG-M或UG65存在下进行照射,然后储存在UG65中。将储存在UG65中且未经UVC照射的EK作为对照。

[0139] 这一系列的试验表明,在UVC照射期间用添加剂溶液UG65稀释红细胞浓缩物对红细胞的质量具有积极的影响。新开发的添加剂溶液比其他可能的稀释溶液(例如盐水或传统添加剂溶液)具有优势。

[0140] 试验3:

[0141] 在添加剂溶液UG65中照射并储存的经UVC处理的红细胞浓缩物与在传统添加剂溶

液SAG-M中照射并储存的红细胞浓缩物的质量比较

[0142] 如上所述获得“干”红细胞浓缩物(血细胞比容 $>0.8$ )。将两种干红细胞浓缩物合并并再次分开,然后悬浮在110mL市售添加剂溶液SAG-M(对照)中一次,悬浮在110mL新开发的添加剂溶液UG65(测试)中一次。通过传统的白细胞去除过滤器过滤这些红细胞浓缩物来去除白细胞。过滤后,将各自的红细胞浓缩物与相同量的各自的添加剂溶液(w/w)混合。将600克稀释的红细胞浓缩物转入可透过UVC的照射袋中。如上所述进行UVC照射。然后使用离心和自动分离从稀释的红细胞浓缩物中获得常规红细胞浓缩物。成品红细胞浓缩物( $n=3$ ,测试和对照)储存在 $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下,每周取样以测定体外质量。

[0143] 结果

[0144] 制备后,测试和对照的红细胞浓缩物的体积、Hkt和每单位血红蛋白值具有可比性(表1)。

[0145] 表1:UG65和SAG-M中经UVC照射的红细胞浓缩物(EK)的制备数据( $n=3$ )

| [0146] |               | 对 照 ( SAG-M 中 的<br>UVC-EK) | 测试(UG65 中的 UVC-EK) |
|--------|---------------|----------------------------|--------------------|
|        | 体积【mL】        | 277 $\pm$ 12               | 285 $\pm$ 15       |
|        | 血细胞比容【L/L】    | 0.55 $\pm$ 0.02            | 0.56 $\pm$ 0.02    |
|        | 每单位血红蛋白【g/单位】 | 51.8 $\pm$ 4.0             | 50.9 $\pm$ 4.6     |

[0147] 作为红细胞浓缩物最重要的质量参数,与传统添加剂溶液SAG-M中经UVC照射并储存的红细胞浓缩物相比,经UVC照射并储存于UG65中的红细胞浓缩物的溶血率显著降低(图6)。在储存过程中,所有其他质量参数也显示出对照和测试红细胞浓缩物之间的显著差异(图7-9)。

[0148] 图6显示了经UVC照射并储存在相同添加剂溶液中的EK在储存过程中的溶血率。

[0149] 图7显示了经UVC照射并用相同添加剂溶液储存的EK在储存结束时(第5周)的ATP含量,图8显示了经UVC照射并用相同添加剂溶液储存的EK在储存结束时(第5周)的葡萄糖含量,图9显示了经UVC照射并用相同添加剂溶液储存的EK在储存结束时(第5周)的乳酸含量。

[0150] 在储存过程中,新开发的添加剂溶液UG65用于红细胞浓缩物UVC照射的明显优势变得明显。在UG65中经UVC照射并保存在UG65中的EK在质量上优于传统添加剂溶液SAG-M中的EK。

[0151] 试验4

[0152] 全血水平UVC照射后红细胞浓缩物的质量,添加剂溶液UG65与传统添加剂溶液SAG-M的比较

[0153] 如上所述,对捐献全血(约570mL)进行UVC照射,然后使用自动压机进行自动组分分离,获得“干”红细胞浓缩物(血细胞比容 $>0.8$ )。将两种干红细胞浓缩物合并并再次分开,然后悬浮在110mL市售添加剂溶液SAG-M(对照)中一次,悬浮在110mL新开发溶液UG65(测试)中一次。通过传统的白细胞去除过滤器过滤这些红细胞浓缩物来去除白细胞。然后将红细胞浓缩物( $n=4$ ,测试和对照)储存在 $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下,并每周取样以测定体外质量。

[0154] 结果

[0155] 制备后,测试和对照红细胞浓缩物的体积、Hkt和每单位血红蛋白值具有可比性(表2)。

[0156] 表2:由储存在UG65或SAG-M中的UVC照射全血制备的红细胞浓缩物(EK)的制备数据(n=4)

| [0157] |               | 对 照 ( SAG-M 中 的<br>UVC-EK) | 测试(UG65 中的 UVC-EK) |
|--------|---------------|----------------------------|--------------------|
|        | 体积【mL】        | 282±12                     | 284±13             |
|        | 血细胞比容【L/L】    | 0.56±0.01                  | 0.59±0.02          |
|        | 每单位血红蛋白【g/单位】 | 53.8±4.1                   | 55.2±4.0           |

[0158] 作为红细胞浓缩物最重要的质量参数,与传统添加剂溶液SAG-M中UVC照射全血获得的红细胞浓缩物相比,UG65中UVC照射全血获得的红细胞浓缩物的溶血率显著降低(图10)。在储存过程中,其他质量参数也显示出对照和测试红细胞浓缩物之间的显著差异(图11-13)。

[0159] 图10显示了从UVC照射的全血中获得的EK在UG65和SAG-M中储存过程中的溶血率。

[0160] 图11显示了储存结束时(第4周)的ATP含量,图12显示了储存结束时(第4周)的葡萄糖含量,图13显示了储存结束时(第4周)的乳酸含量。

[0161] 在储存过程中,新开发的添加剂溶液UG65用于从UVC照射的全血获得红细胞浓缩物的明显优势变得明显。在UG65中经UVC照射全血获得的EK在质量上优于传统添加剂溶液SAG-M中的EK。

[0162] 试验5

[0163] 细菌灭活

[0164] 将肺炎克雷伯菌(PEI-B-P-08-01)、粘质沙雷氏菌(PEI-B-P-56)和荧光假单胞菌(PEI-B-P-77)细菌菌株在CASA肉汤中繁殖,补充人血清白蛋白并冷冻保存直至使用(参见:U.Gravemann等人,“Bacterial inactivation of platelet concentrates with the THERAFLEX UV-Platelets pathogen inactivation system”,《Transfusion》,2019-59(4):1324-1332页)。将Hkt约为0.3的全血或稀释红细胞浓缩物掺入约 $1 \times 10^6$  KBE/mL细菌悬浮液(所用每种细菌n=3),然后用UVC光照射并同时摇动。然后从稀释的红细胞浓缩物或全血中获得常规的红细胞浓缩物。在不同时间取样并通过在琼脂平板上铺板来测定细菌滴度。

[0165] 结果

[0166] 红细胞浓缩物(表3)和全血(表4)中的细菌以剂量依赖性方式灭活,对数减少因子在4至6对数水平之间。试验证明了该过程的细菌灭活效率。

[0167] 表3:使用根据本发明的添加剂溶液UG65在红细胞浓缩物中的细菌灭活(滴度,单位为KBE/mL、MW、n=3)

[0168]

|                      | 肺炎克雷伯菌<br>(PEI-B-P-08-01) | 粘质沙雷氏菌<br>(PEI-B-P-56) | 荧光假单胞菌<br>(PEI-B-P-77) |
|----------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|
| MW=平均值               | MW                        | MW                     | MW                     |
| 0.0J/cm <sup>2</sup> | 1.6E+06                   | 2.4E+06                | 9.9E+05                |
| 4.5J/cm <sup>2</sup> | 12.8                      | 2.7                    | ≤1.5                   |
| 再浓缩后的 EK             | 10.3                      | 3.7                    | ≤1.5                   |

[0169] 表4:UV照射期间无添加剂溶液时全血中的细菌灭活(滴度,单位为KBE/mL、MW、n=3)

[0170]

|  | 肺炎克雷伯菌 | 粘质沙雷氏菌 | 荧光假单胞菌 |
|--|--------|--------|--------|
|--|--------|--------|--------|

[0171]

|                      | (PEI-B-P-08-01) | (PEI-B-P-56) | (PEI-B-P-77) |
|----------------------|-----------------|--------------|--------------|
| MW=平均值               | MW              | MW           | MW           |
| 0.0J/cm <sup>2</sup> | 1.2E+06         | 1.2E+06      | 1.2E+06      |
| 6.0J/cm <sup>2</sup> | 125.3           | 2.4          | 10.2         |
| EK                   | 1.8             | 1.3          | 15.8         |

[0172] 试验6

[0173] 病毒灭活

[0174] EMCV(EMC株,ATCC VR129B)、辛德毕斯病毒(Ar339株,ATCC VR-68)和VSV(印第安纳株,ATCC VR-158)在Vero细胞(来自肾组织的非洲绿猴细胞系,ATCC,Bio Whittaker编号BE76-108B)上进行繁殖和滴定。培养和滴定按照Mohr等人的描述进行(H.Mohr等人,“A novel approach to pathogen reduction in platelet concentrates using short-wave ultraviolet light”,《Transfusion》,2009-49(12):2612-24页)。

[0175] 全血或在添加剂溶液UG65中稀释的红细胞浓缩物,Hkt约为0.3,掺入病毒悬浮液(10%v/v,对于每种所用病毒n=3),然后用UVC光照射并同时摇动。然后从稀释的红细胞浓缩物或全血中获得常规的红细胞浓缩物。在不同时间取样并通过终点滴定测定病毒滴度。当达到检测极限时,使用大体积平板接种代替终点滴定。

[0176] 病毒在红细胞浓缩物(表5)和全血(表6)中均以剂量依赖性方式灭活,对数减少因子在3至5对数水平之间。试验证明了该过程的病毒灭活效率。

[0177] 表5:使用根据本发明的添加剂溶液UG65在红细胞浓缩物(log<sub>10</sub>TCID<sub>50</sub>,MW,n=3)中的病毒灭活

[0178]

|                      | VSV   | EMCV | Sindbis |
|----------------------|-------|------|---------|
|                      | MW    | MW   | MW      |
| 0J/cm <sup>2</sup>   | 8.43  | 6.82 | 6.92    |
| 4.5J/cm <sup>2</sup> | ≤3.54 | 3.68 | 2.62    |
| 再浓缩后的EK              | ≤3.54 | 3.76 | 2.65    |

[0179] 表6:UV照射期间无添加剂溶液时全血中的病毒灭活(log<sub>10</sub>TCID<sub>50</sub>,MW,n=3)

|        |                      |      |      |         |
|--------|----------------------|------|------|---------|
| [0180] |                      | VSV  | EMCV | Sindbis |
|        |                      | MW   | MW   | MW      |
| [0181] | 0.0J/cm <sup>2</sup> | 8.19 | 6.86 | 6.64    |
|        | 6.0J/cm <sup>2</sup> | 2.64 | 3.82 | 3.58    |
|        | EK                   | 2.49 | 3.80 | 2.49    |

[0182] 试验7

[0183] 全血水平UVC照射后红细胞浓缩物的质量,添加剂溶液UG65与添加剂溶液PAGGS-M的比较

[0184] 合并两份捐献全血(每份约500mL的全血+70mL的CPD稳定剂溶液)并再次分开。如上所述用UVC照射全血,然后使用自动压机通过自动组分分离获得作为“干”红细胞浓缩物的全血(血细胞比容>0.8)。

[0185] 将两种干红细胞浓缩物合并并再次分开,然后悬浮在110mL如上所述的商业添加剂溶液PAGGS-M中一次(对照,组成如上所述),并悬浮在110mL新开发的溶液UG65中一次(测试)。通过传统的白细胞去除过滤器过滤这些红细胞浓缩物来去除白细胞。然后将红细胞浓缩物(n=4,测试和对照)储存在4±2℃下,并每周取样以测定体外质量。当使用相同量的CPD时,红细胞浓缩物在其组成上的不同至少在于:根据本发明添加的红细胞浓缩物不含任何甘露醇并且磷酸氢二钠和柠檬酸三钠的含量显著更高,在根据本发明的红细胞浓缩物中与另外CPD还含有PAGGS-M的红细胞浓缩物相比。

[0186] 表7:含有添加剂溶液UG65的EK中的浓度

|        |           |        |      |
|--------|-----------|--------|------|
| [0187] | D-葡萄糖     | mmol/l | 18.6 |
|        | 磷酸二氢钠二水合物 | mmol/l | 0.03 |
|        | 磷酸氢二钠     | mmol/l | 8.1  |
|        | 腺嘌呤       | mmol/l | 0.7  |
|        | 鸟苷        | mmol/l | 0.5  |
|        | 氯化钠       | mmol/l | 14.2 |
|        | 柠檬酸三钠     | mmol/l | 10.3 |
|        | 柠檬酸一水合物   | mmol/l | 0.03 |

[0188] 表8:含有添加剂溶液PAGGS-M的EK中的浓度

|        |           |        |      |
|--------|-----------|--------|------|
| [0189] | D-葡萄糖     | mmol/l | 17.1 |
|        | 磷酸二氢钠二水合物 | mmol/l | 2.9  |
|        | 磷酸氢二钠     | mmol/l | 2.9  |

|        |         |        |      |
|--------|---------|--------|------|
|        | 腺嘌呤     | mmol/l | 0.5  |
|        | 鸟苷      | mmol/l | 0.5  |
| [0190] | 氯化钠     | mmol/l | 25.6 |
|        | 柠檬酸三钠   | mmol/l | 0.2  |
|        | 柠檬酸一水合物 | mmol/l | 0.03 |
|        | 甘露醇     | mmol/l | 19.5 |

[0191] 结果

[0192] 制备后,测试和对照红细胞浓缩物的体积、Hkt和每单位血红蛋白值具有可比性(表9)。

[0193] 表9:由储存在UG65或PAGGS-M中的UVC照射全血制备的红细胞浓缩物(EK)的制备数据(n=4)

|               | 对照<br>(PAGGS-M 中的 UVC-EK) | 测试<br>(UG65 中的 UVC-EK) |
|---------------|---------------------------|------------------------|
| [0194] 体积【mL】 | 266±17                    | 268±15                 |
| 血细胞比容【L/L】    | 0.57±0.01                 | 0.58±0.00              |
| 每单位血红蛋白【g/单位】 | 56.1±5.0                  | 56.9±4.8               |

[0195] 作为红细胞浓缩物最重要的质量参数,与传统添加剂溶液PAGGS-M中UVC照射全血获得的红细胞浓缩物相比,UG65中UVC照射全血获得的红细胞浓缩物的溶血率显著降低(图14)。在储存过程中,其他质量参数也显示出对照和测试红细胞浓缩物之间的显著差异(图15至17)。

[0196] 图14显示了从储存在UG65和PAGGS-M中的从UVC照射全血获得的EK在储存过程中的溶血率。

[0197] 图15显示了储存结束时(第4周)的ATP含量,图16显示了储存结束时(第4周)的葡萄糖含量,图17显示了储存结束时(第4周)的乳酸含量。

[0198] 在储存过程中,新开发的添加剂溶液UG65用于从UVC照射的全血获得红细胞浓缩物的明显优势变得明显。在UG65中经UVC照射全血获得的EK在质量上优于添加剂溶液PAGGS-M中的EK。

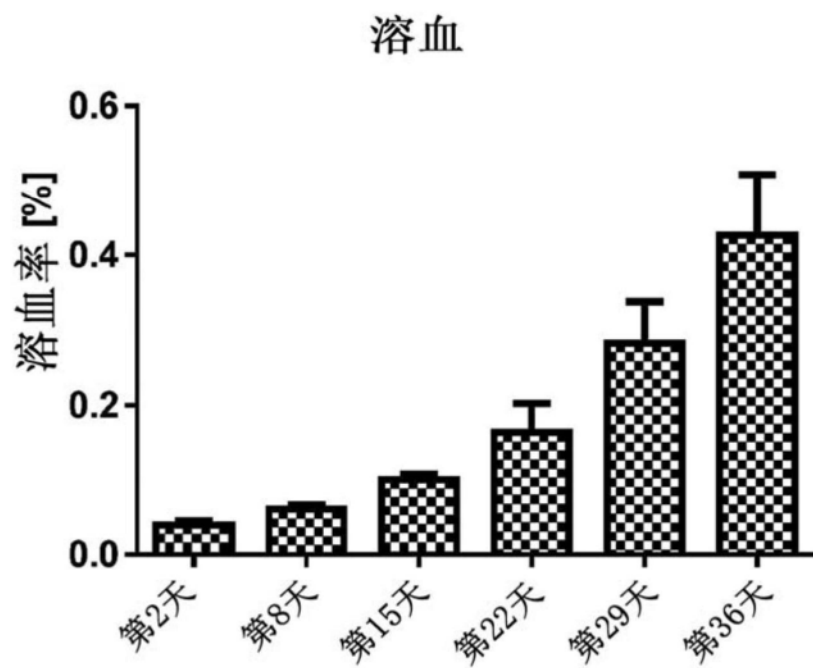


图1

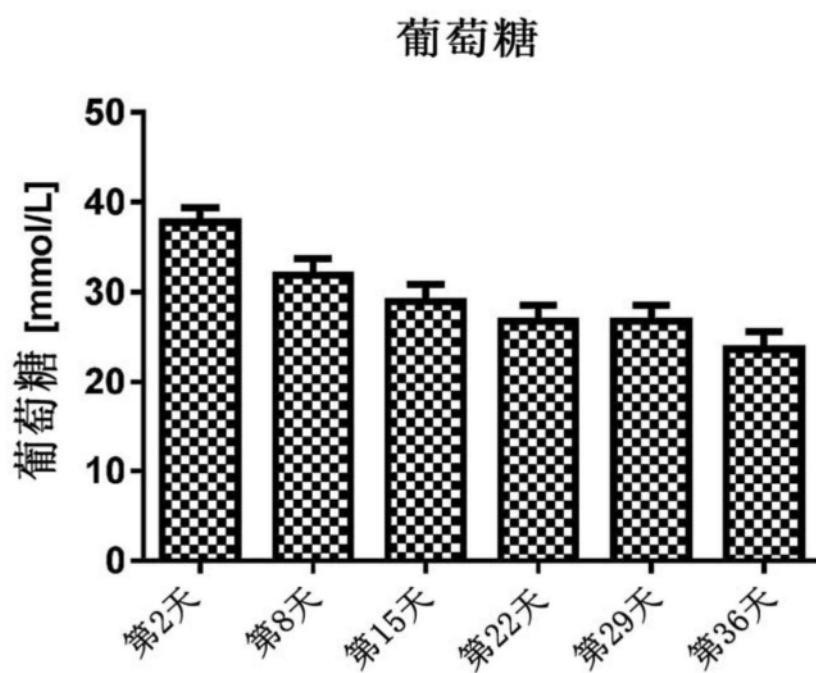


图2

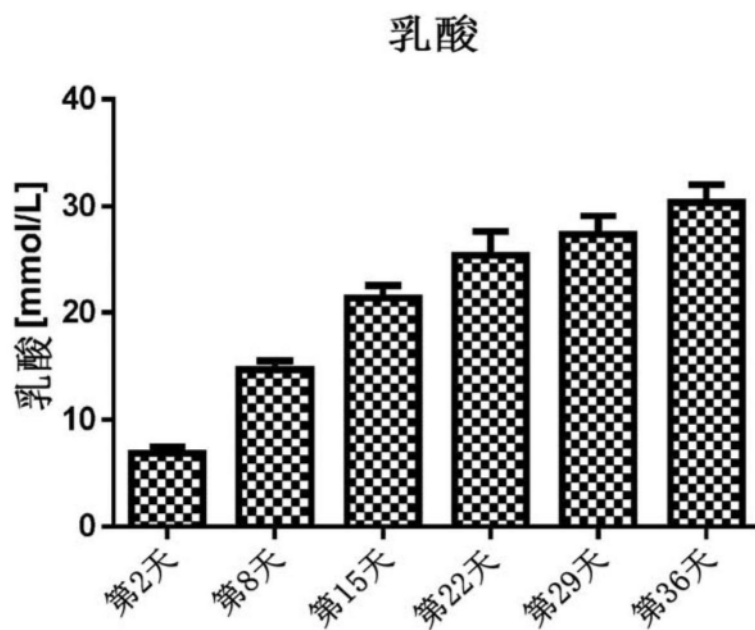


图3

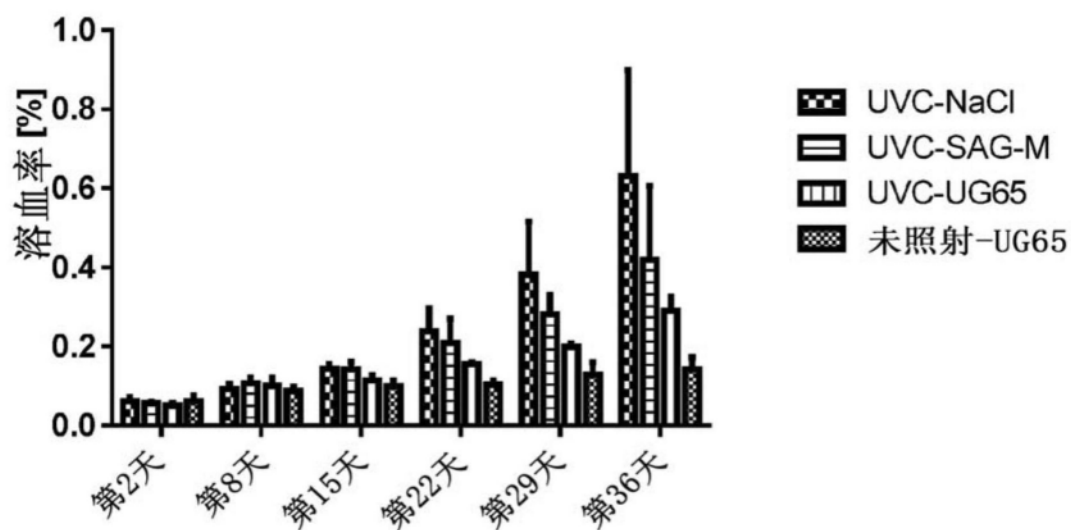


图4

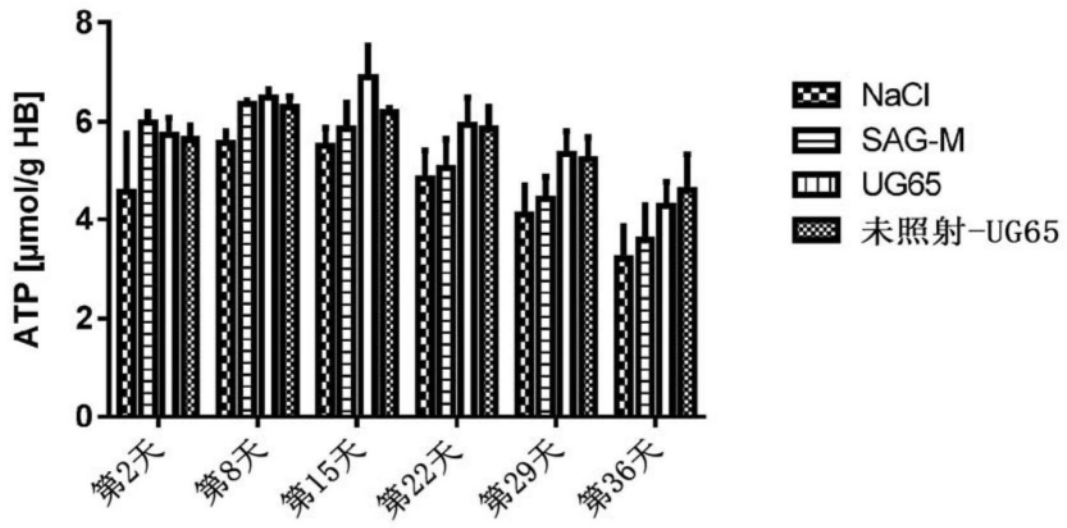


图5

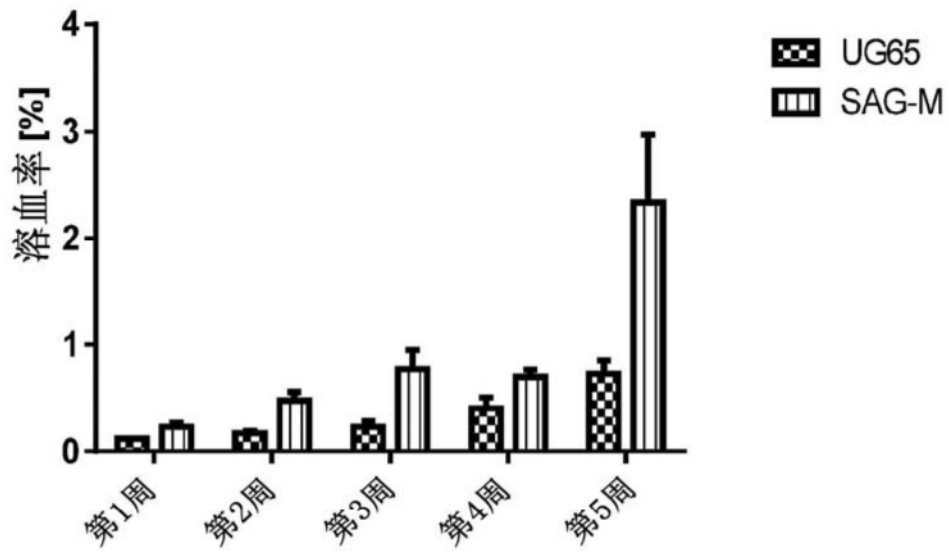


图6

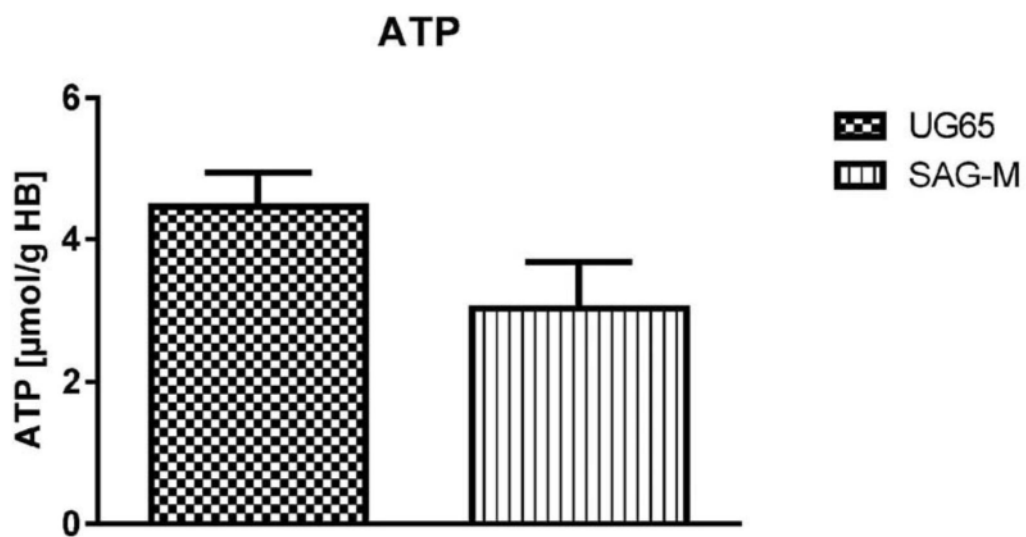


图7

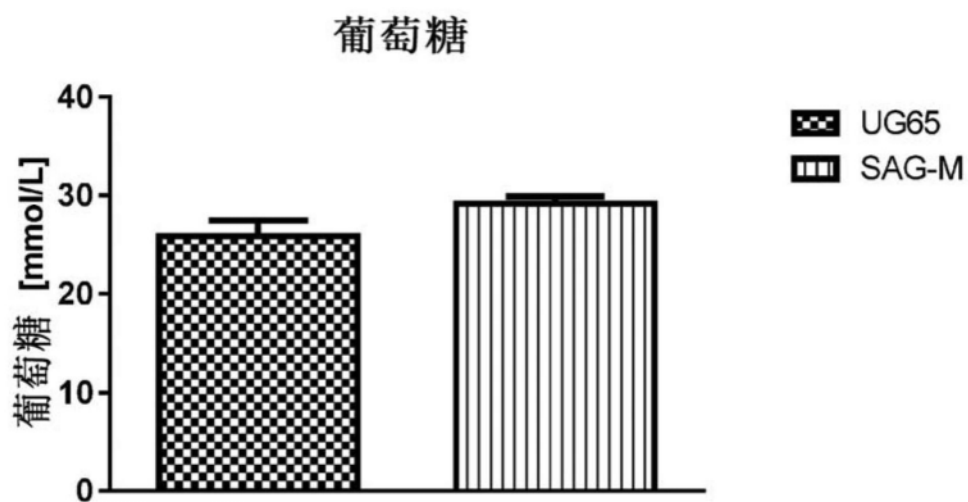


图8

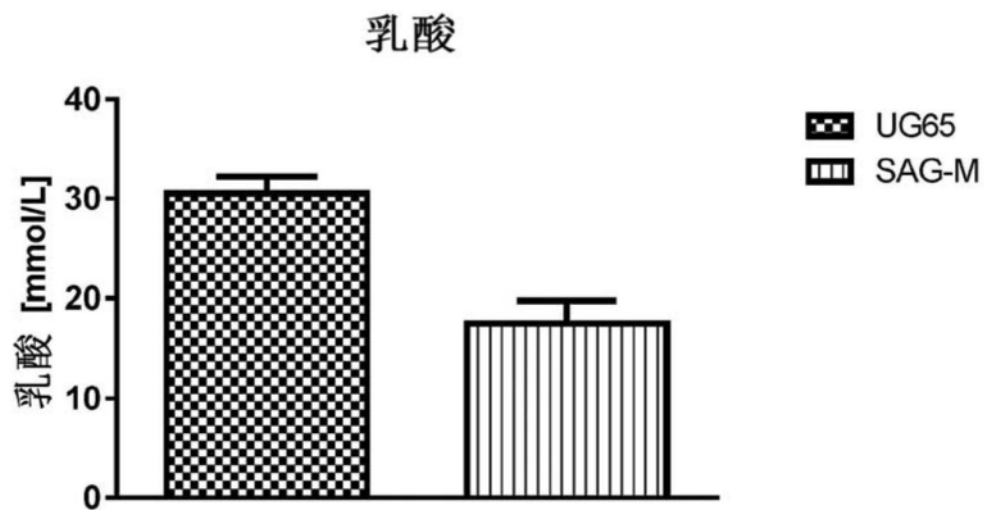


图9

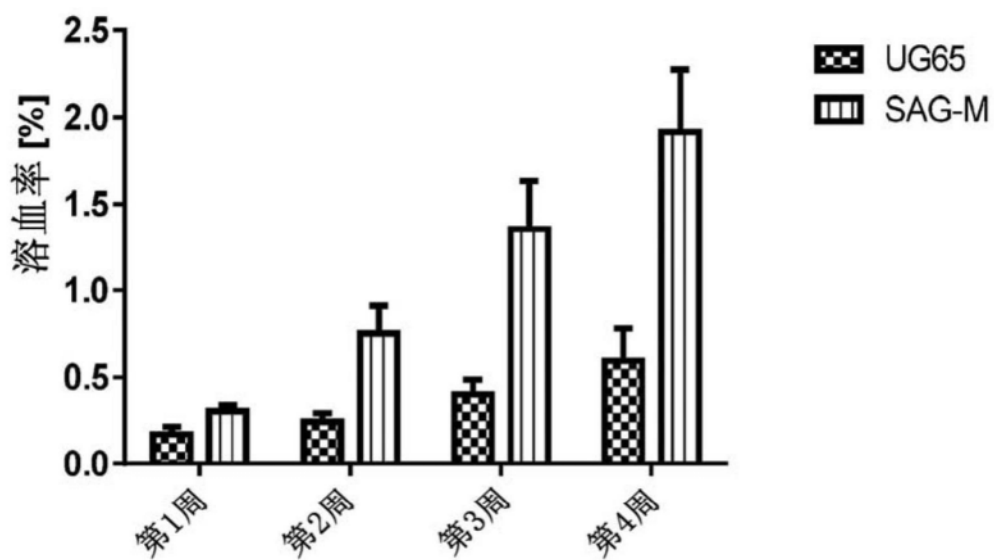


图10

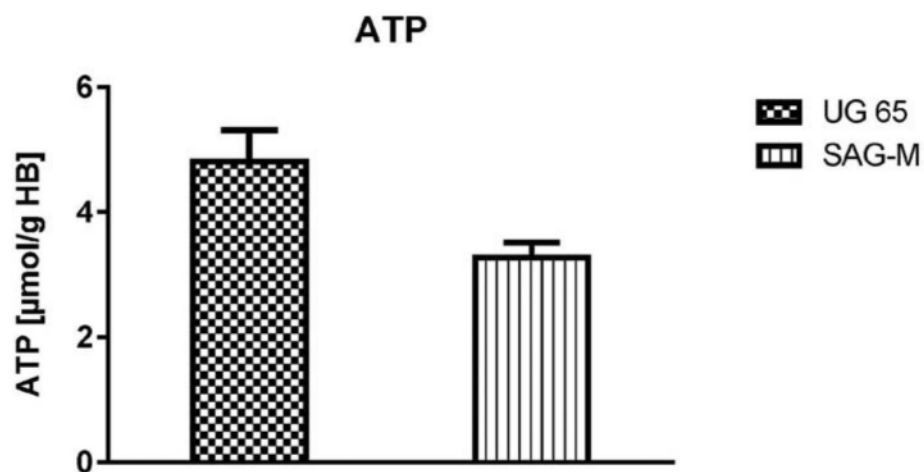


图11

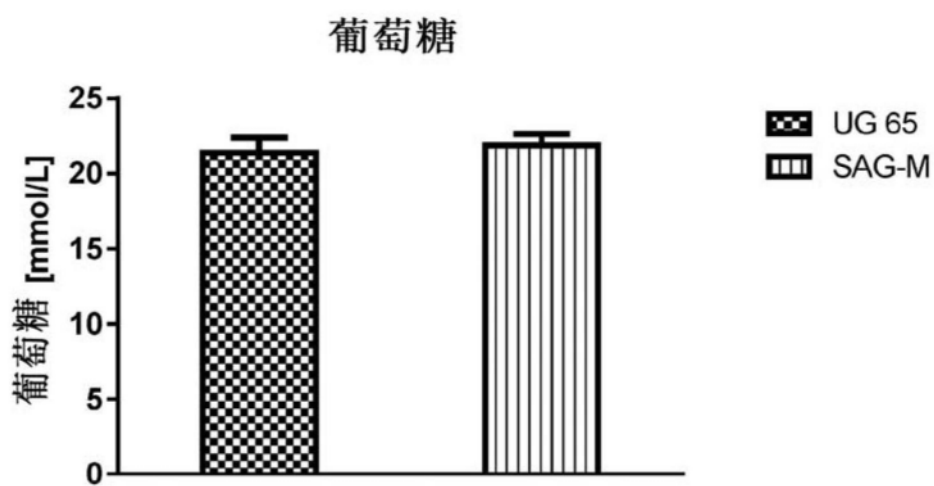


图12

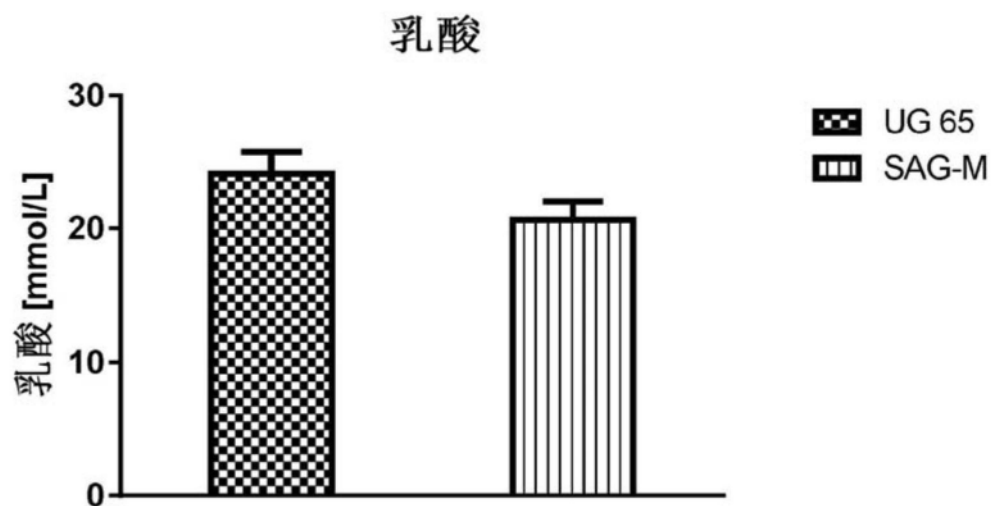


图13

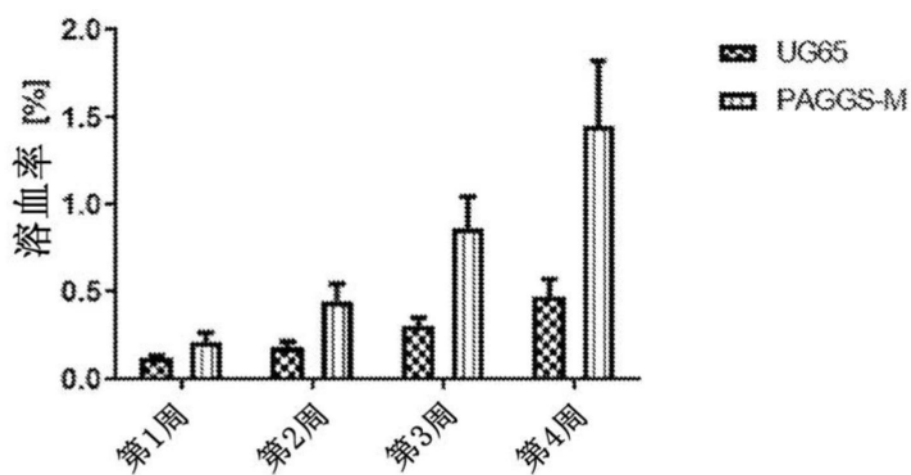


图14

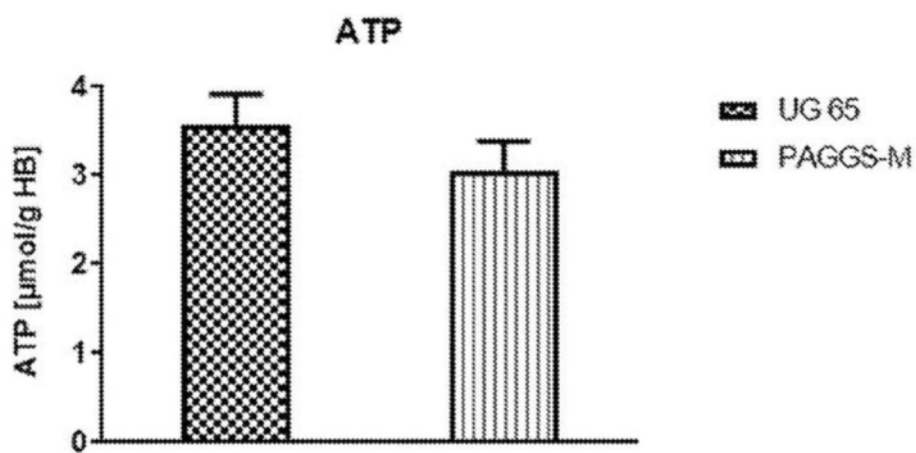


图15

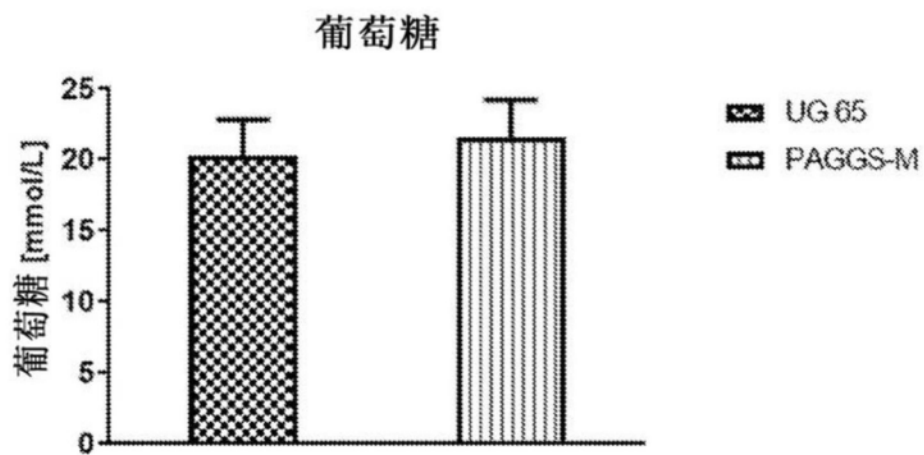


图16

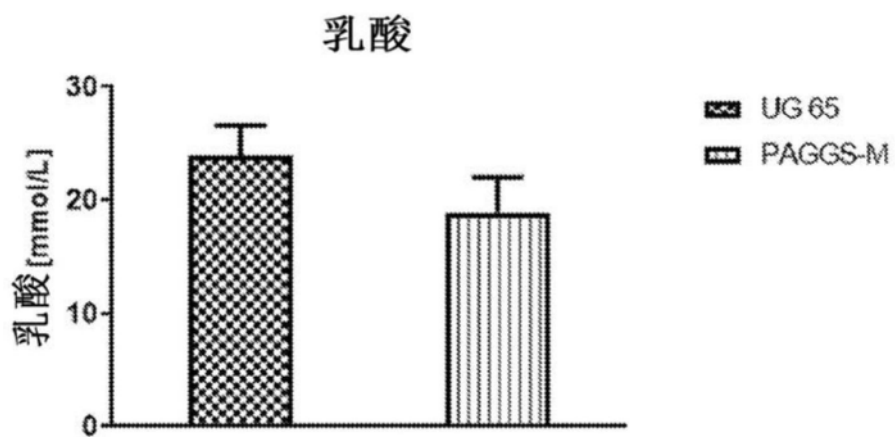


图17