

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
05 июля 2018 (05.07.2018)



(10) Номер международной публикации
WO 2018/124859 A1

(51) Международная патентная классификация:
A01N 1/02 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/KZ2016/000019

(22) Дата международной подачи:
02 декабря 2016 (02.12.2016)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(71) Заявитель: АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР" (JOINT STOCK COMPANY "NATIONAL RESEARCH CARDIACSURGERY CENTER") [KZ/KZ]; ул. Туран, 38, Астана, 010000, Astana (KZ).

(72) Изобретатели: ПЯ, Юрий Владимирович (PYA, Yuriy Vladimirovich); ул. Туран, 38, Астана, 010000, Astana (KZ). КАЛИЕВ, Рымбай Болатович (KALIYEV, Rymbay Bolatovich); ул. Туран, 38, Астана, 010000, Astana (KZ). БЕКБОСЫНОВ, Серик Темирханович (BEKBOSSYNOV, Serik Temirkhanovich); ул. Туран, 38, Астана, 010000, Astana (KZ). ЛЕСБЕКОВ, Тимур Достаевич (LESBEKOV, Timur Dostaevich); ул. Туран, 38, Астана, 010000, Astana (KZ). НУРМЫХАМЕТОВА, Жулдыз Аскар-овна (NURMYKHAMETOVA, Zhuldyz Askarovna); ул. Туран, 38, Астана, 010000, Astana (KZ). СМАГУЛОВ, Нурлан Куандыкович (SMAGULOV, Nurlan Kuandykovich); ул. Туран, 38, Астана, 010000, Astana (KZ). НОВИКОВА, Светлана Петровна

(NOVIKOVA, Svetlana Petrovna); ул. Туран, 38, Астана, 010000, Astana (KZ). ИБРАЕВ, Талгат Ергалиевич (IBRAYEV, Talgat Ergalievich); ул. Рыскулбекова, 16-251, Астана, 010009, Astana (KZ). АШИРОВ, Жанибек Зайдинович (ASHYROV, Zhanybek Zaydinovich); ул. Богенбай батыра, 54, Астана, 010000, Astana (KZ). ФАИЗОВ, Линар Ринатович (FAIZOV, Linar Rinatovich); ул. Туран, 38, Астана, 010000, Astana (KZ).

(74) Агент: СУЮНДУКОВА, Мадина Жмайевича (SUYUNDUKOV, Madi Zhmayevich); ул. Алматы, 13-349, Астана, 010000, Astana (KZ).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,

(54) Title: METHOD OF CONDITIONING A DONOR HEART

(54) Название изобретения: СПОСОБ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ДОНОРСКОГО СЕРДЦА

(57) Abstract: The invention relates to medicine, and more particularly to cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. The aim of the present invention is to improve heart transplantation results by optimizing the conditioning of a heart by the method described. A method of conditioning a donor heart comprises a set of measures that include the use of a blood cardioplegic solution, ultrafiltration, and Levosimendan. For cardioplegia in the body of the donor, a normothermic solution consisting of donor blood and a crystalloid solution in a 5:1 ratio (potassium chloride 4%, magnesium sulfate 25%, lidocaine 2%, sodium bicarbonate and mannitol 15%) is used. To protect the myocardium and improve its circulation, a single dose of Levosimendan (45 µg/kg) is introduced into the perfusate. To remove inflammatory mediators and excess fluid, and to correct the electrolyte composition and hematocrit, the perfusate is ultrafiltered. Prior to transplantation to the recipient, a blood cardioplegic solution is introduced to disconnect the donor heart from the OCS.

(57) Реферат: Изобретение относится к медицине, а именно к кардиохирургии и пер-фузиологии. Целью данного изобретения является улучшение результатов транс-плантации сердца путем оптимизацией кондиционирования сердца описываемым способом. Способ кондиционирования донорского сердца включает в себя комплекс мероприятий, включающий в себя использование кровяного кардиоплегического раствора, ультрафильтрацию и Левосимендан. Для кар-диоплегии в организме донора используют нормотермический раствор, кото-рый состоит из донорской крови и кристаллоидного раствора в соотношении 5: 1 (калий хлорид 4%, магния сульфата 25%, лидокаина 2%, натрий гидро-карбоната, маннитола 15%). Для защи-ты миокарда и улучшения его кровооб-ращения в перфузат однократно вводится Левосимендан (45µg/kg). Для уда-ления медиаторов воспаления, излишнего количества жидкости, коррекции электролитного состава и гематокрита проводится ультрафильтрация перфу-зата. Перед пересадкой реципиенту, для отлучения донорского сердца от уст-ройства OCS, вводится кровяной кардиоплегический раствор.



WO 2018/124859 A1

LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— с отчётом о международном поиске (статья 21.3)

Способ кондиционирования донорского сердца

5 Изобретение относится к медицине, а именно к кардиохирургии и перфузиологии.

В настоящее время для кондиционирования донорского сердца во время транспортировки используют мобильное устройство Organ Care System (OCS). Система содержит новые технологии обеспечения сердечной деятельности, которые имитируют условия работы органа вне организма и позволяют ему функционировать приближенно к физиологическому состоянию (<http://www.prnewswire.co.uk/news-releases/297685301.html>).

Система объединяет компактный беспроводной монитор, специальный модуль для перфузии и необходимые растворы (Фигура 1). Аорта и легочная артерия донорского сердца канюлируются и соединяются с устройством OCS. Для декомпрессии левого желудочка устанавливают дренаж через левое предсердие. Для первичного объёма заполнения перфузионного модуля используется перфузат, состоящий из донорской крови (1200-1500 мл.) и специальных растворов. Стандартным методом для остановки донорского сердца является подача гипотермического кардиоплегического раствора Кустодиол 1000 мл. После подключения сердца в OCS и восстановления синусового ритма, потоковые характеристики OCS регулируется для поддержки це-

левого аортального давления между 60-90 мм. рт. ст. и коронарного кровотока между 650-850 мл/мин. Для поддержки коронарного кровообращения, в перфузат вводят изотонический раствор с электролитами, аминокислотами, инсулин и аденозин с частотой 0-30 мл/час, эпинефрин 10 мл/ч.

- 5 Для поддержки оксигенации сердца применяется газовая смесь с потоком 250-300 мл/мин. (<http://xn--dlaiegmcrih.xn--plai/>). Во время перфузии регулярно выполняются биохимические анализы из системы перфузата для оценки адекватности перфузии. Образцы анализируют при помощи портативного анализатора. По прибытии в клинику реципиента, перед имплантацией, до-
10 норское сердце останавливают при помощи 1 литра гипотермического кардиоплегического раствора Кустодиол.

Одним из недостатков применения раствора Кустодиол является низкий уровень калия. Это диктует необходимость введения больших объёмов раствора (1000 мл.) и более длительной экспозиции для достижения равновесия
15 концентрации ионов между раствором и внутриклеточной жидкостью сердца.

Кроме того, после однократного применения раствора Кустодиол, развивается длительный кардиоплегический эффект (100 – 120 минут), что значительно превышает время, необходимое для помещения сердца в OCS и возобновления сердечной деятельности. Для последнего, в среднем, необходи-
20 мо 20 минут.

Целью данного изобретения является улучшение результатов трансплантации сердца путем оптимизацией кондиционирования сердца описываемым способом. Способ кондиционирования донорского сердца включает

в себя комплекс мероприятий, включающий в себя использование кровяного кардиоплегического раствора, ультрафильтрацию и Левосимендан. Для кардиopleгии в организме донора используют нормотермический раствор, который состоит из донорской крови и кристаллоидного раствора в соотношении 5:1 (калий хлорид 4%, магния сульфата 25%, лидокаина 2%, натрий гидрокарбоната, маннитола 15%). Для защиты миокарда и улучшения его кровообращения в перфузат однократно вводится Левосимендан (45µg/kg). Для удаления медиаторов воспаления, излишнего количества жидкости, коррекции электролитного состава и гематокрита проводится ультрафильтрация перфузата. Перед пересадкой реципиенту, для отлучения донорского сердца от устройства OCS, вводится кровяной кардиоплегический раствор.

Преимуществом применения кровяного раствора для кардиopleгии являются высокая концентрация ионов калия в растворе, что обеспечивает более быструю остановку сердца, с продолжительностью безопасной аноксии миокарда 20 минут. Кардиоплегический эффект усиливается за счёт содержащегося в растворе лидокаина, стабилизирующего миокард, вызывая задержку реактивации быстрых натриевых каналов мембраны кардиомиоцитов. Так же, достоинства кровяной кардиopleгии связаны с высокой кислородной и буферной емкостью эритроцитов; наличием энергетических и пластических субстратов для метаболизма миокарда; адекватным коллоидно-осмотическим давлением, предупреждающим развитие внутриклеточного отека; наличием естественных антиоксидантов, снижающих риск реперфузионных повреждений; снижением общей гемодилюции во время операции, что

особенно актуально при длительной ишемии миокарда и его сниженных функциональных возможностях.

Предлагаемый способ имеет несомненные преимущества по сравнению со стандартным способом (Кустодиол) защиты миокарда.

5 **Таблица 1**

Состав кровяной кардиopleгии 600 мл:	
KCl 4%	30 мл
MgSO ₄ 25%	10 мл
Лидокаин 2%	2 мл
NaHCO ₃	13 мл
Маннитол 15%	6,5 мл
Кровь	до объема 600 мл

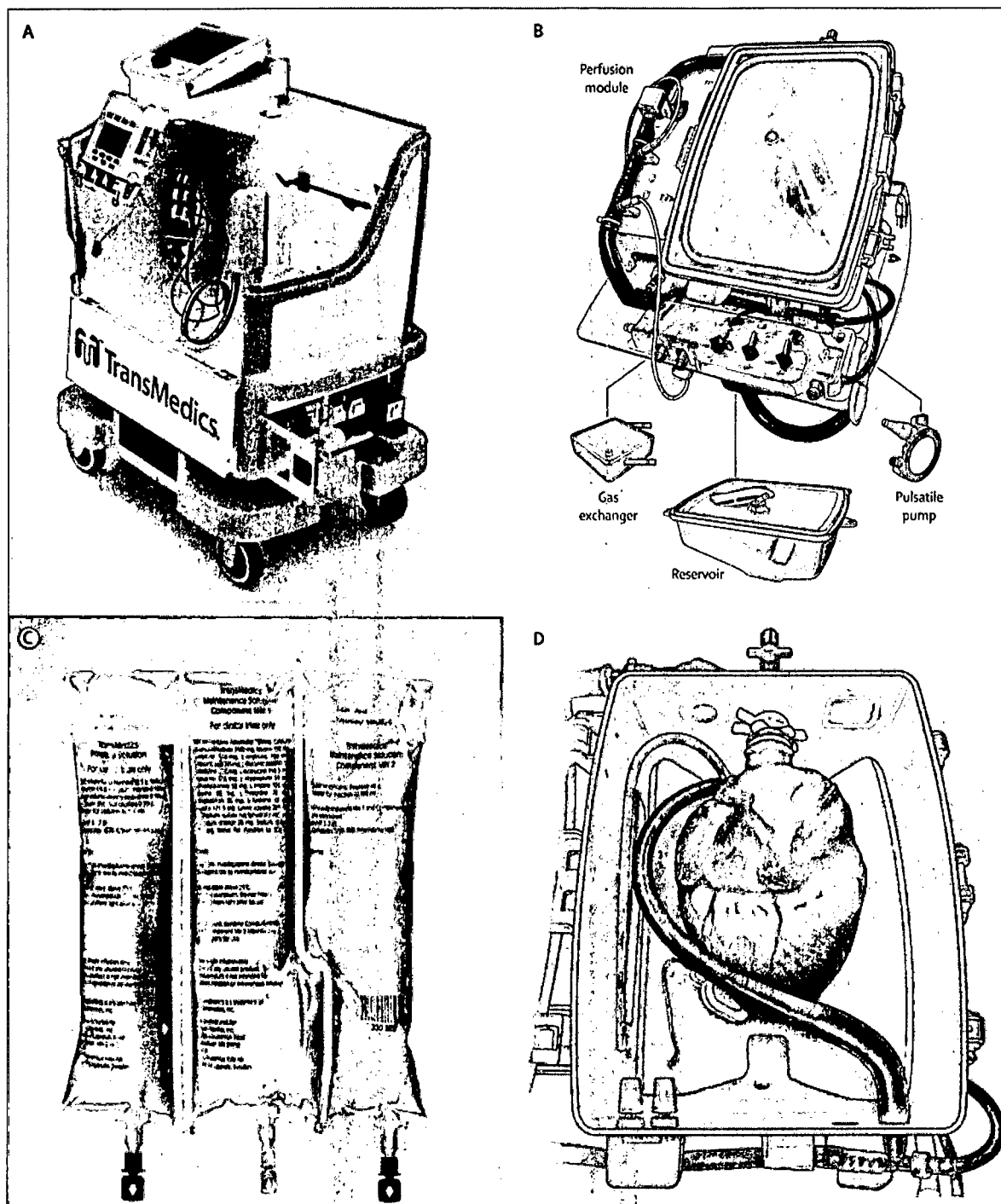
Формула изобретения

Способ кондиционирования донорского сердца во время транспортировки с использованием OCS, включающий в себя применение кровяного кардиоплегического раствора, ультрафильтрацию и Левосимендан, *отличающийся* тем, что улучшают защиту миокарда, его перфузию и сократимость путем введения в перфузат Левосимендана, удаляют медиаторы воспаления, устраняет излишек жидкости, проводят коррекцию электролитного состава и гематокрита методом ультрафильтрации перфузата, перед пересадкой реципиенту сердца для отлучения от устройства OCS вводят кровяной раствор кардиоплегии.

15

20

Фигура 1



ОТЧЁТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
PCT/KZ2016/000019

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ: A01N 1/02 Согласно международной патентной классификации (МПК-8)		
В. ОБЛАСТИ ПОИСКА: Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-8: A01N Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки: Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины): EPO-Internal		
С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:		
Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	Universitatsspital Zurich; "Levosimendan", 1 января 2012 (2012-01-01), XP055364188, найдено в интернете: URL: http://www.cardiocentro.org/D-Bettex-Levosimendan-in-Perioperative-Cardiac-Failure-7ab3f300 [найдено 2017-04-12] Other Settings for Levosimendan	1
☒ последующие документы указаны в продолжении графы С. ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении.		
* Особые категории ссылочных документов:		
A	документ, определяющий общий уровень техники	T
E	более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее	X
O	документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.	Y
P	документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета и т.д.	&
"P"	документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета.	"&"
Дата действительного завершения международного поиска: 12 апреля 2017		Дата отправки настоящего отчёта о международном поиске: 09/02/2018
Наименование и адрес Международного поискового органа: EP		Уполномоченное лицо: Телефон №

ОТЧЁТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
РСТ/KZ2016/000019

С. (Продолжение), ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	Sagliaschi G ET AL: "[Use of ultrafiltration in refractory cardiac decompensation]. - PubMed - NCBI", 1 января 1992 (1992-01-01), XP055364132, найдено в интернете: URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1461535 [найдено 2017-04-12] Весь документ	1
Y	Gott Jp ET AL: "Cardioplegia for heart transplantation: unmodified UW solution compared with Stanford solution. - PubMed - NCBI", 1 января 1992 (1992-01-01), XP055364162, найдено в интернете: URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1576141 [найдено 2017-04-12] Весь документ	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/KZ2016/000019

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A01N1/02
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EP0-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Universitätsspital Zürich: "Levosimendan", 1 January 2012 (2012-01-01), XP055364188, Retrieved from the Internet: URL: http://www.cardiocentro.org/D-Bettex-Levosimendan-in-Perioperative-Cardiac-Failure-7ab3f300 [retrieved on 2017-04-12] Other Settings for Levosimendan ----- -/-	1



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 April 2017

Date of mailing of the international search report

09/02/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Butkowskyj-Walkiw, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/KZ2016/000019

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Sagliaschi G ET AL: "[Use of ultrafiltration in refractory cardiac decompensation]. - PubMed - NCBI", 1 January 1992 (1992-01-01), XP055364132, Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1461535 [retrieved on 2017-04-12] the whole document -----	1
Y	Gott Jp ET AL: "Cardioplegia for heart transplantation: unmodified UW solution compared with Stanford solution. - PubMed - NCBI", 1 January 1992 (1992-01-01), XP055364162, Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1576141 [retrieved on 2017-04-12] the whole document -----	1