



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.11

(21) Номер заявки
202090785

(22) Дата подачи заявки
2018.09.20

(51) Int. Cl. **C07D 493/04** (2006.01)
A01N 1/02 (2006.01)
A61K 41/00 (2006.01)
A61J 1/10 (2006.01)
A61K 31/37 (2006.01)
A61K 35/19 (2015.01)

**(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИНАКТИВАЦИИ ПАТОГЕННЫХ
МИКРООРГАНИЗМОВ ТРОМБОЦИТОВ**

(31) 62/561,157; 62/586,739; 62/616,338

(32) 2017.09.20; 2017.11.15; 2018.01.11

(33) US

(43) 2020.07.21

(86) PCT/US2018/052046

(87) WO 2019/060610 2019.03.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИРУС КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
**Гринмэн Уилльям, Стассинопулос
Адонис, Уэйнер Элан, Брингманн
Петер, Санта Мария Фелиция (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) Cerus Corporation: "INTERCEPT Blood System for Plasma", 16 December 2014 (2014-12-16), XP002788634, Retrieved from the Internet: URL: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/PremarketApprovalsPMAs/UCM427365.pdf> [retrieved on 2019-01-31], the whole document

LILY LIN ET AL.: "Inactivation of viruses in platelet concentrates by photochemical treatment with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light", TRANSFUSION, vol. 45, no. 4, 1 April 2005 (2005-04-01), pages 580-590, XP055551347, US, ISSN: 0041-1132, DOI: 10.1111/j.0041-1132.2005.04316.x, abstract

Cerus Corporation: "INTERCEPT Blood System Inactivates Enterococcus faecalis, Multiple Species of

Streptococcus and Serratia liquefaciens in Platelet Components in Platelet Additive Solution and in Plasma", 1 July 2015 (2015-07-01), XP002788635, Retrieved from the Internet: URL: https://interceptbloodsystem.com/sites/default/files/banners/plt_isbt2015_ceruspi.pdf [retrieved on 2019-02-01], page 580, column 2, paragraph 1 - page 582, column 1, paragraph 2; tables 1, 3

LILY LIN ET AL.: "Photochemical treatment of platelet concentrates with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates a broad spectrum of pathogenic bacteria", TRANSFUSION, vol. 44, no. 10, 1 October 2004 (2004-10-01), pages 1496-1504, XP055551348, US, ISSN: 0041-1132, DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.04125.x, abstract, tables 1-3, 5-6

WEIQUN LIU ET AL.: "The extent of amotosalen photodegradation during photochemical treatment of platelet components correlates with the level of pathogen inactivation: AMOTOSALEN ACTINOMETRY OF INTERCEPT", TRANSFUSION, vol. 51, no. 1, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 52-61, XP055551016, US, ISSN: 0041-1132, DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02786.x, abstract, page 54, column 2, paragraph 1 page 56, column 2, paragraph 2 - page 57, column 1, paragraph 1, tables 1-4, figures 1-4

LYNETTE SAWYER ET AL.: "Inactivation of parvovirus B19 in human platelet concentrates by treatment with amotosalen and ultraviolet? A illumination: B19 INACTIVATION BY AMOTOSALEN AND UVA", TRANSFUSION, vol. 47, no. 6, 1 June 2007 (2007-06-01), pages 1062-1070, XP055551624, US, ISSN: 0041-1132, DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01237.x, abstract page 1063, column 1, paragraph 2 - page 1063, column 2, paragraph 2, page 1064, column 1, paragraph 1, page 1068, column 2, paragraph 2, tables 2, 3

(57) Изобретение относится к способам и наборам для получения композиций тромбоцитов, подходящих для инфузии, включая усовершенствованные способы, композиции и наборы для инактивации патогенных микроорганизмов препарата тромбоцитов в результате афереза, где указанный способ включает: (a) предоставление в первом контейнере раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и соединение для инактивации патогенных микроорганизмов (PIC); (b) смешивание раствора этапа (a) с препаратом тромбоцитов; и (c) воздействие светом на смесь этапа (b), достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, где длина волны света составляет от примерно 200 нм до примерно 400 нм, с получением таким образом композиции тромбоцитов.

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/616338, поданной 11 января 2018 г., предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/586739, поданной 15 ноября 2017 г. и предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/561157, поданной 20 сентября 2017 г., раскрытия каждой из которых полностью включены в данный документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

В изобретении представлены способы и наборы для получения композиций тромбоцитов, подходящих для инфузии. В некоторых аспектах в раскрытии представлены усовершенствованные способы и наборы для инактивации патогенных микроорганизмов препарата тромбоцитов, включая препарат тромбоцитов в результате афереза.

Предшествующий уровень техники

Взятие и обработка компонентов крови играют важную роль в здравоохранении во всем мире, и каждый год в банки крови собирают миллионы единиц донорских компонентов крови. Хотя некоторые единицы цельной крови берут у доноров и используют непосредственно для переливания, большую часть донорской крови обычно разделяют на компоненты крови (эритроциты, тромбоциты и плазму) для более конкретного терапевтического применения. Разделение может происходить либо после сбора цельной донорской крови, либо в месте сбора, если используется подходящая система устройства разделения, такая как устройство сбора с целью афереза. Затем отдельные компоненты крови используют в разных медицинских нуждах и для лечения состояний на основе терапевтической необходимости.

Тромбоциты играют ключевую роль в гемостазе, стабильности и ретракции сгустка, а также в восстановлении сосудов и антимикробной защите хозяина. Для сбора и хранения препаратов тромбоцитов крови для клинического использования используют множество способов. Сбор тромбоцитов из цельной донорской крови обычно происходит в виде тромбоцитных концентратов (PC), полученных с использованием таких способов обработки, как метод лейкоцитарной пленки или обогащенной тромбоцитами плазмы. Тромбоциты также получают в результате сбора для афереза, при котором используют автоматизированное устройство, которое выделяет донорские тромбоциты из донорской крови и возвращает донору остальные компоненты крови (например, эритроциты и плазму) в процессе сдачи крови.

Чтобы минимизировать риск заражения больного, получающего препарат крови, важно обеспечить, чтобы препараты крови, такие как тромбоциты, не содержали патогенных микроорганизмов. Тестирование наличие патогена крови ограничено тестируемыми патогенными микроорганизмами и чувствительностью анализа. В качестве альтернативы или дополнения к тестированию на патогенные микроорганизмы в данной области известны способы инактивации патогенных микроорганизмов с использованием способов инактивации на основе различных соединений (например, химических, фотохимических) (например, которые раскрыты в Schlenke et al., *Transfus Med Hemother*, 2014, 41, 309-325 и Prowse, *Vox Sanguinis*, 2013, 104, 183-199). В таких способах инактивации могут требоваться конкретные диапазоны защитных интервалов для вводимых объемов тромбоцитов и количеств тромбоцитов для достижения нужной концентрации соединения для инактивации патогенных микроорганизмов. Например, по концентрации, необходимой для достижения определенного уровня инактивации патогенных микроорганизмов, можно определить минимальную концентрацию, а по концентрации, при которой обработка может оказывать воздействие на функцию обработанного препарата крови, можно определить максимальную концентрацию. Объемы донорской крови и количества тромбоцитов могут значительно варьировать от донора к донору или от сдачи крови к сдаче крови, и для максимального использования систем инактивации патогенных микроорганизмов для сдачи компонентов крови желательным остается улучшенный уровень гибкости обработки. В данном документе описаны способы, наборы и композиции для достижения повышенной гибкости и улучшенной производительности при обработке.

Все ссылки, приведенные в данном документе, включая патентные заявки и публикации, полностью включены посредством ссылки.

Сущность изобретения

В одном аспекте представлен способ получения композиции тромбоцитов (например, композиции тромбоцитов с инаktivированными патогенными микроорганизмами), включающий: (а) предоставление раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инаktivирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC); (b) смешивание раствора этапа (а) с препаратом тромбоцитов; и (с) воздействие светом на смесь этапа (b), достаточное для фотохимической инаktivации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления представлен способ получения композиции тромбоцитов (например, композиции тромбоцитов с инаktivированными патогенными микроорганизмами), включающий (а) предоставление в первом контейнере раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инаktivирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC); (b) смешивание раствора этапа (а) с препаратом тромбоцитов; и (с) воздействие светом на смесь этапа (b), достаточное для фотохимической инаktivации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления предоставление в первом контейнере раствора, содержаще-

го PAS и PIC, включает первое комбинирование раствора PAS и раствора PIC с получением раствора, содержащего PAS и PIC. В некоторых вариантах осуществления способ включает перед этапом (а) комбинирование раствора PAS и раствора PIC с получением раствора, содержащего PAS и PIC. В некоторых вариантах осуществления раствор PAS берут из контейнера PAS (например, контейнера для хранения PAS). В некоторых вариантах осуществления раствор PIC берут из контейнера PIC (например, контейнера для хранения PIC). В некоторых вариантах осуществления раствор PAS и раствор PIC объединяют в первом контейнере этапа (а). В некоторых вариантах осуществления первым контейнером этапа (а) является контейнер PAS. В некоторых вариантах осуществления первым контейнером этапа (а) является контейнер PIC. В некоторых вариантах осуществления раствор PAS и раствор PIC объединяют менее чем за 24 ч (например, в пределах 24 ч) перед смешиванием на этапе (б). В некоторых вариантах осуществления смешивание на этапе (б) происходит в первом контейнере. В некоторых вариантах осуществления смешивание на этапе (б) происходит во втором контейнере. В некоторых вариантах осуществления смешивание происходит в двух или более вторых контейнерах. В некоторых вариантах осуществления препарат тромбоцитов получают методом афереза. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает перед этапом (б) соединение первого контейнера с устройством афереза. В некоторых вариантах осуществления контейнер PAS соединяют с устройством афереза. В некоторых вариантах осуществления контейнер PIC соединяют с устройством афереза. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер соединяют с устройством афереза. В некоторых вариантах осуществления два или более вторых контейнеров соединяют с устройством афереза. В некоторых вариантах осуществления препарат тромбоцитов получают из одной или более порции (порций) цельной крови методом лейкоцитарной пленки или методом обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP). В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (с) перенос композиции тромбоцитов в третий контейнер. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (с) перенос композиции тромбоцитов в два или более третьих контейнера. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления третий контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает перенос композиции тромбоцитов из третьего контейнера в один или более четвертых контейнеров. В некоторых вариантах осуществления один или более четвертых контейнеров подходит/подходят для хранения композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления раствор этапа (а) имеет объем между приблизительно 100 мл и приблизительно 1000 мл. В некоторых вариантах осуществления раствор этапа (а) содержит PIC в концентрации от приблизительно до приблизительно 1500 мкМ. В некоторых вариантах осуществления раствор этапа (а) содержит PIC в концентрации от приблизительно до приблизительно 235 мкМ. В некоторых вариантах осуществления раствор этапа (а) содержит PIC в концентрации от приблизительно 225 мкМ до приблизительно 235 мкМ. В некоторых вариантах осуществления PIC представляет собой псорален. В некоторых вариантах осуществления PIC представляет собой амотосален. В некоторых вариантах осуществления препарат тромбоцитов содержит плазму, при этом плазма содержит приблизительно 32-47% по объему смеси этапа (б), причем добавочный раствор тромбоцитов (например, добавочный раствор тромбоцитов с PIC) содержит остальной объем. В некоторых вариантах осуществления отношение PAS в плазме по объему в смеси этапа (б) составляет приблизительно 65:35. В некоторых вариантах осуществления общий объем смеси этапа (б) составляет от приблизительно 100 мл до приблизительно 1000 мл. В некоторых вариантах осуществления смесь этапа (б) содержит PIC в концентрации, достаточной, чтобы приводить к инаktivации патогенного микроорганизма, при наличии, по меньшей мере на 1 порядок. В некоторых вариантах осуществления смесь этапа (б) содержит PIC в концентрации, достаточной, чтобы приводить к инаktivации патогенного микроорганизма, при наличии, по меньшей мере на 3 порядка. В некоторых вариантах осуществления смесь этапа (б) содержит PIC в концентрации, достаточной, чтобы приводить к инаktivации патогенного микроорганизма, при наличии, по меньшей мере на 4 порядка. В некоторых вариантах осуществления смесь этапа (б) содержит PIC в концентрации от приблизительно 5 мкМ до приблизительно 500 мкМ. В некоторых вариантах осуществления смесь этапа (б) содержит PIC в концентрации от приблизительно 15 мкМ до приблизительно 150 мкМ. В некоторых вариантах осуществления смесь этапа (б) содержит PIC в концентрации от приблизительно 15 мкМ до приблизительно 30 мкМ. В некоторых вариантах осуществления смесь этапа (б) содержит PIC в концентрации от приблизительно 30 мкМ до приблизительно 150 мкМ. В некоторых вариантах осуществления смесь этапа (б) содержит PIC в концентрации от приблизительно 30 мкМ до приблизительно 90 мкМ. В некоторых вариантах осуществления смесь этапа (б) содержит PIC в концентрации приблизительно 75 мкМ. В некоторых вариантах осуществления смесь этапа (б) содержит PIC в концентрации от приблизительно 145 мкМ до приблизительно 155 мкМ. В некоторых вариантах осуществления PAS содержит одно или более из хлорида, ацетата, цитрата, калия, магния, фосфата, глюконата, глюкозы и бикарбоната. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает перед этапом (с) инкубацию смеси этапа (б) в течение периода от 30 минут до 24 ч. В некоторых вариантах осуществления композиция тромбоцитов содержит по меньшей мере 2×10^{11} тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инаktivации патогенного

микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок, и при этом композиция тромбоцитов после этапа (с) подходит для инфузии субъекту без дополнительной обработки для удаления остаточного PIC или его фотопродуктов. В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка, и при этом композиция тромбоцитов после этапа (с) подходит для инфузии субъекту без дополнительной обработки для удаления остаточного PIC или его фотопродуктов. В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок, и при этом композиция тромбоцитов после этапа (с) подходит для инфузии субъекту без переноса композиции тромбоцитов в контейнер, содержащий устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка, и при этом композиция тромбоцитов после этапа (с) подходит для инфузии субъекту без переноса композиции тромбоцитов в контейнер, содержащий устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок, и при этом композиция тромбоцитов после этапа (с) содержит PIC 5 мкМ или менее. В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка, и при этом композиция тромбоцитов после этапа (с) содержит PIC 5 мкМ или менее. В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка, и при этом композиция тромбоцитов после этапа (с) содержит 2 мкМ или менее (например, менее чем 2 мкМ) PIC. В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации вируса гепатита Е по меньшей мере на 4 порядка. В некоторых вариантах осуществления композиция тромбоцитов, подходящая для инфузии субъекту, содержит приблизительно 5 мкМ или менее PIC. В некоторых вариантах осуществления композиция тромбоцитов, подходящая для инфузии субъекту, содержит приблизительно 2 мкМ или менее (например, менее чем 2 мкМ) PIC. В некоторых вариантах осуществления концентрация PIC в смеси этапа (b) составляет по меньшей мере 10 мкМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация PIC в смеси этапа (b) составляет по меньшей мере 30 мкМ.

В еще одном аспекте представлен набор для получения композиции тромбоцитов, содержащий (a) первый контейнер, содержащий раствор, содержащий добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), и (b) второй контейнер, подходящий для содержания препарата тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, при этом первый контейнер не соединен со вторым контейнером.

В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с раствором, содержащим PAS и PIC. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с раствором, содержащим PAS и PIC. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит третий контейнер. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD), и при этом третий контейнер соединен со вторым контейнером. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит по меньшей мере один контейнер для хранения, при этом по меньшей мере один контейнер для хранения подходит для хранения композиции тромбоцитов, и при этом по меньшей мере один контейнер для хранения соединен со вторым контейнером или с третьим контейнером, при наличии. В некоторых вариантах осуществления набор не содержит устройство адсорбции соединения (CAD).

В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, имеет объем между приблизительно 100 мл и приблизительно 1000 мл. В некоторых вариантах осуществления PIC находится в концентрации от приблизительно 15 мкМ до приблизительно 1500 мкМ. В некоторых вариантах осуществления PIC находится в концентрации от приблизительно 225 мкМ до приблизительно 235 мкМ. В некоторых вариантах осуществления PIC представляет собой псорален. В некоторых вариантах осуществления PIC представляет собой амотосален.

В некоторых вариантах осуществления первый контейнер, второй контейнер или и первый контейнер и второй контейнер подходят для соединения с устройством афереза или с контейнером, содержащим препарат тромбоцитов.

В еще одном аспекте представлен набор для получения композиции тромбоцитов, содержащий: (a) первый контейнер, содержащий добавочный раствор тромбоцитов (PAS); (b) второй контейнер, содержащий инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC); и (c) третий контейнер, подходящий для содержания препарата тромбоцитов в смеси с PAS и PIC, при этом ни один из первого и вто-

рого контейнеров не соединен с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления набор для получения композиции тромбоцитов представляет собой набор, содержащий (а) первый контейнер, содержащий добавочный раствор тромбоцитов (PAS); (b) второй контейнер, содержащий инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC); и (с) третий контейнер, подходящий для содержания препарата тромбоцитов в смеси с PAS и PIC, при этом первый и второй контейнеры выполнены с возможностью соединения друг с другом, и при этом ни один из первого и второго контейнеров не соединен с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления набор для получения композиции тромбоцитов представляет собой набор, содержащий (а) первый контейнер, содержащий добавочный раствор тромбоцитов (PAS); (b) второй контейнер, содержащий инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC); и (с) третий контейнер, подходящий для содержания препарата тромбоцитов в смеси с PAS и PIC, при этом первый и второй контейнеры соединены друг с другом, и при этом ни один из первого и второго контейнеров не соединен с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления первый и второй контейнеры соединены друг с другом герметичным, но открываемым проточным каналом (например, хрупким элементом, хрупким соединителем).

В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для комбинирования PAS с PIC. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с PAS и PIC. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для комбинирования PAS с PIC. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с PAS и PIC. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с PAS и PIC. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления третий контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит четвертый контейнер. В некоторых вариантах осуществления четвертый контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD), и при этом четвертый контейнер соединен с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит по меньшей мере один контейнер для хранения, при этом по меньшей мере один контейнер для хранения подходит для хранения композиции тромбоцитов, и при этом по меньшей мере один контейнер для хранения соединен с третьим контейнером или с четвертым контейнером, при наличии. В некоторых вариантах осуществления PIC представляет собой псорален. В некоторых вариантах осуществления PIC представляет собой амотосален. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер, второй контейнер или и первый контейнер и второй контейнер подходят для соединения с устройством афереза или с контейнером, содержащим препарат тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер подходит для соединения с устройством афереза или с контейнером, содержащим препарат тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления набор не содержит устройство адсорбции соединения (CAD).

Эти и другие аспекты и преимущества настоящего раскрытия станут очевидны из следующего подробного описания и приложенной формулы изобретения. Необходимо понимать, что одно, некоторые или все свойства различных вариантов осуществления, описанных в данном документе, можно комбинировать с образованием других вариантов осуществления настоящего раскрытия.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1A представлен иллюстративный набор для получения композиции тромбоцитов. Пунктирные линии показывают альтернативные места добавления препарата тромбоцитов.

На фиг. 1B представлен иллюстративный набор для получения композиции тромбоцитов. Пунктирные линии показывают альтернативные места добавления препарата тромбоцитов.

На фиг. 1C представлен иллюстративный набор для получения композиции тромбоцитов. Пунктирные линии показывают альтернативные места добавления препарата тромбоцитов.

На фиг. 1D представлен иллюстративный набор для получения композиции тромбоцитов. Пунктирные линии показывают альтернативные места добавления препарата тромбоцитов.

На фиг. 1E представлен иллюстративный набор для получения композиции тромбоцитов. Пунктирная линия показывает место добавления препарата тромбоцитов.

На фиг. 2A представлены иллюстративные наборы для получения композиции тромбоцитов. Пунктирные линии показывают альтернативные места добавления препарата тромбоцитов.

На фиг. 2B представлен иллюстративный набор для получения композиции тромбоцитов. Пунктирные линии показывают альтернативные места добавления препарата тромбоцитов.

На фиг. 2C представлен иллюстративный набор для получения композиции тромбоцитов. Пунктирные линии показывают альтернативные места добавления препарата тромбоцитов.

На фиг. 2D представлен иллюстративный набор для получения композиции тромбоцитов. Пунктирные линии показывают альтернативные места добавления препарата тромбоцитов.

На фиг. 2E представлен иллюстративный набор для получения композиции тромбоцитов. Пунктирная линия показывает место добавления препарата тромбоцитов.

На фиг. 3 представлен контейнер, содержащий раствор, содержащий добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), соединенный с иллюстративным устройством афереза.

Подробное описание изобретения

В изобретении в некоторых аспектах представлены усовершенствованные способы, наборы и композиции для инактивации патогенных микроорганизмов препарата тромбоцитов, включая препарат тромбоцитов в результате афереза, для получения композиции тромбоцитов, подходящей для инфузии.

Способы, наборы и композиции, раскрытые в данном документе, относятся к введению дозы инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения (PIC), такого как фотохимическое соединение, например амотосален, в препарат тромбоцитов в фиксированной концентрации PIC для инактивации патогенных микроорганизмов.

Например, в раскрытии представлено предварительное смешивание PIC с добавочным раствором тромбоцитов (PAS) в нужной (например, стандартизированной) концентрации и затем введение дозы раствора PIC/PAS в препарат тромбоцитов, таким образом обеспечивая, например, (i) улучшенную гибкость и регулирование обработки, (ii) улучшенную инактивацию патогенных микроорганизмов, включая например, обеспечение уменьшенных количеств PIC, используемых для инактивации патогенных микроорганизмов, (iii) уменьшение этапов обработки, например отсутствие требования дополнительной обработки устройством адсорбции соединения (CAD) для удаления остаточного PIC или его фотопродуктов перед введением больному и/или (iv) улучшенное качество тромбоцитов. Добавление предварительно смешанного раствора PIC/PAS в стандартных объемах, которые кратны одинарному, двойному и тройному объему, т.е. 1x, 2x и 3x, может помочь оптимизации как сбора, например, путем сочетания с аферезным сбором тромбоцитов, так и процессов обработки, так чтобы все терапевтические дозы тромбоцитов с инактивированными патогенными микроорганизмами, например, в 65/35 PAS/плазма, являлись идентичными независимо от того, происходят ли они из одинарного, двойного или тройного объема донорской крови, и их всегда можно обрабатывать одинаковой концентрацией PIC.

С помощью усовершенствованных способов, наборов и композиций, раскрытых в данном документе, можно получить ряд выгод, таких как повышение стандартизации условий обработки, которые обеспечивают инактивацию патогенных микроорганизмов при более постоянных концентрациях PIC, устраняя некоторые из ограничительных защитных интервалов для объема тромбоцитов и/или входных данных концентраций тромбоцитов, обеспечивая большую гибкость опций обработки, доступных для инактивации патогенных микроорганизмов препаратов тромбоцитов, и/или снижая количества PIC, необходимые для инактивации патогенных микроорганизмов. Раскрытие, таким образом, может допускать значительно большее колебание обрабатываемых объемов донорской крови. Это, в свою очередь, также может допускать уменьшенное колебание последующих этапов обработки (например, обработки устройством адсорбции соединения (CAD)) и, в конечном счете, меньшее колебание остаточного PIC в итоговом препарате тромбоцитов (например, композиции тромбоцитов).

Кроме того, использование предварительно смешанных PIC/PAS может обеспечить возможность раздельного получения и/или поставки компонента PIC из других компонентов одноразовых комплектов для обработки или в качестве необъединенных компонентов, поставляемых с комплектами для обработки (например, в виде наборов), сильно упрощая за счет этого и снижая стоимость изделий для одноразовых комплектов, связанных с производственными процессами. Например, способы, наборы и композиции, раскрытые в данном документе, могут предусматривать комплекты для обработки с отдельными/не связанными компонентами "мокрой" стороны (например, с PIC и PAS) и компонентами "сухой" стороны (например, освещение, CAD и/или контейнеры для хранения), таким образом упрощая изготовление и риски их стерилизации.

Кроме того, способы, наборы и композиции, раскрытые в данном документе, могут обеспечить улучшенную (например, повышенную) инактивацию патогенных микроорганизмов, например, во множестве типов или видов инактивированных патогенных микроорганизмов и/или степень инактивации патогенных микроорганизмов одного типа или вида патогенного микроорганизма, и/или инактивацию патогенных микроорганизмов с помощью уменьшенных концентраций PIC, например посредством предварительной инкубации PIC с препаратом тромбоцитов.

Определения

"Препарат тромбоцитов" в рамках настоящего изобретения означает композицию, содержащую тромбоциты, которую не подвергали процессу инактивации патогенных микроорганизмов. В некоторых вариантах осуществления препаратом тромбоцитов является донорская кровь с тромбоцитами. В некоторых вариантах осуществления препарат тромбоцитов получают из донорской крови после афереза. В некоторых вариантах осуществления препарат тромбоцитов получают из цельной донорской крови (например, методом лейкоцитарной пленки, методом обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP)). В некото-

рых вариантах осуществления препарат тромбоцитов получают более чем от одного донора. В некоторых вариантах осуществления препарат тромбоцитов содержит плазму.

"Процесс инактивации патогенных микроорганизмов" в рамках настоящего изобретения означает процесс, полезный для инактивации возможно имеющихся патогенных микроорганизмов в препарате тромбоцитов, таком как донорская кровь с тромбоцитами, причем понятно, что процесс не обязательно полностью инактивирует все патогенные микроорганизмы, которые могут иметься, но существенно снижает количество патогенных микроорганизмов, значительно снижая риск связанного с переливанием заболевания. Инактивацию патогенного микроорганизма можно анализировать, например, путем измерения количества инфекционных патогенных микроорганизмов (например, вирусов или бактерий) в определенном объеме, и уровень инактивации обычно отображают путем уменьшения показателя степени инфекционности патогенного микроорганизма или уменьшения порядка числа в титре. В данной области известны способы анализа уменьшения порядка числа в титре и его измерения для инактивации патогенных микроорганизмов. Способы анализа уменьшения порядка числа в титре и его измерения для инактивации патогенных микроорганизмов описаны, например, в патенте США № 7655392, раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки, так как он относится к анализам для инактивации патогенных микроорганизмов. В связи с этим для любого данного патогенного микроорганизма известные количества можно добавлять к тестируемой единице тромбоцитов (например, препарату тромбоцитов) для оценки, насколько инактивация обусловлена процессом, когда обычно процесс инактивации патогенных микроорганизмов приводит к уменьшению порядка числа в титре по меньшей мере приблизительно на 1 или к уменьшению порядка числа в титре приблизительно на 2, приблизительно на 3, приблизительно на 4 или по меньшей мере приблизительно на 5 или более. Тогда как способы, которые описаны в данном документе, применимы к любому процессу инактивации патогенных микроорганизмов, нужно, чтобы процесс инактивации патогенных микроорганизмов допускал инактивацию множества патогенных микроорганизмов с уменьшением порядка числа в титре по меньшей мере на 1, включая патогенный микроорганизм, выбираемый из группы, состоящей из HIV-1, HBV, HCV, HTLV-1, HTLV-2, вируса West Nile, вируса гепатита E, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi* и *Babesia microti*. В некоторых вариантах осуществления процесс инактивации патогенных микроорганизмов может включать обработку инактивирующим патогенные микроорганизмы соединением (PIC).

"Инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение" или "PIC" в рамках настоящего изобретения означает любое, подходящее соединение, такое как небольшое органическое соединение, которое можно использовать для инактивации патогенного микроорганизма и которое может иметься в содержащем тромбоциты препарате крови. "Фотоактивированное инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение" представляет собой подходящее соединение, которому требуется некоторый уровень света, чтобы в достаточной степени инактивировать (например, фотохимически инактивировать) патогенный микроорганизм. Такие соединения полезны для инактивации патогенных микроорганизмов в препарате тромбоцитов или других препаратах крови, так как они обеспечивают регулирование процесса инактивации. Такие фотоактивированные инактивирующие патогенные микроорганизмы соединения, описанные в данном документе, включают псоралены, изоаллоксазины, аллоксазины, фталоцианины, фенотиазины и порфирины, причем нужно понимать, что эти термины охватывают общий класс соединений, т.е. основное соединение и его подходящие производные. Например, псоралены или псорален обычно описывает основное соединение псорален и любое его производное (например, амотосален), изоаллоксазины или изоаллоксазин обычно описывает основное соединение изоаллоксазин и любое его производное (например, рибофлавин) и так далее. Такие производные содержат структуру основного соединения, а также дополнительные заместители к основе. Описания таких соединений включают любые их соли.

Термин "амотосален" в рамках изобретения означает соединение 3-(2-аминоэтоксиметил)-2,5,9-триметилфуро[3,2-G]хромен-7-он и любые его соли. Соединение амотосален также может называться 3-[(2-аминоэтокси)метил]-2,5,9-триметил-7Н-фуоро[3,2-G][1]бензопиран-7-он-гидрохлорид. Соединение амотосален также может называться 4'-(4-амино-2-окса)бутил-4,5',8-триметил псорален. Когда инактивация препаратов крови, таких как препарат тромбоцитов, включает добавление в препарат крови амотосалена HCl (соль HCl амотосалена), удаление этого соединения из препарата крови не ограничено удалением амотосалена HCl, так как амотосален может присутствовать в растворе в виде других солей или в виде свободного основания.

"Композиция тромбоцитов" в рамках настоящего изобретения означает композицию с инактивированными патогенными микроорганизмами, содержащую тромбоциты.

"С инактивированными патогенными микроорганизмами" в рамках настоящего изобретения описывает препарат крови (например, композицию тромбоцитов), который подвергают процессу инактивации патогенных микроорганизмов (например, с помощью способов, описанных в данном документе) для инактивации возможно имеющихся патогенных микроорганизмов. Понятно, что процесс инактивации патогенных микроорганизмов не обязательно полностью инактивирует все патогенные микроорганизмы,

которые могут иметься, но существенно снижает количество одного или более патогенных микроорганизмов, значительно снижая риск связанного с переливанием заболевания.

Термин "подходящий для инфузии" относится к любому препарату крови (например, композиции тромбоцитов, композиции тромбоцитов с инактивированными патогенными микроорганизмами), который можно использовать для инфузии (например, переливания) субъекту (например, пациенту-человеку) согласно медицинскому заключению. В некоторых вариантах осуществления пригодность относится к наличию достаточной биологической активности для ее предполагаемого использования, т.е. для использования, когда показано переливание факторов свертывания крови человека, включая, без ограничения, регулирование кровотечения, связанного с дефицитом фибриногена, лечение дефицита фактора XIII, лечение дефицита фактора VIII, лечение болезни Виллебранда, поддержание гемостаза, лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания (DIC) или кровотечения большого объема и/или получение фибринового клея. В некоторых вариантах осуществления пригодность относится к наличию достаточной безопасности, например, когда препарат подвергают обработке, которая улучшает безопасность препарата (например, инактивацию патогенных микроорганизмов) и/или демонстрирует удовлетворительную эффективность относительно одного или более связанных с безопасностью измерений (таких как титр вирусов или бактерий). Фотохимическая инактивация патогенных микроорганизмов в единицах препарата крови с использованием амотосалена и ультрафиолетового излучения А, как описано в данном документе, хорошо известна для получения такого препарата крови (например, композиции тромбоцитов), который подходит для инфузии людям. В некоторых вариантах осуществления пригодность относится к соответствию одному или более стандартам (например, наличию уровня биологической активности или биологического компонента, критерию безопасности и тому подобное), установленным аккредитующим агентством или регулирующим органом, который управляет практическим применением инфузии, таким как ААВВ. В некоторых вариантах осуществления пригодность композиции тромбоцитов, подвергнутой инактивации патогенных микроорганизмов (например, фотохимической инактивации патогенных микроорганизмов с помощью амотосалена/ультрафиолетового излучения А), относится к композиции тромбоцитов с концентрацией PIC (например, остаточного PIC) ниже определенного уровня после процесса инактивации патогенных микроорганизмов.

Термин "в стерильных условиях" или "стерильно" в рамках настоящего изобретения относится к сохранению стерильности системы, например путем соединения двух мешков из комплекта для обработки крови, или относится к средству, с помощью которого в процесс не вводят загрязнение. Например, как используется в способах, описанных в данном документе, блок-источник препарата крови, такого как препарат тромбоцитов (например, в подходящем контейнере), содержащий трубку для соединения с комплектом для обработки или контейнером для инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения, содержащим похожую трубку, можно соединить в стерильных условиях с помощью известных в данной области способов, например, с использованием стерильного соединяющего устройства, которое действует, сплавляя или сваривая трубку вместе для предоставления стерильного проточного канала между двумя контейнерами. Аналогичным образом, когда способы, описанные в данном документе, описывают герметизацию таких трубок, герметизацию проводят в стерильных условиях, например, с использованием устройства для сварки трубок.

Способы получения композиции тромбоцитов

В настоящем раскрытии в некоторых аспектах представлены способы получения композиции тромбоцитов (например, композиции тромбоцитов с инактивированными патогенными микроорганизмами), включающие: (а) предоставление (например, в первом контейнере) раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC); (b) смешивание раствора этапа (а) с препаратом тромбоцитов; и (с) воздействие светом на смесь этапа (b), достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов.

Способы получения композиции тромбоцитов (например, композиции тромбоцитов с инактивированными патогенными микроорганизмами), раскрытые в данном документе, включают (а) предоставление раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), при этом раствор, содержащий PAS и PIC, имеет достаточный объем для получения любого количества композиций тромбоцитов (например, однократной или терапевтической дозы тромбоцитов). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер этапа (а) содержит достаточный объем раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), для получения одной композиции тромбоцитов (например, однократной терапевтической дозы тромбоцитов). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер этапа (а) содержит достаточный объем раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), для получения двух или более (например, трех) композиций тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер этапа (а) содержит достаточный объем раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), для получения композиции тромбоцитов от одного донора тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер этапа (а)

содержит достаточный объем раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), для получения композиций тромбоцитов от двух или более доноров тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (а) предоставление в первом контейнере раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC); (б) смешивание в первом контейнере раствора этапа (а) с препаратом тромбоцитов; и (с) воздействие светом на смесь этапа (б), достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А), и смесь этапа (б) подвергают воздействию света в первом контейнере. В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (б) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (с). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (с) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов в контейнер, содержащий CAD. В некоторых вариантах осуществления контейнер, содержащий CAD, подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (с) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (а) предоставление в первом контейнере раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC); (б) смешивание во втором контейнере раствора этапа (а) с препаратом тромбоцитов; и (с) воздействие светом на смесь этапа (б), достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А), и смесь этапа (б) подвергают воздействию света во втором контейнере. В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (б) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (с). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (с) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов в контейнер, содержащий CAD. В некоторых вариантах осуществления контейнер, содержащий CAD, подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (с) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (а) предоставление в первом контейнере раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC); (б) соединение первого контейнера с устройством афереза; (с) смешивание в первом контейнере раствора этапа (а) с препаратом тромбоцитов; и (д) воздействие на смесь этапа (с) светом, достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер стерильно соединяют с устройством афереза. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер соединяют с проходом или каналом для протекания текучей среды устройства афереза. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А), и смесь этапа (с) подвергают воздействию света в первом контейнере. В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (с) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (д). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (д) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов в контейнер, содержащий CAD. В некоторых вариантах осуществления контейнер, содержащий CAD, подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (д) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения

композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (а) предоставление в первом контейнере раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC); (b) соединение первого контейнера с устройством афереза; (с) смешивание во втором контейнере раствора этапа (а) с препаратом тромбоцитов; и (d) воздействие на смесь этапа (с) светом, достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер стерильно соединяют с устройством афереза. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер соединяют с проходом или каналом для протекания текучей среды устройства афереза. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А), и смесь этапа (с) подвергают воздействию света во втором контейнере. В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (с) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (d). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (d) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов в контейнер, содержащий CAD. В некоторых вариантах осуществления контейнер, содержащий CAD, подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (d) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (а) предоставление в первом контейнере раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC); (b) соединение первого контейнера и второго контейнера с устройством афереза; (с) смешивание во втором контейнере раствора этапа (а) с препаратом тромбоцитов; и (d) воздействие на смесь этапа (с) светом, достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй контейнер стерильно соединяют с устройством афереза. В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй контейнер соединяют с проходом или каналом для протекания текучей среды устройства афереза. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А), и смесь этапа (с) подвергают воздействию света во втором контейнере. В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (с) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (d). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (d) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов в контейнер, содержащий CAD. В некоторых вариантах осуществления контейнер, содержащий CAD, подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (d) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (а) комбинирование (например, смешивание) в первом контейнере добавочного раствора тромбоцитов (PAS) и инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения (PIC); (b) смешивание в первом контейнере смеси этапа (а) с препаратом тромбоцитов; и (с) воздействие светом на смесь этапа (b), достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А), и смесь этапа (b) подвергают воздействию света в первом контейнере. В некоторых вариантах осуществления раствор PAS и раствор PIC, объединенные на этапе (а), объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (b) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (с). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (с) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов в контейнер, содержащий CAD. В некоторых вариантах осуществления контейнер, содержащий CAD, подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (с) перенос (на-

пример, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (а) комбинирование (например, смешивание) в первом контейнере добавочного раствора тромбоцитов (PAS) и инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения (PIC); (b) смешивание во втором контейнере смеси этапа (а) с препаратом тромбоцитов; и (с) воздействие светом на смесь этапа (b), достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А), и смесь этапа (b) подвергают воздействию света во втором контейнере. В некоторых вариантах осуществления раствор PAS и раствор PIC, объединенные на этапе (а), объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (b) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (с). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (с) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов в контейнер, содержащий CAD. В некоторых вариантах осуществления контейнер, содержащий CAD, подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (с) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (а) комбинирование (например, смешивание) в первом контейнере добавочного раствора тромбоцитов (PAS) и инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения (PIC); (b) соединение первого контейнера с устройством афереза; (с) смешивание в первом контейнере смеси этапа (а) с препаратом тромбоцитов; и (d) воздействие на смесь этапа (с) светом, достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер стерильно соединяют с устройством афереза. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер соединяют с проходом или каналом для протекания текучей среды устройства афереза. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А), и смесь этапа (с) подвергают воздействию света в первом контейнере. В некоторых вариантах осуществления раствор PAS и раствор PIC, объединенные на этапе (а), объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (с) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (d). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (d) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов в контейнер, содержащий CAD. В некоторых вариантах осуществления контейнер, содержащий CAD, подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (d) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (а) комбинирование (например, смешивание) в первом контейнере добавочного раствора тромбоцитов (PAS) и инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения (PIC); (b) соединение первого контейнера с устройством афереза; (с) смешивание во втором контейнере смеси этапа (а) с препаратом тромбоцитов; и (d) воздействие на смесь этапа (с) светом, достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер стерильно соединяют с устройством афереза. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер соединяют с проходом или каналом для протекания текучей среды устройства афереза. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А), и смесь этапа (с) подвергают воздействию света во втором контейнере. В некоторых вариантах осуществления раствор PAS и раствор PIC, объединенные на этапе (а), объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (с) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (d). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (d) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов в контейнер, содержащий CAD. В некоторых вариантах осуществления контейнер, содержащий CAD, подходит для хранения композиции

тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (d) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (a) комбинирование (например, смешивание) в первом контейнере добавочного раствора тромбоцитов (PAS) и инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения (PIC); (b) соединение первого контейнера и второго контейнера с устройством афереза; (c) смешивание во втором контейнере смеси этапа (a) с препаратом тромбоцитов; и (d) воздействие на смесь этапа (c) светом, достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй контейнер стерильно соединяют с устройством афереза. В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй контейнер соединяют с проходом или каналом для протекания текучей среды устройства афереза. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр A), и смесь этапа (c) подвергают воздействию света во втором контейнере. В некоторых вариантах осуществления раствор PAS и раствор PIC, объединенные на этапе (a), объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (c) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (d). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (d) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов в контейнер, содержащий CAD. В некоторых вариантах осуществления контейнер, содержащий CAD, подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (d) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (a) предоставление в первом контейнере раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC); (b) смешивание в первом контейнере раствора этапа (a) с препаратом тромбоцитов; и (c) воздействие светом на смесь этапа (b), достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов, при этом способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (c) подходит для инфузии субъекту без дополнительной обработки, в том числе без воздействия устройства адсорбции соединения (CAD), для удаления остаточного PIC или его фотопродуктов. В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (c) содержит менее чем 5 мкМ PIC (например, менее чем 2 мкМ PIC). В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (b) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (c). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр A), и смесь этапа (b) подвергают воздействию света в первом контейнере. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (c) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (a) предоставление в первом контейнере раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC); (b) смешивание во втором контейнере раствора этапа (a) с препаратом тромбоцитов; и (c) воздействие светом на смесь этапа (b), достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов, при этом способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (c) подходит для инфузии субъекту без дополнительной обработки, в том числе без воздействия устройства адсорбции соединения (CAD), для удаления остаточного PIC или его фотопродуктов. В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (c) содержит менее чем 5 мкМ PIC (например, менее чем 2 мкМ PIC). В некоторых

вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (b) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (c). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А), и смесь этапа (b) подвергают воздействию света во втором контейнере. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (c) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (a) предоставление в первом контейнере раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC); (b) соединение первого контейнера с устройством афереза; (c) смешивание в первом контейнере раствора этапа (a) с препаратом тромбоцитов; и (d) воздействие на смесь этапа (c) светом, достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов, при этом способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (d) подходит для инфузии субъекту без дополнительной обработки, в том числе без воздействия устройства адсорбции соединения (CAD), для удаления остаточного PIC или его фотопродуктов. В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (d) содержит менее чем 5 мкМ PIC (например, менее чем 2 мкМ PIC). В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (c) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (d). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер стерильно соединяют с устройством афереза. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер соединяют с проходом или каналом для протекания текучей среды устройства афереза. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А), и смесь этапа (c) подвергают воздействию света в первом контейнере. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (d) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (a) предоставление в первом контейнере раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC); (b) соединение первого контейнера с устройством афереза; (c) смешивание во втором контейнере раствора этапа (a) с препаратом тромбоцитов; и (d) воздействие на смесь этапа (c) светом, достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов, при этом способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (d) подходит для инфузии субъекту без дополнительной обработки, в том числе без воздействия устройства адсорбции соединения (CAD), для удаления остаточного PIC или его фотопродуктов. В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (d) содержит менее чем 5 мкМ PIC (например, менее чем 2 мкМ PIC). В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (c) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (d). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер стерильно соединяют с устройством афереза. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер соединяют с проходом или каналом для протекания текучей среды устройства афереза. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А), и смесь этапа (c) подвергают воздействию света во втором контейнере. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (d) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (а) предоставление в первом контейнере раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединения (PIC); (b) соединение первого контейнера и второго контейнера с устройством афереза; (с) смешивание во втором контейнере раствора этапа (а) с препаратом тромбоцитов; и (d) воздействие на смесь этапа (с) светом, достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов, при этом способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (d) подходит для инфузии субъекту без дополнительной обработки, в том числе без воздействия устройства адсорбции соединения (CAD), для удаления остаточного PIC или его фотопродуктов. В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (d) содержит менее чем 5 мкМ PIC (например, менее чем 2 мкМ PIC). В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (с) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (d). В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй контейнер стерильно соединяют с устройством афереза. В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй контейнер соединяют с проходом или каналом для протекания текучей среды устройства афереза. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А), и смесь этапа (с) подвергают воздействию света во втором контейнере. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (d) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (а) комбинирование (например, смешивание) в первом контейнере добавочного раствора тромбоцитов (PAS) и инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения (PIC); (b) смешивание в первом контейнере смеси этапа (а) с препаратом тромбоцитов; и (с) воздействие светом на смесь этапа (b), достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов, при этом способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (с) подходит для инфузии субъекту без дополнительной обработки, в том числе без воздействия устройства адсорбции соединения (CAD), для удаления остаточного PIC или его фотопродуктов. В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (с) содержит менее чем 5 мкМ PIC (например, менее чем 2 мкМ PIC). В некоторых вариантах осуществления раствор PAS и раствор PIC, объединенные на этапе (а), объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (b) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (с). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А), и смесь этапа (b) подвергают воздействию света в первом контейнере. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (с) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (а) комбинирование (например, смешивание) в первом контейнере добавочного раствора тромбоцитов (PAS) и инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения (PIC); (b) смешивание во втором контейнере смеси этапа (а) с препаратом тромбоцитов; и (с) воздействие светом на смесь этапа (b), достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов, при этом способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (с) подходит для инфузии субъекту без дополнительной обработки, в том числе без воздействия устройства адсорбции соединения (CAD), для удаления остаточного PIC или его фотопродуктов. В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (с) содержит менее чем 5 мкМ PIC (например, менее чем 2 мкМ PIC). В некоторых

вариантах осуществления раствор PAS и раствор PIC, объединенные на этапе (а), объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (b) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (с). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А), и смесь этапа (b) подвергают воздействию света во втором контейнере. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (с) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (а) комбинирование (например, смешивание) в первом контейнере добавочного раствора тромбоцитов (PAS) и инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения (PIC); (b) соединение первого контейнера с устройством афереза; (с) смешивание в первом контейнере смеси этапа (а) с препаратом тромбоцитов; и (d) воздействие на смесь этапа (с) светом, достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов, при этом способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (d) подходит для инфузии субъекту без дополнительной обработки, в том числе без воздействия устройства адсорбции соединения (CAD), для удаления остаточного PIC или его фотопродуктов. В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (d) содержит менее чем 5 мкМ PIC (например, менее чем 2 мкМ PIC). В некоторых вариантах осуществления раствор PAS и раствор PIC, объединенные на этапе (а), объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (с) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (d). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер стерильно соединяют с устройством афереза. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер соединяют с проходом или каналом для протекания текучей среды устройства афереза. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А), и смесь этапа (с) подвергают воздействию света в первом контейнере. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (d) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (а) комбинирование (например, смешивание) в первом контейнере добавочного раствора тромбоцитов (PAS) и инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения (PIC); (b) соединение первого контейнера с устройством афереза; (с) смешивание во втором контейнере смеси этапа (а) с препаратом тромбоцитов; и (d) воздействие на смесь этапа (с) светом, достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов, при этом способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (d) подходит для инфузии субъекту без дополнительной обработки, в том числе без воздействия устройства адсорбции соединения (CAD), для удаления остаточного PIC или его фотопродуктов. В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (d) содержит менее чем 5 мкМ PIC (например, менее чем 2 мкМ PIC). В некоторых вариантах осуществления раствор PAS и раствор PIC, объединенные на этапе (а), объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (b) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (d). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер стерильно соединяют с устройством афереза. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер соединяют с проходом или каналом для протекания текучей среды устройства афереза. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А), и смесь этапа (с) подвергают воздействию света во втором контейнере. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (d) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения композиции тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления представлен способ, включающий: (а) комбинирование (например, смешивание) в первом контейнере добавочного раствора тромбоцитов (PAS) и инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения (PIC); (b) соединение первого контейнера и второго контейнера с устройством афереза; (с) смешивание во втором контейнере смеси этапа (а) с препаратом тромбоцитов; и (d) воздействие на смесь этапа (с) светом, достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов, при этом способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (d) подходит для инфузии субъекту без дополнительной обработки, в том числе без воздействия устройства адсорбции соединения (CAD), для удаления остаточного PIC или его фотопродуктов. В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок (например, инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка), и при этом композиция тромбоцитов после этапа (d) содержит менее чем 5 мкМ PIC (например, менее чем 2 мкМ PIC). В некоторых вариантах осуществления раствор PAS и раствор PIC, объединенные на этапе (а), объединяют с препаратом тромбоцитов при смешивании на этапе (с) и инкубируют в течение периода от 30 мин до 24 ч перед воздействием на смесь светом на этапе (d). В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй контейнер стерильно соединяют с устройством афереза. В некоторых вариантах осуществления первый и/или второй контейнер соединяют с проходом или каналом для протекания текучей среды устройства афереза. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А), и смесь этапа (с) подвергают воздействию света во втором контейнере. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после этапа (d) перенос (например, стерильно) композиции тромбоцитов по меньшей мере в один (например, 1, 2 или 3) контейнер, подходящий для хранения композиции тромбоцитов.

В любом или всех вышеупомянутых вариантах осуществления предоставление в первом контейнере раствора, содержащего PAS и PIC, включает первое комбинирование раствора PAS и раствора PIC с получением раствора, содержащего PAS и PIC. В любом или всех вышеупомянутых вариантах осуществления способ включает перед этапом (а) комбинирование раствора PAS и раствора PIC с получением раствора, содержащего PAS и PIC. В некоторых вариантах осуществления раствор PAS берут из контейнера PAS (например, контейнера для хранения PAS). В некоторых вариантах осуществления раствор PIC берут из контейнера PIC (например, контейнера для хранения PIC). В некоторых вариантах осуществления раствор PAS и раствор PIC объединяют в первом контейнере этапа (а). В некоторых вариантах осуществления первым контейнером этапа (а) является контейнер PAS. В некоторых вариантах осуществления раствор PAS и раствор PIC объединяют менее чем за 24 часа (например, в пределах 24 часов) перед смешиванием этапа (b). В некоторых вариантах осуществления первым контейнером этапа (а) является контейнер PIC. В некоторых вариантах осуществления контейнер PAS соединяют с устройством афереза. В некоторых вариантах осуществления контейнер PIC соединяют с устройством афереза.

В любом или всех вышеупомянутых вариантах осуществления контейнер, содержащий смесь добавочного раствора тромбоцитов (PAS), инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения (PIC) и препарата тромбоцитов, можно отсоединить (например, стерильно отсоединить) от устройства афереза перед воздействием на смесь светом, достаточным для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии.

В настоящем раскрытии в некоторых аспектах представлены способы получения композиции тромбоцитов, подходящих для инфузии больному, из препарата тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, наборов и композиций, описанных в данном документе, один или более препаратов тромбоцитов обрабатывают способами, раскрытыми в данном документе, с получением таким образом одной или более композиций тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок, и при этом композиция тромбоцитов после этапа (с) подходит для инфузии субъекту без дополнительной обработки для удаления остаточного PIC или его фотопродуктов. В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок, и при этом композиция тромбоцитов после этапа (с) содержит PIC 5 мкМ или менее. В некоторых вариантах осуществления концентрация PIC в смеси этапа (b) составляет по меньшей мере 10 мкМ.

Препараты тромбоцитов

В некоторых вариантах осуществления препарат тромбоцитов получают из одной или более, например по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10 полученных в результате афереза порций донорских тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления препарат тромбоцитов получают из одной или более, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 полученных в результате афереза порций донорских тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления

препарат тромбоцитов получают из одной или более, например по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10 полученных из цельной крови (например, методом PRP, лейкоцитарной пленки) порций донорских тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления препарат тромбоцитов получают из одной или более, например 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 полученных из цельной крови (например, методом PRP, лейкоцитарной пленки) порций донорских тромбоцитов.

Собранные с помощью афереза тромбоциты

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, наборов и композиций, описанных в данном документе, препарат тромбоцитов получают методом афереза.

Методы афереза обычно относятся к методам использования автоматизированного устройства для сбора крови (например, устройства афереза), в котором используют разделение центрифугированием или фильтрацией для автоматического получения цельной крови у донора, разделения цельной крови на компоненты крови, сбора некоторых компонентов (например, тромбоцитов) и возврата донору некоторой части или всей оставшейся цельной крови и/или остальных несобранных компонентов крови. Тромбоферез представляет собой сбор тромбоцитов с использованием такого автоматизированного устройства разделения клеток крови, которое приводит к получению большого выхода тромбоцитов (например, тромбоцитов в результате афереза) от одного донора. В некоторых вариантах осуществления с собранными тромбоцитами сохраняют нужное количество плазмы. Некоторые устройства афереза допускают методы сбора не только одинарных единиц тромбоцитов, но также двойных и тройных единиц тромбоцитов. Устройство афереза также может содержать контейнер для противосвертывающего средства, из которого противосвертывающее средство дозируют в проточный канал и смешивают с поступающей цельной кровью. Противосвертывающее средство необходимо по причине тенденции крови к свертыванию и прилипанию к стенкам пластмассовых поверхностей, с которыми она входит в контакт. Иллюстративные противосвертывающие средства хорошо известны в данной области и могут включать, но без ограничения, раствор противосвертывающего средства цитрата фосфата дектрозы (CPD), раствор противосвертывающего средства цитрата фосфата двойной дектрозы (CP2D), раствор противосвертывающего средства цитрата фосфата дектрозы аденина (CPDA) (например, CPDA-1), кислый цитратный раствор на основе дектрозы (ACD) (например, ACD-A) и раствор противосвертывающего средства натрия цитрата 4% м/о. Устройства для сбора с целью афереза хорошо известны в данной области, некоторые из таких устройств коммерчески доступны, включая например, систему Amicus® (Fenwal, Inc.), систему Trima Accel® (Terumo BCT) и мобильную систему MCS®+9000 (Haemonetics, Inc.).

Порции донорских тромбоцитов в результате афереза основаны на определенных параметрах доноров, таких как, например, пол, физический размер (например, вес), уровень гемоглобина, число тромбоцитов в день сдачи крови, анамнез перед сдачей крови и частота сдачи крови, частично чтобы обеспечить сбор только безопасного количества тромбоцитов. Любой или все эти параметры можно ввести в вычислительную систему и/или устройство сбора с целью афереза. На основе этих параметров порции донорских тромбоцитов в результате афереза обычно собирают у отдельного донора в виде объема для получения одной, двух или трех единиц тромбоцитов (например, терапевтических единиц дозы), каждая из которых содержит указанное минимальное количество (например, по меньшей мере указанное минимальное количество) тромбоцитов на единицу, соответствующее требованию к терапевтической дозе, причем такие критерии на однократную или терапевтическую дозу обычно определяются стандартами (например, промышленными) правительственных, регулирующих или аккредитуемых организаций. Неограничивающие примеры таких стандартов включают, например, стандарты, изложенные FDA, EDQM, AABB, PMDA, TGA и SFDA. Указанный минимум, например, может варьировать в зависимости от страны. Обычно, количество тромбоцитов можно определять для каждой единицы препарата тромбоцитов, например, на основе числа тромбоцитов перед сдачей крови и информации о собранном объеме, или альтернативно путем тестирования единиц после сбора. В некоторых вариантах осуществления каждая единица препарата тромбоцитов будет содержать минимальное количество тромбоцитов; однако определение количества тромбоцитов для каждой единицы может быть не абсолютным требованием, и некоторые единицы тромбоцитов во множестве единиц тромбоцитов могут иметь меньше, чем указанное количество.

Сбор цельной крови и обработка тромбоцитов

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, наборов и композиций, описанных в данном документе, препарат тромбоцитов получают из одной или более порции (порций) цельной крови методом лейкоцитарной пленки или методом обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP).

В некоторых вариантах осуществления препарат тромбоцитов получают из одной или более порции (порций) цельной крови методом лейкоцитарной пленки.

В некоторых вариантах осуществления препарат тромбоцитов получают из одной или более порции (порций) цельной крови методом обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP).

Цельную кровь для использования в препарате тромбоцитов, как описано в данном документе,

можно собирать с помощью ряда методов, известных в данной области. Одной из наиболее обычных методик сбора крови является "ручной" сбор цельной крови у доноров. Как обычно понимают и в рамках настоящего изобретения ручной сбор относится к методу сбора, когда стекание цельной крови у донора в контейнер для сбора обеспечивают без использования внешних насосов или похожих устройств. Этим он отличается от так называемых автоматизированных методов, когда кровь берут у донора и дополнительно обрабатывают с помощью инструмента, который обычно содержит устройство обработки или разделения и насосы для перемещения крови или компонентов крови в устройство и из него.

Взятие крови у донора обычно включает введение устройства доступа к вене, такого как игла, в руку донора (а более конкретно, в вену донора) и взятие крови у донора через иглу. Иглу для "венепункции" обычно прикрепляют к одному концу пластмассовой трубки, которая обеспечивает проточный канал для крови. Другой конец пластмассовой трубки заканчивается в одном или более предварительно прикрепленных пластмассовых контейнерах или пакетах для крови для сбора крови. Игла, трубки и контейнеры составляют комплект для сбора крови, который заранее стерилизуют и выбрасывают после одного использования. Стерильный контейнер для сбора крови обычно служит в качестве первичного контейнера для первоначального разделения компонентов крови (например, разделения плазмы из эритроцитов и тромбоцитов).

Контейнер для сбора крови и пластмассовые трубки также могут содержать объем жидкого противосвертывающего средства, тогда как по автоматизированной методике может быть предоставлен отдельный контейнер для противосвертывающего средства, из которого противосвертывающее средство дозируют в проточный канал и смешивают с поступающей цельной кровью. Противосвертывающее средство необходимо по причине тенденции крови к свертыванию и прилипанию к стенкам пластмассовых поверхностей внутри. Иллюстративные противосвертывающие средства хорошо известны в данной области и могут включать, но без ограничения, раствор противосвертывающего средства цитрата фосфата дектрозы (CPD), раствор противосвертывающего средства цитрата фосфата двойной дектрозы (CP2D), раствор противосвертывающего средства цитрата фосфата дектрозы аденина (CPDA) (например, CPDA-1), кислый цитратный раствор дектрозы (ACD) (например, ACD-A) и 4% м/о раствор противосвертывающего средства натрия цитрата.

Кровь можно идентифицировать или охарактеризовать относительно одного или более параметров, таких как, например, гематокрит. Такую идентификацию или получение характеристики обычно проводят перед или вскоре после сбора крови, но перед проведением дополнительной обработки собранной цельной крови, например, согласно способам, представленным в данном документе. Кроме того, во время или близко к сбору и перед переливанием пациенту можно проводить тесты для определения типа крови и наличия патогенных микроорганизмов, таких как вирус, бактерия и/или другие чужеродные субстанции в донорской крови. Для такого тестирования обычно требуется получение образца донорской крови. Обычно взятие образца крови можно проводить перед, во время или после сдачи крови, но без нарушения стерильности системы и/или собранного препарата крови. Например, обычно образцы можно получать путем прокола пальца, пяточного прокола или венепункции. В случае, когда кровь для тестирования гемоглобина собирают капиллярной палочкой, можно использовать одноразовый стерильный ланцет. Еще одной хорошо известной методикой является простое взятие или сбор крови, оставшейся в проточном канале устройства для взятия после сдачи крови. Это предусматривает извлечение иглы из донора, введение иглы в герметично закрытую пробирку или трубку для взятия образца, и обеспечение стекания крови из проточного канала в пробирку. Еще одна альтернатива состоит в том, чтобы пережать проточный канал около контейнера для сбора и отвести кровь, которую берут у донора, в пробирку или трубку для сбора (взятия образца). В этом методе можно использовать одноразовый комплект с трубками конкретного типа, имеющий место для взятия образца с предварительным прикреплением в главном проточном канале. Кровь в месте взятия образца или около него можно получить путем прокалывания места взятия образца отдельно представленной иглой или другим устройством прокалывания и закрепления в нем пробирки для взятия образца. Чтобы минимизировать риск, что поступающая кровь будет подвергаться воздействию окружающей среды, образец обычно берут после завершения сдачи крови. Альтернативно, некоторые пакеты для сбора или комплекты для сбора включают мешки для отведения с целью отделения части (например, первых 20 мл) собранной крови. Еще одной пример системы взятия образцов крови описан в патенте США № 5167656, который полностью включен в данный документ посредством ссылки, который описывает наборы для забора крови с увеличенной частью для взятия образца, заключенной в проточном канале. Кровь для взятия образца собирают в увеличенной части путем зажима проточного канала около контейнера для сбора и обеспечения заполнения кровью увеличенной части трубки.

В данной области известны методы лейкоцитарной пленки. Методы лейкоцитарной пленки включают разделение компонентов крови из образцов несвернувшейся крови посредством центрифугирования для получения слоя, содержащего плазму, слоя, содержащего эритроциты, и слоя (т.е. лейкоцитарной пленки), содержащего тромбоциты и лейкоциты. После центрифугирования лейкоцитарную пленку можно изолировать от других компонентов крови для получения препарата тромбоцитов.

В данной области известны методы обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP). Методы PRP вклю-

чают разделение компонентов крови из образцов несвернувшейся крови посредством центрифугирования для получения слоя, содержащего эритроциты, и слоя, содержащего плазму и тромбоциты. После центрифугирования слой плазмы и тромбоциты можно изолировать от других компонентов крови (и не обязательно дополнительно центрифугировать для концентрирования тромбоцитов) для получения препарата тромбоцитов.

Инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC)

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, наборов и композиций, представленных в данном документе, для инактивации патогенных микроорганизмов требуется добавление некоторого количества инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения (например, в препарат тромбоцитов). Например, инактивация патогенных микроорганизмов может предусматривать добавление низкомолекулярного соединения, которое инактивирует различные патогенные микроорганизмы, причем конкретный способ предусматривает добавление фотосенсибилизатора, который при активации освещением с использованием света с волнами подходящей длины будет инактивировать множество патогенных микроорганизмов, которые могут иметься. Два коммерчески доступных способа включают добавление к тромбоцитам амотосалена или рибофлавина с последующим освещением УФ светом. Другие способы включают освещение с другими фотоактивными соединениями, включая производные псоралена, не являющиеся амотосаленом, изоаллоксазины, не являющиеся рибофлавином, аллоксазины, красители, такие как фталоцианины, фенотиазиновые красители (например, метиленовый синий, азур В, азур С, тинин, толуидиновый синий), производные порфирина (например, дигематопорфириновый эфир, производные гематопорфирина, производные бензопорфирина, алкилзамещенный сапфирин) и мероцианин 540 (Prodouze et al. Blood Cells 1992, 18(1): 101-14; Sofer, Gail, BioPharm, August 2002). В некоторых вариантах осуществления инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение предусматривает фотоактивную инактивацию патогенных микроорганизмов. В некоторых вариантах осуществления инактивирующим патогенные микроорганизмы соединением (PIC) является псорален. В некоторых вариантах осуществления инактивирующим патогенные микроорганизмы соединением (PIC) является амотосален. В некоторых вариантах осуществления инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC) выбирают из группы, состоящей из изоаллоксазина, аллоксазина, фталоцианина, фенотиазина, порфирина, мероцианина 540 и их солей или свободных оснований.

Добавочный раствор тромбоцитов (PAS)

В данной области известны добавочные растворы тромбоцитов, например, как описано в Alhumaidan et al. и Ringwald et al. (Alhumaidan, H. и Sweeney, J. J. Clin. Apheresis, 27: 93-98 (2012); Ringwald et al., Transfusion Medicine Reviews, 20: 158-64 (2006)), которые полностью включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, наборов и композиций, представленных в данном документе, добавочный раствор тромбоцитов (PAS) содержит одно или более из хлорида, ацетата, цитрата, калия, магния, фосфата, глюконата, глюкозы и бикарбоната. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, наборов и композиций, представленных в данном документе, добавочным раствором тромбоцитов (PAS) является PAS, одобренный регулирующим органом или аккредитующей организацией, обычно принятой в данной области.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, наборов и композиций, представленных в данном документе, добавочный раствор тромбоцитов (PAS) содержит одно или более из натрия хлорида, натрия ацетата, натрия цитрата, калия хлорида, магния хлорида, натрия фосфата, натрия глюконата, глюкозы и натрия бикарбоната.

В некоторых вариантах осуществления PAS содержит хлорид, цитрат, фосфат и калий. В некоторых вариантах осуществления PAS содержит хлорид, цитрат и ацетат. В некоторых вариантах осуществления PAS содержит хлорид, цитрат, фосфат и ацетат. В некоторых вариантах осуществления PAS содержит хлорид, цитрат, ацетат, магний, калий и глюконат. В некоторых вариантах осуществления PAS содержит хлорид, цитрат, фосфат, ацетат, магний и калий. В некоторых вариантах осуществления PAS содержит хлорид, ацетат, магний, калий и глюконат. В некоторых вариантах осуществления PAS содержит хлорид, цитрат, фосфат, ацетат, магний, калий и глюкозу.

В некоторых вариантах осуществления PAS содержит натрия хлорид, натрия ацетат, калия хлорид, магния хлорид и натрия глюконат. В некоторых вариантах осуществления PAS содержит натрия хлорид, натрия ацетат и натрия цитрат. В некоторых вариантах осуществления PAS содержит натрия хлорид, натрия ацетат, натрия цитрат и натрия фосфат. В некоторых вариантах осуществления PAS содержит натрия хлорид, натрия цитрат, натрия фосфат и калия хлорид. В некоторых вариантах осуществления PAS содержит натрия хлорид, натрия ацетат, натрия цитрат, калия хлорид, магния хлорид и натрия фосфат. В некоторых вариантах осуществления PAS содержит натрия хлорид, натрия ацетат, натрия цитрат, калия хлорид, магния хлорид и натрия глюконат. В некоторых вариантах осуществления PAS содержит натрия хлорид, натрия ацетат, натрия цитрат, калия хлорид, магния хлорид, натрия фосфат, глюкозу и натрия бикарбонат. В некоторых вариантах осуществления PAS содержит натрия хлорид, натрия ацетат, натрия цитрат, калия хлорид, магния хлорид, глюкозу и натрия бикарбонат.

В некоторых вариантах осуществления PAS представляет собой PAS-I. В некоторых вариантах осуществления PAS представляет собой PlasmaLyte. В некоторых вариантах осуществления PAS пред-

ставляет собой Pas-II. В некоторых вариантах осуществления PAS представляет собой T-Sol. В некоторых вариантах осуществления PAS представляет собой PAS-III. В некоторых вариантах осуществления PAS представляет собой Intersol. В некоторых вариантах осуществления PAS представляет собой PAS-III SSP. В некоторых вариантах осуществления PAS представляет собой ComposolPAS-G. В некоторых вариантах осуществления PAS представляет собой M-Sol. В некоторых вариантах осуществления PAS представляет собой Isoplate. В некоторых вариантах осуществления PAS представляет собой PAS-A. В некоторых вариантах осуществления PAS представляет собой PAS-B. В некоторых вариантах осуществления PAS представляет собой PAS-C. В некоторых вариантах осуществления PAS представляет собой PAS-D. В некоторых вариантах осуществления PAS представляет собой PAS-E. В некоторых вариантах осуществления PAS представляет собой PAS-F. В некоторых вариантах осуществления PAS представляет собой PAS-G.

Раствор PAS и PIC

Обычно, раствор, содержащий PAS и PIC, может иметь любой объем, достаточный для использования в любом из способов, наборов и композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, наборов и композиций, описанных в данном документе, раствор, содержащий PAS и PIC, имеет объем между приблизительно 100 мл и приблизительно 1000 мл. В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, имеет объем между приблизительно 200 мл и приблизительно 900 мл, между приблизительно 300 мл и приблизительно 800 мл, между приблизительно 400 мл и приблизительно 700 мл или между приблизительно 500 мл и приблизительно 600 мл. В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, имеет объем приблизительно 100 мл, приблизительно 200 мл, приблизительно 300 мл, приблизительно 400 мл, приблизительно 500 мл, приблизительно 600 мл, приблизительно 700 мл, приблизительно 800 мл, приблизительно 900 мл или приблизительно 1000 мл. В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, имеет объем меньше чем приблизительно 1000 мл, меньше чем приблизительно 800 мл, меньше чем приблизительно 600 мл, меньше чем приблизительно 500 мл, меньше чем приблизительно 400 мл, меньше чем приблизительно 300 мл или меньше чем приблизительно 200 мл. В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, имеет объем больше чем приблизительно 800 мл, больше чем приблизительно 700 мл, больше чем приблизительно 600 мл, больше чем приблизительно 500 мл, больше чем приблизительно 400 мл, больше чем приблизительно 300 мл, больше чем приблизительно 200 мл или больше чем приблизительно 100 мл. В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, имеет объем между приблизительно 1000 мл и приблизительно 5000 мл.

Обычно, концентрация PIC в растворе, содержащем PAS и PIC, может быть любой, подходящей концентрацией PIC, которая обеспечивает "итоговую" нужную концентрацию PIC при смешивании раствора, содержащего PAS и PIC, с препаратом тромбоцитов для использования в любом из способов, наборов и композиций, описанных в данном документе, таком как например, с учетом объемов, подлежащих комбинированию при смешивании раствора, содержащего PAS и PIC, и препарата тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления концентрация PIC в растворе, содержащем PAS и PIC, составляет от приблизительно 25 мкМ до приблизительно 1200 мкМ, от приблизительно 50 мкМ до приблизительно 1000 мкМ, от приблизительно 50 мкМ до приблизительно 750 мкМ, от приблизительно 50 мкМ до приблизительно 500 мкМ, от приблизительно 75 мкМ до приблизительно 500 мкМ, от приблизительно 100 мкМ до приблизительно 400 мкМ, от приблизительно 150 мкМ до приблизительно 350 мкМ, от приблизительно 200 мкМ до приблизительно 300 мкМ или от приблизительно 225 мкМ до приблизительно 250 мкМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация PIC в растворе, содержащем PAS и PIC, составляет приблизительно 25 мкМ, приблизительно 50 мкМ, приблизительно 75 мкМ, приблизительно 100 мкМ, приблизительно 125 мкМ, приблизительно 150 мкМ, приблизительно 175 мкМ, приблизительно 200 мкМ, приблизительно 250 мкМ, приблизительно 275 мкМ, приблизительно 300 мкМ, приблизительно 325 мкМ, приблизительно 350 мкМ, приблизительно 375 мкМ, приблизительно 400 мкМ, приблизительно 450 мкМ, приблизительно 500 мкМ, приблизительно 550 мкМ, приблизительно 600 мкМ, приблизительно 650 мкМ, приблизительно 700 мкМ, приблизительно 750 мкМ, приблизительно 800 мкМ, приблизительно 850 мкМ, приблизительно 900 мкМ, приблизительно 1000 мкМ, приблизительно 1100 мкМ, приблизительно 1200 мкМ, приблизительно 1300 мкМ, приблизительно 1400 мкМ или приблизительно 1500 мкМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация PIC в растворе, содержащем PAS и PIC, составляет от приблизительно 225 мкМ до приблизительно 235 мкМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация PIC в растворе, содержащем PAS и PIC, составляет приблизительно 225 мкМ, приблизительно 226 мкМ, приблизительно 227 мкМ, приблизительно 228 мкМ, приблизительно 229 мкМ, приблизительно 230 мкМ, приблизительно 231 мкМ, приблизительно 232 мкМ, приблизительно 233 мкМ, приблизительно 234 мкМ или приблизительно 235 мкМ.

В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, получают в результате объединения раствора PAS и раствора PIC с получением раствора, содержащего PAS и PIC. В некоторых вариантах осуществления способ включает перед этапом (а) комбинирование раствора PAS и раствора PIC с получением раствора, содержащего PAS и PIC. В некоторых вариантах осуществления раствор PAS берут из контейнера PAS (например, контейнера для хранения PAS). В некоторых вариантах осуществ-

ствления раствор PIC берут из контейнера PIC (например, контейнера для хранения PIC). В некоторых вариантах осуществления раствор PAS и раствор PIC объединяют меньше чем за (например, в пределах) приблизительно 6 месяцев, меньше чем за приблизительно 4 месяца, меньше чем за приблизительно 3 месяца, меньше чем за приблизительно 2 месяца, меньше чем за приблизительно 1 месяц, меньше чем за приблизительно 3 недели, меньше чем за приблизительно 2 недели, меньше чем за приблизительно 1 неделю, меньше чем за приблизительно 5 дней, меньше чем за приблизительно 4 дня, меньше чем за приблизительно 3 дня, меньше чем за приблизительно 48 ч, меньше чем за приблизительно 36 ч, меньше чем за приблизительно 24 ч, меньше чем за приблизительно 18 ч, меньше чем за приблизительно 12 ч, меньше чем за приблизительно 8 ч, меньше чем за приблизительно 6 ч, меньше чем за приблизительно 4 часа, меньше чем за приблизительно 2 ч или меньше чем за приблизительно 1 ч перед смешиванием раствора, содержащего PAS и PIC, с препаратом тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления раствор PAS и раствор PIC объединяют за от приблизительно 5 мин до приблизительно 72 ч, от приблизительно 5 мин до приблизительно 48 ч, от приблизительно 5 мин до приблизительно 36 ч, от приблизительно 5 мин до приблизительно 24 ч, от приблизительно 5 мин до приблизительно 18 ч, от приблизительно 5 мин до приблизительно 12 ч, от приблизительно 5 мин до приблизительно 8 ч, от приблизительно 5 мин до приблизительно 6 ч, от приблизительно 5 мин до приблизительно 4 ч, от приблизительно 5 мин до приблизительно 2 ч или от приблизительно 5 мин до приблизительно 1 ч перед смешиванием раствора, содержащего PAS и PIC, с препаратом тромбоцитов.

Смесь PAS, PIC и препарата тромбоцитов

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, наборов и композиций, описанных в данном документе, объем смеси PAS, PIC и препарата тромбоцитов составляет от приблизительно 100 мл до приблизительно 1000 мл. В некоторых вариантах осуществления объем смеси PAS, PIC и препарата тромбоцитов составляет от приблизительно 200 мл до приблизительно 800 мл, от приблизительно 200 мл до приблизительно 775 мл, от приблизительно 250 мл до приблизительно 775 мл, от приблизительно 225 мл до приблизительно 525 мл, от приблизительно 500 мл до приблизительно 775 мл, от приблизительно 200 мл до приблизительно 300 мл, от приблизительно 300 мл до приблизительно 400 мл, от приблизительно 400 мл до приблизительно 500 мл, от приблизительно 500 мл до приблизительно 600 мл, от приблизительно 600 мл до приблизительно 700 мл или от приблизительно 700 мл до приблизительно 800 мл. В некоторых вариантах осуществления объем смеси PAS, PIC и препарата тромбоцитов составляет приблизительно 255 мл, 510 мл или приблизительно 765 мл. В некоторых вариантах осуществления смесь PAS, PIC и препарата тромбоцитов, причем препарат тромбоцитов содержит плазму, имеет соотношение PAS и плазмы приблизительно 65:35.

В некоторых вариантах осуществления общий объем смеси PAS, PIC и препарата тромбоцитов, при этом препарат тромбоцитов содержит плазму, содержит плазму от приблизительно 32% до приблизительно 47% по объему. В некоторых вариантах осуществления общий объем смеси PAS, PIC и препарата тромбоцитов, при этом препарат тромбоцитов содержит плазму, содержит PAS от приблизительно 53% до приблизительно 63% по объему. В некоторых вариантах осуществления плазма содержит приблизительно 32-47% по объему смеси PAS, PIC и препарата тромбоцитов, причем добавочный раствор тромбоцитов (например, добавочный раствор тромбоцитов с PIC) содержит остальной объем (т.е. 53-68% PAS, причем % плазмы + % PAS=100). Объем плазмы может также включать, например, любой объем, который не является PAS (например, PAS с PIC), такой как например, любой объем, связанный с тромбоцитами, и/или любой объем, связанный с противосвертывающим средством, используемым во время обработки. В некоторых вариантах осуществления препарат тромбоцитов содержит плазму приблизительно 32%, приблизительно 33%, приблизительно 34%, приблизительно 35%, приблизительно 36%, приблизительно 37%, приблизительно 38%, приблизительно 39%, приблизительно 40%, приблизительно 41%, приблизительно 42%, приблизительно 43%, приблизительно 44%, приблизительно 45%, приблизительно 46% или приблизительно 47% по объему смеси PAS, PIC и препарата тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления соотношение PAS и плазмы по объему в смеси PAS, PIC и препарата тромбоцитов составляет приблизительно 68:32, приблизительно 67:33, приблизительно 66:34, приблизительно 65:35, приблизительно 64:36, приблизительно 63:37, приблизительно 62:38, приблизительно 61:39, приблизительно 60:40, приблизительно 59:41, приблизительно 58:42, приблизительно 57:43, приблизительно 56:44, приблизительно 55:45, приблизительно 54:46 или приблизительно 53:47.

Инактивация патогенных микроорганизмов

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, наборов и композиций, описанных в данном документе, смесь PAS, PIC и препарата тромбоцитов содержит PIC в концентрации, достаточной, чтобы приводить к инаktivации патогенного микроорганизма по меньшей мере приблизительно на 1 порядок, при наличии. В некоторых вариантах осуществления смесь PAS, PIC и препарата тромбоцитов содержит PIC в концентрации, достаточной, чтобы приводить к инаktivации патогенного микроорганизма по меньшей мере приблизительно на 1 порядок, при наличии, после воздействия на смесь светом, достаточного для фотохимической инаktivации патогенного микроорганизма. В некоторых вариантах осуществления концентрация PIC является достаточной, чтобы приводить к инаktivации патогенного микроорганизма, при наличии, по меньшей мере приблизительно на 1 порядок, по меньшей мере прибли-

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, наборов и композиций, представленных в данном документе, смеси PAS, PIC и препарата тромбоцитов препарат тромбоцитов содержит от приблизительно $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов до приблизительно $14,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления смесь содержит по меньшей мере приблизительно $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $4,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $5,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $6,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $7,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $8,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $9,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $10,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $11,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов или по меньшей мере приблизительно $12,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления препарат тромбоцитов содержит по меньшей мере приблизительно $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,2 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,4 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,5 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,6 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,8 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,9 \times 10^{11}$ тромбоцитов или по меньшей мере приблизительно $3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

- 21 -

осуществления инкубацию смеси PAS, PIC и препарата тромбоцитов перед воздействием на смесь светом, достаточным для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, проводят в течение периода меньше чем приблизительно 24 ч, меньше чем приблизительно 22 ч, меньше чем приблизительно 20 ч, меньше чем приблизительно 18 ч, меньше чем приблизительно 16 ч, меньше чем приблизительно 14 ч, меньше чем приблизительно 12 ч, меньше чем приблизительно 10 ч, меньше чем приблизительно 8 ч, меньше чем приблизительно 6 ч, меньше чем приблизительно 5 ч, меньше чем приблизительно 4 ч, меньше чем приблизительно 3 ч, меньше чем приблизительно 2 часа или меньше чем приблизительно 1 ч. В некоторых вариантах осуществления инкубацию смеси PAS, PIC и препарата тромбоцитов перед воздействием на смесь светом, достаточным для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, проводят в течение периода больше чем приблизительно 22 ч, больше чем приблизительно 20 ч, больше чем приблизительно 18 ч, больше чем приблизительно 16 ч, больше чем приблизительно 14 ч, больше чем приблизительно 12 ч, больше чем приблизительно 10 ч, больше чем приблизительно 8 ч, больше чем приблизительно 6 ч, больше чем приблизительно 5 ч, больше чем приблизительно 4 ч, больше чем приблизительно 3 ч, больше чем приблизительно 2 ч, больше чем приблизительно 1 час или больше чем приблизительно 30 мин. В некоторых вариантах осуществления инкубацию смеси PAS, PIC и препарата тромбоцитов перед воздействием на смесь светом, достаточным для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, проводят в течение периода приблизительно 2 ч, приблизительно 4 ч, приблизительно 6 ч, приблизительно 8 ч, приблизительно 10 ч, приблизительно 12 ч, приблизительно 14 ч, приблизительно 16 ч, приблизительно 18 ч, приблизительно 20 ч, приблизительно 22 ч или приблизительно 24 ч. Инкубация смеси PAS, PIC и препарата тромбоцитов в течение периода от приблизительно 30 мин до приблизительно 24 ч перед воздействием на смесь светом, достаточным для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, может приводить к улучшению инактивации патогенных микроорганизмов. В некоторых вариантах осуществления такая предварительная инкубация может приводить к увеличению показателя степени инактивации патогенного микроорганизма, присутствующего в препарате тромбоцитов, по сравнению с показателем степени инактивации этого патогенного микроорганизма (т.е. такого же патогенного микроорганизма), являющейся результатом такого же способа получения композиции тромбоцитов, но без этапа предварительной инкубации. Увеличением показателя степени инактивации патогенного микроорганизма может быть увеличение инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок, по меньшей мере на 2 порядка, по меньшей мере на 3 порядка, по меньшей мере на 4 порядка, по меньшей мере на 5 порядков, по меньшей мере на 6 порядков, по меньшей мере на 7 порядков, по меньшей мере на 8 порядков, по меньшей мере на 9 порядков или по меньшей мере на 10 порядков. В некоторых вариантах осуществления предварительная инкубация может приводить к увеличению количества патогенных микроорганизмов, которые можно инактивировать при наличии в препарате тромбоцитов (например, по меньшей мере на 1, 2, 3, 4 или 5 порядков) по сравнению с количеством патогенных микроорганизмов, которые можно инактивировать при наличии в препарате тромбоцитов в результате такого же способа получения композиции тромбоцитов, но без этапа предварительной инкубации. В некоторых вариантах осуществления улучшение инактивации патогенных микроорганизмов, описанных в данном документе, продемонстрировано в отношении одной или более бактерий или вирусов (например, вируса с оболочкой, вируса без оболочки) или паразитов.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, наборов и композиций, описанных в данном документе, длина волны света, воздействию которого подвергают смесь PAS, PIC и препарата тромбоцитов, составляет между приблизительно 200 нм и приблизительно 400 нм. В некоторых вариантах осуществления длина волны света находится в пределах ультрафиолетового спектра А (например, приблизительно 315-400 нм). В некоторых вариантах осуществления продолжительность света составляет между приблизительно 1 с и приблизительно 30 мин. В некоторых вариантах осуществления интенсивность света составляет между приблизительно 1 и приблизительно 30 мВт/см². В некоторых вариантах осуществления доза света составляет между приблизительно 1 Дж/см² и приблизительно 20 Дж/см².

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок, и композиция тромбоцитов после воздействия светом на смесь препарата тромбоцитов и раствора, содержащего PAS и PIC (например, на смесь этапа (b)), подходит для инфузии субъекту без дополнительной обработки для удаления остаточного PIC или его фотопродуктов. В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 2 порядка, по меньшей мере на 3 порядка или по меньшей мере на 4 порядка или более, и композиция тромбоцитов после воздействия светом на смесь препарата тромбоцитов и раствора, содержащего PAS и PIC (например, смесь этапа (b)), подходит для инфузии субъекту без дополнительной обработки для удаления остаточного PIC или его фотопродуктов. В некоторых вариантах осуществления композиция тромбоцитов, подходящая для инфузии субъекту, содержит приблизительно 5 мкМ или менее, приблизительно 4 мкМ или менее, приблизительно 3 мкМ или менее, приблизительно 2 мкМ или менее, приблизительно 1 мкМ или менее или приблизительно 0,5 мкМ или менее PIC. В некоторых вариантах осуществления композиция тромбоцитов, подходящая для инфузии субъекту, содержит меньше чем приблизи-

тельно 5 мкМ, меньше чем приблизительно 4 мкМ, меньше чем приблизительно 3 мкМ, меньше чем приблизительно 2 мкМ, меньше чем приблизительно 1 мкМ или меньше чем приблизительно 0,5 мкМ или менее PIC. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок, и композиция тромбоцитов после этапа (с) (например, после воздействия светом на смесь препарата тромбоцитов и раствора, содержащего PAS и PIC) содержит приблизительно 5 мкМ или менее PIC. В некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 2 порядка, по меньшей мере на 3 порядка или по меньшей мере на 4 порядка или более, и композиция тромбоцитов после этапа (с) (например, после воздействия светом на смесь препарата тромбоцитов и раствора, содержащего PAS и PIC) содержит приблизительно 4 мкМ или менее, приблизительно 3 мкМ или менее, приблизительно 2 мкМ или менее, приблизительно 1 мкМ или менее или приблизительно 0,5 мкМ или менее PIC. В некоторых вариантах осуществления композиция тромбоцитов после этапа (с) (например, после воздействия светом на смесь препарата тромбоцитов и раствора, содержащего PAS и PIC) содержит меньше чем 5 мкМ, меньше чем 4 мкМ, меньше чем 3 мкМ, меньше чем 2 мкМ, меньше чем 1 мкМ или меньше чем 0,5 мкМ PIC. Например, в некоторых вариантах осуществления способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка, а композиция тромбоцитов после этапа (с) (например, после воздействия светом на смесь препарата тромбоцитов и раствора, содержащего PAS и PIC) содержит приблизительно 4 мкМ или менее, приблизительно 3 мкМ или менее, приблизительно 2 мкМ или менее, приблизительно 1 мкМ или менее или приблизительно 0,5 мкМ или менее (например, меньше чем 5 мкМ, меньше чем 4 мкМ, меньше чем 3 мкМ, меньше чем 2 мкМ, меньше чем 1 мкМ, меньше чем 0,5 мкМ) PIC. В некоторых вариантах осуществления концентрация PIC в смеси этапа (b) составляет по меньшей мере 10 мкМ, по меньшей мере 15 мкМ, по меньшей мере 20 мкМ, по меньшей мере 25 мкМ, по меньшей мере 30 мкМ, по меньшей мере 40 мкМ, по меньшей мере 50 мкМ, по меньшей мере 60 мкМ, по меньшей мере 70 мкМ, по меньшей мере 80 мкМ, по меньшей мере 90 мкМ, по меньшей мере 100 мкМ, по меньшей мере 110 мкМ, по меньшей мере 120 мкМ, по меньшей мере 130 мкМ, по меньшей мере 140 мкМ или по меньшей мере 150 мкМ.

В некоторых вариантах осуществления способ получения композиции тромбоцитов включает инкубацию смеси препарата тромбоцитов и раствора, содержащего PAS и PIC, в течение периода от приблизительно 30 мин до приблизительно 24 ч перед воздействием на смесь светом, при этом: (a) способ является достаточным для инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, по меньшей мере на 1 порядок, по меньшей мере на 2 порядка, по меньшей мере на 3 порядка, по меньшей мере на 4 порядка или по меньшей мере на 5 порядков или более; (b) концентрация PIC в смеси PAS, PIC и препарата тромбоцитов составляет от приблизительно 15 мкМ до приблизительно 150 мкМ и (c) композиция тромбоцитов после воздействия светом на смесь препарата тромбоцитов и раствора, содержащего PAS и PIC, содержит меньше чем 5 мкМ, меньше чем 4 мкМ, меньше чем 3 мкМ, меньше чем 2 мкМ, меньше чем 1 мкМ или меньше чем 0,5 мкМ PIC.

Качество тромбоцитов

В изобретении также представлены композиции тромбоцитов с улучшенным качеством тромбоцитов, подходящие для инфузии (например, инфузии субъекту-человеку после инактивации патогенных микроорганизмов), при этом композиции тромбоцитов получают любым из способов, раскрытых в данном документе. Например, композиции тромбоцитов, полученные любым из способов, раскрытых в данном документе, сохраняют предпочтительные характеристики (в частности, подходящий pH, но также включая и без ограничения любое из растворенного кислорода, углекислого газа, глюкозы, лактата, АТФ, LDH, экспрессии р-селектина (например, CD62P), клеточной морфологии (например, оценки морфологии), степени изменения формы или ESC и ответа в виде гипотонического шока или HSR) в течение более длительной продолжительности и/или на уровне ближе к необработанным (например, с не инаktivированными патогенными микроорганизмами) композициям тромбоцитов во время хранения после воздействия с инактивацией патогенных микроорганизмов (например, как описано в данном документе), чем обеспечивают существующие способы и комплекты для обработки. Такими характеристиками композиций тромбоцитов могут быть характеристики, известные в данной области, и их обычно измеряют, например, с использованием анализов, известных в данной области.

В некоторых вариантах осуществления композиции тромбоцитов, полученных любым из способов, раскрытых в данном документе, сохраняют pH, даже после воздействия с инактивацией патогенных микроорганизмов и хранения (например, в течение до 7 дней), ближе к pH необработанной (например, с не инаktivированными патогенными микроорганизмами) композиции тромбоцитов или композиции тромбоцитов, не подвергавшейся хранению после инактивации патогенных микроорганизмов. В некоторых вариантах осуществления pH композиции тромбоцитов, полученной любым из способов, раскрытых в данном документе, $>6,2$, при этом композицию тромбоцитов хранили после инактивации тромбоцитов при комнатной температуре в течение по меньшей мере приблизительно 1 дня, например, в течение по меньшей мере приблизительно любого из 2, 3, 4, 5, 6 и 7 дней. В некоторых вариантах осуществления pH композиции тромбоцитов, полученной любым из способов, раскрытых в данном документе, $>6,4$, при

этом композицию тромбоцитов хранили после инактивации тромбоцитов при комнатной температуре в течение по меньшей мере приблизительно 1 дня, например, в течение по меньшей мере приблизительно любого из 2, 3, 4, 5, 6 и 7 дней.

Единицы тромбоцитов

В изобретении также представлена композиция тромбоцитов, подходящая для инфузии (например, инфузии субъекту-человеку), например, композиция тромбоцитов, полученная любым из способов, раскрытых в данном документе, содержащая минимальное количество тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, наборов и композиций, представленных в данном документе, композиция тромбоцитов содержит по меньшей мере приблизительно $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $4,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $5,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $6,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $7,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $8,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $9,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $10,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $11,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов или по меньшей мере приблизительно $12,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления композиция тромбоцитов содержит по меньшей мере приблизительно $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,2 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,4 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,5 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,6 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,8 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,9 \times 10^{11}$ тромбоцитов или по меньшей мере приблизительно $3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления композиция тромбоцитов содержит терапевтическую дозу (например, единицу терапевтической дозы) тромбоцитов, подходящую для инфузии субъекту-человеку (например, субъекту, нуждающемуся в инфузии тромбоцитов). В некоторых вариантах осуществления терапевтическая доза содержит минимальное количество (например, по меньшей мере минимальное количество) тромбоцитов, которое определяется критериями (например, критериями приемки) правительственного агентства, регулирующего органа, учреждения и/или аккредитующей организации (например, правительственного агентства, регулирующего органа, учреждения и/или аккредитующей организации для препаратов донорской крови (например, донорских тромбоцитов)). В некоторых вариантах осуществления регулирующим органом является Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA), Управление по контролю за изделиями медицинского назначения Австралии (TGA), Управление по контролю за продуктами и лекарствами Китая (CFDA) или Министерство здравоохранения, труда и благосостояния (MHLW). В некоторых вариантах осуществления аккредитующей организацией является AABV или Европейское управление по качеству лекарственных средств и медицинской помощи (EDQM). В некоторых вариантах осуществления композицию тромбоцитов получают в стране правительственного агентства, регулирующего органа, учреждения и/или аккредитующей организации, определяющей критерии терапевтической дозы тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления единица терапевтической дозы тромбоцитов содержит по меньшей мере приблизительно $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,2 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,4 \times 10^{11}$, по меньшей мере приблизительно $2,5 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,6 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,8 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере приблизительно $2,9 \times 10^{11}$ тромбоцитов или по меньшей мере приблизительно $3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления единица терапевтической дозы тромбоцитов содержит по меньшей мере приблизительно $2,4 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления единица терапевтической дозы тромбоцитов содержит по меньшей мере приблизительно $2,6 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления единица терапевтической дозы тромбоцитов содержит по меньшей мере приблизительно $3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления композиция тромбоцитов содержит тромбоциты из множества композиций тромбоцитов или препаратов тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления композиция тромбоцитов содержит объединенные полученные в результате афереза тромбоциты от двух или более доноров, и при этом объединенные полученные в результате афереза тромбоциты обрабатывают любым из способов, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиция тромбоцитов содержит объединенные полученных из цельной крови тромбоциты (например, тромбоциты по методу лейкоцитарной пленки, PRP тромбоциты) от двух или более доноров, и при этом объединенные полученные из цельной крови тромбоциты обрабатывают любым из способов, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления множество композиций тромбоцитов или препаратов тромбоцитов обрабатывают согласно способам, раскрытым в данном документе, перед пулированием. В некоторых вариантах осуществления множество композиций тромбоцитов или препаратов тромбоцитов обрабатывают согласно способам, раскрытым в данном документе, после пулирования. В

некоторых вариантах осуществления композиция тромбоцитов содержит тромбоциты от доноров с одинаковым типом крови ABO. В некоторых вариантах осуществления композиция тромбоцитов содержит тромбоциты одинакового типа ABO и Rh.

Хранение

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, наборов и композиций, описанных в данном документе, композицию тромбоцитов можно хранить в течение по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6 или по меньшей мере 7 дней, например, на планшетной мешалке (например, 60 циклов в минуту, модель LPR-3, Melco, Glendale, CA, USA) в помещении с регулируемой температурой, например, при $22\pm 2^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления композицию тромбоцитов можно хранить в течение до 5, до 6 или до 7 дней, например, на планшетной мешалке (например, 60 циклов в минуту, модель LPR-3, Melco, Glendale, CA, USA) в помещении с регулируемой температурой, например, при $22\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Обработка тромбоцитов

Обработка тромбоцитов, как описано в настоящем раскрытии, может предусматривать использования контейнера для препаратов крови или систем пакетов для препаратов крови, которые хорошо известны в данной области. Вообще, такие системы могут содержать более чем один пластмассовый контейнер, обычно пластиковые пакеты, причем пакеты могут быть соединены в виде единого целого с пластмассовыми трубками. Некоторые из контейнеров, описанных в данном документе, включают в себя такие пластиковые пакеты, которые известны для хранения и обращения с препаратами крови, включая препараты тромбоцитов. Пакеты для крови обычно могут быть выполнены с возможностью содержания различных объемов текучей среды, включая, но без ограничения, объемы, варьирующие от 50 мл до 2 л, например имеющие емкость до 350 мл, емкость 450 мл, емкость 500 мл, емкость 1 л, емкость до 1,5 л или емкость до 2 л. Понятно, что, когда способ относится к пакету, он включает любые такие пластиковые пакеты, используемые для обращения с препаратами крови. Когда такие пакеты называют "пакет для пулирования", "пакет для смешивания", "пакет для удаления", "пакет для продукта", "пакет для хранения" или "пакет для освещения", понятно, что эти пакеты представляют собой обычные пакеты для обращения с препаратами крови или по своей природе похожи на такие пакеты. Пластиковые пакеты, подходящие для использования согласно настоящему раскрытию, включают например, пакеты, содержащие PL2410, а также другие подходящие пластмассы, известные в данной области. Материалы для пластмассовых пакетов включают поливинилхлорид, полиолефины, этиленвинилацетат, этиленвинилацетат, смешанный с другими пластмассами, и тому подобное.

В рамках настоящего изобретения, когда трубку описывают как соединяющую, например, два пакета, например для пулирования, и/или комплекта для обработки, следует понимать, что трубку можно соединить в некоторой точке между ними с помощью еще одного компонента соединения между двумя пакетами. Например, пакет для удаления, соединенный с пакетом для продукта трубкой, включает конфигурацию, при которой трубка содержит фильтр между двумя пакетами, т.е. трубка разделена фильтром таким образом, что текучая среда протекает из одного пакета в другой через трубку и фильтр. В одном примере трубка, соединяющая пакет для удаления и пакет для продукта, может содержать фильтр для удаления любых сыпучих частиц из текучей среды, протекающей из устройства для удаления в пакет для продукта, т.е. трубка разделена или прервана фильтром между пакетами. Такие фильтры выполнены с возможностью удаления любых небольших частиц, которые могут выходить из устройства для удаления, обеспечивая в то же время прохождение тромбоцитов через фильтр. Трубка между пакетами позволяет текучей среде протекать из одного пакета в другой, что можно заблокировать для предотвращения протекания, пока это не понадобится, например, в качестве части обработки можно предотвратить протекание текучей среды из одного пакета в следующий пакет, пока это не понадобится для следующего этапа в процессе. В связи с этим в соединяющей пакеты трубке или на ней содержится открываемый затвор, такой как зажим, пробка, клапан и тому подобное, причем зажим, пробку, клапан и тому подобное при необходимости можно выборочно открывать, например, для перемещения текучей среды из одного пакета в следующий. В некоторых вариантах осуществления трубка между пакетами содержит разрушаемый затвор, такой как разрушаемый клапан, при этом разрушение разрушаемого затвора позволяет раствору препарата крови протекать между пакетами через трубку. Понятно, что разрушаемый затвор находится в пределах соединения между контейнерами, так что сохраняется стерильность системы. Также понятно, что имеется трубка, содержащая фильтр или разрушаемый затвор, причем трубку можно прерывать фильтром или затвором, например, трубка проходит из одного пакета и соединена с фильтром или затвором (входная часть трубки), и трубка продолжается из другой части фильтра или затвора в другой пакет (выходная часть трубки). В такой конфигурации текучая среда протекает из первого пакета, через входную часть трубки, через фильтр или затвор, и через выходную часть трубки и в другой пакет.

Разные контейнеры (например, пакеты) внутри системы обработки препаратов крови можно использовать для разных этапов процесса. Например, система пакетов, подлежащих использованию для инактивации патогенных микроорганизмов препарата тромбоцитов, может содержать один или более контейнер с инактивирующим патогенные микроорганизмы соединением (PIC), содержащимся внутри,

контейнер с добавочным раствором тромбоцитов (PAS), содержащимся внутри, контейнер с PIC и PAS, содержащимся внутри, контейнер для получения препарата тромбоцитов (например, донорской крови с тромбоцитами) и PIC и PAS (например, пакет для освещения), пакет для удаления соединений для инактивации патогенных микроорганизмов и/или их побочных продуктов из обработанной единицы тромбоцитов (например, называемых пакет для удаления, устройство адсорбции соединения, CAD) и один или более пакетов для содержания итоговой композиции тромбоцитов, например, единицы тромбоцитов с инактивированными патогенными микроорганизмами (например, единицы терапевтической дозы), которая имеет концентрацию инактивирующего соединения и/или их побочных продуктов, уменьшенную ниже нужной концентрации, которая готова для использования, или ее можно хранить для более позднего использования (например, называемых пакет для продукта, пакет для хранения). Каждый пакет в системе обычно изготавливают из пластмассового материала. Например, контейнер для содержания раствора соединения для инактивации патогенного микроорганизма можно изготовить из подходящей пластмассы, такой как PL2411 (Baxter Healthcare), или другой пластмассы, такой как поливинилхлорид, полиолефины, этиленвинилацетат, этиленвинилацетат, смешанный с другими пластмассами, и тому подобное. Этот контейнер также обертывают материалом, который является проницаемым для света с длиной волны, которая будет активировать фотоактивное инактивирующее патогенные микроорганизмы соединения (например, подходящая пластмасса, такая как PL2420, Baxter Healthcare). Для пакета для освещения для фотоактивированного инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения требуется прозрачный, прочный термопластичный материал, который является полупрозрачным для света с выбранной длиной волны. Подходящие пластмассы, которые являются полупрозрачными для света в диапазоне длин волн УФА, включают поливинилхлорид, полиолефины, этиленвинилацетат, этиленвинилацетат, смешанный с другими пластмассами, или другие смеси термопластичных полимеров. Такие подходящие пластмассы включают PL2410 (Baxter Healthcare) и PL732 (Baxter Healthcare). Похожие материалы можно использовать для получения пакета для удаления и пакета для продукта. Пакеты для продуктов включают, например, пакеты, полученные из PL2410. Подходящие материалы для пакетов обсуждаются, например, в публикации PCT номер WO 2003078023, и патенте США 7025877, раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылки, так как они относятся к таким материалам для пакетов и родственным материалам. Во всех случаях материалы, используемые при получении комплекта для обработки, следует стерилизовать с помощью известных способов, таких как пар и гамма или электронно-лучевое излучение, используемое для обеспечения стерильности комплекта для обработки. Хотя это иллюстративные материалы для получения пакетов, способы, наборы и композиции, описанные в данном документе, применимы для процессов с использованием любого подходящего для пакетов материала, который будет легкодоступен специалисту в данной области, и также может быть использован с контейнерами, не являющимися пакетами. Пакеты, используемые для освещения, удаления и хранения, также выполнены с возможностью обеспечения прохождения таких газов, как кислород и углекислый газ, в пакет для крови и из него, так чтобы тромбоциты в нем имели адекватные уровни снабжения кислородом и углекислым газом во время обработки и хранения.

Некоторые аспекты настоящего раскрытия относятся к комплектам для обработки. Комплекты для обработки согласно настоящему раскрытию среди прочего могут найти применение при получении множества композиций тромбоцитов (например, единиц тромбоцитов), подходящих для инфузии, например, как описано в данном документе. Любой из иллюстративных компонентов, таких как пакеты и трубки, описанные выше, может найти применение в комплектах для обработки согласно настоящему раскрытию.

Инактивация патогенных микроорганизмов

Препараты крови, включая содержащие тромбоциты препараты крови, могут содержать патогенные микроорганизмы или могут быть заражены патогенными микроорганизмами во время обработки. В связи с этим необходимо подвергнуть такие препараты крови процессу инактивации патогенных микроорганизмов, чтобы уменьшить риск передаваемых с переливанием заболеваний. Оценивали различные процессы и способы уменьшения риска, связанного с передачей при переливании заболевания в содержащих тромбоциты препаратах крови. Помимо скрининга и обнаружения патогенных микроорганизмов и последующей ликвидации зараженных препаратов крови доступны процессы, которые включают обработки для инактивации патогенных микроорганизмов (т.е. инактивацию патогенных микроорганизмов), которые могут иметься. В идеале такой процесс приводит к инактивации широкого диапазона патогенных микроорганизмов, таких как вирусы, бактерии и паразиты, которые могут иметься в препарате крови. В некоторых вариантах осуществления способы инактивации патогенных микроорганизмов требуют добавления некоторого количества соединения для инактивации патогенного микроорганизма в препарат тромбоцитов (например, при обработке препарата тромбоцитов). Например, инактивация патогенных микроорганизмов может предусматривать добавление низкомолекулярного соединения, которое инактивирует различные патогенные микроорганизмы, причем конкретный способ предусматривает добавление фотосенсибилизатора, который при активации освещением с использованием света с волнами подходящей длины будет инактивировать множество патогенных микроорганизмов, которые могут иметься. Два коммерчески доступных способа включают добавление к тромбоцитам амтосалена или рибофлавина с

последующим освещением УФ светом. Другие способы включают освещение УФ светом без добавления фотосенсибилизатора, а также освещение с другими фотоактивными соединениями, включая производные псоралена, не являющиеся амотосаленом, изоаллоксазины, не являющиеся рибофлавином, аллоксазины, красители, такие как фталоцианины, фенотиазиновые красители (например, метиленовый синий, азур В, азур С, тионин, толуидиновый синий), производные порфирина (например, дигематопорфириновый эфир, производные гематопорфирина, производные бензопорфирина, алкилзамещенный сапфирин) и мероцианин 540 (Prodouze et al. Blood cells 1992, 18(1): 101-14; Sofer, Gail, BioPharm, August 2002). Другие системы инактивации патогенных микроорганизмов включают, например, системы, описанные в публикации РСТ номер WO 2012071135; WO 2012018484; WO 2003090794; WO 2003049784; WO 1998018908; WO 1998030327; WO 1996008965; WO 1996039815; WO 1996039820; WO 1996040857; WO 1993000005; заявке на получение патента США номер US 20050202395; и патент США номер 8296071 и 6548242, раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылки, так как они относятся к инактивации патогенных микроорганизмов в препаратах крови. В некоторых вариантах осуществления инактивирующим патогенные микроорганизмы соединением является фотоактивное инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение, выбираемое из группы, состоящей из псоралена, изоаллоксазина, аллоксазина, фталоцианина, фенотиазина, порфирина и мероцианина 540. В некоторых вариантах осуществления инактивирующим патогенные микроорганизмы соединением является псорален. В некоторых вариантах осуществления инактивирующим патогенные микроорганизмы соединением является амотосален. Когда для инактивации патогенных микроорганизмов используют добавление к тромбоцитам соединения, требуется ли в способе освещение или нет, в некоторых случаях необходимо удалять любое остаточное инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение или его побочный продукт (например, фотопродукт).

Способы инактивации патогенных микроорганизмов и удаления соединения для инактивации патогенного микроорганизма, в рамках настоящего изобретения, применимы к любым препаратам тромбоцитов, содержат ли препараты тромбоцитов отдельные порции донорских тромбоцитов (например, собранных с помощью афереза тромбоцитов) или пулированные препараты тромбоцитов.

В некоторых способах инактивации патогенных микроорганизмов, раскрытых в данном документе, может не требоваться использование устройства для удаления (т.е. устройства для снижения концентрации инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения, такого как небольшое органическое соединение, и их побочных продуктов в препарате тромбоцитов) с сохранением в то же время по существу необходимой биологической активности тромбоцитов.

В некоторых способах инактивации патогенных микроорганизмов может требоваться использование устройства для удаления (т.е. устройства для снижения концентрации инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения, такого как небольшое органическое соединение, и их побочных продуктов в препарате тромбоцитов) с сохранением в то же время по существу необходимой биологической активности тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления устройство для удаления называется устройством адсорбции соединения (CAD) и может содержать контейнер (например, контейнер CAD, пакет CAD), содержащий один или более материалов, таких как например, адсорбирующие частицы, и который подходит также для содержания препарата тромбоцитов, у которого следует снизить концентрацию инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения и их побочных продуктов. Такое устройство для удаления обычно предназначено для использования в периодическом режиме, т.е. устройство находится в контакте с тромбоцитами и продолжается контакт с устройством для удаления, например, со встряхиванием, обеспечивая по существу полный контакт раствора тромбоцитов с устройством для удаления во время контакта, что приводит к снижению уровней инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения. Такие периодические устройства вызывают использование адсорбирующих частиц, которые связывают инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение и которые можно использовать либо путем добавления адсорбирующих частиц непосредственно в контейнер (например, пакет) для тромбоцитов после освещения, либо путем переноса тромбоцитов в пакет, содержащий адсорбирующие частицы, после освещения, а затем тромбоциты встряхивают в течение указанного периода времени, причем препараты тромбоцитов контактируют с устройством для удаления. Несмотря на то что в качестве устройства для удаления можно использовать свободные адсорбирующие частицы, такие частицы могут содержаться внутри сетчатого мешка, такого как полиэстровый или нейлоновый сетчатый мешок, который обеспечивает контакт раствора тромбоцитов с адсорбирующими частицами, пока частицы находятся внутри мешка. Альтернативно, адсорбирующие частицы можно иммобилизовать внутри матрицы, причем матрица для иммобилизации может находиться непосредственно в пакете для крови, используемом для периодического удаления, или аналогичным образом может содержаться внутри сетчатого мешка. В некоторых случаях устройство для удаления содержит пористые адсорбирующие частицы в количестве, достаточном для уменьшения инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения ниже нужной концентрации, при этом адсорбирующие частицы имеют аффинность с инактивирующим патогенные микроорганизмы соединением, причем понятно, что такие адсорбирующие частицы можно выбрать для наилучшей адсорбции подлежащего удалению соединения или соединений с минимальным влиянием на компоненты, которые не нужно удалять или повреждать за счет контакта с адсор-

бирующими частицами. Известно множество адсорбирующих частиц, включая в целом частицы, полученные из любого натурального или синтетического материала, способного взаимодействовать с подлежащими удалению соединениями, включая твердые частицы, полученные из таких натуральных материалов, как активированный уголь, кремнезем, диатомовая земля и целлюлоза, и таких синтетических материалов, как гидрофобные смолы, гидрофильные смолы или ионообменные смолы. Такие синтетические смолы включают, например, углеродсодержащие материалы, полистирол, полиакрил, полиакриловый эфир, катионообменную смолу и полистирол-дивинилбензол. Подробное описание таких устройств для удаления, подходящих для использования в способах в рамках настоящего изобретения можно найти в публикации РСТ номер WO 1996040857, WO 1998030327, WO 1999034914 и WO 2003078023, раскрытия которых включены в данный документ посредством ссылки применительно к обсуждению таких устройств для удаления и адсорбирующих частиц и других материалов, используемых для получения таких устройств. Иллюстративные адсорбирующие частицы включают, но без ограничения, амберлит (Rohm and Haas) XAD-2, XAD-4, XAD-7, XAD-16, XAD-18, XAD-1180, XAD-1600, XAD-2000, XAD-2010; Amberchrom (Toso Haas) CG-71m, CG-71c, CG-161m, CG161c; Diaion Sepabeads (Mitsubishi Chemicals) HP20, SP206, SP207, SP850, HP2MG, HP20SS, SP20MS; Dowex (Dow Chemical) XUS-40285, XUS-40323, XUS-43493 (также называемый Optipore V493 (сухая форма) или Optipore L493 (гидратированная форма)), Optipore V503, Optipore SD-2; Hypersol Macronet (Purolite) MN-100, MN-102, MN-150, MN-152, MN-170, MN-200, MN-202, MN-250, MN-252, MN-270, MN-300, MN-400, MN-500, MN-502, Purosorb (Purolite) PAD 350, PAD 400, PAD 428, PAD 500, PAD 550, PAD 600, PAD 700, PAD 900 и PAD 950. Материал, используемый для образования матрицы для иммобилизации, включает в себя легкоплавкий полимер, такой как нейлон, полиэстер, полиэтилен, полиамид, полиолефин, поливиниловый спирт, этиленвинилацетат или полисульфон. В одном примере адсорбирующие частицы, иммобилизованные в матрице, находятся в виде спеченного материала. Хотя понятно, что способы, наборы и композиции, описанные в данном документе, могут охватывать устройства для удаления, которые известны в данной области, такие способы и устройства можно проиллюстрировать с использованием коммерчески доступного устройства для удаления амотосалена, инактивирующего препарат тромбоцитов. Такое устройство для удаления содержит адсорбент Hypersol Macronet MN-200, содержащийся внутри спеченной матрицы, причем спеченная матрица в качестве связующего вещества содержит пластмассу PL2410. В одном случае устройство для удаления содержит в спеченной матрице адсорбент Hypersol Macronet MN-200, содержащий PL2410, при этом Hypersol Macronet MN-200 находится в количестве, эквивалентном сухому весу приблизительно 5-50 г, приблизительно 5-10 г, приблизительно 10-15 г, приблизительно 15-20 г, приблизительно, 20-25 г, приблизительно 25-30 г, приблизительно 30-35 г, приблизительно 35-40 г, приблизительно 40-45 г или приблизительно 45-50 г.

Так как для разных смол может требоваться разная обработка при использовании для получения устройства для удаления, полезного в способах, наборах и композициях в рамках настоящего изобретения, сравнение количеств адсорбирующих смол, описанных в данном документе, если не указано иное, представляет собой сравнение сухого веса смолы. Например, перед обработкой смолы сушат до содержания воды <5%, и для сравнения количеств смолы при использовании используют эквивалентный сухой вес адсорбента. Например, Hypersol Macronet MN-200 обрабатывают для стабилизации адсорбента, или что обычно называют смачивание адсорбента, чтобы его можно было непосредственно использовать при контакте с единицей тромбоцитов. Такой смоченный образец может содержать, например, приблизительно 50% глицерина или другого подходящего смачивающего средства. В некоторых вариантах осуществления адсорбирующей смолой является полистирол-дивинилбензоловая смола. В некоторых вариантах осуществления полистирол-дивинилбензоловой смолой является Hypersol Macronet MN-200. В некоторых вариантах осуществления адсорбент находится внутри спеченной матрицы, при этом спеченная матрица содержит связующее вещество PL2410. В некоторых вариантах осуществления для получения устройства для удаления адсорбент Hypersol Macronet MN-200 находится внутри спеченной матрицы.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, наборов и композиций, описанных в данном документе, один или более компонент (например, контейнер, CAD, PIC) можно получить из коммерчески доступной системы инактивации патогенных микроорганизмов, такой как например, Система Крови INTERCEPT® (Cerus), или он может быть по существу похож на нее. Система Крови INTERCEPT® хорошо известна в данной области в качестве системы для инактивации патогенных микроорганизмов, получившей широкое распространение в европейских центрах крови и получившей одобрение FDA в США. Для более подробного описания Системы Крови INTERCEPT® и связанных с ней способов и композиций для инактивации патогенных микроорганизмов, см., например, патенты США № 5399719, 5556993, 5578736, 5585503, 5593823, 5625079, 5654443, 5712085, 5871900, 5972593, 6004741, 6004742, 6017691, 6194139, 6218100, 6503699, 6544727, 6951713, 7037642 и 7611831; и публикацию РСТ номер WO 1995000141, WO 1996014739, WO 1997021346, WO 1998030327, WO 1999034914 и WO 1999034915, раскрытия каждого из которых включены в данный документ посредством ссылки, так как они относятся к инактивации патогенных микроорганизмов в препаратах крови.

Наборы для получения композиции тромбоцитов

В изобретении в некоторых аспектах представлены наборы, например комплекты для обработки, для получения композиции тромбоцитов согласно любому из способов, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления набор представляет собой одноразовый комплект для обработки.

В некоторых вариантах осуществления набор содержит (а) первый контейнер, содержащий раствор, содержащий добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), и (b) инструкции для использования при получении композиции тромбоцитов.

Наборы для получения композиции тромбоцитов (например, композиции тромбоцитов с инактивированными патогенными микроорганизмами), раскрытые в данном документе, содержат раствор, содержащий добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), при этом раствор, содержащий PAS и PIC, имеет достаточный объем для получения любого количества композиций тромбоцитов (например, однократной или терапевтической дозы тромбоцитов). В некоторых вариантах осуществления набор содержит два или более первых контейнеров, при этом каждый из двух или более первых контейнеров содержит иной объем раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), и при этом один из двух или более первых контейнеров можно отобрать для использования на основе величины количества или объема композиций тромбоцитов, которые надо получить. В некоторых вариантах осуществления набор содержит три первых контейнера, при этом один первый контейнер содержит достаточный объем раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), для получения одной композиции тромбоцитов (например, однократной терапевтической дозы тромбоцитов), другой первый контейнер содержит достаточный объем раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), для получения двух композиций тромбоцитов, а еще один первый контейнер содержит достаточный объем раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), для получения трех композиций тромбоцитов. При использовании этого набора в любом из способов, представленных в данном документе, один из трех первых контейнеров можно отобрать для использования на основе количества композиций тромбоцитов, которые надо получить.

В некоторых вариантах осуществления набор для получения композиции тромбоцитов содержит: (а) первый контейнер, содержащий раствор, содержащий добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), и (b) второй контейнер, подходящий для содержания препарата тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, при этом первый контейнер не соединен со вторым контейнером. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с раствором, содержащим PAS и PIC. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер выполнен с возможностью соединения в виде единого целого со вторым контейнером (например, с помощью гибкой пластмассовой трубки). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер выполнен с возможностью стерильного соединения со вторым контейнером. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит один или более компонентов (например, трубку, гибкую пластмассовую трубку) для соединения первого контейнера со вторым контейнером. В некоторых вариантах осуществления набор для получения композиции тромбоцитов дополнительно содержит по меньшей мере один (например, 1, 2 или 3) контейнер для хранения, при этом по меньшей мере один контейнер для хранения подходит для хранения композиции тромбоцитов, и при этом по меньшей мере один контейнер для хранения соединен со вторым контейнером. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один контейнер для хранения соединен в виде единого целого со вторым контейнером (например, с помощью гибкой пластмассовой трубки). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один контейнер для хранения является герметичным, но имеет открываемый во второй контейнер проточный канал. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один контейнер для хранения стерильно соединен со вторым контейнером. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для соединения с устройством афереза или с контейнером, содержащим препарат тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления набор для получения композиции тромбоцитов содержит: (а) первый контейнер, содержащий раствор, содержащий добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), и (b) второй контейнер, подходящий для содержания препарата тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, при этом первый контейнер не соединен со вторым контейнером. В некоторых вариантах осуществления первый контей-

нер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с раствором, содержащим PAS и PIC. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с раствором, содержащим PAS и PIC. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер выполнен с возможностью соединения в виде единого целого со вторым контейнером (например, с помощью гибкой пластмассовой трубки). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер выполнен с возможностью стерильного соединения со вторым контейнером. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит один или более компонентов (например, трубку, гибкую пластмассовую трубку) для соединения первого контейнера со вторым контейнером. В некоторых вариантах осуществления набор для получения композиции тромбоцитов дополнительно содержит по меньшей мере один (например, 1, 2 или 3) контейнер для хранения, при этом по меньшей мере один контейнер для хранения подходит для хранения композиции тромбоцитов, и при этом по меньшей мере один контейнер для хранения соединен со вторым контейнером. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один контейнер для хранения соединен в виде единого целого со вторым контейнером (например, с помощью гибкой пластмассовой трубки). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один контейнер для хранения является герметичным, но имеет открываемый во второй контейнер проточный канал. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один контейнер для хранения стерильно соединен со вторым контейнером. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для соединения с устройством афереза или с контейнером, содержащим препарат тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления набор для получения композиции тромбоцитов содержит: (а) первый контейнер, содержащий раствор, содержащий добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), и (b) второй контейнер, подходящий для содержания препарата тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, при этом первый контейнер не соединен со вторым контейнером. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с раствором, содержащим PAS и PIC. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с раствором, содержащим PAS и PIC. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер изготовлен из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер выполнен с возможностью соединения в виде единого целого со вторым контейнером (например, с помощью гибкой пластмассовой трубки). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер выполнен с возможностью стерильного соединения со вторым контейнером. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит один или более компонентов (например, трубку, гибкую пластмассовую трубку) для соединения первого контейнера со вторым контейнером. В некоторых вариантах осуществления набор для получения композиции тромбоцитов дополнительно содержит третий контейнер, при этом третий контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD), и при этом третий контейнер соединен со вторым контейнером. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер соединен в виде единого целого со вторым контейнером (например, с помощью гибкой пластмассовой трубки). В некоторых вариантах осуществления третий контейнер является герметичным, но имеет открываемый во второй контейнер проточный канал. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер стерильно соединен со вторым контейнером. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления набор для получения композиции тромбоцитов дополнительно содержит по меньшей мере один (например, 1, 2 или 3) контейнер для хранения, при этом по меньшей мере один контейнер для хранения подходит для хранения композиции тромбоцитов, и при этом по меньшей мере один контейнер для хранения соединен с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один контейнер для хранения соединен в виде единого целого с третьим контейнером (например, с помощью гибкой пластмассовой трубки). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один контейнер для хранения является герметичным, но имеет открываемый в третий контейнер проточный канал. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один контейнер для хранения стерильно соединен с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для соединения с устройством афереза или с контейнером, содержащим препарат тромбоцитов.

соединения второй контейнер подходит для соединения с устройством афереза или с контейнером, содержащим препарат тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления набор для получения композиции тромбоцитов содержит (а) первый контейнер, содержащий добавочный раствор тромбоцитов (PAS), (b) второй контейнер, содержащий инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), и (с) третий контейнер, подходящий для содержания препарата тромбоцитов в смеси с PAS и PIC, при этом первый и второй контейнеры соединены друг с другом, и при этом ни один из первого и второго контейнеров не соединен с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер и второй контейнер выполнены с возможностью наличия герметичного, но открываемого проточного канала между ними. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер выполнен с возможностью соединения в виде единого целого с третьим контейнером (например, с помощью гибкой пластмассовой трубки). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер выполнен с возможностью стерильного соединения с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит один или более компонентов (например, трубку, гибкую пластмассовую трубку) для соединения первого контейнера с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер выполнен с возможностью соединения в виде единого целого с третьим контейнером (например, с помощью гибкой пластмассовой трубки). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер выполнен с возможностью стерильного соединения с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит один или более компонентов (например, трубку, гибкую пластмассовую трубку) для соединения второго контейнера с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для комбинирования PAS с PIC. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для комбинирования PAS с PIC. Любой один или более из первого, второго и третьего контейнеров может подходить для смешивания препарата тромбоцитов с раствором, содержащим PAS и PIC. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. Любой один или более из первого, второго и третьего контейнеров можно получить из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А). В некоторых вариантах осуществления третий контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления третий контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления набор для получения композиции тромбоцитов дополнительно содержит по меньшей мере один (например, 1, 2 или 3) контейнер для хранения, при этом по меньшей мере один контейнер для хранения подходит для хранения композиции тромбоцитов, и при этом по меньшей мере один контейнер для хранения соединен с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один контейнер для хранения соединен в виде единого целого с третьим контейнером (например, с помощью гибкой пластмассовой трубки). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один контейнер для хранения является герметичным, но имеет открываемый в третий контейнер проточный канал. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один контейнер для хранения стерильно соединен с третьим контейнером. Для соединения с устройством афереза или с контейнером, содержащим препарат тромбоцитов, может подходить любой один или более из первого, второго и третьего контейнеров.

В некоторых вариантах осуществления набор для получения композиции тромбоцитов содержит (а) первый контейнер, содержащий добавочный раствор тромбоцитов (PAS), (b) второй контейнер, содержащий инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), и (с) третий контейнер, подходящий для содержания препарата тромбоцитов в смеси с PAS и PIC, при этом первый и второй контейнеры соединены друг с другом, и при этом ни один из первого и второго контейнеров не соединен с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер и второй контейнер выполнены с возможностью наличия герметичного, но открываемого проточного канала между ними. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер выполнен с возможностью соединения в виде единого целого с третьим контейнером (например, с помощью гибкой пластмассовой трубки). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер выполнен с возможностью стерильного соединения с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит один или более компонентов (например, трубку, гибкую пластмассовую трубку) для соединения первого контейнера с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер выполнен с возможностью соединения в виде единого целого с третьим контейнером (например, с помощью гибкой пластмассовой трубки). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер выполнен с возможностью стерильного соединения с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления набор дополни-

тельно содержит один или более компонентов (например, трубку, гибкую пластмассовую трубку) для соединения второго контейнера с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для комбинирования PAS с PIC. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для комбинирования PAS с PIC. Любой один или более из первого, второго и третьего контейнеров может подходить для смешивания препарата тромбоцитов с раствором, содержащим PAS и PIC. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. Любой один или более из первого, второго и третьего контейнеров можно получить из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, ультрафиолетовый спектр А). В некоторых вариантах осуществления набор для получения композиции тромбоцитов дополнительно содержит четвертый контейнер, при этом четвертый контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления четвертый контейнер выполнен с возможностью соединения в виде единого целого с третьим контейнером (например, с помощью гибкой пластмассовой трубки). В некоторых вариантах осуществления четвертый контейнер выполнен с возможностью наличия открываемого в третий контейнер проточного канала. В некоторых вариантах осуществления четвертый контейнер выполнен с возможностью стерильного соединения с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит один или более компонентов (например, трубку, гибкую пластмассовую трубку) для соединения четвертого контейнера с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления четвертый контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления набор для получения композиции тромбоцитов дополнительно содержит по меньшей мере один (например, 1, 2 или 3) контейнер для хранения, при этом по меньшей мере один контейнер для хранения подходит для хранения композиции тромбоцитов, и при этом по меньшей мере один контейнер для хранения соединен с четвертым контейнером. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один контейнер для хранения соединен в виде единого целого с четвертым контейнером (например, с помощью гибкой пластмассовой трубки). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один контейнер для хранения является герметичным, но имеет открываемый в четвертый контейнер проточный канал. В некоторых вариантах осуществления набор для получения композиции тромбоцитов дополнительно содержит по меньшей мере один (например, 1, 2 или 3) контейнер для хранения, при этом по меньшей мере один контейнер для хранения подходит для хранения композиции тромбоцитов, и при этом по меньшей мере один контейнер для хранения соединен с четвертым контейнером. Для соединения с устройством афереза или с контейнером, содержащим препарат тромбоцитов, может подходить любой один или более из первого, второго и третьего контейнеров.

В некоторых вариантах осуществления набор для получения композиции тромбоцитов содержит (а) первый контейнер, содержащий добавочный раствор тромбоцитов (PAS), (b) второй контейнер, содержащий инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), и (с) третий контейнер, подходящий для содержания препарата тромбоцитов в смеси с PAS и PIC, при этом ни один из первого и второго контейнеров не соединен с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер и второй контейнер выполнены с возможностью соединения (например, стерильного соединения) друг с другом. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит один или более компонентов (например, трубку, гибкую пластмассовую трубку) для соединения первого контейнера со вторым контейнером. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер выполнен с возможностью соединения в виде единого целого с третьим контейнером (например, с помощью гибкой пластмассовой трубки). В некоторых вариантах осуществления первый контейнер выполнен с возможностью стерильного соединения с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит один или более компонентов (например, трубку, гибкую пластмассовую трубку) для соединения первого контейнера с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер выполнен с возможностью соединения в виде единого целого с третьим контейнером (например, с помощью гибкой пластмассовой трубки). В некоторых вариантах осуществления второй контейнер выполнен с возможностью стерильного соединения с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит один или более компонентов (например, трубку, гибкую пластмассовую трубку) для соединения второго контейнера с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит для комбинирования PAS с PIC. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для комбинирования PAS с PIC. Любой один или более из первого, второго и третьего контейнеров может подходить для смешивания препарата тромбоцитов с раствором, содержащим PAS и PIC. В некоторых вариантах осуществления первый контейнер подходит

для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. В некоторых вариантах осуществления второй контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. Любой один или более из первого, второго и третьего контейнеров можно получить из материала, по существу полупрозрачного для света в диапазоне длин волн фотохимической инактивации (например, от приблизительно 200 нм до приблизительно 400 нм, УФА спектр). В некоторых вариантах осуществления третий контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD). В некоторых вариантах осуществления третий контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления набор для получения композиции тромбоцитов дополнительно содержит по меньшей мере один (например, 1, 2 или 3) контейнер для хранения, при этом по меньшей мере один контейнер для хранения подходит для хранения композиции тромбоцитов, и при этом по меньшей мере один контейнер для хранения соединен с третьим контейнером. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один контейнер для хранения соединен в виде единого целого с третьим контейнером (например, с помощью гибкой пластмассовой трубки). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один контейнер для хранения является герметичным, но имеет открываемый в третий контейнер проточный канал. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один контейнер для хранения стерильно соединен с третьим контейнером. Для соединения с устройством афереза или с контейнером, содержащим препарат тромбоцитов, может подходить любой один или более из первого, второго и третьего контейнеров.

В некоторых вариантах осуществления любого из наборов, описанных в данном документе, раствор PAS и PIC имеет объем между приблизительно 10 мл и приблизительно 1000 мл. В некоторых вариантах осуществления раствор PAS и PIC имеет объем между приблизительно 200 мл и приблизительно 900 мл, между приблизительно 300 мл и приблизительно 800 мл, между приблизительно 400 мл и приблизительно 700 мл или между приблизительно 500 мл и приблизительно 600 мл. В некоторых вариантах осуществления раствор PAS и PIC имеет объем приблизительно 100 мл, приблизительно 200 мл, приблизительно 300 мл, приблизительно 400 мл, приблизительно 500 мл, приблизительно 600 мл, приблизительно 700 мл, приблизительно 800 мл, приблизительно 900 мл или приблизительно 1000 мл. В некоторых вариантах осуществления раствор PAS и PIC имеет объем меньше чем приблизительно 1000 мл, меньше чем приблизительно 800 мл, меньше чем приблизительно 600 мл, меньше чем приблизительно 500 мл, меньше чем приблизительно 400 мл, меньше чем приблизительно 300 мл, меньше чем приблизительно 200 мл, меньше чем приблизительно 100 мл или меньше чем приблизительно 50 мл. В некоторых вариантах осуществления раствор PAS и PIC имеет объем больше чем приблизительно 800 мл, больше чем приблизительно 600 мл, больше чем приблизительно 500 мл, больше чем приблизительно 400 мл, больше чем приблизительно 300 мл, больше чем приблизительно 200 мл, больше чем приблизительно 100 мл, больше чем приблизительно 50 мл или больше чем приблизительно 10 мл.

В некоторых вариантах осуществления любого из наборов, описанных в данном документе, концентрация PIC в растворе PAS и PIC составляет от приблизительно 25 мкМ до приблизительно 1200 мкМ, от приблизительно 50 мкМ до приблизительно 1000 мкМ, от приблизительно 50 мкМ до приблизительно 750 мкМ, от приблизительно 50 мкМ до приблизительно 500 мкМ, от приблизительно 75 мкМ до приблизительно 500 мкМ, от приблизительно 100 мкМ до приблизительно 400 мкМ, от приблизительно 150 мкМ до приблизительно 350 мкМ, от приблизительно 200 мкМ до приблизительно 300 мкМ или от приблизительно 225 мкМ до приблизительно 250 мкМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация PIC составляет приблизительно 25 мкМ, приблизительно 50 мкМ, приблизительно 75 мкМ, приблизительно 100 мкМ, приблизительно 125 мкМ, приблизительно 150 мкМ, приблизительно 175 мкМ, приблизительно 200 мкМ, приблизительно 250 мкМ, приблизительно 275 мкМ, приблизительно 300 мкМ, приблизительно 325 мкМ, приблизительно 350 мкМ, приблизительно 375 мкМ, приблизительно 400 мкМ, приблизительно 450 мкМ, приблизительно 500 мкМ, приблизительно 550 мкМ, приблизительно 600 мкМ, приблизительно 650 мкМ, приблизительно 700 мкМ, приблизительно 750 мкМ, приблизительно 800 мкМ, приблизительно 850 мкМ, приблизительно 900 мкМ, приблизительно 1000 мкМ, приблизительно 1100 мкМ, приблизительно 1200 мкМ, приблизительно 1300 мкМ, приблизительно 1400 мкМ или приблизительно 1500 мкМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация PIC составляет от приблизительно 225 мкМ до приблизительно 235 мкМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация PIC составляет приблизительно 225 мкМ, приблизительно 226 мкМ, приблизительно 227 мкМ, приблизительно 228 мкМ, приблизительно 229 мкМ, приблизительно 230 мкМ, приблизительно 231 мкМ, приблизительно 232 мкМ, приблизительно 233 мкМ, приблизительно 234 мкМ или приблизительно 235 мкМ.

В некоторых вариантах осуществления любого из наборов, описанных в данном документе, PIC представляет собой псорален. В некоторых вариантах осуществления любого из наборов, описанных в данном документе, PIC представляет собой амотосален. В некоторых вариантах осуществления любого

из наборов, описанных в данном документе, PIC выбирают из группы, состоящей из изоаллоксазина, аллоксазина, фталоцианина, фенотиазина, порфирина, мероцианина 540 и их солей или свободных оснований.

Неограничивающие примеры наборов для получения композиции тромбоцитов согласно способам, раскрытым в данном документе, показаны на фиг. 1А-1Е и 2А-2Е.

Иллюстративный набор 100, показанный на фиг. 1А, содержит: (а) первый контейнер 105, содержащий раствор, содержащий добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), и (b) второй контейнер 110 (например, контейнер для тромбоцитов), при этом первый контейнер 105 не соединен со вторым контейнером 110. Пунктирные линии 115, 120 показывают, что препарат тромбоцитов можно добавить в первый контейнер 105, содержащий раствор, содержащий PAS и PIC, или препарат тромбоцитов можно добавить во второй контейнер 110. Первый контейнер 105, показанный на фиг. 1А, подходит для смешивания препарата тромбоцитов с раствором, содержащим PAS и PIC, и необязательно подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. Второй контейнер 110, изображенный на фиг. 1А, подходит для смешивания препарата тромбоцитов с раствором, содержащим PAS и PIC, и подходит для содержания препарата тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC. Кроме того, второй контейнер 110 подходит для одного или более из: воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии; содержания устройства адсорбции соединения (CAD); и хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления иллюстративный набор, показанный на фиг. 1А, не содержит CAD.

На фиг. 1В показана альтернативная конфигурация для иллюстративного набора 101 согласно раскрытию. Эта конфигурация необязательно дополнительно включает в себя третий контейнер 125, соединенный (например, посредством стерильной трубки 135) со вторым контейнером 110, при этом третий контейнер 125 содержит устройство 130 адсорбции соединения (CAD). Как показано на фиг. 1В, второй контейнер 110 подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. Кроме того, третий контейнер 125 необязательно подходит для хранения композиции тромбоцитов.

На фиг. 1С показана еще одна альтернативная конфигурация для иллюстративного набора 102 согласно раскрытию. Эта конфигурация необязательно дополнительно включает в себя четвертый контейнер 140, который подходит для хранения композиции тромбоцитов, при этом третий контейнер 125, содержащий устройство 130 адсорбции соединения (CAD), соединен (например, посредством стерильной трубки 145) с четвертым контейнером 140.

Еще одна альтернативная конфигурация для иллюстративного набора 103 согласно раскрытию показана на фиг. 1D. Эта конфигурация необязательно дополнительно включает по меньшей мере один контейнер 140, 150, 155 для хранения, при этом по меньшей мере один контейнер 140, 150, 155 для хранения подходит для хранения композиции тромбоцитов, и при этом по меньшей мере один контейнер 140, 150, 155 для хранения соединен (например, посредством стерильной трубки 146) с третьим контейнером 125, содержащим устройство 130 адсорбции соединения (CAD).

Еще одна альтернативная конфигурация для иллюстративного набора 104 согласно раскрытию показана на фиг. 1Е. Как показано на фиг. 1Е, первый контейнер 105 подходит для смешивания препарата тромбоцитов с раствором, содержащим PAS и PIC, а кроме того для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии, а второй контейнер 110 содержит устройство 130 адсорбции соединения (CAD). Эта конфигурация дополнительно включает в себя третий контейнер 125, соединенный (например, посредством стерильной трубки 135) со вторым контейнером 110, при этом третий контейнер 125 необязательно подходит для хранения композиции тромбоцитов.

Иллюстративные наборы 200, 201, показанные на фиг. 2А, содержат: (а) первый контейнер 215, 225, содержащий добавочный раствор тромбоцитов (PAS); (b) второй контейнер 205, 235, содержащий инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC); и (с) третий контейнер 220, 240 (например, контейнер для тромбоцитов), подходящий для содержания препарата тромбоцитов в смеси с PAS и PIC, при этом первый и второй контейнеры соединены друг с другом (например, герметичным, но открываемым проточным каналом 210, 230), и при этом ни один из первого и второго контейнеров не соединен с третьим контейнером. Пунктирные линии 250, 251, 252, 253, 254, 255 показывают, что препарат тромбоцитов можно добавить в первый контейнер, содержащий PAS, препарат тромбоцитов можно добавить во второй контейнер, содержащий PIC, или препарат тромбоцитов можно добавить в третий контейнер. Первый контейнер, показанный на фиг. 2А (левая сторона страницы 200), подходит для комбинирования PAS с PIC, и дополнительного примешивания препарата тромбоцитов. Альтернативно, второй контейнер, показанный на фиг. 2А (правая сторона страницы 201), подходит для комбинирования PAS с PIC, и дополнительного примешивания препарата тромбоцитов, и необязательно подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохими-

ческой инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. Кроме того, в каждой конфигурации 200 или 201 третий контейнер 220, 240 подходит для одного или более из: воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии; содержания устройства адсорбции соединения (CAD); и хранения композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах осуществления иллюстративные наборы, показанные на фиг. 2А, не содержат CAD.

Альтернативная конфигурация 202 для иллюстративного набора согласно раскрытию показана фиг. 2В. Эта конфигурация необязательно дополнительно включает в себя четвертый контейнер 265, соединенный (например, посредством стерильной трубки 270) с третьим контейнером 220, при этом четвертый контейнер 265 содержит устройство 265 адсорбции соединения (CAD). Как показано на фиг. 2В, третий контейнер 220 подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии. Кроме того, четвертый контейнер 260 необязательно подходит для хранения композиции тромбоцитов.

Еще одна альтернативная конфигурация 203 для иллюстративного набора согласно раскрытию показана фиг. 2С. Эта конфигурация необязательно дополнительно включает в себя пятый контейнер 275, который подходит для хранения композиции тромбоцитов, при этом четвертый контейнер 260, содержащий устройство 265 адсорбции соединения (CAD), соединен (например, посредством стерильной трубки 280) с пятым контейнером 275.

Еще одна альтернативная конфигурация 204 для иллюстративного набора согласно раскрытию показана фиг. 2D. Эта конфигурация необязательно дополнительно включает по меньшей мере один контейнер 275, 285, 290 для хранения, при этом по меньшей мере один контейнер 275, 285, 290 для хранения подходит для хранения композиции тромбоцитов, и при этом по меньшей мере один контейнер 275, 285, 290 для хранения соединен (например, посредством стерильной трубки 281) с четвертым контейнером 260, содержащим устройство 265 адсорбции соединения (CAD).

Еще одна альтернативная конфигурация 206 для иллюстративного набора согласно раскрытию показана фиг. 2Е. Как показано на фиг. 2Е, первый контейнер 205 подходит для комбинирования PAS с PIC и дополнительного примешивания препарата тромбоцитов. Третий контейнер 220 содержит устройство 265 адсорбции соединения (CAD). Эта конфигурация дополнительно включает в себя четвертый контейнер 260, соединенный (например, посредством стерильной трубки 270) с третьим контейнером 220, при этом четвертый контейнер 260 необязательно подходит для хранения композиции тромбоцитов.

Как раскрыто в данном документе, препарат тромбоцитов можно получить методом афереза. Как показано на фиг. 3, устройство афереза можно соединить с любым набором, раскрытым в данном документе в качестве источника препарата тромбоцитов (например, тромбоцитов, взятых у донора с помощью устройства афереза), причем изображен неограничивающий пример места для соединения в устройстве афереза. Наборы, раскрытые в данном документе, можно использовать с любым устройством афереза, включая устройства, раскрытые в патенте США № 5868696. Например, как показано на фиг. 1А-1Е, устройство афереза можно соединить с: первым контейнером, содержащим раствор, содержащий PAS и PIC; и/или вторым контейнером. В других иллюстративных вариантах осуществления, которые показаны на фиг. 2А-2Е, устройство афереза можно соединить с одним или более из: первого контейнера, содержащего PAS; второго контейнера, содержащего PIC; и третьего контейнера.

Композиции

В некоторых аспектах в раскрытии представлены композиции, содержащие добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), при этом композиция не содержит тромбоцитов.

В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащей PAS и PIC, при этом композиция не содержит тромбоцитов, PAS содержит одно или более из хлорида, ацетата, цитрата, калия, магния, фосфата, глюконата, глюкозы и бикарбоната.

В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащей PAS и PIC, при этом композиция не содержит тромбоцитов, PIC представляет собой псорален. В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащей PAS и PIC, при этом композиция не содержит тромбоцитов, PIC представляет собой амотосален. В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащей PAS и PIC, при этом композиция не содержит тромбоцитов, PIC выбирают из группы, состоящей из изоаллоксазина, аллоксазина, фталоцианина, фенотиазина, порфирина, мероцианина 540 и их солей или свободных оснований.

В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащей PAS и PIC, при этом композиция не содержит тромбоцитов, раствор, содержащий PAS и PIC, имеет объем между приблизительно 100 мл и приблизительно 1000 мл. В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, имеет объем между приблизительно 200 мл и приблизительно 900 мл, между приблизительно 300 мл и приблизительно 800 мл, между приблизительно 400 мл и приблизительно 700 мл или между приблизительно 500 мл и приблизительно 600 мл. В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, имеет объем приблизительно 100 мл, приблизительно 200 мл, приблизительно 300 мл, приблизительно 400 мл, приблизительно 500 мл, приблизительно 600 мл, приблизительно 700 мл, приблизительно

800 мл, приблизительно 900 мл или приблизительно 1000 мл. В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, имеет объем меньше чем приблизительно 1000 мл, меньше чем приблизительно 800 мл, меньше чем приблизительно 600 мл, меньше чем приблизительно 500 мл, меньше чем приблизительно 400 мл, меньше чем приблизительно 300 мл или меньше чем приблизительно 200 мл. В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, имеет объем больше чем приблизительно 800 мл, больше чем приблизительно 700 мл, больше чем приблизительно 600 мл, больше чем приблизительно 500 мл, больше чем приблизительно 400 мл, больше чем приблизительно 300 мл, больше чем приблизительно 200 мл или больше чем приблизительно 100 мл. В некоторых вариантах осуществления раствор, содержащий PAS и PIC, имеет объем между приблизительно 1000 мл и приблизительно 5000 мл.

В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащей PAS и PIC, при этом композиция не содержит тромбоцитов, концентрация PIC в растворе, содержащем PAS и PIC, составляет от приблизительно 25 мкМ до приблизительно 1200 мкМ, от приблизительно 50 мкМ до приблизительно 1000 мкМ, от приблизительно 50 мкМ до приблизительно 750 мкМ, от приблизительно 50 мкМ до приблизительно 500 мкМ, от приблизительно 75 мкМ до приблизительно 500 мкМ, от приблизительно 100 мкМ до приблизительно 400 мкМ, от приблизительно 150 мкМ до приблизительно 350 мкМ, от приблизительно 200 мкМ до приблизительно 300 мкМ или от приблизительно 225 мкМ до приблизительно 250 мкМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация PIC в растворе, содержащем PAS и PIC, составляет приблизительно 25 мкМ, приблизительно 50 мкМ, приблизительно 75 мкМ, приблизительно 100 мкМ, приблизительно 125 мкМ, приблизительно 150 мкМ, приблизительно 175 мкМ, приблизительно 200 мкМ, приблизительно 250 мкМ, приблизительно 275 мкМ, приблизительно 300 мкМ, приблизительно 325 мкМ, приблизительно 350 мкМ, приблизительно 375 мкМ, приблизительно 400 мкМ, приблизительно 450 мкМ, приблизительно 500 мкМ, приблизительно 550 мкМ, приблизительно 600 мкМ, приблизительно 650 мкМ, приблизительно 700 мкМ, приблизительно 750 мкМ, приблизительно 800 мкМ, приблизительно 850 мкМ, приблизительно 900 мкМ, приблизительно 1000 мкМ, приблизительно 1100 мкМ, приблизительно 1200 мкМ, приблизительно 1300 мкМ, приблизительно 1400 мкМ или приблизительно 1500 мкМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация PIC в растворе, содержащем PAS и PIC, составляет от приблизительно 225 мкМ до приблизительно 235 мкМ. В некоторых вариантах осуществления концентрация PIC в растворе, содержащем PAS и PIC, составляет приблизительно 225 мкМ, приблизительно 226 мкМ, приблизительно 227 мкМ, приблизительно 228 мкМ, приблизительно 229 мкМ, приблизительно 230 мкМ, приблизительно 231 мкМ, приблизительно 232 мкМ, приблизительно 233 мкМ, приблизительно 234 мкМ или приблизительно 235 мкМ.

В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащая PAS и PIC, при этом композиция не содержит тромбоцитов, представляет собой маточный раствор.

В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащая добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), при этом композиция не содержит тромбоцитов, является стерильной.

В настоящем раскрытии в некоторых аспектах также представлены композиции тромбоцитов, полученные любым из способов, описанных в данном документе.

Раскрытые примеры и варианты осуществления, раскрытые в данном документе, дополнительно описывают способы, наборы и композиции для получения композиции тромбоцитов, подходящей для инфузии больному. Проиллюстрированные компоненты и этапы приведены для объяснения показанных иллюстративных вариантов осуществления, и нужно ожидать, что нынешняя технологическая разработка изменит способ, которым выполняют конкретные функции. Эти примеры приведены в данном документе с целью иллюстрации, а не ограничения. Кроме того, границы функциональных строительных блоков были определены в данном документе произвольно для удобства описания. Альтернативные границы можно определить при условии, что указанные функции и их взаимосвязи выполняются надлежащим образом. Альтернативы (включая эквиваленты, расширения, варианты, отклонения и т.д. От того, что описано в данном документе) будут понятны специалистам в соответствующей области (областях) на основе представленных в данном документе идей. Такие альтернативы попадают в рамки и сущность раскрытых вариантов осуществления.

"Содержащий", "имеющий", "закрывающий" и "включающий" и другие похожие формы, используемые в данном документе, предназначены для эквивалентного и неограниченного значения в том смысле, что элемент или элементы после любого одного из этих слов не означают исчерпывающий список такого элемента или элементов, или не подразумевают ограничение только перечисленным элементом или элементами. Например, изделие, "содержащее" компоненты А, В и С, может состоять из (т.е. содержать только) компоненты А, В и С, или может содержать не только компоненты А, В и С, но также один или более других компонентов. Понятно, что "содержит" и его грамматические эквиваленты включают "состоящий из" или "по существу состоящий из".

При представлении диапазона значения должно быть понятно, что раскрытие охватывает каждое промежуточное значение, до десятой части единицы нижней границы, если из контекста явно не следует иное, между верхним и нижним пределом этого диапазона и любым другим указанным или промежуточ-

ным значением в этом указанном диапазоне с учетом любого конкретно исключенного предела в указанном диапазоне. Когда указанный диапазон содержит один или оба предела, в раскрытие также включены диапазоны с исключенным каждым или обоими этими включенными пределами.

Ссылка на "приблизительное" значение или параметр в данном случае включает (и описывает) варианты, которые направлены на это значение или параметр как таковой. Например, описание со ссылкой на "приблизительно X" включает описание "X".

В рамках настоящего изобретения и в приложенной формуле изобретения, если из контекста явно не следует иное, формы единственного числа включают ссылки на множественное число, также специалистам в данной области должно быть понятно, что изменения формы и деталей вариантов осуществления, описанных в данном документе, можно получить без выхода за рамки этого раскрытия. Кроме того, хотя со ссылкой на различные варианты осуществления были описаны различные преимущества, аспекты и цели, рамки этого раскрытия не следует ограничивать ссылкой на такие преимущества, аспекты и цели. Вместо этого, рамки этого раскрытия следует определить со ссылкой на приложенную формулу изобретения.

Раскрытие дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует истолковывать, как ограничение раскрытия рамками или сущностью описанных в них конкретных методов.

Примеры

Пример 1. Стабильность амотосалена в добавочном растворе тромбоцитов.

В первоначальных исследованиях оценивали стабильность инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения амотосалена (S-59), которое было объединено с добавочным раствором тромбоцитов (PAS). 230 мкМ раствора соединения псоралена S-59 (Irsch et al. Transfus Med Hemother, 38: 19-31 (2011)) получали в коммерчески доступном растворе PAS InterSol® (Fenwal Inc.) и хранили при комнатной температуре в условиях окружающего освещения. Анализ HPLC проводили на образцах в периоды времени, перечисленные в табл. 1 как на S-59, так и на фотопродукты. Результаты, показанные в табл. 1, демонстрируют стабильность S-59 в PAS InterSol в течение 78-часового периода при окружающем освещении с потерей S-59 <6% за 78 ч. Данные S-59 показаны в виде концентрации (мкМ), а также площади пика (УФ S-59) для относительного сравнения с любыми фотопродуктами, обнаруженными с помощью HPLC (Табл. 1). Фотопродукты в виде пика D и пика E также наблюдали через 22 и 72 ч, соответственно, а также продукт распада технологических примесей 4'-НМТ, с показанными значениями площади пика (табл. 1)

Таблица 1. Анализ HPLC S-59 и фотопродуктов

Образец	S-59 мкМ	УФ S-59	УФ Пик D	УФ Пик E	УФ 4'-НМТ
T 0	237,49	3700,439	nd	nd	4,924
5 ч	230,62	3593,309	nd	nd	5,624
6 ч	229,50	3575,825	nd	nd	5,090
22 ч	223,71	3485,467	8,419	nd	5,125
30 ч	226,56	3529,854	11,179	nd	5,334
47 ч	223,76	3486,293	18,500	nd	4,954
56 ч	220,82	3440,455	21,304	nd	4,742
72 ч	226,88	3534,894	27,171	4,344	4,839
78 ч	223,69	3485,093	28,960	4,623	4,793

В дополнительных исследованиях оценивали стабильность S-59 (амотосалена) инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения, объединенного с добавочным раствором тромбоцитов (PAS), но защищенного от воздействия окружающего освещения. 230 мкМ раствора S-59 получали в коммерчески доступном растворе PAS InterSol® (Fenwal Inc.) и хранили при комнатной температуре в защищенных от окружающего освещения условиях. Анализ HPLC проводили на образцах в периоды времени, перечисленные в табл. 2 как на S-59, так и на фотопродукты. Результаты, показанные в табл. 2, демонстрируют стабильность S-59 в PAS InterSol в течение 77-часового периода при защите от окружающего освещения без потери S-59 через 77 ч, что показано и в виде концентрации (мкМ) и в виде площади пика (UV). Фотопродукты в виде пика D и пика E не были обнаружены через 77 часов, тогда как продукт распада технологических примесей 4'-НМТ наблюдали с показанными значениями площади пика (табл. 2)

Таблица 2. Анализ HPLC S-59 и фотопродуктов

Образец	S-59 мкМ	УФ S-59	УФ 4'-HMT
Т 0	228,82	3393,0647	3,8849
5,5 ч	232,74	3451,6489	3,7162
21,5 ч	231,93	3439,4907	4,3525
28,5 ч	230,72	3421,447	3,8628
45,5 ч	229,22	3399,0142	4,4036
53 ч	230,72	3421,4934	4,0582
44 ч	230,96	3425,1028	4,0199
77 ч	232,41	3446,6414	4,4268

Пример 2. Стабильность амотосалена в 65% PAS с 35% плазмы и тромбоцитов.

В дополнительном исследовании оценивали стабильность и фотопереклочение амотосалена (S-59) в PAS с добавленной плазмой, а также содержащем тромбоциты. S-59 добавляли в концентрации 150 мкМ в суспендированный препарат тромбоцитов 65% PAS InterSol® и 35% плазмы, и во время проведения исследования смесь хранили в инкубаторе тромбоцитов. Образцы извлекали для анализа HPLC в периоды времени 0, 5, 21, 29 и 48 ч, а затем смесь обрабатывали ~3J ультрафиолетового излучения А через 55 ч, причем после УФА образец также анализировали с помощью HPLC как на S-59, так и на фотопродукты. Результаты, показанные в табл. 3, демонстрируют стабильность S-59 в смеси PAS/плазма/тромбоциты без потери S-59 перед обработкой УФА через 55 ч, что показано и в виде концентрации (мкМ) и в виде площади пика (UV). Фотопродукты в виде пика D и пика E не были обнаружены (табл. 3). Обработка образцов ультрафиолетовым излучением А через 55 ч показала, что фотопереклочение S-59 было эффективно после инкубации S-59 в PAS/плазме, причем в образцах после УФА осталось только 15,3% (табл. 3).

Таблица 3. Анализ HPLC S-59 и фотопродуктов.

Образец	S-59 мкМ	УФ S-59
Т 0	148,12	1752,513
5 ч	149,30	1738,331
21 ч	147,81	1739,214
29 ч	148,04	1725,882
48 ч	148,06	1750,513
55 ч после УФА	22,71	274,897

Пример 3. Стабильность амотосалена в PAS/плазме с тромбоцитами и бактериями.

В еще одном исследовании оценивали стабильность и фотопереклочение амотосалена (S-59) в PAS с плазмой и тромбоцитами через 24 ч в присутствии бактерий. Две единицы тромбоцитов с совпадающим ABO в 100% плазме объединяли, разделяли на две единицы и добавляли PAS InterSol® (например, 65/35). S-59 добавляли к тестируемой единице в концентрации 150 мкМ, но не первоначально к контрольной единице. Находящуюся в логарифмической фазе роста культуру *K.pneumoniae* (порядок числа кое/мл ~8) добавляли к единицам мишени ~60 КОЕ/единица, и единицы инкубировали в миксере для тромбоцитов при 22°C приблизительно в течение 24 ч. В конце инкубации S-59 также добавляли к контрольной единице в такой же концентрации, и как контрольные, так и тестируемые единицы подвергали ультрафиолетовому излучению А. Образцы брали перед и после освещения УФА для анализа титра бактерий обеих единиц и для HPLC. После освещения обе единицы подвергали этапу обработки CAD для удаления остаточного амотосалена и фотопродуктов и хранили в миксере для тромбоцитов в течение 7 дней для подтверждения отсутствия роста бактерий.

Как показано в табл. 4, концентрация S-59 была стабильной в течение периода инкубации 24 ч с эффективным фотопереклочением после обработки УФА через 24 ч как контрольных, так и тестируемых единиц. Таким образом, наличие *K.pneumoniae* не оказывало негативного влияния на стабильность или фотопереклочение S-59.

Таблица 4. Концентрация S-59 в течение периода 24 ч и после обработки УФА

Временные места	Ср. (S-59 мкМ)		Повтор 1 (S-59 мкМ)		Повтор 2 (S-59 мкМ)	
	Контроль	Тест	Контроль	Тест	Контроль	Тест
T_0	0	152	0	149	0	155
T_24 ч	149	153	144	149	153	157
T_После УФА	40	26	43	27	37	24
% переключения S-59	27	17	30	18	24	15

Фотохимическую инактивацию *K.pneumoniae* также измеряли после обработки УФА, причем результаты титрования (порядок числа кое/мл) показаны в следующей таблице. Высокий уровень инактивации наблюдали и для контрольных и для тестируемых единиц, что свидетельствует о отсутствии отрицательного влияния *K.pneumoniae* на фотохимическую инактивацию S-59 после 24 ч хранения в смеси PAS/плазма и тромбоцитов (табл. 5).

Таблица 5. Инактивация *K.pneumoniae*

Единица ID	Повтор 1		Повтор 2	
	Контроль	Тест	Контроль	Тест
Титр 0 час	69-73 кое/единица		86-101 кое/единица	
Титр 24 час	6,6	6,5	5,6	5,4
Титр После УФА	<-0,7	<-0,7	<-0,7	<-0,7
Уменьшение порядка числа	>7,3	>7,3	>6,3	>6,2

Пример 4. Инактивация калицивируса амотосаленом в PAS/плазме.

Раньше было показано, что калицивирусы, такие как кошачий калицивирус (FCV), который использовали в качестве модели для вируса гепатита Е, являются очень резистентными к фотохимической инактивации амотосаленом (S-59) с уменьшением $\log_{10}$ в титре приблизительно только на 1,7-2,4 (Irsch et al. Transfus Med Hemother, 38: 19-31 (2011)). На результатах Примеров 1 и 2, показывающих, что амотосален устойчив в PAS и PAS/Плазма, провели дополнительное исследование, в котором оценивали уровень инактивации калицивируса FCV с помощью S-59 после продолжительной инкубации в PAS/плазме. В этом исследовании тромбоциты в PAS/плазме (65%/35%) объединяли приблизительно до 1320 мл, причем всего тромбоцитов было приблизительно 16×10^{11} , и добавляли маточный раствор калицивируса FCV с разведением 1:100. Для определения первоначального титра из пула тромбоцитов с добавленным FCV брали образец. Затем тромбоциты с добавленным FCV делили на 5 единиц, приблизительно по 260 мл каждая, приблизительно по $3,2 \times 10^{11}$ тромбоцитов на единицу. В каждую единицу дозировали S-59 с концентрацией приблизительно 150 мкМ, причем эту концентрацию используют на коммерческой основе в Системе Крови INTERCEPT® для обработки с инактивацией патогенных микроорганизмов. После добавления S-59 единицы тромбоцитов инкубировали в течение 0, 2, 4, 8 или 24 ч. В каждый момент времени брали контрольный образец для определения титра вируса и анализа HPLC концентрации S-59 перед обработкой УФА, с последующей обработкой ультрафиолетовым излучением А при $\sim 3 \text{ Дж/см}^2$ для завершения процесса фотохимической обработки для всех тестируемых образцов. После обработки УФА контрольные и тестируемые образцы оценивали на инактивацию FCV с использованием стандартного анализа вирусных бляшек. Как показано в табл. 6, инкубация S-59/PAS/Плазма в течение 2 или более часов перед воздействием УФА приводила к существенному увеличению уровня инактивации FCV ниже границы обнаружения по сравнению с образцом времени 0 (без предварительной инкубации перед обработкой УФА). Данные подтверждают дополнительное преимущество настоящего раскрытия, обеспечивая сбор тромбоцитов в предварительно смешанном инактивирующем патогенные микроорганизмы соединения и добавочном растворе (например, S-59/PAS) и "предварительную инкубацию" перед следующим этапом воздействия УФ в процессе фотохимической обработки (табл. 6).

Таблица 6. Инактивация FCV
Титр (Порядок числа PFU/мл)

	0J КОНТРОЛЬ	3J ТЕСТ	Показатель степени Инактивации/мл
Маточный раствор	8,1		n/a
Пул FCV	6,0		n/a
T=0	5,8	4,6	1,2
T=2	5,6	< 0,22*	> 5,4
T=4	5,9	< 0,22*	> 5,7
T=8	5,4	< 0,22*	> 5,2
T=24	5,3	< 0,22*	> 5,1

* Инаktivировано до предела обнаружения.

В табл. 7 показан перерасчет приведенных выше данных инактивации, нормированных по титру пула FCV.

Таблица 7. Normalized FCV инактивация

	0J КОНТРОЛЬ	3J ТЕСТ	Показатель степени Инактивации/мл
Маточный раствор	8,1		n/a
Пул FCV	6,0		n/a
T=0	5,8	4,6	1,4
T=2	5,6	< 0,22*	> 5,8
T=4	5,9	< 0,22*	> 5,8
T=8	5,4	< 0,22*	> 5,8
T=24	5,3	< 0,22*	> 5,8

* Инаktivировано до предела обнаружения.

Проводили дополнительное исследование для оценки уровня инактивации FCV с уменьшением количества S-59 после продолжительной инкубации (например, предварительной инкубации) в PAS/плазме. В этом исследовании к тромбоцитам в PAS/плазме (65%/35%) добавляли маточный раствор FCV с разведением 1:100. Затем тромбоциты с добавленным FCV делили на 16 отдельных тестируемых единиц. В каждую единицу дозировали S-59 с концентрацией приблизительно 150, 90, 30 или 15 мкМ. После добавления S-59 в одной из четырех групп введения дозы единицы тромбоцитов в каждой группе введения дозы инкубировали в течение 0, 4, 8 или 24 ч перед освещением. Из каждой единицы брали контрольный образец для определения титра вируса и анализа HPLC концентрации S-59 перед обработкой УФА с последующей обработкой ультрафиолетовым излучением А при $\sim 3 \text{ Дж/см}^2$ для фотохимической обработки тестируемых образцов. После обработки УФА контрольные и тестируемые образцы оценивали на инактивацию FCV с использованием стандартного анализа вирусных бляшек. В табл. 8 показаны титры FCV (порядок числа PFU/мл) для каждого образца, а в табл. 9 показан показатель степени инактивации для каждого образца.

Таблица 8. Титры FCV

	Контроль	150 мкМ	90 мкМ	30 мкМ	15 мкМ
0 ч	5,84	4,33	4,90	4,91	5,65
4 ч	5,74	< 0,22	< 0,22	2,00	4,49
8 ч	5,86	< -0,48	< -0,48	< 1,22	2,22
24 ч	5,80	< -0,48	< -0,30	< -0,22	0,52

Таблица 9. Инактивация FCV

	150 мкМ	90 мкМ	30 мкМ	15 мкМ
0 ч	1,51	0,94	0,93	0,19

4 ч	5,62	5,62	3,84	1,35
8 ч	5,84	5,84	4,62	3,62
24 ч	5,84	5,84	5,62	5,32

Пул контрольных титров в 0 ч использовали для расчета всех степеней инактивации (5,84 показатель числа/мл).

Как показывают эти данные, предварительная инкубация содержащих FCV тромбоцитов в S-59/PAS/Плазма перед освещением УФА приводила к высоким уровням инактивации FCV даже с низкими входными концентрациями инактивирующего патогенные микроорганизмы соединения S-59. В частности, предварительная инкубация в течение 4, 8 или 24 ч в случае концентрации S-59 как 150 мкМ, так и 90 мкМ, в течение 8 или 24 ч в случае концентрации S-59 30 мкМ или в течение 24 ч в случае концентрации S-59 15 мкМ приводила к инактивации FCV больше чем на 4 порядка. Также, предварительная инкубация в течение 4 ч в случае концентрации S-59 30 мкМ приводила к инактивации FCV почти на 4 порядка, а предварительная инкубация в течение 8 ч в случае концентрации S-59 15 мкМ приводила к инактивации FCV больше чем на 3,5 порядка. Также проводили анализ HPLC для определения количества (например, концентрации) S-59, оставшегося в образцах после освещения УФА и фотопереключения (табл. 10).

Таблица 10. Концентрация S-59 после УФА

Входное значение S-59	Концентрация S-59 (мкМ) после УФА			
	0 ч	4 ч	8 ч	24 ч
150 мкМ	29	33	22	19
90 мкМ	14	10	11	9
30 мкМ	5	2	2	3
15 мкМ	3	2	2	2

Как показано в табл. 10, остаточные концентрации S-59 после обработки уменьшались для всех групп введения дозы S-59 с предварительной инкубацией в том числе до уровней меньше чем 5 мкМ (например, 2 мкМ). Эти данные показывают, что на основе способов, представленных в данном документе, можно получить условия обработки с инактивацией патогенных микроорганизмов, которые приводят к высоким уровням инактивации (например, показателю числа >4), а также к эффективному фотопереключению S-59 с остаточными концентрациями S-59 только 2 мкМ

Пример 5. Инактивированные патогенными микроорганизмами тромбоциты, полученные с предварительно смешанными Амотосаленом/PAS.

Тромбоциты с инактивированными патогенными микроорганизмами получают с использованием наборов и способов согласно настоящему раскрытию. Более конкретно, в одном примере для получения одинарной единицы $3,9 \times 10^{11}$ тромбоцитов берут у донора в объеме приблизительно 89,2 мл донорской плазмы (например, включая любой антикоагулянт) и переносят посредством стерильно соединенной трубки в контейнер с раствором приблизительно 165,8 мл PAS InterSol®, содержащим амотосален с концентрацией приблизительно 231 мкМ (см., например, фиг. 1С, 2С). Контейнер со смесью тромбоцитов и амотосален/PAS/плазма с концентрацией (например, итоговой) разведенного амотосалена приблизительно 150 мкМ затем стерильно соединяют с оставшиеся "сухой стороной" комплекта для обработки (см., например, фиг. 1С, 2С), и смесь переносят самотеком в контейнер для освещения. После обработки ультрафиолетовым излучением А приблизительно 3 Дж/см^2 с использованием коммерчески доступного устройства освещения Системы Крови INTERCEPT® (Cerus Corp.) фотохимически обработанные тромбоциты переносят в контейнер CAD для удаления остаточного амотосалена и фотопродуктов, а затем переносят в единственный контейнер для хранения. В еще одном примере тромбоциты с инактивированными патогенными микроорганизмами получают аналогичным образом, но с пониженными на 50% концентрациями амотосалена (например, с получением смеси тромбоцитов и амотосалена/PAS/плазмы с концентрацией (например, итоговой) разведенного амотосалена приблизительно 75 мкМ).

Пример 6. Инактивированные патогенными микроорганизмами тромбоциты, полученные с предварительно смешанными Амотосаленом/PAS.

Тромбоциты с инактивированными патогенными микроорганизмами получают с использованием наборов и способов согласно настоящему раскрытию, при этом контейнер (контейнеры) с амотосаленом/PAS соединяют прямо с устройством афереза Amicus® (Fenwal Inc.). Более конкретно, в одном примере для получения двух единиц тромбоцитов (например, двойных) контейнер 500 мл раствора PAS InterSol® с амотосаленом, добавленным до концентрации приблизительно 231 мкМ (см., например, фиг. 1С), стерильно соединяют с устройством афереза, как показано на фиг. 3. У донора берут приблизительно $7,6 \times 10^{11}$ тромбоцитов путем афереза в объеме приблизительно 178,5 мл донорской плазмы (например,

включая любой антикоагулянт), и приблизительно 331,5 мл раствора PAS InterSol®, содержащего амотосален, автоматически добавляют с помощью устройства с получением смеси тромбоцитов и амотосалена/PAS/плазмы с концентрацией (например, итоговой) разведенного амотосалена приблизительно 150 мкМ. Затем смесь тромбоцитов переносят в два пакета для сбора устройства Amicus®, причем тромбоциты распределяют приблизительно равномерно между двумя пакетами. Далее два пакета отсоединяют от устройства афереза и каждый соединяют отдельно посредством стерильного соединения с оставшийся "сухой стороной" двух отдельных комплектов для обработки (см., например, фиг. 1С), и смесь самотеком переносят в контейнер для освещения. После обработки ультрафиолетовым излучением А приблизительно 3 Дж/см² с использованием коммерчески доступного устройства освещения Системы Крови INTERCEPT® (Cerus Corp.) фотохимически обработанные тромбоциты переносят в контейнер САД для удаления остаточного амотосалена и фотопродуктов, а затем каждый переносят в один контейнер для хранения, получая две единицы тромбоцитов с инаktivированными патогенными микроорганизмами. Альтернативно, пакеты для сбора, извлеченные из устройства афереза, можно объединить в один контейнер для освещения посредством стерильного соединения с оставшейся "сухой стороной" комплекта для обработки (см., например, фиг. 1D), но с двумя итоговыми пакетами для хранения, и обрабатывать, как описано выше, получая две единицы тромбоцитов с инаktivированными патогенными микроорганизмами. В еще одном примере тромбоциты с инаktivированными патогенными микроорганизмами получают аналогичным образом, но с пониженными на 50% концентрациями амотосалена (например, с получением смеси тромбоцитов и амотосалена/PAS/плазмы с концентрацией (например, итоговой) разведенного амотосалена приблизительно 75 мкМ).

Иллюстративные варианты осуществления

Вариант осуществления 1. Способ получения композиции тромбоцитов, включающий:

(a) предоставление в первом контейнере раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инаktivирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC);

(b) смешивание раствора этапа (a) с препаратом тромбоцитов; и

(c) воздействие светом на смесь этапа (b), достаточное для фотохимической инаktivации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов.

Вариант осуществления 2. Способ согласно варианту осуществления 1, при этом смешивание на этапе (b) происходит в первом контейнере.

Вариант осуществления 3. Способ согласно варианту осуществления 1, при этом смешивание на этапе (b) происходит во втором контейнере.

Вариант осуществления 4. Способ согласно варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, при этом воздействие светом на смесь на этапе (c) происходит в первом контейнере.

Вариант осуществления 5. Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 1-3, при этом воздействие светом на смесь на этапе (c) происходит во втором контейнере.

Вариант осуществления 6. Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 1-5, при этом препарат тромбоцитов получают методом афереза.

Вариант осуществления 7. Способ согласно варианту осуществления 6, при этом способ дополнительно включает перед этапом (b) соединение первого контейнера с устройством афереза.

Вариант осуществления 8. Способ согласно варианту осуществления 6 или варианту осуществления 7, при этом второй контейнер соединяют с устройством афереза.

Вариант осуществления 9. Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 1-5, при этом препарат тромбоцитов получают из одной или более порции (порций) цельной крови методом лейкоцитарной пленки или методом обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP).

Вариант осуществления 10. Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 1-9, дополнительно включающий после этапа (c): (d) перенос композиции тромбоцитов в третий контейнер.

Вариант осуществления 11. Способ согласно варианту осуществления 10, при этом третий контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD).

Вариант осуществления 12. Способ согласно варианту осуществления 10 или варианту осуществления 11, при этом третий контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов.

Вариант осуществления 13. Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 1-12, при этом раствор этапа (a) содержит PIC в концентрации от приблизительно 15 мкМ до приблизительно 1500 мкМ.

Вариант осуществления 14. Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 1-13, при этом PIC представляет собой псорален.

Вариант осуществления 15. Способ согласно варианту осуществления 14, при этом PIC представляет собой амотосален.

Вариант осуществления 16. Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 1-15, при этом препарат тромбоцитов содержит плазму, при этом плазма содержит приблизительно 32-47% по объему смеси этапа (b), причем добавочный раствор тромбоцитов составляет остальной объем.

Вариант осуществления 17. Способ согласно варианту осуществления 16, при этом соотношение

PAS и плазмы по объему в смеси этапа (b) составляет приблизительно 65:35.

Вариант осуществления 18. Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 1-17, при этом смесь этапа (b) содержит PIC в концентрации, достаточной, чтобы приводить к инаktivации патогенного микроорганизма, при наличии, по меньшей мере на 1 порядок.

Вариант осуществления 19. Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 1-18, при этом смесь этапа (b) содержит PIC в концентрации, достаточной, чтобы приводить к инаktivации патогенного микроорганизма, при наличии, по меньшей мере на 4 порядка.

Вариант осуществления 20. Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 1-19, при этом смесь этапа (b) содержит PIC в концентрации от приблизительно 5 мкМ до приблизительно 500 мкМ.

Вариант осуществления 21. Способ согласно варианту осуществления 20, при этом смесь этапа (b) содержит PIC в концентрации от приблизительно 145 мкМ до приблизительно 155 мкМ.

Вариант осуществления 22. Способ согласно варианту осуществления 20, при этом смесь этапа (b) содержит PIC в концентрации от приблизительно 30 мкМ до приблизительно 90 мкМ.

Вариант осуществления 23. Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 1-22, при этом PAS содержит одно или более из хлорида, ацетата, цитрата, калия, магния, фосфата, глюконата, глюкозы и бикарбоната.

Вариант осуществления 24. Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 1-23, дополнительно включающий перед этапом (c): (b1) инкубацию смеси этапа (b) в течение периода от 30 мин до 24 ч.

Вариант осуществления 25. Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 1-24, при этом композиция тромбоцитов содержит по меньшей мере 2×10^{11} тромбоцитов.

Вариант осуществления 26. Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 1-25, при этом способ является достаточным для инаktivации патогенного микроорганизма, при наличии, по меньшей мере на 1 порядок, и при этом композиция тромбоцитов после этапа (c) подходит для инфузии субъекту без дополнительной обработки для удаления остаточного PIC или его фотопродуктов.

Вариант осуществления 27. Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 1-26, при этом способ является достаточным для инаktivации патогенного микроорганизма, при наличии, по меньшей мере на 1 порядок, и при этом композиция тромбоцитов после этапа (c) подходит для инфузии субъекту без переноса композиции тромбоцитов в контейнер, содержащий устройство адсорбции соединения (CAD).

Вариант осуществления 28. Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 1-27, при этом способ является достаточным для инаktivации патогенного микроорганизма, при наличии, по меньшей мере на 1 порядок, и при этом композиция тромбоцитов после этапа (c) содержит PIC 5 мкМ или менее.

Вариант осуществления 29. Способ согласно любому одному из вариантов осуществления 1-28, при этом способ является достаточным для инаktivации патогенного микроорганизма, при наличии, по меньшей мере на 4 порядка, при этом композиция тромбоцитов после этапа (c) содержит PIC 2 мкМ или менее, и при этом концентрация PIC в смеси препарата тромбоцитов и раствора, содержащего PAS и PIC, составляет от приблизительно 15 мкМ до приблизительно 150 мкМ.

Вариант осуществления 30. Способ получения композиции тромбоцитов, включающий:

(a) предоставление раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инаktivирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC);

(b) смешивание раствора этапа (a) с препаратом тромбоцитов;

(c) инкубацию смеси препарата тромбоцитов и раствора, содержащего PAS и PIC, в течение периода от приблизительно 30 мин до приблизительно 24 ч; и

(d) воздействие светом на инкубированную смесь этапа (c), достаточное для фотохимической инаktivации патогенного микроорганизма, при наличии, с получением таким образом композиции тромбоцитов, при этом:

(i) способ является достаточным для инаktivации патогенного микроорганизма, при наличии, по меньшей мере на 1 порядок;

(ii) концентрация PIC в смеси препарата тромбоцитов и раствора, содержащего PAS и PIC, составляет от приблизительно 15 мкМ до приблизительно 150 мкМ; и

(iii) композиция тромбоцитов после воздействия светом на смесь препарата тромбоцитов и раствора, содержащего PAS и PIC, содержит меньше чем 5 мкМ PIC.

Вариант осуществления 31. Набор для получения композиции тромбоцитов, содержащий:

(a) первый контейнер, содержащий раствор, содержащий добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и инаktivирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC), и

(b) второй контейнер, подходящий для содержания препарата тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, при этом первый контейнер не соединен со вторым контейнером.

Вариант осуществления 32. Набор согласно варианту осуществления 31, при этом первый контейнер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с раствором, содержащим PAS и PIC.

Вариант осуществления 33. Набор согласно варианту осуществления 31 или варианту осуществления 32, при этом второй контейнер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с раствором, содержащим PAS и PIC.

Вариант осуществления 34. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 31-33, при этом второй контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии.

Вариант осуществления 35. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 31-34, при этом первый контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии.

Вариант осуществления 36. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 31-35, при этом второй контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD).

Вариант осуществления 37. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 31-36, при этом второй контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов.

Вариант осуществления 38. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 31-37, дополнительно содержащий третий контейнер, при этом третий контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD), и при этом третий контейнер соединен со вторым контейнером.

Вариант осуществления 39. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 31-38, дополнительно содержащий по меньшей мере один контейнер для хранения, при этом по меньшей мере один контейнер для хранения подходит для хранения композиции тромбоцитов, и при этом по меньшей мере один контейнер для хранения соединен со вторым контейнером или с третьим контейнером, при наличии.

Вариант осуществления 40. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 31-39, при этом раствор, содержащий PAS и PIC, имеет объем между приблизительно 100 мл и приблизительно 1000 мл.

Вариант осуществления 41. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 31-40, при этом PIC находится в концентрации от приблизительно 15 мкМ до приблизительно 1500 мкМ.

Вариант осуществления 42. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 31-41, при этом PIC представляет собой псорален.

Вариант осуществления 43. Набор согласно варианту осуществления 42, при этом PIC представляет собой амотосален.

Вариант осуществления 44. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 31-43, при этом первый контейнер, второй контейнер или и первый контейнер и второй контейнер подходят для соединения с устройством афереза или с контейнером, содержащим препарат тромбоцитов.

Вариант осуществления 45. Набор для получения композиции тромбоцитов, содержащий:

(a) первый контейнер, содержащий добавочный раствор тромбоцитов (PAS);

(b) второй контейнер, содержащий инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC); и

(c) третий контейнер, подходящий для содержания препарата тромбоцитов в смеси с PAS и PIC, при этом первый и второй контейнеры соединены друг с другом, и при этом ни один из первого и второго контейнеров не соединен с третьим контейнером.

Вариант осуществления 46. Набор согласно варианту осуществления 45, при этом второй контейнер подходит для комбинирования PAS с PIC.

Вариант осуществления 47. Набор согласно варианту осуществления 45, при этом первый контейнер подходит для комбинирования PAS с PIC.

Вариант осуществления 48. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 45-47, при этом второй контейнер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с PAS и PIC.

Вариант осуществления 49. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 45-47, при этом первый контейнер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с PAS и PIC.

Вариант осуществления 50. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 45-47, при этом третий контейнер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с PAS и PIC.

Вариант осуществления 51. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 45-50, при этом третий контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии.

Вариант осуществления 52. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 45-50, при этом второй контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии.

Вариант осуществления 53. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 45-50, при этом первый контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, при наличии.

Вариант осуществления 54. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 45-53, при

этом третий контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD).

Вариант осуществления 55. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 45-54, при этом третий контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов.

Вариант осуществления 56. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 45-55, дополнительно содержащий четвертый контейнер, при этом четвертый контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD), и при этом четвертый контейнер соединен с третьим контейнером.

Вариант осуществления 57. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 45-56, дополнительно содержащий по меньшей мере один контейнер для хранения, при этом по меньшей мере один контейнер для хранения подходит для хранения композиции тромбоцитов, и при этом по меньшей мере один контейнер для хранения соединен с третьим контейнером или с четвертым контейнером, при наличии.

Вариант осуществления 58. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 45-57, при этом PIC представляет собой псорален.

Вариант осуществления 59. Набор согласно варианту осуществления 58, при этом PIC представляет собой амотосален.

Вариант осуществления 60. Набор согласно любому одному из вариантов осуществления 45-59, при этом первый контейнер, второй контейнер или и первый контейнер и второй контейнер подходят для соединения с устройством афереза или с контейнером, содержащим препарат тромбоцитов.

Вариант осуществления 61. Композиция, содержащая инактивирующее патогенные микроорганизмы соединение (PIC) и добавочный раствор тромбоцитов (PAS), при этом композиция не содержит тромбоцитов.

Вариант осуществления 62. Композиция согласно варианту осуществления 61, при этом концентрация PIC составляет от приблизительно 15 мкМ до приблизительно 1500 мкМ.

Вариант осуществления 63. Композиция согласно варианту осуществления 61 или варианту осуществления 62, при этом PIC представляет собой псорален.

Вариант осуществления 64. Композиция согласно варианту осуществления 63, при этом PIC представляет собой амотосален.

Вариант осуществления 65. Композиция согласно любому одному из вариантов осуществления 61-64, при этом PAS содержит одно или более из хлорида, ацетата, цитрата, калия, магния, фосфата, глюконата, глюкозы и бикарбоната.

Вариант осуществления 66. Композиция согласно любому одному из вариантов осуществления 61-65, при этом композиция является стерильной.

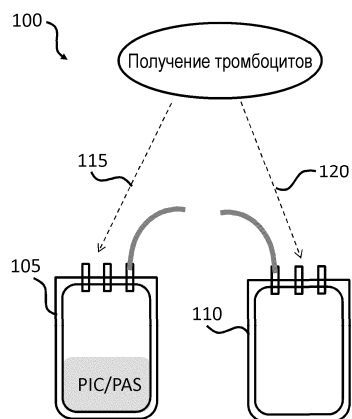
Вариант осуществления 67. Композиция тромбоцитов, полученная способом согласно любому одному из вариантов осуществления 1-30.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

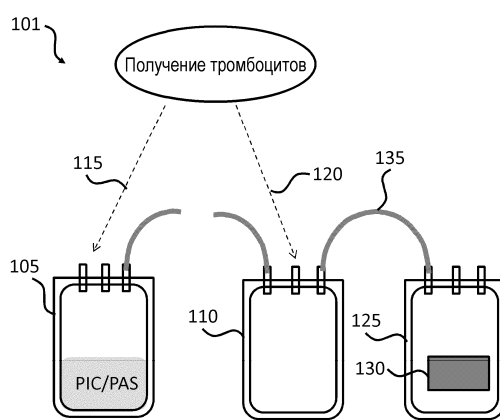
1. Способ получения композиции тромбоцитов, включающий:
 - (a) предоставление в первом контейнере раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и соединение для инактивации патогенных микроорганизмов (PIC);
 - (b) смешивание раствора этапа (a) с препаратом тромбоцитов; и
 - (c) воздействие светом на смесь этапа (b), достаточное для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма, где длина волны света составляет от примерно 200 нм до примерно 400 нм, с получением таким образом композиции тромбоцитов.
2. Способ по п.1, при этом смешивание на этапе (b) происходит в первом контейнере.
3. Способ по п.1, при этом смешивание на этапе (b) происходит во втором контейнере.
4. Способ по п.1 или 2, при этом воздействие светом на смесь на этапе (c) происходит в первом контейнере.
5. Способ по любому одному из пп.1-3, при этом воздействие светом на смесь на этапе (c) происходит во втором контейнере.
6. Способ по любому одному из пп.1-5, при этом препарат тромбоцитов получают методом афереза.
7. Способ по п.6, где способ дополнительно включает перед этапом (b) соединение первого контейнера с устройством афереза и/или при этом второй контейнер соединяют с устройством афереза.
8. Способ по любому одному из пп.1-5, при этом препарат тромбоцитов получают из одной или более порции (порций) цельной крови методом лейкоцитарной пленки или методом обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP).
9. Способ по любому одному из пп.1-8, дополнительно включающий после этапа (c):
 - (d) перенос композиции тромбоцитов в третий контейнер.
10. Способ по п.9, при этом третий контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD) и/или при этом третий контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов.
11. Способ по любому одному из пп.1-10, при этом раствор этапа (a) содержит PIC в концентрации от 15 до 1500 мкМ.

12. Способ по любому одному из пп.1-11, при этом PIC представляет собой псорален.
13. Способ по п.12, где PIC представляет собой амотосален.
14. Способ по любому одному из пп.1-13, при этом препарат тромбоцитов содержит плазму, при этом плазма содержит приблизительно 32-47% по объему смеси этапа (b), причем добавочный раствор тромбоцитов составляет остальной объем.
15. Способ по п.14, где соотношение PAS и плазмы по объему в смеси этапа (b) составляет приблизительно 65:35.
16. Способ по любому одному из пп.1-15, при этом смесь этапа (b) содержит PIC в концентрации достаточной, чтобы приводить к инаktivации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок или по меньшей мере на 4 порядка.
17. Способ по любому одному из пп.1-16, при этом смесь этапа (b) содержит PIC в концентрации от 5 до 500 мкМ.
18. Способ по п.17, при этом смесь этапа (b) содержит PIC в концентрации от 145 до 155 мкМ.
19. Способ по п.17, при этом смесь этапа (b) содержит PIC в концентрации от 30 до 90 мкМ.
20. Способ по любому одному из пп.1-19, дополнительно включающий перед этапом (c):
(b1) инкубацию смеси этапа (b) в течение периода от 30 мин до 24 ч.
21. Способ по любому одному из пп.1-20, при этом композиция тромбоцитов содержит по меньшей мере 2×10^{11} тромбоцитов.
22. Способ по любому одному из пп.1-21, при этом способ является достаточным для инаktivации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок и при этом композиция тромбоцитов после этапа (c) подходит для инфузии субъекту без дополнительной обработки для удаления остаточного PIC или его фотопродуктов и/или без переноса композиции тромбоцитов в контейнер, содержащий устройство адсорбции соединения (CAD).
23. Способ по любому одному из пп.1-22, при этом способ является достаточным для инаktivации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок и при этом композиция тромбоцитов после этапа (c) содержит PIC 5 мкМ или менее и/или, при этом способ является достаточным для инаktivации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 4 порядка, при этом композиция тромбоцитов после этапа (c) содержит PIC 2 мкМ или менее, и при этом концентрация PIC в смеси препарата тромбоцитов и раствора, содержащего PAS и PIC, составляет от приблизительно 15 мкМ до приблизительно 150 мкМ.
24. Способ получения композиции тромбоцитов, включающий: (a) предоставление раствора, содержащего добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и соединение для инаktivации патогенных микроорганизмов (PIC); (b) смешивание раствора этапа (a) с препаратом тромбоцитов; (c) инкубацию смеси препарата тромбоцитов и раствора, содержащего PAS и PIC, в течение периода от приблизительно 30 мин до приблизительно 24 ч; и (d) воздействие светом на инкубированную смесь этапа (c), достаточное для фотохимической инаktivации патогенного микроорганизма, где длина волны света составляет от примерно 200 нм до примерно 400 нм, с получением таким образом композиции тромбоцитов, при этом:
 - (i) способ является достаточным для инаktivации патогенного микроорганизма по меньшей мере на 1 порядок;
 - (ii) концентрация PIC в смеси препарата тромбоцитов и раствора, содержащего PAS и PIC, составляет от приблизительно 15 мкМ до приблизительно 150 мкМ; и
 - (iii) композиция тромбоцитов после воздействия светом на смесь препарата тромбоцитов и раствора, содержащего PAS и PIC, содержит меньше чем 5 мкМ PIC.
25. Способ по любому из пп.1-24, где длина волны света составляет от примерно 315 нм до примерно 400 нм.
26. Набор для получения композиции тромбоцитов в соответствии со способом по любому из пп.1-25, содержащий:
 - (a) первый контейнер, содержащий раствор, содержащий добавочный раствор тромбоцитов (PAS) и соединение для инаktivации патогенных микроорганизмов (PIC); и
 - (b) второй контейнер, подходящий для содержания препарата тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, при этом первый контейнер не соединен со вторым контейнером.
27. Набор по п.26, при этом первый контейнер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с раствором, содержащим PAS и PIC.
28. Набор по п.26 или п.27, при этом второй контейнер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с раствором, содержащим PAS и PIC.
29. Набор по любому одному из пп.26-28, при этом второй контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инаktivации патогенного микроорганизма.
30. Набор по любому одному из пп.26-29, при этом первый контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с раствором, содержащим PAS и PIC, достаточного для фотохимической инаktivации патогенного микроорганизма.
31. Набор по любому одному из пп.26-30, при этом второй контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD).

32. Набор по п.31, при этом второй контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов.
33. Набор по любому одному из пп.26-32, дополнительно содержащий третий контейнер, при этом третий контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD) и при этом третий контейнер соединен со вторым контейнером.
34. Набор по любому одному из пп.26-33, дополнительно содержащий по меньшей мере один контейнер для хранения, при этом по меньшей мере один контейнер для хранения подходит для хранения композиции тромбоцитов и при этом по меньшей мере один контейнер для хранения соединен со вторым контейнером или с третьим контейнером.
35. Набор по любому одному из пп.26-34, при этом раствор, содержащий PAS и PIC, имеет объем между 100 и 1000 мл.
36. Набор по п.35, где PIC находится в концентрации от 15 до 1500 мкМ.
37. Набор по любому одному из пп.26-36, при этом PIC представляет собой псорален.
38. Набор по п.37, где PIC представляет собой амотосален.
39. Набор по любому одному из пп.26-38, при этом первый контейнер, второй контейнер или и первый контейнер и второй контейнер подходят для соединения с устройством афереза или с контейнером, содержащим препарат тромбоцитов.
40. Набор для получения композиции тромбоцитов в соответствии со способом по любому из пп.1-25, содержащий:
- (a) первый контейнер, содержащий добавочный раствор тромбоцитов (PAS);
 - (b) второй контейнер, содержащий соединение для инактивации патогенных микроорганизмов (PIC); и
 - (c) третий контейнер, подходящий для содержания препарата тромбоцитов в смеси с PAS и PIC, при этом первый и второй контейнеры соединены друг с другом и при этом ни один из первого и второго контейнеров не соединен с третьим контейнером.
41. Набор по п.40, при этом второй контейнер подходит для комбинирования PAS с PIC.
42. Набор по п.40, при этом первый контейнер подходит для комбинирования PAS с PIC.
43. Набор по любому одному из пп.40-42, при этом второй контейнер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с PAS и PIC.
44. Набор по любому одному из пп.40-42, при этом первый контейнер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с PAS и PIC.
45. Набор по любому одному из пп.40-42, при этом третий контейнер подходит для смешивания препарата тромбоцитов с PAS и PIC.
46. Набор по любому одному из пп.40-45, при этом третий контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма.
47. Набор по любому одному из пп.40-45, при этом второй контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма.
48. Набор по любому одному из пп.40-45, при этом первый контейнер подходит для воздействия светом на препарат тромбоцитов в смеси с PAS и PIC, достаточного для фотохимической инактивации патогенного микроорганизма.
49. Набор по любому одному из пп.40-48, при этом третий контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD) и/или третий контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов.
50. Набор по любому одному из пп.40-49, дополнительно содержащий четвертый контейнер, при этом четвертый контейнер содержит устройство адсорбции соединения (CAD) и при этом четвертый контейнер соединен с третьим контейнером.
51. Набор по любому одному из пп.40-50, дополнительно содержащий по меньшей мере один контейнер для хранения, при этом по меньшей мере один контейнер для хранения подходит для хранения композиции тромбоцитов и при этом по меньшей мере один контейнер для хранения соединен с третьим контейнером или с четвертым контейнером.
52. Набор по любому одному из пп.40-51, при этом PIC представляет собой псорален.
53. Набор по п.52, при этом PIC представляет собой амотосален.
54. Набор по любому одному из пп.40-53, при этом первый контейнер, второй контейнер или и первый контейнер и второй контейнер подходят для соединения с устройством афереза или с контейнером, содержащим препарат тромбоцитов.

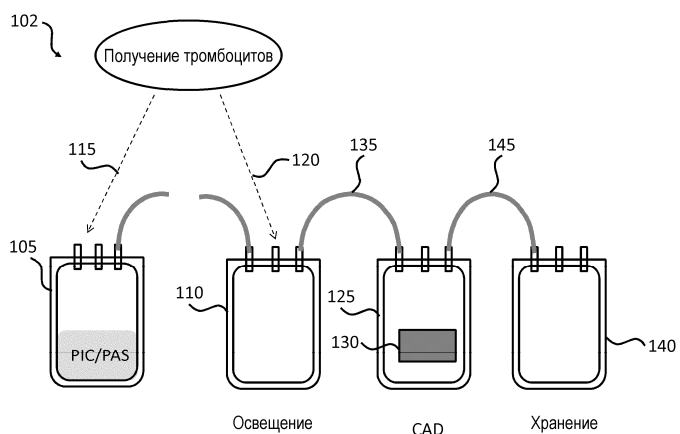


Контейнер для тромбоцитов
Фиг. 1А



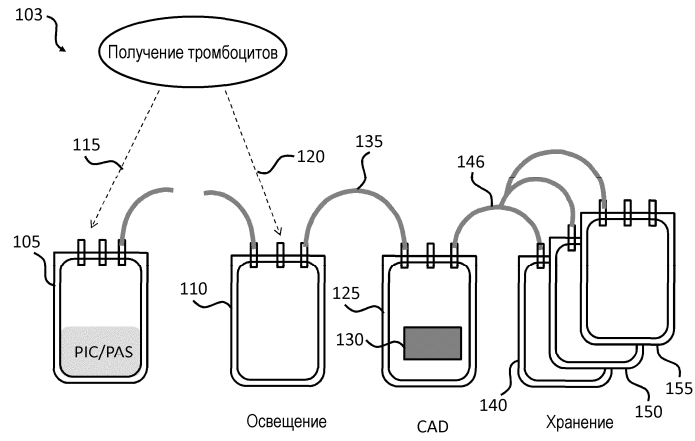
Освещение
CAD

Фиг. 1В

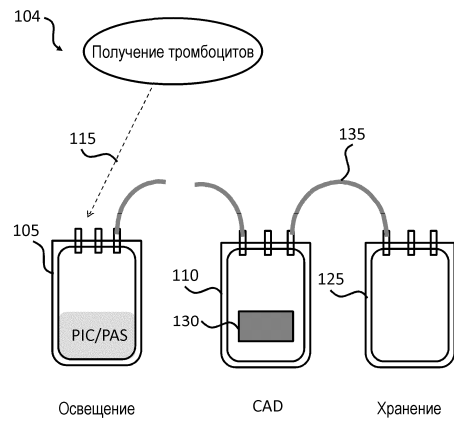


Освещение CAD Хранение

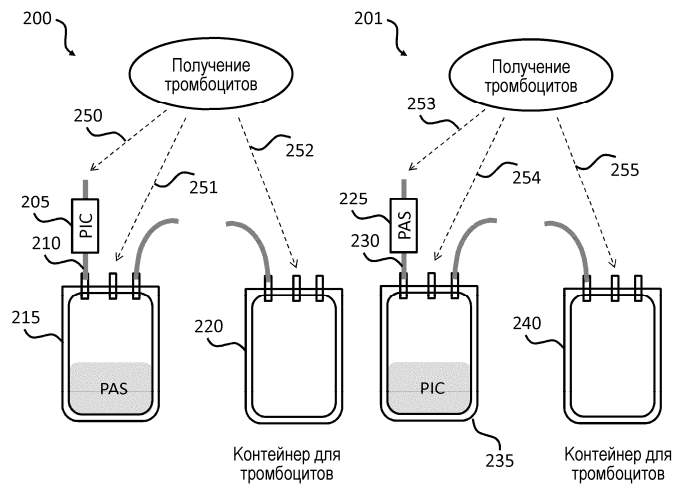
Фиг. 1С



Фиг. 1D



Фиг. 1E



Фиг. 2A

