

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044317**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.16

(51) Int. Cl. *A61K 35/19* (2015.01)

(21) Номер заявки
201992071

(22) Дата подачи заявки
2018.03.02

(54) НАБОРЫ И СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПАТОГЕН-ИНАКТИВИРОВАННОЙ КОМПОЗИЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

(31) 62/467,021; 62/622,127

(32) 2017.03.03; 2018.01.25

(33) US

(43) 2020.03.12

(86) PCT/US2018/020745

(87) WO 2018/161020 2018.09.07

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

(72) Изобретатель:
**Дэвид Тово, Доннелл Бетси, Эриксон
Анна, Муфти Нахид (US)**

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

(56) Fda: "INTERCEPT Blood System for Platelets - Large Volume (LV) Processing Set", 10 March 2016 (2016-03-10), XP055482151, Retrieved from the Internet: URL:https://www.fda.gov/downloads/BiologicalProducts/PremarketApprovalsPMAs/UCM427525.pdf, [retrieved on 2018-06-07], the whole document, tables

Fda: "INTERCEPT Blood System for Platelets - Dual Storage (DS) Processing Set", 10 March 2016 (2016-03-10), XP055482168, Retrieved from the Internet: URL:https://www.fda.gov/downloads/BiologicalProducts/PremarketApprovalsPMAs/UCM427522.pdf, [retrieved on 2018-06-07], the whole document, tables

pdf, [retrieved on 2018-06-07], the whole document, tables

Fda: "INTERCEPT Blood System for Platelets - Small Volume (SV) Processing Set", 10 March 2016 (2016-03-10), XP055482164, Retrieved from the Internet: URL:https://www.fda.gov/downloads/BiologicalProducts/PremarketApprovalsPMAs/UCM427512.pdf, [retrieved on 2018-06-07], the whole document, tables

JOHANNES IRSCH ET AL. "Pathogen Inactivation of Platelet and Plasma Blood Components for Transfusion Using the INTERCEPT Blood SystemTM", TRANSFUSION MEDICINE AND HEMOTHERAPY, vol. 38, no. 1, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 19-31, XP055147114, ISSN: 1660-3796, DOI: 10.1159/000323937, the whole document, figure 2

MÉLANIE ABONNENC ET AL. "In vitro study of platelet function confirms the contribution of the ultraviolet B (UVB) radiation in the lesions observed in riboflavin/UVB-treated platelet concentrates", TRANSFUSION, vol. 55, no. 9, 15 April 2015 (2015-04-15), pages 2219-2230, XP055482154, US ISSN: 0041-1132, DOI: 10.1111/trf.13123, the whole document

ANNA ERICKSON ET AL. "Plasma treated with amotosalen and ultraviolet A light retains activity for hemostasis after 5 days post-thaw storage at 1 to 6 °C: AMOTOSALEN/UVA-TREATED THAWED PLASMA", TRANSFUSION, vol. 57, no. 4, 1 February 2017 (2017-02-01), pages 997-1006, XP055481929, US ISSN: 0041-1132, DOI: 10.1111/trf.13973, abstract

(57) Представлены способы получения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, а также наборы для обработки композиции, связанные с ними.

B1**044317****044317 B1**

В этой заявке заявлен приоритет по предварительным заявкам на патент США №№ 62/467,021, поданной 3 марта 2017, и 62/622,127, поданной 25 января 2018, каждая из которых включена сюда в качестве ссылки полностью.

Область техники

Данное описание относится к улучшенным способам, композициям и наборам для обработки для получения патоген-инактивированных композиций тромбоцитов.

Уровень техники

Тромбоциты являются компонентом крови, который играет ключевую роль в гемостазе, стабильности и ретракции сгустка, а также в восстановлении сосудов и антимикробной защите хозяина. Тромбоцитопения или низкий уровень тромбоцитов в крови может быть результатом ряда состояний, которые, в зависимости от тяжести, могут потребовать переливания донорских тромбоцитов для терапевтического лечения. Переливание тромбоцитов также проводят профилактически для снижения риска кровотечений у пациентов с вызванной терапией гипопролиферативной тромбоцитопенией, такой как у пациентов, получающих химиотерапию или трансплантацию стволовых клеток (например, трансплантацию гемопоэтических клеток-предшественников).

Множество способов применяют для сбора и хранения тромбоцитарных продуктов для клинического применения. Донации из донорской цельной крови, как правило, представлены в виде концентратов тромбоцитов (КТ), полученных с использованием методов обработки лейкоцитной пленки или богатой тромбоцитами плазмы, и такие КТ могут быть пулированы (например, 4-6 отдельных доноров) с получением единицы тромбоцитов достаточной терапевтической дозировки, чтобы соответствовать критериям единичной дозировки, определенным государственными, нормативными стандартами, стандартами учреждений или аккредитующих организаций. Донацию с помощью афереза обеспечивает средства для получения единиц тромбоцитов с достаточной терапевтической дозировкой от одного донора без необходимости пулирования, используя автоматизированные системы клеточного разделения, которые отделяют тромбоциты от донорской крови и возвращают оставшиеся компоненты крови донору во время процедуры сдачи. Тромбоцитные продукты обычно суспендируют в плазме или смеси плазмы и синтетической среды для хранения (например, тромбоцитного добавочного раствора) перед хранением.

Нормативные критерии определяют определенные показатели качества тромбоцитных продуктов, а также максимальный срок хранения между производством единиц тромбоцитов и клинической инфузией пациентам. Требования для различных параметров могут варьироваться для разных стран, включая, например, минимальные количества тромбоцитов на единицу (например, дозу тромбоцитов, терапевтическую дозированную единицу, тромбоциты на контейнер) и минимальные уровни pH в течение периода хранения (например, 5 дней, 7 дней). Текущим требованием FDA США для pH является 95%, обеспечивая то, что 95% компонентов демонстрируют pH при 22°C $\geq 6,2$. В регионах с маркировкой CE требование pH составляет pH $> 6,4$, но статистические требования могут варьироваться для разных стран. Максимальные сроки хранения обычно варьируются от нескольких дней до 7 дней и отражают не только параметры качества тромбоцитов, но и риск инфекции, передаваемой при переливании крови, который может со временем увеличиваться при хранении при комнатной температуре. Бактериальное загрязнение тромбоцитных компонентов является второй наиболее распространенной причиной смертности, связанной с переливанием крови в США.

Варианты снижения риска распространенной при переливании инфекции от тромбоцитных компонентов включают тестирование на обнаружение бактерий и использование технологий инактивации патогенов. Фотохимическая обработка псораленами (например, амтосаленом) и ультрафиолетовым светом (например, УФА) является средством инактивации патогена против широкого спектра патогенов, включая бактерии, вирусы и паразиты. Коммерчески доступная INTERCEPT™ Blood System (Cerus Corp.) для фотохимической инактивации патогенов в тромбоцитах состоит из наборов для обработки, содержащих фотоактивное соединение псоралена амтосален и отдельное устройство испускания ультрафиолетового света. Наборы для обработки также содержат устройство адсорбции соединения для снижения уровней остаточного амтосалена и свободных фотопродуктов в препаратах тромбоцитов с инактивированным патогеном после облучения.

Хотя современная INTERCEPT™ System является высокоэффективной для снижения риска возникновения инфекции при переливании от тромбоцитных компонентов, модификации системы могут привести к дальнейшему улучшению качества тромбоцитов и длительности хранения, в частности, для обработки больших количеств и/или объемов тромбоцитов, включая большие количества и/или объемы тромбоцитов, суспендированных в плазме.

Сущность изобретения

Для удовлетворения этой и других потребностей описанные здесь способы, композиции и наборы для обработки применяют, кроме прочего, для поддержания качества тромбоцитов во время хранения после инактивации патогена, особенно при обработке больших количеств и/или объемов тромбоцитов, включая тромбоциты, приготовленные в плазме.

В одном аспекте, в данном описании представлен способ получения патоген-инактивированной

композиции тромбоцитов, включающий: (а) смешивание композиции тромбоцитов с инактивирующим патогены соединением (ИПС); (b) фотохимическую инактивацию композиции тромбоцитов в смеси с ИПС; и (с) перенос полученной смеси со стадии (b) в стерильных условиях в контейнер, содержащий устройство адсорбции соединения (УАС) с получением патоген-инактивированной композиции тромбоцитов; где, по меньшей мере, применяют одно из (i) и (ii): (i) объем контейнера, содержащего УАС, больше чем 1,0 л; и (ii) площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, больше приблизительно 750 см². В некоторых вариантах, способ также включает: (d) перенос патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в стерильных условиях из контейнера, содержащего УАС, в один или более контейнеров для хранения. В некоторых вариантах, один или более контейнерами для хранения является один контейнер для хранения. В некоторых вариантах, одним или более контейнерами для хранения являются два контейнера для хранения. В некоторых вариантах, одним или более контейнерами для хранения являются три контейнера для хранения. В некоторых вариантах, объем контейнера, содержащего УАС, больше 1,0 л. В некоторых вариантах, объем контейнера, содержащего УАС, больше 1,1 л. В некоторых вариантах, объем контейнера, содержащего УАС, больше приблизительно 1,2 л. В некоторых вариантах, объем контейнера, содержащего УАС, приблизительно 1,3 л. В некоторых вариантах, объем контейнера, содержащего УАС, приблизительно 1,5 л. В некоторых вариантах, объем контейнера, содержащего УАС, меньше приблизительно 1,6 л. В некоторых вариантах, объем контейнера, содержащего УАС, от приблизительно 1,2 л до приблизительно 1,6 л. В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, больше чем приблизительно 750 см². В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, больше чем приблизительно 800 см². В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, больше чем приблизительно 850 см². В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, приблизительно 900 см². В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, менее приблизительно 1100 см². В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, от приблизительно 850 см² до приблизительно 1100 см². В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, приблизительно 6,0×10¹¹ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, приблизительно 7,0×10¹¹ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, приблизительно 8,0×10¹¹ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, приблизительно 11,0×10¹¹ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит менее приблизительно 12,0×10¹¹ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит от приблизительно 6,0×10¹¹ до приблизительно 12,0×10¹¹ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 350 мл. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 400 мл. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 450 мл. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 500 мл. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 600 мл. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов имеет объем менее приблизительно 650 мл. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов имеет объем от приблизительно 350 мл до приблизительно 650 мл. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит плазму. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов не содержит does not comprise добавочный раствор тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит добавочный раствор тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит от приблизительно 53% до приблизительно 68% добавочного раствора тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит тромбоциты, суспендированные в среде для суспензий, состоящей по существу из плазмы. В некоторых вариантах, способ включает, до стадии (а), сбор одной или более донаций тромбоцитов от одного или более доноров. В некоторых вариантах, композицию тромбоцитов готовят из афереза. В некоторых вариантах, композицию тромбоцитов готовят из цельной крови. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит одну донацию тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит две донации тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит три или более донаций тромбоцитов. В некоторых вариантах, УАС содержит, по меньшей мере, приблизительно три грамма адсорбирующих шариков. В некоторых вариантах, УАС содержит менее приблизительно семь граммов адсорбирующих шариков. В некоторых вариантах, УАС содержит, по меньшей мере, приблизительно семь граммов адсорбирующих шариков. В некоторых вариантах, способ включает, до стадии (а), стерильное соединение контейнера, содержащего композицию тромбоцитов, с контейнером, содержащим ИПС. В некоторых вариантах, способ дополнительно включает: после стадии (d), хранение патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в одном или более контейнерах для хранения в течение, по меньшей мере, 5 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, хранение длится в течение, по меньшей мере, 6 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, хранение длится в течение, по меньшей мере, 7 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, хранение длится в течение вплоть до 7 дней при комнатной температуре. В

некоторых вариантах, рН (например, рН_{22°C}) патоген-инактивированной композиции тромбоцитов после хранения составляет $\geq 6,2$. В некоторых вариантах, рН (например, рН_{22°C}) патоген-инактивированной композиции тромбоцитов после хранения составляет $\geq 6,4$. В некоторых вариантах, после стадии (с) и до стадии (d), патоген-инактивированную композицию тромбоцитов хранят в контейнере, содержащем УАС, в течение от приблизительно 4 до приблизительно 24 часов. В некоторых вариантах, патоген-инактивированной композицией тромбоцитов является одна или более патоген-инактивированных единиц тромбоцитов, подходящих для вливания. В некоторых вариантах, патоген-инактивированной композицией тромбоцитов является одна патоген-инактивированная единица тромбоцитов, подходящая для вливания. В некоторых вариантах, патоген-инактивированной композицией тромбоцитов являются две патоген-инактивированные единицы тромбоцитов, подходящие для вливания. В некоторых вариантах, патоген-инактивированной композицией тромбоцитов являются три патоген-инактивированных единиц тромбоцитов, подходящих для вливания. В некоторых вариантах, патоген-инактивированной единицей тромбоцитов, подходящей для вливания, является терапевтическая дозированная единица патоген-инактивированных тромбоцитов. В некоторых вариантах, патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $2,4 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

В одном аспекте, в данном описании представлена патоген-инактивированная композиция тромбоцитов, полученная способом в соответствии с любым из указанных выше вариантов. В некоторых вариантах, патоген-инактивированной композицией тромбоцитов является одна или более патоген-инактивированных единиц тромбоцитов, подходящих для вливания. В некоторых вариантах, патоген-инактивированной композицией тромбоцитов является одна патоген-инактивированная единица тромбоцитов, подходящая для вливания. В некоторых вариантах, патоген-инактивированной композицией тромбоцитов являются две патоген-инактивированные единицы тромбоцитов, подходящие для вливания. В некоторых вариантах, являются три патоген-инактивированных единиц тромбоцитов, подходящих для вливания. В некоторых вариантах, патоген-инактивированной единицей тромбоцитов, подходящей для вливания, является терапевтическая дозированная единица патоген-инактивированных тромбоцитов. В некоторых вариантах, патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $2,4 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

В одном аспекте, в данном описании представлен способ вливания композиции тромбоцитов субъекту, нуждающемуся в таковом, где способ включает вливание субъекту патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, полученной способом по любому из указанных выше вариантов, или патоген-инактивированной композиции тромбоцитов по любому из представленных выше вариантов.

В одном аспекте, в данном описании представлен набор для обработки для получения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, содержащий: (a) первый контейнер, который содержит инактивирующее патоген соединение (ИПС) и подходит для объединения композиции тромбоцитов с ИПС; (b) второй контейнер, соединенный с первым контейнером, в котором композиция тромбоцитов в смеси с ИПС может быть фотохимически инактивирована; и (c) третий контейнер, содержащий устройство адсорбции соединения (УАС), где третий контейнер соединен со вторым контейнером так, что фотохимически инактивированная композиция тромбоцитов может быть перенесена из второго контейнера в третий контейнер в стерильных условиях; где, по меньшей мере, применяется одно из (i) и (ii): (i) объем третьего контейнера больше 1,0 л; и (ii) площадь поверхности внутренней части третьего контейнера больше приблизительно 750 см^2 . В некоторых вариантах, набор для обработки дополнительно содержит один или более четвертых контейнеров, где один или более четвертых контейнеров соединены с третьим контейнером так, чтобы фотохимически инактивированная композиция тромбоцитов могла быть перенесена из третьего контейнера в один или более четвертых контейнеров в стерильных условиях с получением патоген-инактивированной композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах, набор для обработки содержит один четвертый контейнер. В некоторых вариантах, набор для обработки содержит два четвертых контейнера. В некоторых вариантах, набор для обработки содержит три четвертых контейнера. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера больше 1,0 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера больше 1,1 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера больше приблизительно 1,2 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера приблизительно 1,3 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера приблизительно 1,5 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера менее 1,6 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера от приблизительно 1,2 л до приблизительно 1,6 л. В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части третьего контейнера больше приблизительно 750 см^2 . В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части третьего контейнера больше приблизительно 800 см^2 . В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части третьего контейнера больше приблизительно 850 см^2 . В некоторых вариантах, площадь поверхно-

сти внутренней части контейнера, содержащего УАС, приблизительно 900 см^2 . В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части третьего контейнера меньше приблизительно 1100 см^2 . В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, от приблизительно 850 см^2 до приблизительно 1100 см^2 . В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, приблизительно $6,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, приблизительно $7,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, приблизительно $8,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, приблизительно $11,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит менее приблизительно $12,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит от приблизительно $6,0 \times 10^{11}$ до приблизительно $12,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 350 мл. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 400 мл. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 450 мл. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 500 мл. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 600 мл. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов имеет объем менее приблизительно 650 мл. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов имеет объем от приблизительно 350 мл до приблизительно 650 мл. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит плазму. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов не содержит добавочный раствор тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит добавочный раствор тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит от приблизительно 53% до приблизительно 68% добавочного раствора тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит тромбоциты, суспендированные в среде для суспензий, состоящей по существу из плазмы. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит одну или более донаций тромбоцитов от одного или более доноров. В некоторых вариантах, композицию тромбоцитов получают из афереза. В некоторых вариантах, композицию тромбоцитов получают из цельной крови. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит одну донацию тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит две донации тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит три или более донаций тромбоцитов. В некоторых вариантах, УАС содержит, по меньшей мере, приблизительно три грамма адсорбирующих шариков. В некоторых вариантах, УАС содержит менее приблизительно семи граммов адсорбирующих шариков. В некоторых вариантах, УАС содержит, по меньшей мере, приблизительно семь граммов адсорбирующих шариков. В некоторых вариантах, первый контейнер подходит для стерильного соединения с контейнером, содержащим композицию тромбоцитов. В некоторых вариантах, один или более четвертых контейнеров подходят для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 5 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, один или более четвертых контейнеров подходят для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 6 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, один или более четвертых контейнеров подходят для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 7 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, один или более четвертых контейнеров подходят для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение вплоть до 7 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, рН (например, рН_{22°C}) патоген-инактивированной композиции тромбоцитов после хранения составляет $\geq 6,2$. В некоторых вариантах, рН (например, рН_{22°C}) патоген-инактивированной композиции тромбоцитов после хранения составляет $\geq 6,4$. В некоторых вариантах, третий контейнер подходит для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение от приблизительно 4 до приблизительно 24 часов. В некоторых вариантах, патоген-инактивированной композицией тромбоцитов является одна или более патоген-инактивированных единиц тромбоцитов, подходящих для вливания. В некоторых вариантах, патоген-инактивированной композицией тромбоцитов является одна патоген-инактивированная единица тромбоцитов, подходящая для вливания. В некоторых вариантах, патоген-инактивированной композицией тромбоцитов являются две патоген-инактивированные единицы тромбоцитов, подходящие для вливания. В некоторых вариантах, являются три патоген-инактивированных единиц тромбоцитов, подходящих для вливания. В некоторых вариантах, патоген-инактивированной единицей тромбоцитов, подходящей для вливания, является терапевтическая дозированная единица патоген-инактивированных тромбоцитов. В некоторых вариантах, патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $2,4 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

В одном аспекте, в данном изобретении представлен набор, содержащий набор для обработки для получения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов и инструкции по применению набора для обработки для получения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, где набор для обра-

ботки содержит: (а) первый контейнер, который содержит инактивирующее патоген соединение (ИПС) и подходящий для объединения композиции тромбоцитов и ИПС; (b) второй контейнер, соединенный с первым контейнером, в котором композиция тромбоцитов в смеси с ИПС может быть фотохимически инактивирована; и (с) третий контейнер, содержащий устройство адсорбции соединения (УАС), где третий контейнер соединен со вторым контейнером так, чтобы фотохимически инактивированная композиция тромбоцитов могла быть перенесена из второго контейнера в третий контейнер в стерильных условиях; где, по меньшей мере, применяется одно из (i) и (ii): (i) объем третьего контейнера больше 1,0 л; и (ii) площадь поверхности внутренней части третьего контейнера больше приблизительно 750 см². В некоторых вариантах, набор для обработки дополнительно содержит один или более четвертых контейнеров, где один или более четвертых контейнеров соединены с третьим контейнером так, чтобы фотохимически инактивированная композиция тромбоцитов могла быть перенесена из третьего контейнера в один или более четвертых контейнеров в стерильных условиях с получением патоген-инактивированной композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах, набор для обработки содержит один четвертый контейнер. В некоторых вариантах, набор для обработки содержит два четвертых контейнера. В некоторых вариантах, набор для обработки содержит три четвертых контейнера. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера больше 1,0 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера больше 1,1 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера больше приблизительно 1,2 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера приблизительно 1,3 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера приблизительно 1,5 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера менее 1,6 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера от приблизительно 1,2 л до приблизительно 1,6 л. В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части третьего контейнера больше приблизительно 750 см². В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части третьего контейнера больше приблизительно 800 см². В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части третьего контейнера больше приблизительно 850 см². В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, приблизительно 900 см². В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части третьего контейнера меньше приблизительно 1100 см². В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, от приблизительно 850 см² до приблизительно 1100 см². В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки подходит для обработки композиции тромбоцитов содержащей, по меньшей мере, приблизительно 6,0×10¹¹ тромбоцитов. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки подходит для обработки композиции тромбоцитов содержащей, по меньшей мере, приблизительно 7,0×10¹¹ тромбоцитов. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки подходит для обработки композиции тромбоцитов содержащей, по меньшей мере, приблизительно 8,0×10¹¹ тромбоцитов. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки подходит для обработки композиции тромбоцитов содержащей, по меньшей мере, приблизительно 11,0×10¹¹ тромбоцитов. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки подходит для обработки композиции тромбоцитов содержащей менее приблизительно 12,0×10¹¹ тромбоцитов. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки подходит для обработки композиции тромбоцитов, содержащей от приблизительно 6,0×10¹¹ до приблизительно 12,0×10¹¹ тромбоцитов. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки подходит для обработки композиции тромбоцитов имеющей объем, по меньшей мере, приблизительно 350 мл. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки подходит для обработки композиции тромбоцитов имеющей объем, по меньшей мере, приблизительно 400 мл. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки подходит для обработки композиции тромбоцитов имеющей объем, по меньшей мере, приблизительно 450 мл. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки подходит для обработки композиции тромбоцитов имеющей объем, по меньшей мере, приблизительно 500 мл. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки подходит для обработки композиции тромбоцитов имеющей объем, по меньшей мере, приблизительно 600 мл. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки подходит для обработки композиции тромбоцитов имеющей объем менее приблизительно 650 мл. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки подходит для обработки композиции тромбоцитов имеющей объем от приблизительно 350 мл до приблизительно 650 мл. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит плазму. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов не содержит добавочный раствор тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит добавочный раствор тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит от приблизительно 53% до приблизительно 68% добавочного раствора тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит тромбоциты, суспендированные в среде для суспензий, состоящей по существу из плазмы. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит одну или более донаций тромбоцитов от одного или более доноров. В некоторых вариантах, композицию тромбоцитов получают из афереза. В некоторых вариантах, композицию тромбоцитов получают из цельной крови. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит одну донацию тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов содержит две донации тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция

тромбоцитов содержит три или более донации тромбоцитов. В некоторых вариантах, УАС содержит, по меньшей мере, приблизительно три грамма адсорбирующих шариков. В некоторых вариантах, УАС содержит менее приблизительно семи граммов адсорбирующих шариков. В некоторых вариантах, УАС содержит, по меньшей мере, приблизительно семь граммов адсорбирующих шариков. В некоторых вариантах, первый контейнер подходит для стерильного соединения с контейнером, содержащим композицию тромбоцитов. В некоторых вариантах, один или более четвертых контейнеров подходят для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 5 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, один или более четвертых контейнеров подходят для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 6 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, один или более четвертых контейнеров подходят для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 7 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, один или более четвертых контейнеров подходят для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение вплоть до 7 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки (например, один или более четвертых контейнеров) подходит для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 5 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки (например, один или более четвертых контейнеров) подходит для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 6 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки (например, один или более четвертых контейнеров) подходит для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 7 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки (например, один или более четвертых контейнеров) подходит для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение вплоть до 7 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, рН (например, рН_{22°C}) патоген-инактивированной композиции тромбоцитов после хранения составляет $\geq 6,2$. В некоторых вариантах, рН (например, рН_{22°C}) патоген-инактивированной композиции тромбоцитов после хранения составляет $\geq 6,4$. В некоторых вариантах, третий контейнер подходит для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение от приблизительно 4 до приблизительно 24 часов.

Следует понимать, что одно, некоторые или все свойства различных вариантов, описанных в данном документе, могут быть объединены с получением других вариантов. Эти и другие аспекты станут очевидными специалисту в данной области. Эти и другие варианты дополнительно описаны с помощью подробного описания, которое следует ниже.

Описание фигур

На фиг. 1 показан типовой набор для обработки для применения в получении патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в соответствии с некоторыми вариантами. Пунктирные компоненты изображают один контейнер с тромбоцитами (например, донорскими тромбоцитами), стерильно соединенный с набором для обработки. Аббревиатуры: ИПС, инактивирующее патоген соединение; УАС, устройство адсорбции соединения. Чертеж не масштабирован.

На фиг. 2 показан типовой набор для обработки для применения в получении патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в соответствии с некоторыми вариантами. Пунктирные компоненты изображают один контейнер с тромбоцитами (например, донорскими тромбоцитами), стерильно соединенный с набором для обработки. Аббревиатуры: ИПС, инактивирующее патоген соединение; УАС, устройство адсорбции соединения. Чертеж не масштабирован.

На фиг. 3 показан типовой набор для обработки для применения в получении патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в соответствии с некоторыми вариантами. Пунктирные компоненты изображают один контейнер с тромбоцитами (например, донорскими тромбоцитами), стерильно соединенный с набором для обработки. Аббревиатуры: ИПС, инактивирующее патоген соединение; УАС, устройство адсорбции соединения. Чертеж не масштабирован.

На фиг. 4 показан типовой набор для обработки для применения в получении патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в соответствии с некоторыми вариантами. Пунктирные компоненты изображают два контейнера с тромбоцитами (например, донорскими тромбоцитами 1, донорскими тромбоцитами 2), стерильно соединенные друг с другом (например, для пулирования) и с набором для обработки. Аббревиатуры: ИПС, инактивирующее патоген соединение; УАС, устройство адсорбции соединения. Чертеж не масштабирован.

Подробное описание

Термин "способ инактивации патогена" означает способ, применяемый для инактивации патогенов, которые могут присутствовать в препарате тромбоцитов или другой композиции тромбоцитов, такой как донорские тромбоциты, при этом подразумевается, что способ не обязательно полностью инактивирует все патогены, которые могут присутствовать, но по существу уменьшает количество патогенов, чтобы значительно снизить риск заболевания, связанного с переливанием крови (например, инфекции, передаваемая при переливании крови, ИППК). Инактивация патогена может быть оценена измерением количе-

ства инфекционных патогенов (например, вирусных частиц, бактерий) в определенном объеме до и после способа инактивации патогена, и уровень инактивации обычно представлен в логарифмическом уменьшении инфекционности возбудителя или логарифмическом снижении в титре. Способы оценки логарифмического уменьшения в титре и его измерения для инактивации патогенов известны в данной области техники. Когда способ инактивации тестируют для множества патогенов, снижение конкретного активного патогена составляет, по меньшей мере, приблизительно 1 log, по меньшей мере, приблизительно 2 log, по меньшей мере, приблизительно 3 log, по меньшей мере, приблизительно 4 log, или, по меньшей мере, приблизительно 5 log снижение в титре. Множество способов инактивации патогенов известны в данной области техники и могут применяться в способах в соответствии с данным изобретением, включая, например, коммерчески доступные способы инактивации патогенов, такие как INTERCEPT™ Blood System (Cerus Corp). В определенных вариантах, способ инактивации патогена может включать обработку инактивирующим патоген соединением.

Термин "инактивирующее патоген соединение" означает любое подходящее соединение, такое как малое органическое соединение, которое может применяться для инактивации патогена, который может присутствовать в содержащем тромбоциты продукте крови. "Фотоактивированным инактивирующим патоген соединением" является подходящее соединение, которому требуется некоторое количество света (например, ультрафиолетового света) для достаточной инактивации (например, фотохимической инактивации) патогена. Такие соединения предпочтительны для инактивации патогенов в тромбоцитарных продуктах, так как они обеспечивают контроль процесса инактивации. Такие фотоактивированные инактивирующие патоген соединения, описанные здесь, включают псоралены, изоаллоксазины, аллоксазины, фталоцианины, фенотиазины и порфирины, где эти термины охватывают общий класс соединений, т.е. основное соединение и его подходящие производные. Например, псоралены или псорален в общем описывает основное соединение псоралена и его производные (например, амотосален), изоаллоксазины или изоаллоксазин в общем описывает основной изоаллоксазин и любые его производные (например, рибофлавин), и так далее. Такие производные содержат основную структуру соединения, а также дополнительные заместители к основе. Описания таких соединений включают любые их соли.

Термин "амотосален" означает соединение 3-(2-аминоэтоксиметил)-2,5,9-триметилфуро[3,2-g]хромен-7-он и любые его соли. Соединение также может называться 4'-(4-амино-2-окса)бутил-4,5',8-триметилпсорален. Соединение также может называться 3-[(2-аминоэтокси)метил]-2.5.9-триметил-7H-фуро[3,2-g][1]бензопиран-7-он. Если инактивация тромбоцитов включает добавление амотосалена HCl (HCl соли амотосалена) в композицию тромбоцитов, удаление этого соединения из композиции тромбоцитов не ограничивается удалением амотосалена HCl, так как амотосален может присутствовать в растворе в виде других солей или в виде свободного основания. Как применяется в описанных здесь способах, удаление амотосалена означает удаление соединения в любой форме, например, в виде свободного основания или любой соли, как измеряется в описанных здесь исследованиях.

Термин "подходит для вливания" относится к композиции тромбоцитов (например, патоген-инактивированной композиции тромбоцитов), способной для вливания (например, переливания) субъекту (например, человеку) в соответствии с назначением врача. В некоторых вариантах, подходящесть относится к наличию достаточной биологической активности для предполагаемого применения, т.е., для применения там, где показано вливание человеческих тромбоцитов, включая, без ограничений, профилактическое и терапевтическое вливание, такое как, например лечение тромбоцитопении или снижение риска кровотечения у пациентов, подверженных вызванной терапией гипопролиферативной тромбоцитопении. В некоторых вариантах, подходящесть относится к наличию достаточной безопасности. В некоторых вариантах, подходящесть относится к соответствию одному или более стандартам (например, наличию подходящих характеристик, наличию уровня биологической активности или функции, наличия, по меньшей мере, минимальной дозы тромбоцитов), установленным аккредитующим агентством или регулирующим органом, который управляет практикой вливания, такой как AABB.

Патоген-инактивированные композиции тромбоцитов и способы.

В определенных аспектах данного изобретения представлены патоген-инактивированные композиции тромбоцитов и связанные с ним способы (например, способы получения). Конкретной пользой, среди прочих, которая обеспечивается описанными здесь улучшениями, является возможность получать патоген-инактивированные композиции тромбоцитов, которые сохраняют благоприятные характеристики (в частности, подходящий pH, но также включающие, но не ограниченные ими, любой из растворенного водорода, двуокиси углерода, глюкозы, лактата, АТФ, ЛДГ, экспрессию p-селектина (например, CD62P), клеточную морфологию (например, показатель морфологии), степень изменения формы или СИФ и реакцию гипотонического шока или РГШ) в течение более длительного периода и/или на уровне, близком к не обработанным (например, с не инактивированным патогеном) композициям тромбоцитов во время хранения после инактивации патогена (например, как описано здесь), в отличие от получаемых существующими способами и наборами для обработки. Такие характеристики могут быть известны в данной области техники и измеряться обычными методами, такими как, например, с применением анализов, известных в данной области техники. Открытием данного изобретения является то, что условия, в которых композицию тромбоцитов, патогены которой были инактивированы фотохимической обработ-

кой, подвергают обработке устройством адсорбции соединения или УАС (например, хранят с УАС, инкубируют с УАС), могут существенно улучшать характеристики (например, рН на выходе) патоген-инактивированной композиции тромбоцитов после хранения, после процесса инактивации патогена. Улучшенные характеристики особенно полезны для обработки больших количеств (например, количества) тромбоцитов, включая большие количества тромбоцитов, суспендированных в плазме с более высокими концентрациями (например, 100% плазме). Способы, композиции и наборы для обработки, описанные здесь, представляют патоген-инактивированные композиции тромбоцитов с улучшенным рН даже после инактивации патогена и хранения (например, вплоть до 7 дней).

В некоторых вариантах, способы в соответствии с данным изобретением получения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов включают: (а) смешивание композиции тромбоцитов с инактивирующим патоген соединением (ИПС); (b) фотохимическую инактивацию композиции тромбоцитов в смеси с ИПС; и перенос полученной смеси со стадии (b) в стерильных условиях в контейнер, содержащий устройство адсорбции соединения (УАС) с получением патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, где, по меньшей мере, применяется одно из (i) и (ii): (i) объем контейнера, содержащего УАС, больше 1,0 л (например, приблизительно 1,2 л или более); и (ii) площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, больше чем приблизительно 750 см² (например, приблизительно 800 см² или больше). Также представлены патоген-инактивированные композиции тромбоцитов, полученные любым из способов в соответствии с данным изобретением.

В некоторых вариантах, объем контейнера, содержащего УАС в соответствии с данным изобретением, больше 1,0 литра (л), больше приблизительно 1,1 л, больше приблизительно 1,2 л, больше приблизительно 1,3 л, больше приблизительно 1,4 л, больше приблизительно 1,5 л или больше приблизительно 1,6 л. В некоторых вариантах, объем контейнера, содержащего УАС в соответствии с данным изобретением, меньше приблизительно любого из следующих объемов: 1,6 л, 1,5 л, 1,4 л, 1,3 л или 1,2 л. В некоторых вариантах, объем контейнера, содержащего УАС в соответствии с данным изобретением, больше приблизительно любого из следующих объемов: 1,1 л, 1,2 л, 1,3 л, 1,4 л или 1,5 л. То есть, объемом контейнера, содержащего УАС в соответствии с данным изобретением, может быть любой объем в интервале, имеющем верхний предел 1,6 л, 1,5 л, 1,4 л, 1,3 л или 1,2 л, и независимо выбранный нижний предел 1,1 л, 1,2 л, 1,3 л, 1,4 л или 1,5 л, где верхний предел больше нижнего предела. В определенных вариантах, объем контейнера, содержащего УАС в соответствии с данным изобретением, составляет от приблизительно 1,1 л до приблизительно 1,6 л, от приблизительно 1,1 л до приблизительно 1,5 л, от приблизительно 1,1 л до приблизительно 1,4 л, от приблизительно 1,1 л до приблизительно 1,3 л, от приблизительно 1,1 л до приблизительно 1,2 л, от приблизительно 1,2 л до приблизительно 1,6 л, от приблизительно 1,2 л до приблизительно 1,5 л, от приблизительно 1,2 л до приблизительно 1,4 л, от приблизительно 1,2 л до приблизительно 1,3 л, от приблизительно 1,3 л до приблизительно 1,6 л, от приблизительно 1,3 л до приблизительно 1,5 л, от приблизительно 1,3 л до приблизительно 1,4 л, от приблизительно 1,4 л до приблизительно 1,6 л, от приблизительно 1,4 л до приблизительно 1,5 л или от приблизительно 1,5 л до приблизительно 1,6 л. В некоторых вариантах, объем контейнера, содержащего УАС в соответствии с данным изобретением, составляет приблизительно 1,1 л, приблизительно 1,2 л, приблизительно 1,3 л, приблизительно 1,4 л, приблизительно 1,5 л или приблизительно 1,6 л.

В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части (например, площадь внутренней поверхности) контейнера, содержащего УАС в соответствии с данным изобретением, больше приблизительно 750 см², больше приблизительно 800 см², больше приблизительно 850 см², больше приблизительно 900 см², больше приблизительно 950 см², больше приблизительно 1000 см², больше приблизительно 1050 см², больше приблизительно 1100 см², больше приблизительно 1150 см², больше приблизительно 1200 см² или больше приблизительно 1300 см². В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС в соответствии с данным изобретением меньше приблизительно 1400 см², меньше приблизительно 1300 см², меньше приблизительно 1200 см², меньше приблизительно 1150 см², меньше приблизительно 1100 см², меньше приблизительно 1050 см², меньше приблизительно 1000 см², меньше приблизительно 950 см², меньше приблизительно 900 см², меньше приблизительно 850 см² или меньше приблизительно 800 см². То есть, площадью поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС в соответствии с данным изобретением, может быть площадь поверхности в интервале, имеющем верхний предел 1400 см², 1300 см², 1200 см², 1150 см², 1100 см², 1050 см², 1000 см², 950 см², 900 см², 850 см² или 800 см² и независимо выбранный нижний предел 750 см², 800 см², 850 см², 900 см², 950 см², 1000 см², 1050 см², 1100 см², 1150 см², 1200 см² или 1300 см², где верхний предел больше нижнего предела. В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС в соответствии с данным изобретением, приблизительно 750 см², приблизительно 800 см², приблизительно 850 см², приблизительно 900 см², приблизительно 950 см², приблизительно 1000 см², приблизительно 1050 см², приблизительно 1100 см², приблизительно 1150 см² или приблизительно 1200 см². В определенных вариантах, площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС в соответствии с данным изобретением, от приблизительно 750 см² до приблизительно 1400 см², от приблизительно 750 см² до приблизительно 1300 см², от приблизительно 750 см² до приблизительно 1200 см², от приблизительно 750 см² до приблизительно 1150 см², от приблизительно 750 см² до приблизи-

ным изобретением содержит от приблизительно $7,0 \times 10^{11}$ до приблизительно $12,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением содержит от приблизительно $7,5 \times 10^{11}$ до приблизительно $12,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением содержит от приблизительно $8,0 \times 10^{11}$ до приблизительно $12,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением содержит от приблизительно $8,5 \times 10^{11}$ до приблизительно $12,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением содержит от приблизительно $9,0 \times 10^{11}$ до приблизительно $12,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением содержит от приблизительно $6,0 \times 10^{11}$ до приблизительно $11,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением содержит от приблизительно $6,0 \times 10^{11}$ до приблизительно $10,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением содержит от приблизительно $6,0 \times 10^{11}$ до приблизительно $9,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением содержит от приблизительно $6,0 \times 10^{11}$ до приблизительно $8,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 250 мл, по меньшей мере, приблизительно 300 мл, по меньшей мере, приблизительно 350 мл, по меньшей мере, приблизительно 400 мл, по меньшей мере, приблизительно 450 мл, по меньшей мере, приблизительно 500 мл, по меньшей мере, приблизительно 550 мл, по меньшей мере, приблизительно 600 мл или, по меньшей мере, приблизительно 650 мл. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением имеет объем, меньше приблизительно 650 мл. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением имеет объем меньше приблизительно любого из следующих объемов (в мл): 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350 или 300. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением имеет объем больше приблизительно любого из следующих объемов (в мл): 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650 или 700. То есть, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением может иметь любой объем в интервале объемов, имеющем верхний предел 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350 или 300 мл, и независимо выбранный нижний предел 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650 или 700 мл, где верхний предел больше нижнего предела. В определенных вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением имеет объем от приблизительно 350 мл до приблизительно 650 мл. В определенных вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением имеет объем от приблизительно 300 мл до приблизительно 650 мл. В определенных вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением имеет объем от приблизительно 250 мл до приблизительно 650 мл. В определенных вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением имеет объем от приблизительно 250 мл до приблизительно 450 мл. В определенных вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением имеет объем от приблизительно 250 мл до приблизительно 400 мл. В определенных вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением имеет объем от приблизительно 300 мл до приблизительно 450 мл.

В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением содержит тромбоциты, суспендированные в среде для суспензий. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением содержит плазму. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением содержит тромбоциты, суспендированные в 100% плазме. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением содержит тромбоциты, суспендированные в среде для суспензий, состоящей по существу из плазмы. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением не содержит добавочный раствор тромбоцитов. В других вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением содержит добавочный раствор тромбоцитов (ДРТ). Например, в некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением содержит от приблизительно 53% до приблизительно 68% добавочного раствора тромбоцитов. Множество подходящих для применения добавочных растворов тромбоцитов (например, одобренных одним или более регулируемыми органами) известно в данной области техники. Не ограничивающие примеры добавочного раствора тромбоцитов включают раствор InterSol™ (Fenwal, a Fresenius Kabi Company; Lake Zurich, IL), раствор T-PAS+™ (Terumo BCT, Inc., Lakewood, CO), раствор PAS III M™ (Grifols™, Barcelona, Spain), раствор SSP+™ (Macopharma, Tourcoing, France) и раствор Composol™ (Fresenius Kabi). В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением содержит от приблизительно 32% до приблизительно 47% плазмы.

В некоторых вариантах, способы также включают перенос патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в стерильных условиях из контейнера, содержащего УАС, в один или более контейнеров для хранения (например, как показано на фиг. 1-4). Например, патоген-инактивированная композиция тромбоцитов может быть перенесена в стерильных условиях из контейнера, содержащего УАС, в один контейнер для хранения (см, например, фиг. 1 типового набора для обработки), два контейнера для хра-

нения (см, например, фиг. 2 типового набора для обработки) или три контейнера для хранения (см, например, фиг. 3 и 4 типового набора для обработки). В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением может быть получена сбором одной или более донации тромбоцитов от одного или более доноров.

В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением может быть получена пулированием тромбоцитов из множества (например, двух или более) донации. Термин "пулированный препарат тромбоцитов" относится к препарату тромбоцитов, содержащему тромбоциты, полученные из более чем одной донации, такой как донация аферезных тромбоцитов, и затем пулированные (например, в одном контейнере). В общем, донации тромбоцитов получают от разных доноров. Тромбоциты могут быть пулированы на любой стадии после сдачи и до терапевтического применения, включая, но не ограничиваясь ими, пулирование до или после любого добавления добавочного раствора, до или после любого периода хранения и до или после любой инактивирующей патоген обработки или способа. Тромбоциты могут быть пулированы в любой контейнер, подходящий препаратов тромбоцитов, и имеющий достаточный размер для размещения объема тромбоцитов, например, стерильным соединением контейнеров с двумя препаратами тромбоцитов (например, соединительной трубкой) и переносом тромбоцитов из одного контейнера в другой, или стерильным соединением контейнеров с двумя препаратами тромбоцитов с третьим контейнером (например, соединительной трубкой) и переносом тромбоцитов в третий контейнер.

В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением содержит одну или более, две или более или три или более донации тромбоцитов. В некоторых вариантах, патоген-инактивированная композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением относится к одной или более патоген-инактивированным единицам тромбоцитов, подходящим для вливания (например, одной патоген-инактивированной единице тромбоцитов, подходящей для вливания), двум патоген-инактивированным единицам тромбоцитов, подходящим для вливания или трем патоген-инактивированным единицам тромбоцитов, подходящим для вливания (например, трем патоген-инактивированным единицам тромбоцитов, подходящим для вливания). В некоторых вариантах, патоген-инактивированная единица тромбоцитов, подходящая для вливания, такая как описана здесь, относится к терапевтической дозированной единице патоген-инактивированных тромбоцитов. Патоген-инактивированная единица тромбоцитов, подходящая для вливания (например, терапевтическая дозированная единица патоген-инактивированных тромбоцитов), обычно (например, каждая) содержит определенное минимальное количество (например, по меньшей мере, определенное минимальное количество) тромбоцитов на единицу для соответствия требованиям к терапевтической дозе, где критерий на единицу или терапевтическую дозу обычно определяется стандартами государственной, регулирующей или аккредитирующей организации (например, промышленности). Не ограничивающие примеры таких стандартов включают, например, установленные FDA, EDQM, AABB, PMDA, TGA и SFDA. Определенный минимум, например, может варьироваться для разных стран. Например, в некоторых вариантах, патоген-инактивированная композиция тромбоцитов (например, патоген-инактивированная единица тромбоцитов, подходящая для вливания, терапевтическая дозированная единица) содержит от, по меньшей мере, приблизительно $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, до, по меньшей мере, приблизительно $2,2 \times 10^{11}$ тромбоцитов, от, по меньшей мере, приблизительно $2,4 \times 10^{11}$ тромбоцитов, до, по меньшей мере, приблизительно $2,5 \times 10^{11}$ тромбоцитов, от, по меньшей мере, приблизительно $2,6 \times 10^{11}$ тромбоцитов, до, по меньшей мере, приблизительно $2,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов, от, по меньшей мере, приблизительно $2,8 \times 10^{11}$ тромбоцитов, до, по меньшей мере, приблизительно $2,9 \times 10^{11}$ тромбоцитов или, по меньшей мере, приблизительно $3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением может быть получена аферезом. Аферез в общем относится к устройству автоматизированного сбора крови, в котором применяется центрифужное или фильтрационное разделение для автоматического забора цельной крови донора, разделения цельной крови на компоненты крови, сбора определенных компонентов (например, тромбоцитов) и возврата донору оставшейся цельной крови и оставшихся не собранных компонентов крови. Тромбаферез является сбором тромбоцитов с применением такого устройства по автоматизированному отделению клеток крови, который дает высокий выход тромбоцитов (например, аферез тромбоцитов) от одного донора. Некоторые устройства для автоматизированного отделения клеток крови способны проводить сбор не только одной единицы тромбоцитов, но также двойной и тройной единицы тромбоцитов. Устройство сбора афереза хорошо известны в данной области техники, несколько таких устройств коммерчески доступны, включая, например, систему Amicus™ (Fenwal, Inc), систему Trima Accel™ (Terumo BCT) и мобильную систему MCS™+ 9000 (Haemonetics, Inc).

В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением может быть получена из донорской цельной крови. Сбор тромбоцитов из донорской цельной крови обычно имеет форму концентратов тромбоцитов (КТ), полученных с применением методов обработки, таких как способы лейкоцитной пленки или тромбоцитарно-обогащенной плазмы, и такие КТ могут быть пулированы с получением единицы тромбоцитов с достаточной терапевтической дозой для переливания. В об-

шем, КТ от четырех-шести отдельных доноров с совместимым типом крови объединяют для получения одной единицы тромбоцитов с достаточной терапевтической дозой для переливания.

Данное описание может, в определенных вариантах, относиться различными путями к композициям тромбоцитов, собранным у донора (например, донациям тромбоцитов, препаратам тромбоцитов), таким как, например, донации тромбоцитов или препараты тромбоцитов, собранные с или без дальнейшей обработки (например, лейкофильтрации). Обычно ссылки на донации тромбоцитов или препараты тромбоцитов, собранные у донора, даны до любой стадии пулирования или объединения с дополнительными тромбоцитами (например, от другого донора, такого как второй донор или третий донор), которые могут дать пулированный препарат тромбоцитов.

В некоторых вариантах, способы дополнительно включают, до смешивания композиции тромбоцитов с инактивирующим патоген соединением (ИПС), стерильное соединение контейнера, содержащего композицию тромбоцитов в соответствии с данным изобретением, с контейнером, содержащим ИПС в соответствии с данным изобретением. Например, в некоторых вариантах, контейнер с композицией тромбоцитов может быть соединен с контейнером с ИПС стерильной трубкой. В некоторых вариантах, композицию тромбоцитов смешивают с ИПС до или во время переноса композиции тромбоцитов в контейнер для фотохимической инактивации (т.е., фотохимической инактивации патогена, если присутствует в композиции тромбоцитов). В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов протекает через контейнер, содержащий ИПС, в отдельный контейнер для фотохимической инактивации. В других вариантах, каждый из контейнера, содержащего композицию тромбоцитов, и контейнера, содержащего ИПС, может быть стерильно соединен с контейнером для фотохимической инактивации. Это может, например, позволить композиции тромбоцитов и ИПС перетекать в контейнер для фотохимической инактивации, при этом происходит смешивание (например, до фотоиллюминации контейнера для фотохимической инактивации).

В некоторых вариантах, способы дополнительно включают, после переноса патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в стерильных условиях из контейнера, содержащего УАС в один или более контейнеров для хранения, хранение патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в одном или более контейнерах для хранения. Хранение патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в одном или более контейнерах для хранения может проводиться в любых подходящих условиях (например, температуре, перемешивании, периоде хранения). В некоторых вариантах, после переноса патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в соответствии с данным изобретением из контейнера с УАС в один или более контейнеров для хранения, патоген-инактивированную композицию тромбоцитов хранят в одном или более контейнерах для хранения в течение, по меньшей мере, 5 дней при комнатной температуре (например, от приблизительно 20°C до приблизительно 25°C, например, приблизительно 22°C), по меньшей мере, 6 дней при комнатной температуре или, по меньшей мере, 7 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, после переноса патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в соответствии с данным изобретением из контейнера с УАС в один или более контейнеров для хранения, патоген-инактивированную композицию тромбоцитов хранят в одном или более контейнерах для хранения в течение приблизительно 5 дней, приблизительно 6 дней или приблизительно 7 дней при комнатной температуре (например, как описано выше). В некоторых вариантах, после переноса патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в соответствии с данным изобретением из контейнера с УАС в один или более контейнеров для хранения, патоген-инактивированную композицию тромбоцитов хранят в одном или более контейнерах для хранения в течение вплоть до 7 дней при комнатной температуре (например, как описано выше).

В некоторых вариантах, рН патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в соответствии с данным изобретением после хранения (например, как описано выше) больше или равен 6,2, больше или равен 6,3, больше или равен 6,4, больше или равен 6,5, больше или равен 6,6, больше или равен 6,7, больше или равен 6,8, больше или равен 6,9 или больше или равен 7,0. В некоторых вариантах, рН патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в соответствии с данным изобретением после хранения относится к рН при комнатной температуре (например, приблизительно 22°C, рН_{22°C}). В некоторых вариантах, рН патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в соответствии с данным изобретением после хранения относится к измерению, взятому (например, из образца) из отдельной патоген-инактивированной композиции тромбоцитов (например, каждой полученной патоген-инактивированной композиции тромбоцитов). В других вариантах, рН патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в соответствии с данным изобретением после хранения относится к среднему на основе измерений, взятых из множества (например, не всех) патоген-инактивированных композиций тромбоцитов (например, произвольных образцов в достаточном количестве для получения статистически значимого выбора). Например, рН множества патоген-инактивированных композиций тромбоцитов может быть определен во время конкретного периода производства (например, 1 месяца производства) и протестирован с получением измерения, которое хранят как типовое для других единиц, которые не тестируют. В некоторых вариантах, каждая патоген-инактивированная композиция тромбоцитов имеет рН, представленный здесь. В некоторых вариантах, по меньшей мере, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% патоген-

инактивированных композиций тромбоцитов (например, для множества патоген-инактивированных композиций тромбоцитов, полученных во время конкретного периода) имеют рН, представленный здесь.

В некоторых вариантах, после переноса композиции тромбоцитов в соответствии с данным изобретением в смеси с ИПС в соответствии с данным изобретением в контейнер, содержащий УАС в соответствии с данным изобретением и до переноса композиции тромбоцитов из контейнера с УАС, композиция тромбоцитов может храниться в контейнере с УАС в течение от приблизительно 1 часа до приблизительно 36 часов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов может храниться в контейнере с УАС в течение от приблизительно 1 часа до приблизительно 24 часов. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов может храниться в контейнере с УАС в течение периода времени меньше приблизительно любого из следующих периодов времени (в часах): 36, 30, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов может храниться в контейнере с УАС в течение периода времени больше приблизительно любого из следующих периодов времени (в часах): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 30. То есть, композиция тромбоцитов может храниться в контейнере с УАС в течение любого периода времени в интервале периодов времени, имеющем верхний предел 36, 30, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2 часа, и независимо выбранный нижний предел 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 30 часов, где верхний предел больше нижнего предела. В некоторых вариантах, композиция тромбоцитов может храниться в контейнере с УАС container в течение, по меньшей мере, 1 часа и вплоть до приблизительно 24 часов. В определенных вариантах, композиция тромбоцитов может храниться в контейнере с УАС в течение от приблизительно 4 часов до приблизительно 24 часов. В определенных вариантах, композиция тромбоцитов может храниться в контейнере с УАС в течение, по меньшей мере, от 6 часов и вплоть до приблизительно 24 часов. В определенных вариантах, композиция тромбоцитов может храниться в контейнере с УАС в течение, по меньшей мере, от 12 часов и вплоть до приблизительно 24 часов. В определенных вариантах, композиция тромбоцитов может храниться в контейнере с УАС в течение, по меньшей мере, от 6 часов и вплоть до приблизительно 20 часов. В определенных вариантах, композиция тромбоцитов может храниться в контейнере с УАС в течение, по меньшей мере, от 6 часов и вплоть до приблизительно 16 часов. В некоторых вариантах, после переноса композиции тромбоцитов в соответствии с данным изобретением в смеси с ИПС в соответствии с данным изобретением в контейнер, содержащий УАС в соответствии с данным изобретением и до переноса композиции тромбоцитов из контейнера с УАС, композиция тромбоцитов может храниться в контейнере с УАС в течение приблизительно 1 часа, приблизительно 2 часов, приблизительно 3 часов, приблизительно 4 часов, приблизительно 5 часов, приблизительно 6 часов, приблизительно 7 часов, приблизительно 8 часов, приблизительно 9 часов, приблизительно 10 часов, приблизительно 11 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 13 часов, приблизительно 14 часов, приблизительно 15 часов, приблизительно 16 часов, приблизительно 17 часов, приблизительно 18 часов, приблизительно 19 часов, приблизительно 20 часов, приблизительно 21 часов, приблизительно 22 часов, приблизительно 23 часов или приблизительно 24 часов.

Композиция тромбоцитов в соответствии с данным изобретением может применяться во множестве областей, известных в данной области техники. В определенных аспектах, здесь представлены способы вливания композиции тромбоцитов в соответствии с данным изобретением субъекту, нуждающемуся в таковом. В некоторых вариантах, субъектом является человек. Любая из композиций тромбоцитов в соответствии с данным изобретением может применяться в способе вливания.

Обработка тромбоцитов и наборы для обработки и наборы.

Определенные аспекты данного описания относятся к наборам для обработки. Наборы для обработки в соответствии с данным изобретением могут применяться, кроме прочего, для получения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, например, как описано здесь. Любой из типовых компонентов, таких как пакеты и трубки, описанные ниже, могут применяться в наборах для обработки в соответствии с данным изобретением.

В некоторых вариантах, представлены наборы для обработки для получения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах, наборы для обработки содержат (а) первый контейнер, который содержит ингибирующее патоген соединение (ИПС) и подходит для объединения композиции тромбоцитов с ИПС; (b) второй контейнер, соединенный с первым контейнером, в котором композиция тромбоцитов в смеси с ИПС может быть фотохимически инактивирована; и (с) третий контейнер, содержащий устройство адсорбции соединения (УАС), где третий контейнер соединен со вторым контейнером так, что фотохимически инактивированная композиция тромбоцитов может быть перенесена из второго контейнера в третий контейнер в стерильных условиях; где, по меньшей мере, применяется одно из (i) и (ii): (i) объем третьего контейнера больше 1,0 л (например, приблизительно 1,2 л или больше); и (ii) площадь поверхности внутренней части третьего контейнера больше приблизительно 750 см² (например, приблизительно 800 см² или больше). В некоторых вариантах, третий контейнер в соответствии с данным изобретением подходит для содержания любой композиции тромбоцитов, описанной здесь. В некоторых вариантах, первый контейнер в соответствии с данным изобретением подходит для стерильного соединения с контейнером, содержащим композицию тромбоцитов в соответствии с

данным изобретением.

В некоторых вариантах, объем третьего контейнера в соответствии с данным изобретением больше 1,0 л, больше приблизительно 1,1 л, больше приблизительно 1,2 л, больше приблизительно 1,3 л, больше приблизительно 1,4 л, больше приблизительно 1,5 л или больше приблизительно 1,6 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера в соответствии с данным изобретением меньше приблизительно любого из следующих объемов (в л): 1,6, 1,5, 1,4, 1,3 или 1,2. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера в соответствии с данным изобретением больше приблизительно любого из следующих объемов (в л): 1,1, 1,2, 1,3, 1,4 или 1,5. То есть, объемом третьего контейнера в соответствии с данным изобретением может быть любой объем в интервале, имеющем верхний предел 1,6, 1,5, 1,4, 1,3 или 1,2 и, независимо выбранный нижний предел 1,1, 1,2, 1,3, 1,4 или 1,5 л, где верхний предел больше нижнего предела. В определенных вариантах, объем третьего контейнера в соответствии с данным изобретением от приблизительно 1,1 л до приблизительно 1,6 л, от приблизительно 1,2 л до приблизительно 1,6 л, от приблизительно 1,2 л до приблизительно 1,5 л или от приблизительно 1,2 л до приблизительно 1,4 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера в соответствии с данным изобретением приблизительно 1,1 л, приблизительно 1,2 л, приблизительно 1,3 л, приблизительно 1,4 л, приблизительно 1,5 л или приблизительно 1,6 л.

В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части (например, площадь внутренней поверхности) третьего контейнера в соответствии с данным изобретением больше приблизительно 750 см², больше приблизительно 800 см², больше приблизительно 850 см², больше приблизительно 900 см², больше приблизительно 950 см², больше приблизительно 1000 см², больше приблизительно 1050 см², больше приблизительно 1100 см², больше приблизительно 1150 см², больше приблизительно 1200 см² или больше приблизительно 1300 см². В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части третьего контейнера в соответствии с данным изобретением меньше приблизительно 1400 см², меньше приблизительно 1300 см², меньше приблизительно 1200 см², меньше приблизительно 1150 см², меньше приблизительно 1100 см², меньше приблизительно 1050 см², меньше приблизительно 1000 см², меньше приблизительно 950 см², меньше приблизительно 900 см², меньше приблизительно 850 см² или меньше приблизительно 800 см². То есть, площадь поверхности внутренней части третьего контейнера в соответствии с данным изобретением может быть площадью поверхности в интервале, имеющем верхний предел 1400 см², 1300 см², 1200 см², 1150 см², 1100 см², 1050 см², 1000 см², 950 см², 900 см², 850 см² или 800 см², и независимо выбранный нижний предел 750 см², 800 см², 850 см², 900 см², 950 см², 1000 см², 1050 см², 1100 см², 1150 см², 1200 см² или 1300 см², где верхний предел больше нижнего предела. В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части третьего контейнера в соответствии с данным изобретением приблизительно 750 см², приблизительно 800 см², приблизительно 850 см², приблизительно 900 см², приблизительно 950 см², приблизительно 1000 см², приблизительно 1050 см², приблизительно 1100 см², приблизительно 1150 см² или приблизительно 1200 см². В определенных вариантах, площадь поверхности внутренней части третьего контейнера в соответствии с данным изобретением от приблизительно 750 см² до приблизительно 1400 см², от приблизительно 800 см² до приблизительно 1300 см², от приблизительно 800 см² до приблизительно 1200 см², от приблизительно 850 см² до приблизительно 1200 см², от приблизительно 850 см² до приблизительно 1150 см² или от приблизительно 850 см² до приблизительно 1100 см².

В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части третьего контейнера в соответствии с данным изобретением больше площади поверхности контейнера, содержащего УАС, (например, третьего контейнера) INTERCEPT™ Blood System (Cerus Corp.) Dual Storage Processing Set, Part Number INT2510. В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части третьего контейнера в соответствии с данным изобретением на, по меньшей мере, 3%, по меньшей мере, 5%, по меньшей мере, 10%, по меньшей мере, 15%, по меньшей мере, 20%, по меньшей мере, 25%, по меньшей мере, 30%, по меньшей мере, 35%, по меньшей мере, 40%, по меньшей мере, 45%, по меньшей мере, 50%, по меньшей мере, 55%, по меньшей мере, 60%, по меньшей мере, 65% или, по меньшей мере, 70% больше площади поверхности контейнера, содержащего УАС, INTERCEPT™ Blood System Dual Storage Processing Set, Part Number INT2510. В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части третьего контейнера в соответствии с данным изобретением на меньше 75%, меньше 70%, меньше 65%, меньше 60%, меньше 55%, меньше 50%, меньше 45%, меньше 40%, меньше 35%, меньше 30%, меньше 25%, меньше 20%, меньше 15% или меньше 10% больше площади поверхности контейнера, содержащего УАС, INTERCEPT™ Blood System Dual Storage Processing Set, Part Number INT2510. То есть, площадью поверхности внутренней части третьего контейнера в соответствии с данным изобретением может быть любая площадь поверхности в интервале, имеющем верхний предел на 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15% или 10% больше площади поверхности контейнера, содержащего УАС, INTERCEPT™ Blood System Dual Storage Processing Set, Part Number INT2510, и независимо выбранный нижний предел на 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или 70% больше площади поверхности контейнера, содержащего УАС, INTERCEPT™ Blood System Dual Storage Processing Set, Part Number INT2510, где верхний предел больше нижнего предела.

дел 36, 30, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2 часа, и независимо выбранный нижний предел 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 30 часов, где верхний предел больше нижнего предела. В определенных вариантах, третий контейнер может подходить для хранения композиции тромбоцитов в соответствии с данным изобретением в течение от приблизительно 4 часов до приблизительно 24 часов. В определенных вариантах, третий контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов в соответствии с данным изобретением в течение от приблизительно 6 часов до приблизительно 24 часов. В определенных вариантах, третий контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов в соответствии с данным изобретением в течение от приблизительно 12 часов до приблизительно 24 часов. В определенных вариантах, третий контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов в соответствии с данным изобретением в течение от приблизительно 6 часов до приблизительно 20 часов. В определенных вариантах, третий контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов в соответствии с данным изобретением в течение от приблизительно 6 часов до приблизительно 16 часов. В определенных вариантах, третий контейнер подходит для хранения композиции тромбоцитов в соответствии с данным изобретением в течение от приблизительно 1 часа, приблизительно 2 часов, приблизительно 3 часов, приблизительно 4 часов, приблизительно 5 часов, приблизительно 6 часов, приблизительно 7 часов, приблизительно 8 часов, приблизительно 9 часов, приблизительно 10 часов, приблизительно 11 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 13 часов, приблизительно 14 часов, приблизительно 15 часов, приблизительно 16 часов, приблизительно 17 часов, приблизительно 18 часов, приблизительно 19 часов, приблизительно 20 часов, приблизительно 21 часов, приблизительно 22 часов, приблизительно 23 часов или приблизительно 24 часов.

В некоторых вариантах, набор для обработки в соответствии с данным изобретением дополнительно содержит один или более четвертых контейнеров, где один или более четвертых контейнеров соединены с третьим контейнером так, что фотохимически инактивированная композиция тромбоцитов может быть перенесена из третьего контейнера в один или более четвертых контейнеров в стерильных условиях с получением патоген-инактивированной композиции тромбоцитов. Например, набор для обработки в соответствии с данным изобретением может содержать один, два или три четвертых контейнера. Типовые параметры (например, объем контейнера, площадь внутренней поверхности, количество тромбоцитов в композиции тромбоцитов, объем композиции тромбоцитов, составляющие композиции тромбоцитов, количество донации тромбоцитов в композиции тромбоцитов и масса (например, масса в граммах) адсорбирующих шариков в УАС) контейнера, содержащего УАС в соответствии с данным изобретением (например, третьего контейнера) приведены выше. В некоторых вариантах, первый контейнер подходит для стерильного соединения (например, через стерильную трубку) с контейнером, содержащим композицию тромбоцитов. В некоторых вариантах, один или более четвертых контейнеров в соответствии с данным изобретением подходят для хранения композиции тромбоцитов, например, как описано выше. В некоторых вариантах, набор для обработки в соответствии с данным изобретением дополнительно содержит любое из одного или более разъемных зажимов, встроенных фильтров и контейнеров для отбора образцов (например, пакета для отбора образцов, деривационного пакета). Не ограничивающие описания типовых наборов для обработки описаны ниже со ссылками на фиг. 1-4.

В некоторых вариантах, набор для обработки в соответствии с данным изобретением содержит один или более четвертых контейнеров, подходящих для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в соответствии с данным изобретением. Хранение патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в одном или более четвертых контейнерах может проходить в любых подходящих условиях (например, температуре, перемешивании, периоде хранения). В некоторых вариантах, набор для обработки в соответствии с данным изобретением содержит один или более четвертых контейнеров, подходящих для хранения композиции тромбоцитов в соответствии с данным изобретением в течение, по меньшей мере, 5 дней при комнатной температуре (например, от приблизительно 20°C до приблизительно 25°C, например, приблизительно 22°C), по меньшей мере, 6 дней при комнатной температуре или, по меньшей мере, 7 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, набор для обработки в соответствии с данным изобретением содержит один или более четвертых контейнеров, подходящих для хранения композиции тромбоцитов в соответствии с данным изобретением в течение вплоть до 7 дней при комнатной температуре.

Типовой набор для обработки 100 показан на фиг. 1. В некоторых вариантах, необязательный пакет 102, содержащий донорские тромбоциты, стерильно соединен с набором 100. Набор для обработки 100 включает контейнер 104 (например, первый контейнер), который содержит инактивирующее патогенное соединение (ИПС, например, псорален, амотосален) и стерильно соединен (например, стерильно состыкован) с необязательным контейнером (например, пакетом) 102 и соединен с контейнером (например, пакетом) 106 для обработки донорских тромбоцитов ИПС стерильного переноса донорских тромбоцитов и ИПС в контейнер 106 для фотохимической инактивации (например, второй контейнер). Набор для обработки 100 дополнительно включает УАС контейнер 110 (например, УАС пакет; или третий контейнер в соответствии с данным изобретением), соединенный со вторым контейнером 106 через стерильную трубку 112, что позволяет перенос донорских тромбоцитов после фотохимической инактивации в УАС

контейнер. УАС контейнер 110 содержит УАС (например, УАС пластину) 108, которая обеспечивает удаление или снижение концентрации инактивирующего патоген соединения. Например, УАС 108 может включать адсорбирующие частицы, заключенные в пористый пакет и/или матрицу, такую как, например, пластина, содержащая адсорбирующие частицы и подходящий связующий агент (например, как описано здесь), которые связывают и/или другим образом адсорбируют инактивирующее патоген соединение. Набор для обработки 100 дополнительно включает четвертый контейнер 114, который соединен с УАС контейнером 110 стерильной трубкой 116.

Типовой набор для обработки 200 показан на фиг. 2. В некоторых вариантах, необязательный пакет 202, содержащий донорские тромбоциты, стерильно соединен с набором 200. Набор для обработки 200 включает контейнер 204 (например, первый контейнер), который содержит инактивирующее патоген соединение (ИПС, например, псорален, амотосален) и стерильно соединен (например, стерильно состыкован) с необязательным контейнером (например, пакетом) 202 и соединен с контейнером (например, пакетом) 206 для обработки донорских тромбоцитов ИПС стерильного переноса донорских тромбоцитов и ИПС в контейнер 206 для обработки донорских тромбоцитов ИПС и стерильного переноса донорских тромбоцитов и ИПС в контейнер 206 для фотохимической инактивации (например, второй контейнер). Набор для обработки 200 дополнительно включает УАС контейнер 210 (например, УАС пакет; или третий контейнер в соответствии с данным изобретением), соединенный со вторым контейнером 206 через стерильную трубку 212, что позволяет перенос донорских тромбоцитов после фотохимической инактивации в УАС контейнер. УАС контейнер 210 содержит УАС (например, УАС пластину) 208, которая обеспечивает удаление или снижение концентрации инактивирующего патоген соединения. Например, УАС 208 может включать адсорбирующие частицы, заключенные в пористый пакет и/или матрицу, такую как, например, пластина, содержащая адсорбирующие частицы и подходящий связующий агент (например, как описано здесь), которые связывают и/или другим образом адсорбируют инактивирующее патоген соединение. Набор для обработки 200 дополнительно включает четвертые контейнеры 214 и 216, которые соединены с УАС контейнером 210 стерильной трубкой 218 и направляющей 220.

Типовой набор для обработки 300 показан на фиг. 3. В некоторых вариантах, необязательный пакет 302, содержащий донорские тромбоциты, стерильно соединен с набором 300. Набор для обработки 300 включает контейнер 304 (например, первый контейнер), который содержит инактивирующее патоген соединение (ИПС, например, псорален, амотосален) и стерильно соединен (например, стерильно состыкован) с необязательным контейнером (например, пакетом) 302 и соединен с контейнером (например, пакетом) 306 для обработки донорских тромбоцитов ИПС стерильного переноса донорских тромбоцитов и ИПС в контейнер 306 для обработки донорских тромбоцитов ИПС и стерильного переноса донорских тромбоцитов и ИПС в контейнер 306 для фотохимической инактивации (например, второй контейнер). Набор для обработки 300 дополнительно включает УАС контейнер 310 (например, УАС пакет; или третий контейнер в соответствии с данным изобретением), соединенный со вторым контейнером 306 через стерильную трубку 312, что позволяет перенос донорских тромбоцитов после фотохимической инактивации в УАС контейнер. УАС контейнер 310 содержит два УАС (например, УАС пластины) 308a и 308b, которые обеспечивают удаление или снижение концентрации инактивирующего патоген соединения. Например, каждый из УАС 308a и 308b может включать адсорбирующие частицы, заключенные в пористый пакет и/или матрицу, такую как, например, пластина, содержащая адсорбирующие частицы и подходящий связующий агент (например, как описано здесь), которые связывают и/или другим образом адсорбируют инактивирующее патоген соединение. Набор для обработки 300 дополнительно включает четвертые контейнеры 314, 316 и 318, которые соединены с УАС контейнером 310 стерильной трубкой 320 и направляющей 322. Преимущественно, этот набор для обработки позволяет получить большие количества и/или объемы композиции тромбоцитов.

Типовой набор для обработки 400 показан на фиг. 4. В некоторых вариантах, необязательные пакеты 402a и 402b, каждый из которых содержит донорские тромбоциты, стерильно соединены (например, стерильно состыкован) с набором 400 вместо стерильного соединения с пакетом 402, содержащим донорские тромбоциты, контейнер 404 стерильно соединен с двумя контейнерами 402a и 402b, содержащими донорские тромбоциты (например, первые донорские тромбоциты, вторые донорские тромбоциты). 402a и 402b стерильно соединены друг с другом (например, для пулинга) стерильной трубкой 403. Преимущественно, эта конфигурация дает пулированную композицию тромбоцитов, которая может быть подвергнута инактивации патогена и затем разделена на отдельные единицы тромбоцитов (например, 414, 416 и 418). Набор для обработки 400 включает контейнер 404 (например, первый контейнер), который содержит инактивирующее патоген соединение (ИПС, например, псорален, амотосален) и стерильно соединен (стерильно состыкован) с необязательным контейнером (например, пакетом) 402 (например, дополнительным контейнером) и соединен с контейнером (например, пакетом) 406 для обработки донорских тромбоцитов ИПС стерильного переноса донорских тромбоцитов и ИПС в контейнер 406 для фотохимической инактивации (например, второй контейнер). Набор для обработки 400 дополнительно содержит УАС контейнер 410 (например, УАС пакет; или третий контейнер в соответствии с данным изобретением), соединенный со вторым контейнером 406 стерильной трубкой 412, что позволяет перенос донорских тромбоцитов после фотохимической инактивации в УАС контейнер. УАС контейнер 410 со-

держит два УАС (например, УАС пластины) 408a и 408b, которые обеспечивают удаление или снижение концентрации инактивирующего патоген соединения. Например, каждый из УАС 408a и 408b может включать адсорбирующие частицы, заключенные в пористый пакет и/или матрицу, такую как, например, пластина, содержащая адсорбирующие частицы и подходящий связующий агент (например, как описано здесь), которые связывают и/или другим образом адсорбируют инактивирующее патоген соединение. Набор для обработки 400 дополнительно включает четвертые контейнеры 414, 416 и 418, которые соединены с УАС контейнером 410 стерильной трубкой 420 и направляющей 422.

Определенные аспекты данного описания также относятся к наборам. Например, в описании представлен набор, содержащий (а) набор для обработки в соответствии с данным изобретением (например, указанный выше набор для обработки) и (b) инструкции для применения набора для обработки для получения композиции тромбоцитов (например, патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, как описано здесь). В некоторых вариантах, набор содержит набор для обработки для получения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов и инструкции по применению набора для обработки для получения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, где набор для обработки включает: (а) первый контейнер, который содержит инактивирующее патоген соединение (ИПС) и подходит для объединения композиции тромбоцитов с ИПС; (b) второй контейнер, соединенный с первым контейнером, в котором композиция тромбоцитов в смеси с ИПС может быть фотохимически инактивирована; и (с) третий контейнер, содержащий устройство адсорбции соединения (УАС), где третий контейнер соединен со вторым контейнером так, что фотохимически инактивированная композиция тромбоцитов может быть перенесена из второго контейнера в третий контейнер в стерильных условиях; где, по меньшей мере, применяется одно из (i) и (ii): (i) объем третьего контейнера больше 1,0 л (например, приблизительно 1,2 л или больше); и (ii) площадь поверхности внутренней части третьего контейнера больше приблизительно 750 см² (например, приблизительно 800 см² или больше). В некоторых вариантах, набор для обработки дополнительно содержит один или более четвертых контейнеров, где один или более четвертых контейнеров соединены с третьим контейнером так, что фотохимически инактивированная композиция тромбоцитов может быть перенесена из третьего контейнера в один или более четвертых контейнеров в стерильных условиях с получением патоген-инактивированной композиции тромбоцитов. В некоторых вариантах, набор для обработки содержит один четвертый контейнер. В некоторых вариантах, набор для обработки содержит два четвертых контейнера. В некоторых вариантах, набор для обработки содержит три четвертых контейнера. В некоторых вариантах, первый контейнер подходит для стерильного соединения с контейнером, содержащим композицию тромбоцитов.

В некоторых вариантах, объем третьего контейнера больше 1,0 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера больше 1,1 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера больше приблизительно 1,2 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера приблизительно 1,3 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера приблизительно 1,5 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера меньше приблизительно 1,6 л. В некоторых вариантах, объем третьего контейнера от приблизительно 1,2 л до приблизительно 1,6 л. В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части третьего контейнера больше приблизительно 750 см². В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части третьего контейнера больше приблизительно 800 см². В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части третьего контейнера больше приблизительно 850 см². В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, приблизительно 900 см². В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части третьего контейнера меньше приблизительно 1100 см². В некоторых вариантах, площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, от приблизительно 850 см² до приблизительно 1100 см². В некоторых вариантах, УАС содержит, по меньшей мере, приблизительно три грамма адсорбирующих шариков. В некоторых вариантах, УАС содержит меньше приблизительно семи граммов адсорбирующих шариков. В некоторых вариантах, УАС содержит, по меньшей мере, приблизительно семь граммов адсорбирующих шариков. В некоторых вариантах, УАС содержит одну пластину, содержащую адсорбирующие шарики. В некоторых вариантах, УАС содержит более одной (например, две) пластины, содержащие адсорбирующие шарики.

В некоторых вариантах, в инструкциях указано, что набор для обработки подходит для обработки композиции тромбоцитов, которая содержит, по меньшей мере, приблизительно $6,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере, приблизительно $6,5 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере, приблизительно $7,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере, приблизительно $7,5 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере, приблизительно $8,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере, приблизительно $8,5 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере, приблизительно $9,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере, приблизительно $9,5 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере, приблизительно $10,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере, приблизительно $10,5 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере, приблизительно $11,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей мере, приблизительно $11,5 \times 10^{11}$ тромбоцитов или, по меньшей мере, приблизительно $12,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов (например, от приблизительно $6,0 \times 10^{11}$ до приблизительно $12,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов). В некоторых вариантах, в инструкциях указано, что набор для обработки подходит для обработки композиции тромбоцитов, которая содержит менее приблизительно $12,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, в инструкциях указано,

что набор для обработки подходит для обработки композиции тромбоцитов, имеющей объем, по меньшей мере, приблизительно 250 мл, по меньшей мере, приблизительно 300 мл, по меньшей мере, приблизительно 350 мл, по меньшей мере, приблизительно 400 мл, по меньшей мере, приблизительно 450 мл, по меньшей мере, приблизительно 500 мл, по меньшей мере, приблизительно 550 мл, по меньшей мере, приблизительно 600 мл или, по меньшей мере, приблизительно 650 мл (например, объем от приблизительно 350 мл до приблизительно 650 мл, объем от приблизительно 300 мл до приблизительно 650 мл или объем от приблизительно 250 мл до приблизительно 650 мл). В некоторых вариантах, в инструкциях указано, что набор для обработки подходит для обработки композиции тромбоцитов, имеющей объем меньше приблизительно 650 мл.

В некоторых вариантах, один или более четвертых контейнеров подходят для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 5 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, один или более четвертых контейнеров подходят для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 6 дней при комнатной температуре.

В некоторых вариантах, один или более четвертых контейнеров подходят для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 7 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, один или более четвертых контейнеров подходят для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение вплоть до 7 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки (например, один или более четвертых контейнеров) подходит для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 5 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки (например, один или более четвертых контейнеров) подходит для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 6 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки (например, один или более четвертых контейнеров) подходит для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 7 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, в инструкции указано, что набор для обработки (например, один или более четвертых контейнеров) подходит для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение вплоть до 7 дней при комнатной температуре. В некоторых вариантах, рН (например, рН_{22°C}) патоген-инактивированной композиции тромбоцитов после хранения составляет $\geq 6,2$. В некоторых вариантах, рН (например, рН_{22°C}) патоген-инактивированной композиции тромбоцитов после хранения составляет $\geq 6,4$. В некоторых вариантах, третий контейнер подходит для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение от приблизительно 4 и до приблизительно 24 часов.

Обработка тромбоцитов, описанная в данном изобретении, может включать применение системы контейнеров для препарата крови или пакетов для препарата крови, которые хорошо известны в данной области техники. В общем, такие системы могут включать более одного пластикового контейнера, обычно пластиковых пакетов, где пакеты интегрально соединены с пластиковой трубкой. Некоторые из контейнеров, описанных здесь, включают такие пластиковые пакеты, которые известны для хранения и обработки препаратов крови (т.е., гемосовместимые пластиковые пакеты), включая препараты тромбоцитов. Пакеты для крови обычно могут быть такими, чтобы содержать разные объемы жидкости, включая, но не ограничиваясь ими, объемы от 50 мл до 2 литров, например, имеющие емкость вплоть до 350 мл, емкость 450 мл, емкость 500 мл, емкость 1 литр, емкость вплоть до 1,5 литров или емкость вплоть до 2 литров. Понятно, что если в способе упомянут контейнер или пакет, он включает любые такие пластиковые пакеты, применяемые для обработки препаратов крови. Если такие пакеты названы "пакет для пулинга", "пакет для смешивания", "пакет для удаления", "пакет для препарата", "пакет для хранения" или "пакет для освещения", понятно, что эти пакеты являются типовыми пакетами для обработки препаратов крови или подобными пакетами по природе. Пластиковые пакеты, подходящие для применения в соответствии с данным изобретением, включают, например, пакеты, содержащие PL2410, а также другие подходящие пластики, известные в данной области техники. Материалы для пластикового пакета включают поливинилхлорид, этиленвинилацетат, этиленвинилацетат, смешанный с другими пластиками, и подобные.

Как описано здесь, если трубка описана как соединяющая, например, два пакета, таких как для пулинга и/или набор для обработки, понятно, что трубки могут быть соединены в определенной точке между ними другим компонентом соединения между двумя пакетами. Например, пакет для удаления соединен с пакетом для препарата трубкой, где трубка содержит фильтр между двумя пакетами, т.е., трубка поделена фильтром так, что жидкость течет из одного пакета в другой через трубку и фильтр. В одном примере, трубка, соединяющая пакет для удаления и пакет для препарата может включать фильтр для удаления свободных частиц из жидкости, протекающей из устройства для удаления в пакет для продукта, т.е. трубка поделена или прервана фильтром между пакетами. Такие фильтры разработаны для удаления любых мелких частиц, которые могут поступать из устройства для удаления, позволяя тромбоцитам проходить через фильтр. Трубки между пакетами позволяют жидкости перетекать из одного пакета в

другой, это может быть заблокировано для предотвращения потока до тех пор, пока это будет необходимо, например, для предотвращения потока части обработанной в одном пакете жидкости в следующий пакет до тех пор, пока это не понадобится для следующей стадии процесса. Как таковое, открываемая укупорка, такая как зажим, пробка, клапан или тому подобное, размещена в или на трубке, соединяющей пакеты, где зажим, пробка, клапан или тому подобное могут выборочно открываться при необходимости, например, для переноса жидкости из одного пакета в другой. В определенных вариантах, трубка между пакетами содержит разрываемую укупорку, такую как разрываемый клапан или разрываемый соединитель, где разрыв разрываемой укупорки позволяет раствору препарата крови протекать между пакетами через трубку. Понятно, что разрываемая укупорка содержится в соединении между контейнерами так, что стерильность системы сохраняется. Также понятно, что трубка, содержащая фильтр или разрываемую укупорку, включает варианты, где трубка может прерываться фильтром или укупоркой, например, трубка выходит из одного пакета и соединена с фильтром или укупоркой (входящая часть трубки), и трубка продолжается из другой части фильтра или укупорки к другому пакету (выходящая часть трубки). В такой конфигурации жидкость течет из первого пакета через входящую часть трубки, через фильтр или укупорку и через выходящую часть трубки и в другой пакет.

Разные контейнеры (например, пакеты) в системе пакетов для препаратов крови могут применяться на разных стадиях процесса. Например, система пакетов, применяемая для инактивации патогена в препарате тромбоцитов, может включать контейнер с инактивирующим патоген соединением внутри, пакет для получения единицы тромбоцитов (например, донации тромбоцитов) и инактивирующего патоген соединения (например, пакет для освещения), пакет для освещения единицы тромбоцитов, если способ инактивации патогена включает освещение (например, пакет для освещения, и обычно тот же пакет для получения единицы тромбоцитов и инактивирующего патоген соединения), пакет, содержащий одну или более композиций для удаления инактивирующих патоген соединений и/или их побочных продуктов (например, фотопродуктов) из обработанной единицы тромбоцитов (например, названный пакет для удаления, устройство адсорбции соединения, УАС, УАС контейнер) и один или более пакетов для содержания конечного препарата тромбоцитов, т.е. единицу патоген-инактивированных тромбоцитов (например, терапевтическую дозированную единицу), которая имеет концентрацию инактивирующего соединения и/или его побочных продуктов, пониженную до ниже желаемой концентрации, которая готова к применению или может храниться для дальнейшего применения (например, названный пакет для препарата, пакет для хранения). Каждый пакет в системе обычно получают из пластикового материала. Например, контейнер для содержания раствора инактивирующего патоген соединения может быть получен из подходящего пластика, такого как PL2411 (Baxter Healthcare), или других пластиков, таких как поливинилхлорид, полиолефины, этиленвинилацетат, этиленвинилацетат, смешанный с другими пластиками, и подобные. Этот контейнер также может быть обернут материалом, который непроницаем для света или волн, которые могут активировать инактивирующее патоген соединение (например, подходящим пластиком, таким как PL2420, Baxter Healthcare). Пакет для освещения фотоактивированного инактивирующего патоген соединения требует прозрачного, прочного термопластического материала, который прозрачен для волн выбранной длины. Подходящие пластики, которые прозрачны для волн в интервалом УФА, включают поливинилхлорид, полиолефины, этиленвинилацетат, этиленвинилацетат, смешанный с другими пластиками или другие смеси термопластических полимеров. Такие подходящие пластики включают PL2410 (Baxter Healthcare) и PL732 (Baxter Healthcare). Подобные материалы могут применяться для производства пакета для удаления и пакета для препарата. Пакеты для препарата включают, например, пакеты, полученные из PL2410. Подходящие материалы для пакетов обсуждаются, например, в публикации КТТ № WO 2003078023 и патенте США 7025877, описание которых включено сюда в качестве ссылки в том части, которая относится к таким материалам для пакета и родственным материалам. Во всех случаях, материалы, применяемые для получения набора для обработки, должны быть стерилизуемыми известными способами, такими как пар или облучение гамма лучами или электронным пучком, применяемыми для обеспечения стерильности набора для обработки. Хотя они являются типовыми материалами для получения пакетов, способы, описанные здесь, применимы к процессам, использующим любой подходящий материал пакета, который был бы легко доступен для специалиста в данной области техники, и также могут использоваться с контейнерами, отличными от пакетов. Пакеты, применяемые для освещения, удаления и хранения, также позволяют газам, таким как кислород и двуокись углерода, проходить внутрь и выходить из пакета с кровью так, что хранящиеся там тромбоциты имеют достаточное снабжение кислорода и уровни двуокиси углерода во время обработки и хранения.

Инактивация патогена.

Препараты крови, включая содержащие тромбоциты препараты крови, могут содержать патогены или могут быть загрязнены патогенами во время обработки. Таким образом, желательно подвергать такие препараты крови процессу инактивации патогенов, чтобы снизить риск заболеваний, передающихся при переливании. Различные процессы и методы были оценены для снижения риска передачи заболеваний, связанного с переливанием, в препаратах крови, содержащих тромбоциты. Помимо скрининга и обнаружения патогенов и последующей ликвидации загрязненных препаратов крови, доступны процессы, которые включают в себя обработку для инактивации патогенов (т.е. инактивации патогенов), которые

могут присутствовать. В идеале такой процесс приводит к инактивации широкого круга патогенов, таких как вирусы, бактерии и паразиты, которые могут присутствовать в препарате крови. В некоторых предпочтительных вариантах, способы инактивации патогена требуют добавления некоторого количества инактивирующего патоген соединения к препарату тромбоцитов (например, для обработки препарата тромбоцитов). Например, инактивация патогена может включать добавление низкомолекулярного соединения, которое инактивирует различные патогены, где предпочтительный способ включает добавление фотосенсибилизатора, который, при активации освещением с применением света с подходящей длиной волны, инактивирует множество патогенов, которые могут присутствовать. Два предпочтительных способа, которые включают добавление амотосалена или рибофлавина к тромбоцитам, с последующим освещением УФ светом. Другие способы включают освещение УФ светом без добавления фотосенсибилизатора, а также освещение с другими фотоактивными соединениями, включая производные псоралена, отличные от амотосалена, изоаллоксазины, отличные от рибофлавина, красители, такие как фталоцианины, фенотиазиновые красители (например, метиленовый синий, лазурный В, лазурный С, тионин, толуидиновый синий), производные порфирина (например, дигематопорфириновый эфир, производные гематопорфирина, производные бензопорфирина, алкил-замещенный сапфирин) и мероцианин 540 (Prodouz et al., Blood Cells 1992, 18(1):101-14; Sofer, Gail, BioPharm, August 2002). Другие системы инактивации патогена включают, например, описанные в публикациях КТТ №№ WO 2012071135; WO 2012018484; WO 2003090794; WO 2003049784; WO 1998018908; WO 1998030327; WO 1996008965; WO 1996039815; WO 1996039820; WO 1996040857; WO 1993000005; заявке на патент США № US 20050202395; и патентах США №№ 8296071 и 6548242, описания которых включены сюда в качестве ссылок в той части, которая относится к инактивации патогенов в препаратах крови. В некоторых вариантах, инактивирующим патоген соединением является фотоактивное инактивирующее патоген соединение, выбранное из группы, состоящей из псоралена, изоаллоксазина, аллоксазина, фталоцианина, фенотиазина, порфирина и мероцианина 540. В некоторых вариантах, инактивирующим патоген соединением является псорален. В некоторых вариантах, инактивирующим патоген соединением является амотосален. Если добавление соединения к тромбоцитам применяют для инактивации патогена, независимо от того, требует способ освещения или нет, в некоторых случаях желательно удалять любое остаточное инактивирующее патоген соединение или его побочный продукт.

Способы инактивации патогена и удаления инактивирующего патоген соединения, описанные здесь, применяются к любым препаратам тромбоцитов, независимо от того, содержит ли препарат отдельные донации тромбоцитов (например, тромбоциты, собранные аферезом) или пулированные препараты тромбоцитов. Эти способы обычно дают препарат тромбоцитов, который является либо приблизительно 85-100% плазмой или содержит некоторое количество добавочного раствора тромбоцитов, обычно в интервале 50-95% добавочного раствора тромбоцитов, где оставшийся объем эффективно является плазмой, т.е. плазмой в количестве 5-50%. Понятно, что раствор инактивирующего патоген соединения может быть добавлен во время обработки для инактивации патогенов, так как инактивирующее патоген соединение обычно не объединяют в твердой форме, но растворенным в растворе (например, амотосален является солью HCl, растворенной в солевом растворе). Таким образом, в некоторых случаях, когда препарат тромбоцитов обозначен как приблизительно 100% плазма, подразумевается, что это означает, что в единицу тромбоцитов не добавлен дополнительный добавочный раствор тромбоцитов. Если такой препарат тромбоцитов в приблизительно 100% плазме обрабатывается для инактивации патогена, в конечный продукт будет включен некоторый объем раствора инактивирующего патогенового соединения, а также некоторый объем антикоагулянта, используемого при сборе крови для выделения тромбоцитов. Хотя плазма была частично разбавлена любым количеством антикоагулянта и раствора, который используется для содержания инактивирующего патоген соединения, полученный препарат тромбоцитов, содержащий инактивирующее патоген соединение, может называться содержащим приблизительно 100% плазмы или может называться содержащим приблизительно 85-100% плазмы (обычно меньше приблизительно 5-15% объема будет состоять из раствора, доставляющего инактивирующее патоген соединение). Препараты тромбоцитов также могут быть получены с некоторым количеством добавочного раствора тромбоцитов, который может, например, быть добавлен после концентрации тромбоцитов, удаляя часть плазмы из надосадочной жидкости, и добавляя желаемое количество добавочного раствора тромбоцитов к препарату тромбоцитов. Тромбоцитную добавку добавляют для получения желаемой доли добавочного раствора тромбоцитов. Такой препарат тромбоцитов обычно доводят до содержания плазмы приблизительно 5-50%, где оставшийся раствор является добавочным раствором тромбоцитов, т.е. 50-95% добавочным раствором тромбоцитов. Если количества плазмы и добавочного раствора тромбоцитов описаны, понятно, что для препаратов тромбоцитов, описанных как являющихся приблизительно 100% плазмой, некоторый объем раствора, содержащего инактивирующее патоген соединение, может быть включено в единицу тромбоцитов, содержащую инактивирующее патоген соединение. Хотя раствор частично разбавлен любым количеством раствора, который используют для содержания инактивирующего патоген соединения, следует понимать, что, например, препарат тромбоцитов, обозначенный как содержащий 35% плазмы и 65% добавочного раствора тромбоцитов, может относиться к относительным количествам плазмы и добавочного раствора тромбоцитов до добавления раствора, содержащего инактивирующее

патоген соединение.

Некоторые способы инактивации тромбоцитов могут потребовать применения устройства для удаления, т.е. устройства для снижения концентрации инактивирующего патоген соединения, такого как малое органическое соединение, например, инактивирующее тромбоцит соединение, и его побочных продуктов в препарате тромбоцитов, при этом в достаточной степени сохраняя желаемую биологическую активность тромбоцитов. В некоторых вариантах, устройством удаления называют устройство адсорбции соединения (УАС), и оно может содержать контейнер (например, УАС контейнер, УАС пакет), содержащий один или более материалов, таких как, например, частицы адсорбента (например, адсорбирующие шарики), и которые также подходит для содержания препарата тромбоцитов, в котором необходимо снизить концентрацию инактивирующего патоген соединения и его побочных продуктов. Такое устройство удаления обычно предназначено для использования в периодическом режиме, то есть устройство находится в контакте с тромбоцитами и непрерывно контактирует с устройством удаления, например, при встряхивании, чтобы позволить по существу всему раствору тромбоцитов вступать в контакт с устройством удаления в период времени контакта, что приводит к снижению уровня инактивирующего патоген соединения. Такие периодические устройства влекут за собой использование адсорбирующей частицы, которая связывает инактивирующее патоген соединение, и могут быть использованы либо добавлением частиц адсорбента непосредственно в контейнер для тромбоцитов (например, пакет) после освещения, либо переносом тромбоцитов в пакет, содержащий частицы адсорбента с последующим освещением, и тромбоциты перемешивают в течение определенного периода времени, при этом препараты тромбоцитов контактируют с устройством для удаления. Хотя свободные частицы адсорбента могут использоваться в качестве устройства для удаления, такие частицы могут содержаться в пористом пакете, таком как полиэфирный или нейлоновый пористый пакет, который обеспечивает контакт раствора тромбоцитов с частицами адсорбента, в то же время удерживая частицы внутри пакета. Альтернативно, частицы адсорбента могут быть обездвижены внутри матрицы, где неподвижная матрица может находиться непосредственно в пакете с кровью, применяемом для периодического удаления, или может также содержаться внутри пористого пакета. В некоторых случаях, устройство удаления содержит пористые частицы адсорбента в количестве, достаточном для снижения инактивирующего патоген соединения ниже желаемой концентрации, где частицы адсорбента имеют сродство с инактивирующим патоген соединением, где понятно, что такие частицы адсорбента могут быть выбраны для наилучшей адсорбции удаляемого соединения или соединений, с минимальным влиянием на компоненты, которые не должны быть удалены или повреждены при контакте с частицами адсорбента. Известно множество частиц адсорбента, включая обычно частицы, сделанные из любого природного или синтетического материала, способного взаимодействовать с удаляемыми соединениями, включая частицы, сделанные из природных материалов, таких как активированный уголь, двуокись кремния, диатомовая земля и целлюлоза, и синтетических материалов, таких как гидрофобные смолы, гидрофильные смолы или ионообменные смолы. Такие синтетические смолы включают, например, углеродистые материалы, полистирол, полиакририл, полиакриловый эфир, катионообменную смолу и полистиролдивинилбензол. Подробное описание таких устройств удаления, подходящие для применения в способах, описанных здесь, могут быть найдены в публикациях КТТ №№ WO 1996040857, WO 1998030327, WO 1999034914 и WO 2003078023, описания которых включено сюда в качестве ссылки в той части, которая относится к описанию таких устройств удаления и частиц адсорбента и других материалов, применяемых для получения таких устройств. Типовые частицы адсорбента включают, но не ограничены ими, Amberlite (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 обозначенный как Optipore V493 (сухая форма) или Optipore L493 (гидрированная 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, применяемый для получения неподвижной матрицы, содержит низкоплавкий полимер, такой как нейлон, полиэстер, полиэтилен, полиамид, полиолефин, поливиниловый спирт, этиленвинилацетат или полисульфон. В одном примере, частицы адсорбента, обездвиженные в матрице, имеют форму спеченной среды. Хотя понятно, что способы и устройства, описанные в данном документе, охватывают устройства для удаления, которые известны в данной области техники, такие способы и устройства могут быть проиллюстрированы на примерах с использованием коммерчески доступного устройства для удаления амотосалена, инактивирующего препарат тромбоцитов. Такое устройство удаления содержит адсорбент Hypersol Macronet MN-200, содержащийся в спеченной матрице, где спеченная матрица содержит PL2410 пластик в качестве связующего агента. В одном случае, устройство удаления содержит адсорбент Hypersol Macronet MN-200 в спеченной матрице, содержащей PL2410, где Hypersol Macronet MN-200 находится в количестве приблизительно 3-50 граммов, приблизительно 3-40 граммов, приблизительно 3-30 граммов, приблизительно 3-20 граммов, приблизительно 3-7 граммов, приблизительно 7-15 граммов, приблизительно 10-20 граммов, приблизительно 5-50 граммов, приблизительно 5-10 граммов, приблизительно 10-15 граммов,

приблизительно 15-20 граммов, приблизительно, 20-25 граммов, приблизительно 25-30 граммов, приблизительно 30-35 граммов, приблизительно 35-40 граммов, приблизительно 40-45 граммов или приблизительно 45-50 граммов эквивалента сухого веса.

Поскольку различные смолы могут требовать различной обработки при использовании для того, чтобы сделать устройства удаления полезными для способов и устройств, описанных здесь, сравнение количеств адсорбирующих смол, описанных здесь, если не указано иное, представляет собой сравнение сухой массы смолы. Например, смолы сушат до <5% воды до обработки, и эквивалент сухой массы адсорбента применяют при сравнении количеств смолы при применении. Например, Hupersol Macronet MN-200 обрабатывают для стабилизации адсорбента или того, что обычно называют смачиванием адсорбентов, так, чтобы его можно было применять в непосредственном контакте с единицей тромбоцитов. Такой смоченный образец может включать, например, приблизительно 50% глицерина или другого подходящего смачивающего агента. В некоторых вариантах, адсорбирующей смолой является полистирол-дивинилбензолная смола. В некоторых вариантах, полистирол-дивинилбензолной смолой является Hupersol Macronet MN-200. В некоторых вариантах, адсорбент содержится в спеченной матрице, где спеченная матрица содержит PL2410 связующий агент. В некоторых вариантах, Hupersol Macronet MN-200 адсорбент содержится в спеченной матрице для получения устройства удаления.

В некоторых вариантах, устройство адсорбции соединения в соответствии с данным изобретением содержит, по меньшей мере, приблизительно 3 грамма и меньше приблизительно 50 граммов, по меньшей мере, приблизительно 3 грамма и меньше приблизительно 40 граммов, по меньшей мере, приблизительно 3 грамма и меньше приблизительно 30 граммов, по меньшей мере, приблизительно 3 грамма и меньше приблизительно 20 граммов эквивалента сухой массы адсорбирующих шариков. В некоторых вариантах, устройство адсорбции соединения (УАС) в соответствии с данным изобретением содержит, по меньшей мере, приблизительно 3 грамма адсорбирующих шариков. В некоторых вариантах, устройство адсорбции соединения в соответствии с данным изобретением содержит меньше приблизительно 7 граммов адсорбирующих шариков. В некоторых вариантах, устройство адсорбции соединения в соответствии с данным изобретением содержит, по меньшей мере, приблизительно 7 граммов адсорбирующих шариков. В некоторых вариантах, устройство адсорбции соединения в соответствии с данным изобретением содержит, по меньшей мере, приблизительно 3 грамма и меньше приблизительно 7 граммов. В некоторых вариантах, устройство адсорбции соединения в соответствии с данным изобретением содержит, по меньшей мере, приблизительно 7 граммов и меньше приблизительно 15 граммов адсорбирующих шариков. В некоторых вариантах, УАС содержит одну пластину, содержащую адсорбирующие шарики. В некоторых вариантах, УАС содержит более одной (например, две) пластины, содержащие адсорбирующие шарики.

Единицы тромбоцитов.

В данном описании также представлены патоген-инактивированные композиции тромбоцитов (например, единицы тромбоцитов), подходящие для вливания (например, вливания человеку), такие как единицы тромбоцитов, выбранная из множества единиц тромбоцитов, полученных любым из способов в соответствии с данным изобретением. Единицы тромбоцитов (например, каждая единица тромбоцитов) во множестве единиц тромбоцитов содержат терапевтическую дозу (например, терапевтическую дозированную единицу) тромбоцитов, подходящую для вливания человеку (например, субъекту, нуждающемуся во вливании тромбоцитов). В некоторых вариантах, терапевтическая доза содержит минимальное количество (например, по меньшей мере, минимальное количество) тромбоцитов, определенное по критериям (например, критериям соответствия) правительственного органа, регулирующего органа, учреждения и/или аккредитующей организации (например, правительственного органа, регулирующего органа, учреждения и/или аккредитующей организации для донорских препаратов крови (например, донорских тромбоцитов)). В некоторых вариантах, единицы тромбоцитов готовятся в стране государственного органа, регулирующего органа, учреждения и/или аккредитующей организации, определяющей критерии терапевтической дозы тромбоцитов. В некоторых вариантах, по меньшей мере, приблизительно 75%, по меньшей мере, приблизительно 80%, по меньшей мере, приблизительно 85%, по меньшей мере, приблизительно 90%, по меньшей мере, приблизительно 95%, по меньшей мере, приблизительно 98%, по меньшей мере, приблизительно 99% или более единиц тромбоцитов во множестве единиц тромбоцитов содержат минимальное количество тромбоцитов в терапевтической дозе. В некоторых вариантах, каждая из единиц тромбоцитов во множестве единиц тромбоцитов содержит минимальное количество тромбоцитов в терапевтической дозе. В некоторых вариантах, минимальное количество тромбоцитов в терапевтической дозе составляет, 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, единицы тромбоцитов во множестве единиц тромбоцитов содержат, по меньшей мере, приблизительно $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, по меньшей

рованные композиции тромбоцитов от двух или более доноров, и где пулированные композиции тромбоцитов обработаны инактивирующим патоген соединением. В некоторых вариантах, композиции тромбоцитов обработаны инактивирующим патоген соединением до пулирования. В некоторых вариантах, композиции тромбоцитов обработаны инактивирующим патоген соединением после пулирования. В некоторых вариантах, инактивирующим патоген соединением является фотоактивное инактивирующее патоген соединением, выбранное из группы, состоящей из псоралена, изоаллоксазина, аллоксазина, фталотианина, фенотианина, порфирина и мероцианина 540. В некоторых вариантах, инактивирующим патоген соединением является псорален. В некоторых вариантах, инактивирующим патоген соединением является амтосален. В некоторых вариантах, композиции тромбоцитов берут у доноров с одинаковым типом крови по АВО. В некоторых вариантах, композиции тромбоцитов берут у доноров с одинаковым типом АВО и Rh. В некоторых вариантах, терапевтическая дозированная единица 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, по меньшей мере, приблизительно $3,0 \times 10^{11}$ или более тромбоцитов. В некоторых вариантах, терапевтическая дозированная единица тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $2,4 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, терапевтическая дозированная единица тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $2,6 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, терапевтическая дозированная единица тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов. В некоторых вариантах, терапевтическая дозированная единица тромбоцитов содержит минимальное количество (например, по меньшей мере, минимальное количество) тромбоцитов, определенное по критериям (например, критериям соответствия) правительственного органа, регулирующего органа, учреждения и/или аккредитующей организации (например, правительственного органа, регулирующего органа, учреждения и/или аккредитующей организации для донорских препаратов крови (например, донорских тромбоцитов)). В некоторых вариантах, терапевтические дозированные единицы тромбоцитов готовятся в стране государственного органа, регулирующего органа, учреждения и/или аккредитующей организации, определяющей критерии терапевтической дозированной единицы тромбоцитов.

В данном описании также представлен способ вливания тромбоцитов субъекту (например, человеку), нуждающемуся в таковом, включающий вливание субъекту указанной выше единицы тромбоцитов или указанной выше терапевтической дозированной единицы тромбоцитов.

Специалистам в данной области техники также должно быть понятно, что изменения в форме и деталях реализаций, описанных в данном документе, могут быть сделаны без отступления от объема этого описания. Кроме того, хотя различные преимущества, аспекты и объекты были описаны со ссылкой на различные варианты, объем этого описания не должен быть ограничен ссылкой на такие преимущества, аспекты и объекты. Скорее, объем этого описания должен быть определен со ссылкой на прилагаемую формулу изобретения.

Изобретение далее иллюстрируется следующими примерами, которые не следует истолковывать как ограничивающие объем и сущность изобретения конкретными процедурами, описанными в нем.

Примеры

Пример 1: Получение патоген-инактивированных тромбоцитов в двойном наборе для обработки.

Тромбоциты, собранные аферезом в 100% плазме, подвергают инактивирующей патоген фотохимической обработке амтосаленом и УФА с применением набора с двойным хранением INTERCEPT™ Blood System (см., например, фиг. 2) согласно инструкции производителя (Cerus Corp.), за исключением отбора образцов для анализов. Входящие тромбоцитные компоненты не содержат видимые агрегаты и имеют объем 327-420 мл и дозу тромбоцитов $3,1-7,9 \times 10^{11}$ тромбоцитов. Входящее содержание тромбоцитов составляет $919-1957 \times 10^3$ /мкл. Входящие компоненты тромбоцитов соединены с трубками набора для обработки с применением стерильного соединительного устройства (CCU). Амтосален добавляют к компоненту пропусканием входящих тромбоцитов в и через контейнер с амтосаленом и в контейнер для освещения. Воздух удаляют из контейнера для освещения со смесью тромбоцитов и амтосалена, и трубки, соединяющие контейнер с амтосаленом с контейнером для освещения герметично закрывают и контейнер с амтосаленом и исходный контейнер для тромбоцитов разъединяют. Тромбоцитные компоненты с амтосаленом освещают в течение 3,6-4,3 мин дозой $3,90$ Дж/см УФА.

После освещения патоген-инактивированные тромбоциты переносят в контейнер с УАС, содержащий 1,0 L контейнер и УАС пластину, затем контейнер для освещения отсоединяют и выбрасывают, и тромбоциты в УАС контейнере помещают в инкубатор при 22°C на мешалке для тромбоцитов планшетного типа со скоростью вращения ≥ 60 об./мин. Обработка УАС при перемешивании длится $22,8 \pm 0,6$ часов. Отбор образцов для определения концентрации амтосалена после УАС составляет $0,73 \pm 0,34$ мкМ. Контейнер с УАС подвешивают, и тромбоциты переносят под силой тяжести в контейнер(ы) для хранения, воздух удаляют из контейнера(ов) для хранения и пустой контейнер с УАС отсоединяют и выбрасывают. Тромбоцитные компоненты с входящим содержанием тромбоцитов $\geq 6,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов перено-

сят в один контейнер для хранения. Тромбоцитные компоненты с входящим содержанием тромбоцитов $\geq 6,1 \times 10^{11}$ тромбоцитов делят на равные части (массовые) на два контейнера для хранения. Все патоген-инактивированные тромбоцитные компоненты хранят в стандартных условиях при непрерывном осторожном перемешивании при 22°C до конца седьмого дня после взятия крови (день 7).

pH и in-vitro характеристики обработанных аферезных тромбоцитарных концентратов оценивают через 7 дней с применением стандартных методик. pH_{22°C} на 7 день составляет $7,1 \pm 0,3$, при этом три из 67 тромбоцитарных компонентов не сохраняют pH_{22°C} $\geq 6,4$ на 7 день. Дополнительные оцениваемые параметры включают рО₂ (мм рт.ст.)= 134 ± 19 , рСО₂ (мм рт.ст.)= 28 ± 7 , НСО₃⁻= $5,6 \pm 2,4$, глюкоза в надосадочной жидкости (мг/дл)= 188 ± 67 , нормализованный лактат в надосадочной жидкости (ммоль/10⁶ тромбоцитов)= $11,2 \pm 3,9$, нормализованная общая АТФ (нмоль/10⁸ тромбоцитов)= $4,4 \pm 1,6$, морфология= 283 ± 46 , СИФ (%)= $20,5 \pm 5,6$ и РГШ (%)= 51 ± 12 .

Пример 2: Получение ПИ обработанных тромбоцитов в двойном наборе для обработки с модифицированным УАС контейнером.

В другом исследовании, набор для обработки с двойным хранением (см. пример 1) применяют для оценки влияния контейнера с устройством адсорбции соединения (УАС) на in vitro качество тромбоцитов в 100% плазме, подвергнутых инактивации патогена при высоком количестве тромбоцитов. В дополнение к коммерчески доступному набору для обработки с двойным хранением, описанному выше, который содержит УАС в 1,0 л УАС контейнере, модифицированный набор для обработки с двойным хранением, содержащий УАС в большем 1,3 л УАС контейнере (например, площадь внутренней поверхности больше 800 см²), также конструируют для исследования и применяют для сравнения.

Аферезные тромбоциты в 100% плазме пулируют и разделяют для получения сопряженных пар приблизительно $8,1 \times 10^{11}$ тромбоцитов в приблизительно 420 мл 100% плазмы, затем подвергают обработке для фотохимической инактивации патогена амотосаленом и УФА как описано (см., например, пример 1) с 1,0 л или 1,3 л УАС набором для обработки. После обработки pH_{22°C} патоген-инактивированные тромбоциты отслеживают до 7 дней хранения.

Восемь независимых повторов обрабатывают и тестируют. На 7 день 7, шесть из восьми препаратов тромбоцитов, обработанных с применением двойного набора с 1,0 л УАС контейнером, имели pH_{22°C} ниже 6,4. Неожиданно, и наоборот, результаты для препаратов тромбоцитов, обработанных с двойным набором с 1,3 л УАС контейнером, показали значительное улучшение pH через 7 дней, где восемь из восьми (100%) имели pH_{22°C} $> 6,4$. КТ с высокой входящей дозой и большим объемом показали пониженный pH с современным, коммерчески доступным ДХ набором по сравнению с прототипным ДХ набором с большим УАС контейнером. Эти данные позволяют предположить, что стадия УАС может значительно влиять на конечный pH на 7 день.

Проводят другое исследование с пулированием и разделением с применением набора для обработки с двойным хранением с УАС в 1,3 л УАС контейнере и высокой дозой тромбоцитов. После инактивации патогенов как описано, обработанные тромбоциты хранят при 22°C с pH_{22°C} и in vitro характеристиками обработанных тромбоцитов, измеренными во время хранения. На 5 день все единицы сохраняли pH_{22°C} $> 6,4$ ($7,0 \pm 0,1$). Некоторые дополнительные оцениваемые параметры включают рО₂ (мм рт.ст.)= $71,5 \pm 30,9$, рСО₂ (мм рт.ст.)= $21,4 \pm 1,1$, НСО₃⁻= $3,2 \pm 1,1$, глюкоза в надосадочной жидкости (ммоль/л)= $8,4 \pm 1,4$, лактат в надосадочной жидкости (ммоль/л тромбоцитов)= $20,4 \pm 2,2$, морфология= $252,0 \pm 4,7$, СИФ (%)= $27,0 \pm 3,1$ и РГШ (%)= $47,7 \pm 10,3$.

Проводят другое исследование для сравнения инактивации патогена в тромбоцитах с применением коммерчески доступного набора для обработки с двойным хранением, содержащего УАС в 1,0 л контейнере, с набором для обработки с двойным хранением в соответствии с данным изобретением, содержащим УАС в большем 1,3 л контейнере. Для этого исследования АВО-сопряженные тромбоциты в 100% плазме пулируют и разделяют с получением единиц приблизительно $7,1 \times 10^{11}$ - $8,0 \times 10^{11}$ (например, среднее $7,6 \times 10^{11}$) тромбоцитов в 375-420 мл (например, среднем 390 мл, 391 мл), которые подвергают обработке для инактивации патогенов с применением двух разных наборов для обработки, и затем выдерживают при перемешивании при 22°C. До обработки и снова в дни 5 и 7 после обработки образцы вынимают и оценивают с применением стандартных in vitro анализов качества/функции тромбоцитов. Данные некоторых параметров представлены в следующей таблице.

	День 1 ввод	День 5	День 7

		1,0 л	1,3 л	1,0 л	1,3 л
pH _{22°C}	7,3±0,1	6,2±0,5	7,1±0,1	6,1±0,3	6,8±0,3
pCO ₂ (мм рт.ст.)	57,5±10,3	12,6±6,7	22,2±2,9	9,2±7,6	20,3±1,7
pO ₂ (мм рт.ст.)	36,6±19,7	136,9±50,1	74,3±9,4	158,7±44,4	91,3±16,3
Общая АТФ (ммоль/10 ⁸ трб)	4,5±0,5	3,0±0,5	4,7±0,5	2,7±0,7	3,8±1,5
Оценка морфологии (max 400)	265±13	203±58	267±11	170±55	228±46
РГШ (%)	51,9±5,9	23,4±28,0	56,2±7,3	21,7±30,7	46,2±24,2
CD62P	22,4±5,8	71,0±32,4	28,0±6,3	77,0±23,1	57,0±22,7

Данные показывают, что благоприятный итог в дни 5 и 7 хранения с применением наборов для обработки с большим УАС контейнером по сравнению с коммерчески доступным 1,0 л УАС контейнером. Для тромбоцитов, обработанных наборами для обработки, содержащими больший 1,3 л УАС контейнер, результаты показали более высокий pH, более высокий pCO₂, более низкий pO₂, более высокую АТФ, более высокую оценку морфологии, лучшую реакцию гипотонического шока (РГШ) и более низкий CD62P.

Пример 3: Получением ПИ обработанных тромбоцитов в тройном наборе для обработки.

УАС контейнер объемом 1,3 л также вводят в INTERCEPT™ тройной набор для обработки (см., например, фиг. 3 и 4). 1,3 л контейнер содержит две УАС пластины, герметично закрытые в пористый пакет. Исследование проводят для оценки *in vitro* функций пулированных аферезных донации тромбоцитов, суспендированных в 35% плазме и 65% ДРТ, после обработки с применением INTERCEPT™ набора для обработки тромбоцитов с тремя контейнерами для хранения. Пулирование двух аферезных тромбоцитов применяют для ввода высокой дозы, высокого объема приблизительно 10,2-11,8×10¹¹ тромбоцитов в приблизительно 623-648 мл 35% плазмы/65% ДРТ-3, время инкубирования УАС составляет 14,2-15,0 часов, и уровни амтосалена после УАС составляют ≤0,14 мкМ. После инактивации патогена, pH_{22°C} и *in vitro* характеристики обработанных тромбоцитов отслеживают до 7 дней хранения. На 7 день все единицы сохраняли pH_{22°C} ≥6,4 (7,0±0,1). Некоторые дополнительные оцениваемые параметры включают pO₂ (мм рт.ст.)=135±8, pCO₂ (мм рт.ст.)=11±1, HCO₃⁻=2±1, глюкоза в надосадочной жидкости (ммоль/л)=0,0±0,0, нормализованный лактат в надосадочной жидкости (ммоль/10⁶ тромбоцитов)=9,1±1,0, общая АТФ (нмоль/10⁸ тромбоцитов)=2,1±0,5, морфология =246±10, СИФ (%) =14,6±3,0 и РПП (%)=32,4±3,9.

Все ссылки, включая публикации, заявки на патенты и патенты, цитированные в данном документе, включены в настоящее описание в качестве ссылки в той же степени, как если бы каждая ссылка была отдельно и конкретно указана для включения в качестве ссылки и была изложена здесь во всей ее полноте.

Использование терминов "a" и "an" и "the" и аналогичных ссылок (особенно в контексте следующей формулы изобретения) должно толковаться как охватывающее как единственное, так и множественное число, если иное не указано здесь или явно не противоречит контекст. Термины "содержащий", "имеющий", "включающий" и "содержащий" следует толковать как открытые термины (то есть означающие "включающий, но не ограниченный ими"), если не указано иное. Везде, где открытый термин используется для описания характеристики или элемента, конкретно предполагается, что закрытый термин может применяться вместо открытого термина, не выходя за суть и объем описания. Перечисление диапазонов значений в данном документе просто предназначено для того, чтобы служить кратким способом индивидуальной ссылки на каждое отдельное значение, попадающее в этот диапазон, если здесь не указано иное, и каждое отдельное значение включается в описание, как если бы оно было отдельно указано здесь. Все способы, описанные в данном документе, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если иное не указано в настоящем документе или иное явно не противоречит контексту. Использование любого и всех примеров или примерных формулировок (например, "такой как"), представленных в настоящем документе, предназначено просто для лучшего освещения описания и не налагает ограничения на объем описания, если не заявлено иное. Ни один термин в описании не должен истолковываться как указывающий на какой-либо не заявленный элемент как существенный для практики способов, систем и композиций, описанных здесь.

Предпочтительные варианты осуществления описаны здесь. Изменения этих предпочтительных вариантов осуществления могут стать очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения предшествующего описания. Ожидается, что специалисты в данной области техники смогут использовать такие варианты в зависимости от ситуации и в практическом применении способов, систем и

композиций, описанных здесь, иначе, чем конкретно описано здесь. Соответственно, способы, системы и композиции, описанные в данном документе, включают в себя все модификации и эквиваленты предмета, представленного в прилагаемой формуле изобретения, как это разрешено применимым законодательством. Более того, любая комбинация вышеописанных элементов во всех возможных их вариациях охватывается описанием, если иное не указано здесь или иное явно не противоречит контексту.

Список вариантов:

Вариант 1. Способ получения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, включающий:

(a) смешивание композиции тромбоцитов с инактивирующим патоген соединением (ИПС);

(b) фотохимическую инактивацию композиции тромбоцитов в смеси с ИПС; и

(c) перенос полученной смеси со стадии (b) в стерильных условиях в контейнер, содержащий устройство адсорбции соединения (УАС) с получением патоген-инактивированной композиции тромбоцитов;

где, по меньшей мере, применяется одно из (i) и (ii):

(i) объем контейнера, содержащего УАС, больше 1,0 л; и

(ii) площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, больше чем приблизительно 750 см^2 .

Вариант 2. Способ по варианту 1, дополнительно включающий:

(d) перенос патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в стерильных условиях из контейнера, содержащего УАС, в один или более контейнеров для хранения.

Вариант 3. Способ по варианту 2, где одним или более контейнерами для хранения является один контейнер для хранения.

Вариант 4. Способ по варианту 2, где одним или более контейнерами для хранения являются два контейнера для хранения.

Вариант 5. Способ по варианту 2, где одним или более контейнерами для хранения являются три контейнера для хранения.

Вариант 6. Способ по любому из вариантов 1-5, где объем контейнера, содержащего УАС, больше 1,0 л.

Вариант 7. Способ по любому из вариантов 1-6, где объем контейнера, содержащего УАС, больше приблизительно 1,2 л.

Вариант 8. Способ по любому из вариантов 1-7, где объем контейнера, содержащего УАС, приблизительно 1,3 л.

Вариант 9. Способ по любому из вариантов 1-7, где объем контейнера, содержащего УАС, приблизительно 1,5 л.

Вариант 10. Способ по любому из вариантов 1-7, где объем контейнера, содержащего УАС, от приблизительно 1,2 л до приблизительно 1,6 л.

Вариант 11. Способ по любому из вариантов 1-10, где площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, больше чем приблизительно 750 см^2 .

Вариант 12. Способ по любому из вариантов 1-11, где площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, больше чем приблизительно 850 см^2 .

Вариант 13. Способ по любому из вариантов 1-12, где площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, приблизительно 900 см^2 .

Вариант 14. Способ по любому из вариантов 1-12, где площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, приблизительно 850 см^2 до приблизительно 1100 см^2 .

Вариант 15. Способ по любому из вариантов 1-14, где композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, приблизительно $6,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Вариант 16. Способ по любому из вариантов 1-14, где композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, приблизительно $7,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Вариант 17. Способ по любому из вариантов 1-14, где композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, приблизительно $8,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Вариант 18. Способ по любому из вариантов 1-14, где композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, приблизительно $11,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Вариант 19. Способ по любому из вариантов 1-14, где композиция тромбоцитов содержит от приблизительно $6,0 \times 10^{11}$ до приблизительно $12,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Вариант 20. Способ по любому из вариантов 1-19, где композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 350 мл.

Вариант 21. Способ по любому из вариантов 1-19, где композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 400 мл.

Вариант 22. Способ по любому из вариантов 1-19, где композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 450 мл.

Вариант 23. Способ по любому из вариантов 1-19, где композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 500 мл.

Вариант 24. Способ по любому из вариантов 1-19, где композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 600 мл.

Вариант 25. Способ по любому из вариантов 1-19, где композиция тромбоцитов имеет объем от приблизительно 350 мл до приблизительно 650 мл.

Вариант 26. Способ по любому из вариантов 1-25, где композиция тромбоцитов содержит плазму.

Вариант 27. Способ по варианту 26, где композиция тромбоцитов не содержит добавочный раствор тромбоцитов.

Вариант 28. Способ по любому из вариантов 1-26, где композиция тромбоцитов содержит добавочный раствор тромбоцитов.

Вариант 29. Способ по варианту 28, где композиция тромбоцитов содержит от приблизительно 53% до приблизительно 68% добавочного раствора тромбоцитов.

Вариант 30. Способ по любому из вариантов 1-27, где композиция тромбоцитов содержит тромбоциты, суспендированные в среде для суспензий, состоящей по существу из плазмы.

Вариант 31. Способ по любому из вариантов 1-30, где способ включает, до стадии (а), сбор одной или более донации тромбоцитов от одного или более доноров.

Вариант 32. Способ по любому из вариантов 1-31, где композицию тромбоцитов готовят из аферезной донации.

Вариант 33. Способ по любому из вариантов 1-31, где композицию тромбоцитов готовят из донации цельной крови.

Вариант 34. Способ по любому из вариантов 1-33, где композиция тромбоцитов содержит одну донацию тромбоцитов.

Вариант 35. Способ по любому из вариантов 1-33, где композиция тромбоцитов содержит две донации тромбоцитов.

Вариант 36. Способ по любому из вариантов 1-33, где композиция тромбоцитов содержит три или более донации тромбоцитов.

Вариант 37. Способ по любому из вариантов 1-36, где УАС содержит, по меньшей мере, приблизительно три грамма адсорбирующих шариков.

Вариант 38. Способ по варианту 37, где УАС содержит меньше приблизительно семи граммов адсорбирующих шариков.

Вариант 39. Способ по любому из вариантов 1-36, где УАС содержит, по меньшей мере, приблизительно семь граммов адсорбирующих шариков.

Вариант 40. Способ по любому из вариантов 1-39, где способ включает, до стадии (а), стерильное соединение контейнера, содержащего композицию тромбоцитов, с контейнером, содержащим ИПС.

Вариант 41. Способ по любому из вариантов 2-38, дополнительно содержащий, после стадии (d), хранение патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в одном или более контейнерах для хранения в течение, по меньшей мере, 5 дней при комнатной температуре.

Вариант 42. Способ по варианту 41, где хранение проводят в течение, по меньшей мере, 6 дней при комнатной температуре.

Вариант 43. Способ по варианту 41, где хранение проводят в течение, по меньшей мере, 7 дней при комнатной температуре.

Вариант 44. Способ по любому из вариантов 41-43, где хранение проводят в течение вплоть до 7 дней при комнатной температуре.

Вариант 45. Способ по любому из вариантов 41-44, где pH патоген-инактивированной композиции тромбоцитов после хранения равен $\geq 6,2$.

Вариант 46. Способ по любому из вариантов 41-44, где pH патоген-инактивированной композиции тромбоцитов после хранения равен $\geq 6,4$.

Вариант 47. Способ по любому из вариантов 2-46, где, после стадии (с) и до стадии (d) патоген-инактивированную композицию тромбоцитов хранят в контейнере, содержащем УАС, в течение от приблизительно 4 до приблизительно 24 часов.

Вариант 48. Способ по любому из вариантов 1-47, где патоген-инактивированной композицией тромбоцитов является одна или более патоген-инактивированная единица тромбоцитов, подходящая для вливания.

Вариант 49. Способ по любому из вариантов 1-47, где патоген-инактивированной композицией тромбоцитов является одна патоген-инактивированная единица тромбоцитов, подходящая для вливания.

Вариант 50. Способ по любому из вариантов 1-47, где патоген-инактивированной композицией тромбоцитов являются две или более патоген-инактивированные единицы тромбоцитов, подходящие для вливания.

Вариант 51. Способ по любому из вариантов 1-47, где патоген-инактивированной композицией тромбоцитов являются три или более патоген-инактивированные единицы тромбоцитов, подходящие для вливания.

Вариант 52. Способ по любому из вариантов 48-51, где патоген-инактивированной единицей тром-

боцитов, подходящей для вливания, является терапевтическая дозированная единица патоген-инактивированных тромбоцитов.

Вариант 53. Способ по любому из вариантов 1-52, где патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Вариант 54. Способ по любому из вариантов 1-52, где патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $2,4 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Вариант 55. Способ по любому из вариантов 1-52, где патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Вариант 56. Патоген-инактивированную композицию тромбоцитов получают способом по любому из вариантов 1-55.

Вариант 57. Патоген-инактивированная композиция тромбоцитов по варианту 56, где патоген-инактивированной композицией тромбоцитов является одна или более патоген-инактивированных единиц тромбоцитов, подходящих для вливания.

Вариант 58. Патоген-инактивированная композиция тромбоцитов по варианту 56, где патоген-инактивированной композицией тромбоцитов является одна патоген-инактивированная единица тромбоцитов, подходящая для вливания.

Вариант 59. Патоген-инактивированная композиция тромбоцитов по варианту 56, где патоген-инактивированной композицией тромбоцитов являются две патоген-инактивированных единицы тромбоцитов, подходящих для вливания.

Вариант 60. Патоген-инактивированная композиция тромбоцитов по варианту 56, где патоген-инактивированной композицией тромбоцитов являются три патоген-инактивированных единицы тромбоцитов, подходящих для вливания.

Вариант 61. Патоген-инактивированная композиция тромбоцитов по любому из вариантов 57-60, где патоген-инактивированной единицей тромбоцитов, подходящей для вливания, является терапевтическая дозированная единица патоген-инактивированных тромбоцитов.

Вариант 62. Патоген-инактивированная композиция тромбоцитов по любому из вариантов 56-61, где патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Вариант 63. Патоген-инактивированная композиция тромбоцитов по любому из вариантов 56-61, где патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $2,4 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Вариант 64. Патоген-инактивированная композиция тромбоцитов по любому из вариантов 56-61, где патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Вариант 65. Способ вливания композиции тромбоцитов субъекту, нуждающемуся в таковом, где способ включает вливание субъекту патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, полученной способом по любому из вариантов 1-55, или патоген-инактивированной единицы тромбоцитов по любому из вариантов 57-64.

Вариант 66. Набор для обработки для получения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, содержащий:

(а) первый контейнер, который содержит инактивирующее патоген соединение (ИПС) и подходит для объединения композиции тромбоцитов с ИПС;

(б) второй контейнер, соединенный с первым контейнером, в котором композиция тромбоцитов в смеси с ИПС может быть фотохимически инактивирована; и

(с) третий контейнер, содержащий устройство адсорбции соединения (УАС), где третий контейнер соединен со вторым контейнером так, что фотохимически инактивированная композиция тромбоцитов может быть перенесена из второго контейнера в третий контейнер в стерильных условиях;

где, по меньшей мере, применяется одно из (i) и (ii):

(i) объем третьего контейнера больше 1,0 л; и

(ii) площадь поверхности внутренней части третьего контейнера больше приблизительно 750 см^2 .

Вариант 67. Набор для обработки по варианту 66, дополнительно содержащий один или более четвертых контейнеров, где один или более четвертых контейнеров соединены с третьим контейнером так, что фотохимически инактивированная композиция тромбоцитов может быть перенесена из третьего контейнера в один или более четвертых контейнеров в стерильных условиях с получением патоген-инактивированной композиции тромбоцитов.

Вариант 68. Набор для обработки по варианту 67, содержащий один четвертый контейнер.

Вариант 69. Набор для обработки по варианту 67, содержащий два четвертых контейнера.

Вариант 70. Набор для обработки по варианту 67, содержащий три четвертых контейнера.

Вариант 71. Набор для обработки по любому из вариантов 66-70, где объем третьего контейнера больше 1,0 л.

Вариант 72. Набор для обработки по любому из вариантов 66-71, где объем третьего контейнера

больше приблизительно 1,2 л.

Вариант 73. Набор для обработки по любому из вариантов 66-71, где объем третьего контейнера приблизительно 1,3 л.

Вариант 74. Набор для обработки по любому из вариантов 66-71, где объем третьего контейнера приблизительно 1,5 л.

Вариант 75. Набор для обработки по любому из вариантов 66-71, где объем третьего контейнера от приблизительно 1,2 л до приблизительно 1,6 л.

Вариант 76. Набор для обработки по любому из вариантов 66-75, где площадь поверхности внутренней части третьего контейнера больше приблизительно 750 см^2 .

Вариант 77. Набор для обработки по любому из вариантов 66-75, где площадь поверхности внутренней части третьего контейнера больше приблизительно 850 см^2 .

Вариант 78. Набор для обработки по любому из вариантов 66-77, где площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, приблизительно 900 см^2 .

Вариант 79. Набор для обработки по любому из вариантов 66-77, где площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, от приблизительно 850 см^2 до приблизительно 1100 см^2 .

Вариант 80. Набор для обработки по любому из вариантов 66-79, где композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, приблизительно $6,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Вариант 81. Набор для обработки по любому из вариантов 66-79, где композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, приблизительно $7,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Вариант 82. Набор для обработки по любому из вариантов 66-79, где композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, приблизительно $8,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Вариант 83. Набор для обработки по любому из вариантов 66-79, где композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, приблизительно $11,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Вариант 84. Набор для обработки по любому из вариантов 66-79, где композиция тромбоцитов содержит от приблизительно $6,0 \times 10^{11}$ до приблизительно $12,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Вариант 85. Набор для обработки по любому из вариантов 66-84, где композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 350 мл.

Вариант 86. Набор для обработки по любому из вариантов 66-84, где композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 400 мл.

Вариант 87. Набор для обработки по любому из вариантов 66-84, где композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 450 мл.

Вариант 88. Набор для обработки по любому из вариантов 66-84, где композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 500 мл.

Вариант 89. Набор для обработки по любому из вариантов 66-84, где композиция тромбоцитов имеет объем, по меньшей мере, приблизительно 600 мл.

Вариант 90. Набор для обработки по любому из вариантов 66-84, где композиция тромбоцитов имеет объем от приблизительно 350 мл до приблизительно 650 мл.

Вариант 91. Набор для обработки по любому из вариантов 66-90, где композиция тромбоцитов содержит плазму.

Вариант 92. Набор для обработки по варианту 91, где композиция тромбоцитов не содержит добавочный раствор тромбоцитов.

Вариант 93. Набор для обработки по любому из вариантов 66-91, где композиция тромбоцитов содержит добавочный раствор тромбоцитов.

Вариант 94. Набор для обработки по варианту 93, где композиция тромбоцитов содержит от приблизительно 53% до приблизительно 68% добавочного раствора тромбоцитов.

Вариант 95. Набор для обработки по любому из вариантов 66-92, где композиция тромбоцитов содержит тромбоциты, суспендированные в среде для суспензий, состоящей по существу из плазмы.

Вариант 96. Набор для обработки по любому из вариантов 66-95, где композиция тромбоцитов содержит одну или более донации тромбоцитов от одного или более доноров.

Вариант 97. Набор для обработки по любому из вариантов 66-96, где композицию тромбоцитов получают из аферезной донации.

Вариант 98. Набор для обработки по любому из вариантов 66-96, где композицию тромбоцитов получают из донации цельной крови.

Вариант 99. Набор для обработки по любому из вариантов 66-98, где композиция тромбоцитов содержит одну донацию тромбоцитов.

Вариант 100. Набор для обработки по любому из вариантов 66-98, где композиция тромбоцитов содержит две донации тромбоцитов.

Вариант 101. Набор для обработки по любому из вариантов 66-98, где композиция тромбоцитов содержит три или более донации тромбоцитов.

Вариант 102. Набор для обработки по любому из вариантов 66-101, где УАС содержит, по меньшей мере, приблизительно три грамма адсорбирующих шариков.

Вариант 103. Набор для обработки по варианту 102, где УАС содержит меньше приблизительно семи граммов адсорбирующих шариков.

Вариант 104. Набор для обработки по любому из вариантов 66-102, где УАС содержит, по меньшей мере, приблизительно семь граммов адсорбирующих шариков.

Вариант 105. Набор для обработки по любому из вариантов 66-104, где первый контейнер подходит для стерильного сочетания с контейнером, содержащим композицию тромбоцитов.

Вариант 106. Набор для обработки по любому из вариантов 67-105, где один или более четвертых контейнеров подходят для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 5 дней при комнатной температуре.

Вариант 107. Набор для обработки по варианту 106, где один или более четвертых контейнеров подходят для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 6 дней при комнатной температуре.

Вариант 108. Набор для обработки по варианту 106, где один или более четвертых контейнеров подходят для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 7 дней при комнатной температуре.

Вариант 109. Набор для обработки по любому из вариантов 106-108, где один или более четвертых контейнеров подходят для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение вплоть до 7 дней при комнатной температуре.

Вариант 110. Набор для обработки по любому из вариантов 106-109, где рН патоген-инактивированной композиции тромбоцитов после хранения равен $\geq 6,2$.

Вариант 111. Набор для обработки по любому из вариантов 106-109, где рН патоген-инактивированной композиции тромбоцитов после хранения равен $\geq 6,4$.

Вариант 112. Набор для обработки по любому из вариантов 66-111, где третий контейнер подходит для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение от приблизительно 4 до приблизительно 24 часов.

Вариант 113. Набор для обработки по любому из вариантов 66-112, где патоген-инактивированной композицией тромбоцитов является одна или более патоген-инактивированная единица тромбоцитов, подходящая для вливания.

Вариант 114. Набор для обработки по любому из вариантов 66-112, где патоген-инактивированной композицией тромбоцитов является одна патоген-инактивированная единица тромбоцитов, подходящая для вливания.

Вариант 115. Набор для обработки по любому из вариантов 66-112, где патоген-инактивированной композицией тромбоцитов являются две патоген-инактивированные единицы тромбоцитов, подходящие для вливания.

Вариант 116. Набор для обработки по любому из вариантов 66-112, где патоген-инактивированной композицией тромбоцитов являются три патоген-инактивированные единицы тромбоцитов, подходящие для вливания.

Вариант 117. Набор для обработки по любому из вариантов 113-116, где патоген-инактивированной единицей, подходящей для вливания, является терапевтическая дозированная единица патоген-инактивированных тромбоцитов.

Вариант 118. Набор для обработки по любому из вариантов 66-117, где патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Вариант 119. Набор для обработки по любому из вариантов 66-117, где патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $2,4 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

Вариант 120. Набор для обработки по любому из вариантов 66-117, где патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, включающий:
 - (a) смешивание композиции тромбоцитов с инактивирующим патоген соединением (ИПС), где ИПС представляет собой псорален, и где композиция тромбоцитов имеет объем от 250 мл до 750 мл;
 - (b) фотохимическую инактивацию композиции тромбоцитов в смеси с ИПС; и
 - (c) перенос полученной смеси со стадии (b) в стерильных условиях в контейнер, содержащий устройство адсорбции соединения (УАС) с получением патоген-инактивированной композиции тромбоцитов;
 где, по меньшей мере, применяется одно из (i) и (ii):
 - (i) объем контейнера, содержащего УАС, от 1,2 л до 1,6 л; и
 - (ii) площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, от 800 см² до 1200 см².
2. Способ по пункту 1, дополнительно содержащий:
 - (d) перенос патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в стерильных условиях из контейнера, содержащего УАС, в один или более контейнеров для хранения.
3. Способ по п.2, где одним или более контейнерами для хранения являются два контейнера для хранения.
4. Способ по п.2, где одним или более контейнерами для хранения являются три контейнера для хранения.
5. Способ по любому из п.1-4, где объем контейнера, содержащего УАС, составляет 1,3 л.
6. Способ по любому из п.1-5, где площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, составляет от 850 см² до 1100 см².
7. Способ по любому из п.1-6, где композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $6,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов или от $6,0 \times 10^{11}$ до $12,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.
8. Способ по любому из п.1-7, где композиция тромбоцитов содержит плазму и/или где композиция тромбоцитов содержит добавочный раствор тромбоцитов.
9. Способ по любому из п.1-8, где способ включает до стадии (a) сбор одной или более донации тромбоцитов от одного или более доноров.
10. Способ по любому из п.1-9, где композиция тромбоцитов содержит одну донацию тромбоцитов или где композиция тромбоцитов содержит две донации тромбоцитов.
11. Способ по любому из п.1-10, где УАС содержит, по меньшей мере, три грамма адсорбирующих шариков, необязательно, где УАС содержит меньше семи граммов адсорбирующих шариков.
12. Способ по любому из п.1-10, где УАС содержит, по меньшей мере, семь граммов адсорбирующих шариков.
13. Способ по любому из п.2-12, дополнительно включающий, после стадии (d), хранение патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в одном или более контейнерах для хранения в течение, по меньшей мере, 5 дней при комнатной температуре, необязательно, где хранение проводится в течение вплоть до 7 дней при комнатной температуре.
14. Способ по п.13, где рН патоген-инактивированной композиции тромбоцитов после хранения равен $\geq 6,2$ или где рН патоген-инактивированной композиции тромбоцитов после хранения равен $\geq 6,4$.
15. Способ по любому из п.2-14, где, после стадии (c) и до стадии (d) патоген-инактивированную композицию тромбоцитов хранят в контейнере, содержащем УАС в течение от 4 до 24 часов.
16. Способ по любому из п.1-15, где патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит одну или более патоген-инактивированных единиц тромбоцитов, подходящих для вливания, или две патоген-инактивированные единицы тромбоцитов, подходящие для вливания.
17. Способ по любому из п.1-15, где патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит три патоген-инактивированные единицы тромбоцитов, подходящие для вливания.
18. Способ по любому из п.16-17, где патоген-инактивированная единица тромбоцитов, подходящая для вливания, содержит терапевтическую дозированную единицу патоген-инактивированных тромбоцитов.
19. Способ по любому из п.16-18, где патоген-инактивированная единица тромбоцитов, подходящая для вливания, содержит, по меньшей мере, $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.
20. Способ получения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, включающий:
 - (a) смешивание композиции тромбоцитов с инактивирующим патоген соединением (ИПС), где ИПС представляет собой псорален, и где композиция тромбоцитов имеет объем от 250 мл до 750 мл;
 - (b) фотохимическую инактивацию композиции тромбоцитов в смеси с ИПС; и
 - (c) перенос полученной смеси со стадии (b) в стерильных условиях в контейнер, содержащий устройство адсорбции соединения (УАС) с получением патоген-инактивированной композиции тромбоцитов;
 где УАС содержит меньше семи граммов адсорбирующих шариков, и, по меньшей мере, применяется одно из (i) и (ii):

- (i) объем контейнера, содержащего УАС, от 1,2 до 1,6 л;
- (ii) площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, от 800 см² до 1200 см²;

и

(d) перенос патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в стерильных условиях из контейнера, содержащего УАС, в два контейнера для хранения, где патоген-инактивированная композиция тромбоцитов в каждом из указанных двух контейнеров для хранения содержит терапевтическую дозированную единицу патоген-инактивированных тромбоцитов, подходящую для вливания.

21. Способ получения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, включающий:

- (a) смешивание композиции тромбоцитов с инактивирующим патоген соединением (ИПС), где ИПС представляет собой псорален, и где композиция тромбоцитов имеет объем от 250 мл до 750 мл;
- (b) фотохимическую инактивацию композиции тромбоцитов в смеси с ИПС; и
- (c) перенос полученной смеси со стадии (b) в стерильных условиях в контейнер, содержащий устройство адсорбции соединения (УАС) с получением патоген-инактивированной композиции тромбоцитов;

где УАС содержит по меньшей мере семь граммов адсорбирующих шариков, и, по меньшей мере, применяется одно из (i) и (ii):

- (i) объем контейнера, содержащего УАС, от 1,2 до 1,6 л;
- (ii) площадь поверхности внутренней части контейнера, содержащего УАС, от 800 см² до 1200 см²;

и

(d) перенос патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в стерильных условиях из контейнера, содержащего УАС, в три контейнера для хранения,

где патоген-инактивированная композиция тромбоцитов в каждом из указанных трех контейнеров для хранения содержит терапевтическую дозированную единицу патоген-инактивированных тромбоцитов, подходящую для вливания.

22. Способ профилактики или лечения состояния, при котором требуется переливание тромбоцитов, где способ включает вливание субъекту, нуждающемуся в этом, патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, полученной способом по любому из п.1-21.

23. Набор для обработки тромбоцитов для получения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, содержащий:

(a) первый контейнер, который содержит инактивирующее патоген соединение (ИПС) и подходит для объединения композиции тромбоцитов с ИПС, где ИПС представляет собой псорален, и где композиция тромбоцитов имеет объем от 250 мл до 750 мл;

(b) второй контейнер, соединенный с первым контейнером, в котором композиция тромбоцитов в смеси с ИПС может быть фотохимически инактивирована; и

(c) третий контейнер, содержащий устройство адсорбции соединения (УАС), где третий контейнер соединен со вторым контейнером так, что фотохимически инактивированная композиция тромбоцитов может быть перенесена из второго контейнера в третий контейнер в стерильных условиях;

где, по меньшей мере, применяется одно из (i) и (ii):

- (i) объем третьего контейнера от 1,2 л до 1,6 л; и
- (ii) площадь поверхности внутренней части третьего контейнера от 800 см² до 1200 см².

24. Набор по п.23, дополнительно содержащий один или более дополнительных контейнеров, где один или более дополнительных контейнеров соединены с третьим контейнером так, что фотохимически инактивированная композиция тромбоцитов может быть перенесена из третьего контейнера в один или более дополнительных контейнеров в стерильных условиях для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов.

25. Набор по п.24, содержащий два дополнительных контейнера для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов.

26. Набор по п.24, содержащий три дополнительных контейнера для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов.

27. Набор по любому из п.23-26, где объем третьего контейнера составляет 1,3 л.

28. Набор по любому из п.22-27, где площадь поверхности внутренней части третьего контейнера составляет от 850 см² до 1100 см².

29. Набор по любому из п.23-28, где композиция тромбоцитов содержит, по меньшей мере, $6,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов или от $6,0 \times 10^{11}$ до $12,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

30. Набор по любому из п.23-29, где композиция тромбоцитов содержит плазму и/или где композиция тромбоцитов содержит добавочный раствор тромбоцитов.

31. Набор по любому из п.23-30, где композиция тромбоцитов содержит одну или более донаций тромбоцитов от одного или более доноров.

32. Набор по любому из п.23-31, где композиция тромбоцитов содержит одну донацию тромбоцитов или где композиция тромбоцитов содержит две донации тромбоцитов.

33. Набор по любому из п.23-32, где УАС содержит, по меньшей мере, три грамма адсорбирующих

шариков, необязательно, где УАС содержит меньше семи граммов адсорбирующих шариков.

34. Набор по любому из п.23-32, где УАС содержит, по меньшей мере, семь граммов адсорбирующих шариков.

35. Набор по любому из п.24-34, где один или более четвертых контейнеров подходят для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 5 дней при комнатной температуре, необязательно, где один или более четвертых контейнеров подходят для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение вплоть до 7 дней при комнатной температуре.

36. Набор по п.35, где рН патоген-инактивированной композиции тромбоцитов после хранения равен $\geq 6,2$ или, где рН патоген-инактивированной композиции тромбоцитов после хранения равен $\geq 6,4$.

37. Набор по любому из п.23-36, где третий контейнер подходит для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение от 4 до 24 часов.

38. Набор по любому из п.23-37, где патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит одну или более патоген-инактивированных единиц тромбоцитов, подходящих для вливания, или две патоген-инактивированные единицы тромбоцитов, подходящие для вливания.

39. Набор по любому из п.23-37, где патоген-инактивированная композиция тромбоцитов содержит три патоген-инактивированные единицы тромбоцитов, подходящие для вливания.

40. Набор по любому из п.38-39, где патоген-инактивированная единица тромбоцитов, подходящая для вливания, содержит терапевтическую дозированную единицу патоген-инактивированных тромбоцитов.

41. Набор по любому из п.38-40, где патоген-инактивированная единица тромбоцитов, подходящая для вливания, содержит, по меньшей мере, $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов или где патоген-инактивированная единица тромбоцитов, подходящая для вливания, содержит, по меньшей мере, $2,4 \times 10^{11}$ тромбоцитов, или где патоген-инактивированная единица тромбоцитов, подходящая для вливания, содержит, по меньшей мере, $3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

42. Набор для обработки тромбоцитов для получения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, содержащий:

(a) первый контейнер, который содержит инактивирующее патоген соединение (ИПС) и подходит для объединения композиции тромбоцитов с ИПС, где ИПС представляет собой псорален, и где композиция тромбоцитов имеет объем от 250 мл до 750 мл;

(b) второй контейнер, соединенный с первым контейнером, в котором композиция тромбоцитов в смеси с ИПС может быть фотохимически инактивирована; и

(c) третий контейнер, содержащий устройство адсорбции соединения (УАС), где третий контейнер соединен со вторым контейнером так, что фотохимически инактивированная композиция тромбоцитов может быть перенесена из второго контейнера в третий контейнер в стерильных условиях, где УАС содержит меньше семи граммов адсорбирующих шариков, и, где, по меньшей мере, применяется одно из (i) и (ii):

(i) объем третьего контейнера от 1,2 л до 1,6 л; и

(ii) площадь поверхности внутренней части третьего контейнера от 800 см^2 до 1200 см^2 ; и

(d) два четвертых контейнера, где четвертые контейнеры соединены с третьим контейнером так, что фотохимически инактивированная композиция тромбоцитов может быть перенесена из третьего контейнера в четвертый контейнер в стерильных условиях с получением патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, и где четвертые контейнеры подходят для хранения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 5 дней при комнатной температуре.

43. Набор для обработки тромбоцитов для получения патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, содержащий:

(a) первый контейнер, который содержит инактивирующее патоген соединение (ИПС) и подходит для объединения композиции тромбоцитов с ИПС, где ИПС представляет собой псорален, и где композиция тромбоцитов имеет объем от 250 мл до 750 мл;

(b) второй контейнер, соединенный с первым контейнером, в котором композиция тромбоцитов в смеси с ИПС может быть фотохимически инактивирована; и

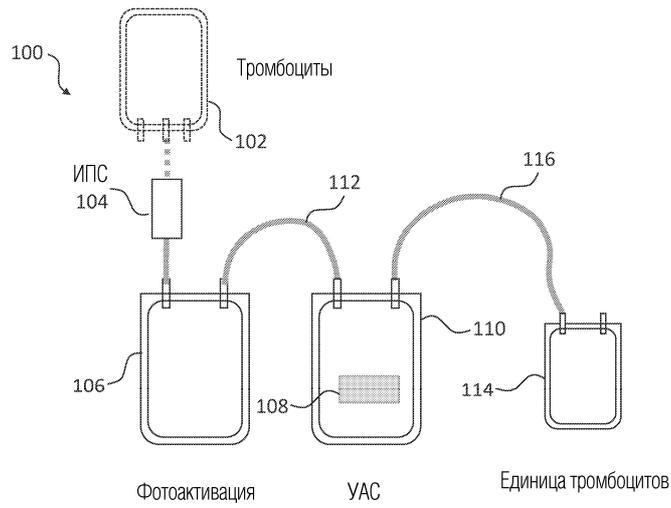
(c) третий контейнер, содержащий устройство адсорбции соединения (УАС), где третий контейнер соединен со вторым контейнером так, что фотохимически инактивированная композиция тромбоцитов может быть перенесена из второго контейнера в третий контейнер в стерильных условиях, где УАС содержит меньше семи граммов адсорбирующих шариков, и, где, по меньшей мере, применяется одно из (i) и (ii):

(i) объем третьего контейнера от 1,2 л до 1,6 л; и

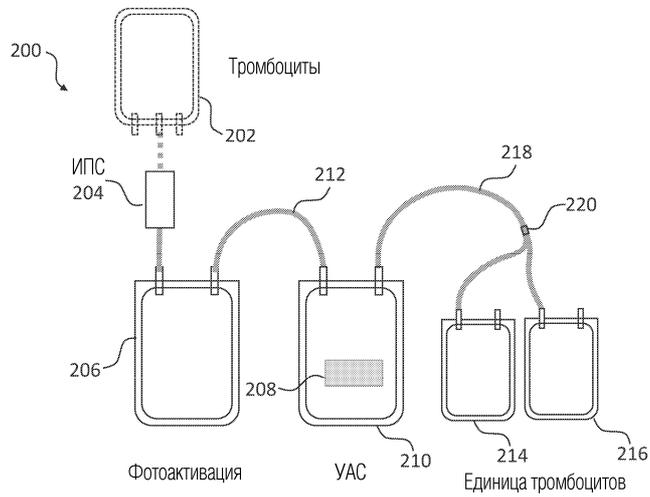
(ii) площадь поверхности внутренней части третьего контейнера от 800 см^2 до 1200 см^2 ; и

(d) три четвертых контейнера, где четвертые контейнеры соединены с третьим контейнером так, что фотохимически инактивированная композиция тромбоцитов может быть перенесена из третьего контейнера в четвертый контейнер в стерильных условиях с получением патоген-инактивированной композиции тромбоцитов, и где четвертые контейнеры подходят для хранения патоген-инактивированной компо-

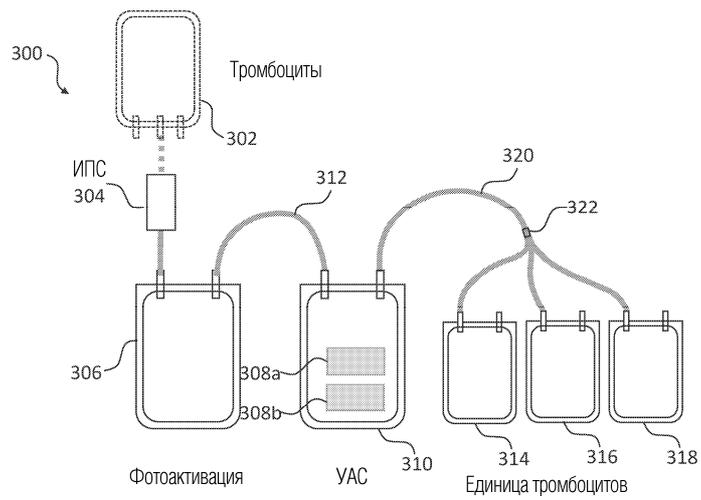
зиции тромбоцитов в течение, по меньшей мере, 5 дней при комнатной температуре.



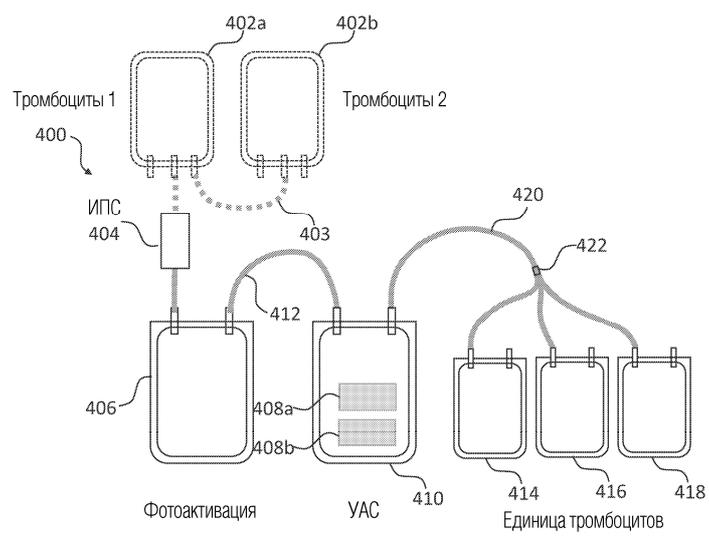
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

