

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По этой заявке испрашивается приоритет временных заявок в США с серийными № 62/185,519, которая подана 26 июня 2015 г.; и 62/245,927, которая подана 23 октября 2015 г., каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

Область техники

Способы, описанные в настоящем описании, в целом относятся к получению криопреципитата из плазмы. Более конкретно, настоящее изобретение относится к усовершенствованным композициям криопреципитатов, а также способам получения и наборам, связанным с ними, которые можно использовать для инфузии пациенту.

Предпосылки

Сбор и обработка крови играют важную роль в здравоохранении по всему миру, и банки крови каждый год собирают миллионы единиц донорской цельной крови. Хотя некоторые единицы цельной крови, собранные у доноров, хранят и используют для трансфузии, основную часть цельной крови вместо этого разделяют на ее клинически значимые терапевтические компоненты красных клеток крови, тромбоцитов и плазмы, для индивидуального хранения и использования при лечении различных медицинских нужд и состояний, для которых необходим один или несколько конкретных компонентов крови.

Криопреципитат (также известный как "крио") представляет собой продукт крови, содержащий часть плазмы, богатую факторами свертывания. Криопреципитат, также обозначаемый как криопреципитированный антигеофилический фактор (АНФ), криопреципитированный АНФ, получают посредством медленного контролируемого оттаивания замороженной плазмы (например, свежей замороженной плазмы, полученной из цельной крови, или FFP), например, от 1 до 6°C (например, 4±2°C), которое ведет к формированию белого преципитата, и последующего выделения преципитата после отделения от жидкой части плазмы, также обозначаемой в настоящем описании "супернатант", например, посредством охлаждаемого центрифугирования. "Криосупернатантную" остающуюся плазму, также обозначаемую в настоящем описании как "криосупернатантная плазма" (СРР), "обедненная криопреципитатом плазма" или "криосупернатант", удаляют из мешка и выделенный нерастворимый на холоде преципитат ресуспендируют в оставленной части плазмы и обычно повторно замораживают в пределах 1 ч и хранят замороженным до тех пор, пока не потребуются трансфузия.

Криопреципитат служит в качестве источника фибриногена, фактора VIII, фактора XIII, vWF и фибронектина. Этот компонент используют для контроля кровотечения, связанного с дефицитом фибриногена и лечения дефицита фактора XIII, когда по соображениям объема невозможно использование замороженной плазмы, а рекомбинантные белки недоступны. Также он показан в качестве терапии второй линии для болезни фон Виллебранда и гемофилии А (дефицит фактора VIII). Препараты фактора свертывания, отличные от криопреципитата, в целом предпочтительны, когда терапия компонентами крови необходима для контроля болезни фон Виллебранда и дефицита фактора VIII. Несмотря на то, что многие использования криопреципитатных продуктов заменены на концентраты факторов или рекомбинантные факторы, многие больничные банки крови до сих пор обычным образом создают запасы крио для использования при замещении фибриногена у пациентов, например, таких как пациенты с приобретенной гипофибриногемией и кровотечениями (например, массивная геморрагия). Для криопреципитата тестирование совместимости групп крови не является строго необходимым; однако трансфузия АВО-совместимого крио в целом предпочтительна, когда это возможно.

Криопреципитат часто переливают в депо индивидуальных единиц (например, депо из 4-6 единиц, депо из 5-6 единиц), а не в виде отдельного продукта, с целью повышения уровня фибриногена реципиента (например, взрослого реципиента), например, на 30-60 мг/дл. Формирование депо обычно осуществляют после оттаивания индивидуальных единиц, перед трансфузией. Если на этикетке указано "Депо криопреципитированного АНФ", несколько единиц криопреципитированного АНФ объединено в депо. Объем депо обычно указывают на этикетке и, если используют, объем 0,9% хлорида натрия для инъекций (USP) может быть перечислен отдельно.

В качестве меры активности и/или качества для использования в трансфузии, единицы криопреципитированного АНФ должны содержать установленные количества фактора VIII и фибриногена, и обычно они содержат приблизительно от 5 до 20 мл плазмы. Существующие стандарты США требуют от производителей, чтобы они тестировали по меньшей мере четыре единицы крио каждый месяц, и продукты должны иметь усредненно 150 мг или больше фибриногена и 80 МЕ фактора VIII. Некоторые индивидуальные продукты фактически могут иметь меньше этих количеств до тех пор, пока усредненное остается выше этих минимумов. Типичные значения для единицы по существу выше и за исключением грудных детей редко переливают только одну единицу.

Несмотря на то, что измерение фактора VIII в настоящее время необходимо для контроля качества, крио в первую очередь используют для того, чтобы поддерживать уровни фибриногена для надлежащего гемостаза, например, при лечении диссеминированного внутрисосудистого свертывания (DIC) или геморрагии большого объема. Использование криопреципитата в целом ограничено требованиями, по которым его переливают в пределах 6 ч после оттаивания или 4 ч после формирования депо, это временное ограничение обусловлено многими соображениями, включая, например, более быстрое снижение актив-

таты сделаны патоген-инактивированными после комбинирования и перед повторной заморозкой для хранения. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый криопреципитат, полученный из по меньшей мере приблизительно 600 мл и меньше чем 650 мл плазмы и второй криопреципитат, полученный из по меньшей мере приблизительно 600 мл и меньше чем 650 мл плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед повторной заморозкой для хранения и где первый и второй криопреципитаты сделаны патоген-инактивированными перед комбинированием и перед повторной заморозкой для хранения. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит плазму в объеме между приблизительно 40 мл и приблизительно 75 мл. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит плазму в объеме между приблизительно 50 мл и приблизительно 60 мл. В некоторых вариантах осуществления композицию хранят при комнатной температуре в течение по меньшей мере 1 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат сделан патоген-инактивированным посредством фотохимической инактивации. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат сделан патоген-инактивированным посредством фотоинактивации с использованием псоралена. В некоторых вариантах осуществления псорален представляет собой амотосален.

В другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу получения криопреципитата для инфузии пациенту, включающему а) получение криопреципитата из патоген-инактивированной плазмы; б) заморозку криопреципитата; и с) оттаивание замороженного криопреципитата, где получаемый криопреципитат со стадии с) подходит для инфузии пациенту по меньшей мере через 1 сутки после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления получаемый криопреципитат со стадии с) подходит для инфузии пациенту по меньшей мере через 5 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает тестирование оттаявшего криопреципитата на фибриноген. В некоторых вариантах осуществления способ не включает тестирование оттаявшего криопреципитата на фактор VIII. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает комбинирование первого криопреципитата, полученного приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы, и второго криопреципитата, полученного приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед стадиями б) и с). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают по меньшей мере приблизительно из 600 мл и меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает комбинирование первого криопреципитата, полученного по меньшей мере приблизительно из 600 мл и меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, и второго криопреципитата, полученного по меньшей мере приблизительно из 600 мл и меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед стадиями б) и с). В некоторых вариантах осуществления получаемый криопреципитат со стадии с) подходит для инфузии пациенту по меньшей мере через 3 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления получаемый криопреципитат со стадии с) подходит для инфузии пациенту по меньшей мере через 5 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления получаемый криопреципитат со стадии с) подходит для инфузии пациенту по меньшей мере через 7 суток после оттаивания.

В еще одном аспекте настоящее раскрытие относится к способу инфузии криопреципитата пациенту, который включает а) получение криопреципитата из патоген-инактивированной плазмы; б) заморозку криопреципитата; с) оттаивание замороженного криопреципитата; и d) инфузию оттаявшего криопреципитата пациенту, где инфузия происходит по меньшей мере через 1 сутки после оттаивания замороженного криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает тестирование оттаявшего криопреципитата на фибриноген. В некоторых вариантах осуществления способ не включает тестирование оттаявшего криопреципитата на фактор VIII перед трансфузией оттаявшего криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает комбинирование первого криопреципитата, полученного приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы, и второго криопреципитата, полученного приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед стадией б). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают по меньшей мере приблизительно из 600 мл и меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает комбинирование первого криопреципитата, полученного по меньшей мере приблизительно из 600 мл и меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, и второго криопреципитата полученного по меньшей мере приблизительно из 600 мл и меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед стадией б).

В некоторых вариантах осуществления по любому из указанных выше вариантов осуществления, получаемый криопреципитат со стадии с) содержит меньше чем 80 МЕ фактора VIII на единицу криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления получаемый криопреципитат со стадии с) содержит меньше чем 50 МЕ фактора VIII на единицу криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления по любому из указанных выше вариантов осуществления, получаемый криопреципитат со стадии с) содер-

жит по меньшей мере 150 мг фибриногена на единицу криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат со стадии а) дополнительно содержит плазму в объеме между приблизительно 15 мл и приблизительно 20 мл. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат со стадии а) дополнительно содержит плазму в объеме между приблизительно 40 мл и приблизительно 75 мл. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат со стадии а) дополнительно содержит плазму в объеме между приблизительно 50 мл и приблизительно 60 мл. В некоторых вариантах осуществления по любому из указанных выше вариантов осуществления, плазма сделана патоген-инактивированной посредством фотохимической инактивации. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат сделан патоген-инактивированным посредством фотоинактивации с использованием псоралена. В некоторых вариантах осуществления псорален представляет собой амотосален. В некоторых вариантах осуществления по любому из указанных выше вариантов осуществления, пациентом является человек.

В еще одном другом аспекте настоящее раскрытие предусматривает набор, который содержит а) контейнер; б) патоген-инактивированный криопреципитат; и с) инструкции для использования патоген-инактивированного криопреципитата при инфузии пациенту, где инструкции указывают, что криопреципитат подходит для инфузии пациенту в течение приблизительно до 7 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления инструкции указывают, что криопреципитат подходит для инфузии пациенту в течение приблизительно до 5 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления инструкции указывают, что криопреципитат подходит для инфузии пациенту в течение приблизительно до 3 суток после оттаивания.

В еще одном другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу инфузии криопреципитата пациенту, который включает инфузию композиции по любому из указанных выше вариантов осуществления пациенту.

В еще одном другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу инфузии криопреципитата пациенту, который включает инфузию криопреципитата, полученного способом по любому из указанных выше вариантов осуществления, пациенту.

В еще одном другом аспекте настоящее раскрытие относится к криопреципитату, полученному способом по любому из указанных выше вариантов осуществления.

В еще одном другом аспекте настоящее раскрытие относится к композиции, которая содержит криопреципитат, подходящий для инфузии пациенту по меньшей мере через 1 сутки после оттаивания, в которой криопреципитат является патоген-инактивированным. В некоторых вариантах осуществления композиция подходит для инфузии пациенту по меньшей мере через 3 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления композиция подходит для инфузии пациенту по меньшей мере через 5 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит криопреципитат, полученный по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит криопреципитат, полученный по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл плазмы, и полученный криопреципитат сделан патоген-инактивированным. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит криопреципитат, полученный приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит криопреципитат, полученный приблизительно из 600 мл плазмы, и полученный криопреципитат сделан патоген-инактивированным. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит криопреципитат, полученный из 3 единиц патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит криопреципитат, полученный из 3 единиц плазмы, и полученный криопреципитат сделан патоген-инактивированным. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый криопреципитат, полученный по меньшей мере приблизительно из 550 мл и меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, и второй криопреципитат, полученный по меньшей мере приблизительно из 550 мл и меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед повторной заморозкой для хранения. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый криопреципитат, полученный по меньшей мере приблизительно из 550 мл и меньше чем 650 мл плазмы, и второй криопреципитат, полученный по меньшей мере приблизительно из 550 мл и меньше чем 650 мл плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед повторной заморозкой для хранения и где первый и второй криопреципитаты сделаны патоген-инактивированными после комбинирования и перед повторной заморозкой для хранения. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый криопреципитат, полученный по меньшей мере приблизительно из 550 мл и меньше чем 650 мл плазмы, и второй криопреципитат, полученный по меньшей мере приблизительно из 550 мл и меньше чем 650 мл плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед повторной заморозкой для хранения и где первый и второй криопреципитаты сделаны патоген-инактивированными перед комбинированием и перед повторной заморозкой для хранения. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый криопреципитат, полученный приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы, и второй криопреципитат, полученный приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед повторной заморозкой для хранения. В некоторых вариантах осуществления

композиция содержит первый криопреципитат, полученный приблизительно из 600 мл плазмы, и второй криопреципитат, полученный приблизительно из 600 мл плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед повторной заморозкой для хранения и где первый и второй криопреципитаты сделаны патоген-инактивированными перед комбинированием и перед повторной заморозкой для хранения. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый криопреципитат, полученный приблизительно из 600 мл плазмы, и второй криопреципитат, полученный приблизительно из 600 мл плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед повторной заморозкой для хранения и где первый и второй криопреципитаты сделаны патоген-инактивированными после комбинирования и перед повторной заморозкой для хранения. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый криопреципитат, полученный из 3 единиц патоген-инактивированной плазмы, и второй криопреципитат, полученный из 3 единиц патоген-инактивированной плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед повторной заморозкой для хранения. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый криопреципитат, полученный из 3 единиц плазмы, и второй криопреципитат, полученный из 3 единиц плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед повторной заморозкой для хранения и где первый и второй криопреципитаты сделаны патоген-инактивированными после комбинирования и перед повторной заморозкой для хранения. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый криопреципитат, полученный из 3 единиц плазмы, и второй криопреципитат, полученный из 3 единиц плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед повторной заморозкой для хранения и где первый и второй криопреципитаты сделаны патоген-инактивированными перед комбинированием и перед повторной заморозкой для хранения. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит криопреципитат, полученный из 6 единиц патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит криопреципитат, полученный из 6 единиц плазмы, и полученный криопреципитат сделан патоген-инактивированным. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит криопреципитат, полученный из плазмы, полученной от одного донора. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит криопреципитат, полученный из плазмы, полученной от 2-6 доноров. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит меньше чем 80 МЕ фактора VIII на единицу криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит меньше чем 50 МЕ фактора VIII на единицу криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 80-100 МЕ фактора VIII на единицу криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере 80 МЕ фактора VIII. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 80-240 МЕ фактора VIII. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 80-480 МЕ фактора VIII. В некоторых вариантах осуществления количество фактора VIII определяют по криопреципитату, образец которого взят в пределах приблизительно 2 ч после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления количество фактора VIII определяют по криопреципитату, образец которого взят приблизительно через 1 сутки после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления количество фактора VIII определяют по криопреципитату, образец которого взят приблизительно через 3 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления количество фактора VIII определяют по криопреципитату, образец которого взят приблизительно через 5 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере 150 мг фибриногена на единицу криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере 250 мг фибриногена на единицу криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере 750 мг фибриногена. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере 1500 мг фибриногена. В некоторых вариантах осуществления каждую единицу криопреципитата получают из 180-250 мл патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит плазму в объеме между приблизительно 5 мл и приблизительно 20 мл на единицу криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит плазму в объеме приблизительно больше чем 1 мл и меньше чем или равном приблизительно 75 мл. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит плазму в объеме между приблизительно 50 мл и приблизительно 60 мл. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит плазму в объеме между приблизительно 30 мл и приблизительно 120 мл. В некоторых вариантах осуществления композицию хранят при комнатной температуре в течение по меньшей мере 1 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления композицию хранят между приблизительно 2°C и приблизительно 6°C в течение по меньшей мере 1 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат сделан патоген-инактивированным посредством фотохимической инактивации. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат сделан патоген-инактивированным посредством фотохимической инактивации с использованием псоралена. В некоторых вариантах осуществления псорален представляет собой амтосален. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают из плазмы, которую сделали патоген-инактивированной в первом контейнере, подходящем для фотохимической инактивации плазмы в стерильных условиях; где первый контейнер сопрягают с устройством абсорбции соединений (CAD) так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из первого

контейнера в CAD в стерильных условиях; и где криопреципитат содержится в одном или нескольких вторых контейнерах, каждый из которых сопрягают с CAD так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из CAD в один или несколько вторых контейнеров в стерильных условиях, и каждый из которых подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления каждый из одного или нескольких вторых контейнеров подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, после чего следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата и криосупернатанта, после чего следует удаление всего или части криосупернатанта из одного или нескольких вторых контейнеров. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают из плазмы, которая сделана патоген-инактивированной в первом контейнере, подходящем для фотохимической инактивации плазмы в стерильных условиях; где первый контейнер сопрягают с устройством абсорбции соединений (CAD) так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из первого контейнера в CAD в стерильных условиях; где CAD сопрягают с одним или несколькими вторыми контейнерами, каждый из которых сопрягают с CAD так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из CAD в один или несколько вторых контейнеров в стерильных условиях; и где криопреципитат содержится в третьем контейнере, выполненном с возможностью сопряжения с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из CAD в один или несколько вторых контейнеров в третий контейнер в стерильных условиях, где третий контейнер подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, после чего следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата и криосупернатанта, после чего следует удаление всего или части криосупернатанта из третьего контейнера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержится в контейнере, который дополнительно содержит этикетку, указывающую, что композиция пригодна для использования в течение по меньшей мере приблизительно 1 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления композиция содержится в контейнере, который дополнительно содержит этикетку, указывающую, что композиция пригодна для использования в течение по меньшей мере приблизительно 3 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления композиция содержится в контейнере, который дополнительно содержит этикетку, указывающую, что композиция пригодна для использования в течение по меньшей мере приблизительно 5 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают из плазмы, отличной от плазмы группы O.

В еще одном другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу получения криопреципитата для инфузии пациенту, который включает а) получение криопреципитата из патоген-инактивированной плазмы; б) заморозку криопреципитата; и с) оттаивание замороженного криопреципитата, где получаемый криопреципитат со стадии с) подходит для инфузии пациенту по меньшей мере через 1 сутки после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления оттаявший криопреципитат содержит по меньшей мере приблизительно 150 мг фибриногена на единицу криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления оттаявший криопреципитат содержит по меньшей мере приблизительно 750 мг фибриногена. В некоторых вариантах осуществления способ не включает определение уровня фактора VIII перед инфузией оттаявшего криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает определение уровня фактора VIII в оттаявшем криопреципитате. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает комбинирование первого криопреципитата, полученного по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, и второго криопреципитата, полученного по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед стадиями б) и с). В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает комбинирование первого криопреципитата, полученного приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы, и второго криопреципитата, полученного приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед стадиями б) и с). В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает комбинирование первого криопреципитата, полученного из 3 единиц патоген-инактивированной плазмы, и второго криопреципитата, полученного из 3 единиц патоген-инактивированной плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед стадиями б) и с). В некоторых вариантах осуществления получаемый криопреципитат со стадии с) подходит для инфузии пациенту по меньшей мере через 3 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления получаемый криопреципитат со стадии с) подходит для инфузии пациенту по меньшей мере через 5 суток после оттаивания. В другом аспекте в настоящем описании предусмотрен способ инфузии криопреципитата пациенту, который включает а) получение

криопреципитата из патоген-инактивированной плазмы; b) заморозку криопреципитата; c) оттаивание замороженного криопреципитата; и d) инфузию оттаявшего криопреципитата пациенту, где инфузия происходит по меньшей мере через 1 сутки после оттаивания замороженного криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления оттаявший криопреципитат содержит по меньшей мере приблизительно 150 мг фибриногена на единицу криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления оттаявший криопреципитат содержит по меньшей мере приблизительно 750 мг фибриногена. В некоторых вариантах осуществления способ не включает определение уровня фактора VIII перед инфузией оттаявшего криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает определение уровня фактора VIII в оттаявшем криопреципитате перед инфузией оттаявшего криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает комбинирование первого криопреципитата, полученного по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, и второго криопреципитата, полученного по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед стадиями b) и c). В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает комбинирование первого криопреципитата, полученного приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы, и второго криопреципитата, полученного приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед стадиями b) и c). В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает комбинирование первого криопреципитата, полученного из 3 единиц патоген-инактивированной плазмы, и второго криопреципитата, полученного из 3 единиц патоген-инактивированной плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед стадиями b) и c). В некоторых вариантах осуществления получаемый криопреципитат со стадии c) содержит меньше чем 80 МЕ фактора VIII на единицу криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления получаемый криопреципитат со стадии c) содержит по меньшей мере приблизительно 80 МЕ фактора VIII. В некоторых вариантах осуществления получаемый криопреципитат со стадии c) содержит 80-240 МЕ фактора VIII. В некоторых вариантах осуществления получаемый криопреципитат со стадии c) содержит 80-480 МЕ фактора VIII. В некоторых вариантах осуществления получаемый криопреципитат со стадии c) содержит меньше чем 50 МЕ фактора VIII на единицу криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления по любому из указанных выше вариантов осуществления, получаемый криопреципитат со стадии c) содержит по меньшей мере 150 мг фибриногена на единицу криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления по любому из указанных выше вариантов осуществления, получаемый криопреципитат со стадии c) содержит по меньшей мере 750 мг фибриногена. В некоторых вариантах осуществления по любому из указанных выше вариантов осуществления, криопреципитат со стадии a) дополнительно содержит плазму в объеме между приблизительно 5 мл и приблизительно 20 мл на единицу криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат со стадии a) дополнительно содержит плазму в объеме приблизительно больше чем 1 мл и меньше чем или равном приблизительно 75 мл. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат со стадии a) дополнительно содержит плазму в объеме между приблизительно 50 мл и приблизительно 60 мл. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат со стадии a) дополнительно содержит плазму в объеме между приблизительно 30 мл и приблизительно 120 мл. В некоторых вариантах осуществления по любому из указанных выше вариантов осуществления, плазма сделана патоген-инактивированной посредством фотохимической инактивации. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат сделан патоген-инактивированным посредством фотохимической инактивации с использованием псоралена. В некоторых вариантах осуществления псорален представляет собой амотосален. В некоторых вариантах осуществления по любому из указанных выше вариантов осуществления, криопреципитат получают из плазмы, которая сделана патоген-инактивированной в первом контейнере, подходящем для фотохимической инактивации плазмы в стерильных условиях; где первый контейнер сопрягают с устройством абсорбции соединений (CAD) так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из первого контейнера в CAD в стерильных условиях; и где криопреципитат замораживают и оттаивают на стадиях b) и c) в одном или нескольких вторых контейнерах, каждый из которых сопрягают с CAD так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из CAD в один или несколько вторых контейнеров в стерильных условиях, и каждый из которых подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления каждый из одного или нескольких вторых контейнеров подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, после чего следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата и криосупернатанта, после чего следует удаление всего или части криосупернатанта из одного или нескольких вторых контейнеров. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают из плазмы, которая сделана патоген-инактивированной в первом контейнере, подходящем для фотохимической инактивации плазмы в сте-

рильных условиях; где первый контейнер сопрягают с устройством абсорбции соединений (CAD) так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из первого контейнера в CAD в стерильных условиях; и где криопреципитат замораживают и оттаивают на стадиях b) и c) в третьем контейнере, выполненном с возможностью сопряжения с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из CAD в один или несколько вторых контейнеров в третий контейнер в стерильных условиях, где третий контейнер подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, после чего следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата и криосупернатанта, после чего следует удаление всего или части криосупернатанта из третьего контейнера. В некоторых вариантах осуществления по любому из указанных выше вариантов осуществления, пациентом является человек.

В еще одном другом аспекте настоящее раскрытие относится к набору, который содержит а) контейнер; б) патоген-инактивированный криопреципитат; и с) инструкции для использования патоген-инактивированного криопреципитата при инфузии пациенту, где инструкции указывают, что криопреципитат подходит для инфузии пациенту в течение приблизительно до 5 суток после оттаивания.

В еще одном другом аспекте настоящее раскрытие относится к набору, который содержит а) контейнер; б) патоген-инактивированный криопреципитат; и с) этикетку, указывающую, что патоген-инактивированный криопреципитат пригоден для использования в течение приблизительно до 5 суток после оттаивания.

В еще одном другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу инфузии криопреципитата пациенту, который включает инфузию композиции по любому из указанных выше вариантов осуществления пациенту.

В еще одном другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу инфузии криопреципитата пациенту, который включает инфузию пациенту криопреципитата, полученного с помощью любого из вышеуказанных вариантов осуществления.

В еще одном другом аспекте настоящее раскрытие относится к криопреципитату, полученный с помощью любого из вышеуказанных вариантов осуществления.

В еще одном другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу получения депо криосупернатанта для инфузии пациенту, который включает а) заморозку по меньшей мере первой патоген-инактивированной плазмы и второй патоген-инактивированной плазмы, где каждая из первой и второй патоген-инактивированной плазмы имеет объем по меньшей мере приблизительно 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл; б) оттаивание первой патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование первого преципитата и первого супернатанта, и оттаивание второй патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование второго преципитата и второго супернатанта; с) отделение первого и второго супернатантов от первого и второго преципитатов для того, чтобы сформировать первый криосупернатант и второй криосупернатант; и d) комбинирование первого и второго криосупернатантов для того, чтобы сформировать депо криосупернатанта. В некоторых вариантах осуществления каждая из первой и второй патоген-инактивированной плазмы имеет объем приблизительно 600 мл. В некоторых вариантах осуществления стадия а) дополнительно включает заморозку по меньшей мере третьей патоген-инактивированной плазмы и четвертой патоген-инактивированной плазмы, где каждая из третьей и четвертой патоген-инактивированной плазмы имеет объем по меньшей мере приблизительно 550 мл и меньше чем 650 мл; стадия б) дополнительно включает оттаивание третьей патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование третьего преципитата и третьего супернатанта, и оттаивание четвертой патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование четвертого преципитата и четвертого супернатанта; стадия с) дополнительно включает отделение третьего и четвертого супернатантов от третьего и четвертого преципитатов для того, чтобы сформировать третий криосупернатант и четвертый криосупернатант; депо криосупернатанта, сформированное на стадии d), представляет собой первое депо супернатанта, и стадия d) дополнительно включает комбинирование третьего и четвертого криосупернатантов для того, чтобы сформировать второе депо криосупернатанта; и способ дополнительно включает e) комбинирование первого депо криосупернатанта и второго депо криосупернатанта. В некоторых вариантах осуществления каждая из третьей и четвертой патоген-инактивированной плазмы имеет объем приблизительно 600 мл. В некоторых вариантах осуществления первая и/или вторая патоген-инактивированная плазма сделана патоген-инактивированной посредством фотохимической инактивации. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько из первой, второй, третьей и четвертой патоген-инактивированных плазм сделаны патоген-инактивированными с использованием псоралена. В некоторых вариантах осуществления псорален представляет собой амотосален. В некоторых вариантах осуществления одна или несколько из первой, второй, третьей и четвертой патоген-инактивированных плазм сделаны патоген-инактивированными в первом контейнере, подходящем для фотохимической инактивации плазмы в стерильных условиях, где первый контейнер сопрягают с устройством абсорбции соедине-

ний (CAD) так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из первого контейнера в CAD в стерильных условиях. В некоторых вариантах осуществления одну или несколько из первой, второй, третьей и четвертой патоген-инактивированных плазм замораживают на стадии а) и оттаивают на стадии б) в одном или нескольких вторых контейнерах, каждый из которых сопрягают с CAD так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из CAD в один или несколько вторых контейнеров в стерильных условиях, и каждый из которых подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления одну или несколько из первой, второй, третьей и четвертой патоген-инактивированных плазм замораживают на стадии а) и оттаивают на стадии б) в третьем контейнере, выполненном с возможностью сопряжения с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из CAD в один или несколько вторых контейнеров в третий контейнер в стерильных условиях, где третий контейнер подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления один или несколько из первого, второго, третьего и четвертого супернатантов отделяют от одного или нескольких из первого, второго, третьего и четвертого преципитатов на стадии с) в одном или нескольких четвертых контейнерах, каждый из которых выполнен с возможностью сопряжения с одним или несколькими вторыми контейнерами или с третьим контейнером так, что супернатант можно переносить из одного или нескольких вторых контейнеров или третьего контейнера в один или несколько четвертых контейнеров в стерильных условиях для того, чтобы получать патоген-инактивированный криосупернатант, содержащийся в одном или нескольких четвертых контейнерах, и патоген-инактивированный криопреципитат, содержащийся в одном или нескольких вторых контейнерах или третьем контейнере.

В еще одном другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу инфузии криосупернатанта пациенту, который включает инфузию пациенту криосупернатанта, полученного способом по любому из указанных выше вариантов осуществления.

В еще одном другом аспекте настоящее раскрытие относится к комплекту обработки для получения патоген-инактивированного криопреципитата, который содержит а) первый контейнер, в котором одну или несколько единиц плазмы можно фотохимически инактивировать в присутствии псоралена в стерильных условиях; б) устройство абсорбции соединений (CAD), сопряженное с первым контейнером так, что одну или несколько единиц плазмы можно переносить из первого контейнера в устройство абсорбции соединений в стерильных условиях; и с) один или несколько вторых контейнеров, каждый из которых сопрягают с устройством абсорбции соединений так, что одну или несколько единиц плазмы можно переносить из устройства абсорбции соединений в один или несколько вторых контейнеров в стерильных условиях для того, чтобы предоставлять патоген-инактивированную плазму, подходящую для инфузии пациенту, в котором один или несколько вторых контейнеров подходят для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование преципитата и супернатанта. В некоторых вариантах осуществления каждый из одного или нескольких вторых контейнеров подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, после чего следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата и криосупернатанта, после чего следует удаление всего или части криосупернатанта из одного или нескольких вторых контейнеров.

В еще одном другом аспекте настоящее раскрытие относится к комплекту обработки для получения патоген-инактивированного криопреципитата, который содержит а) первый контейнер, в котором одну или несколько единиц плазмы можно фотохимически инактивировать в присутствии псоралена в стерильных условиях; б) устройство абсорбции соединений (CAD), сопряженное с первым контейнером так, что одну или несколько единиц плазмы можно переносить из первого контейнера в устройство абсорбции соединений в стерильных условиях; с) один или несколько вторых контейнеров, каждый из которых сопрягают с устройством абсорбции соединений так, что одну или несколько единиц плазмы можно переносить из устройства абсорбции соединений в один или несколько вторых контейнеров в стерильных условиях для того, чтобы предоставлять патоген-инактивированную плазму, подходящую для инфузии пациенту; и д) третий контейнер, который выполнен с возможностью сопряжения с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из одного или нескольких вторых контейнеров в третий контейнер в стерильных условиях, где третий контейнер подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование преципитата и супернатанта. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, после чего следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата и криосупернатанта, после чего следует удаление всего или части криосупернатанта из третьего контейнера. В некоторых вариантах осуществления комплект обработки дополнительно содержит дополнительный контейнер, подходящий для смешивания одной или нескольких единиц плазмы с инактивирующим патогены соединением, в котором дополнительный кон-

тейнер сопрягают с первым контейнером так, что одну или несколько единиц плазмы в смеси с патоген-инактивирующим соединением можно переносить из дополнительного контейнера в первый контейнер в стерильных условиях. В некоторых вариантах осуществления комплект обработки дополнительно содержит один или несколько четвертых контейнеров, каждый из которых выполнен с возможностью сопряжения с одним или несколькими вторыми контейнерами или с третьим контейнером так, что супернатант можно переносить из одного или нескольких вторых контейнеров или третьего контейнера в один или несколько четвертых контейнеров в стерильных условиях для того, чтобы предоставлять патоген-инактивированный криосупернатант, содержащийся в одном или нескольких четвертых контейнерах, и патоген-инактивированный криопреципитат, содержащийся в одном или нескольких вторых контейнерах или третьем контейнере. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер сопрягают с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что супернатант можно переносить из одного или нескольких вторых контейнеров в третий контейнер в стерильных условиях для того, чтобы получать патоген-инактивированный криосупернатант, содержащийся в третьем контейнере, и патоген-инактивированный криопреципитат, содержащийся в одном или нескольких вторых контейнерах. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер выполнен с возможностью сопряжения с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из одного или нескольких вторых контейнеров в третий контейнер в стерильных условиях; где третий контейнер подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование преципитата и супернатанта; и где каждый из одного или нескольких четвертых контейнеров выполнен с возможностью сопряжения с третьим контейнером так, что супернатант можно переносить из третьего контейнера в один или несколько четвертых контейнеров в стерильных условиях для того, чтобы получать патоген-инактивированный криосупернатант, содержащийся в одном или нескольких четвертых контейнерах, и патоген-инактивированный криопреципитат, содержащийся в третьем контейнере.

В еще одном другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу получения криопреципитата для инфузии пациенту, который включает а) получение криопреципитата из патоген-инактивированной плазмы; и б) заморозку криопреципитата; где криопреципитат подходит для инфузии пациенту в течение приблизительно до 5 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает комбинирование первого криопреципитата, полученного по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, и второго криопреципитата, полученного по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед стадией б). В некоторых вариантах осуществления первый криопреципитат получают приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы, и где второй криопреципитат получают приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает комбинирование первого криопреципитата, полученного из 3 единиц патоген-инактивированной плазмы, и второго криопреципитата, полученного из 3 единиц патоген-инактивированной плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед стадией б).

В еще одном другом аспекте настоящее раскрытие относится к способу получения криопреципитата для инфузии пациенту, который включает а) получение криопреципитата из плазмы; и б) осуществление инактивации патогенов в криопреципитате; где патоген-инактивированный криопреципитат подходит для инфузии пациенту в течение приблизительно до 5 суток после хранения между приблизительно 2°C и приблизительно 25°C. В некоторых вариантах осуществления плазма не является патоген-инактивированной. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает после стадии б) с) заморозку патоген-инактивированного криопреципитата; и d) оттаивание замороженного патоген-инактивированного криопреципитата; где патоген-инактивированный криопреципитат подходит для инфузии пациенту в течение приблизительно до 3 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления патоген-инактивированный криопреципитат подходит для инфузии пациенту в течение приблизительно до 5 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают из 1 единицы плазмы. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают по меньшей мере приблизительно из 180 мл и приблизительно меньше чем 250 мл плазмы. В некоторых вариантах осуществления полученный криопреципитат ресуспендируют по меньшей мере приблизительно в 30 мл и приблизительно меньше чем 70 мл плазмы. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает комбинирование по меньшей мере первого криопреципитата, полученного из 1 единицы плазмы, и второго криопреципитата, полученного из 1 единицы плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед стадией б). В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает комбинирование по меньшей мере первого криопреципитата, полученного из 1 единицы плазмы, и второго криопреципитата, полученного из 1 единицы плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют после стадии б). В некоторых вариантах осуществления первый криопреципитат

получают по меньшей мере приблизительно из 180 мл и приблизительно меньше чем 250 мл плазмы, и где второй криопреципитат получают по меньшей мере приблизительно из 180 мл и приблизительно меньше чем 250 мл плазмы. В некоторых вариантах осуществления комбинирование по меньшей мере первого криопреципитата и второго криопреципитата включает комбинирование 2-12 криопреципитатов. В некоторых вариантах осуществления объем комбинированных криопреципитатов составляет по меньшей мере приблизительно 500 мл и приблизительно меньше чем 700 мл. В некоторых вариантах осуществления первый и второй криопреципитаты получают из плазмы одного и того же типа АВО. В некоторых вариантах осуществления первый и второй криопреципитаты получают из плазмы различных типов АВО. В некоторых вариантах осуществления комбинированные криопреципитаты получают по меньшей мере из 3 криопреципитатов, и каждый из криопреципитатов получают из плазмы отличающегося типа АВО. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают из плазмы, полученной из цельной крови. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают из собранной аферезом плазмы. В некоторых вариантах осуществления собранная аферезом плазма составляет между приблизительно 200 мл и приблизительно 800 мл.

Следует понимать, что одно, некоторые или все свойства различных вариантов осуществления, описанных в настоящем описании, можно комбинировать для того, чтобы формировать другие варианты осуществления. Эти и другие аспекты будут очевидны специалисту в данной области. Эти и другие варианты осуществления дополнительно описаны в нижеследующем подробном описании.

Краткое описание фигур

На фиг. 1А представлен образцовый набор обработки в соответствии с некоторыми вариантами осуществления. Пунктирные компоненты являются необязательными.

На фиг. 1В представлен образцовый набор обработки в соответствии с некоторыми вариантами осуществления. Пунктирные компоненты являются необязательными.

На фиг. 1С представлен образцовый набор обработки в соответствии с некоторыми вариантами осуществления. Пунктирные компоненты являются необязательными.

На фиг. 2А представлен образцовый набор обработки в соответствии с некоторыми вариантами осуществления. Пунктирные компоненты являются необязательными.

На фиг. 2В представлен образцовый набор обработки в соответствии с некоторыми вариантами осуществления. Пунктирные компоненты являются необязательными.

На фиг. 2С представлен образцовый набор обработки в соответствии с некоторыми вариантами осуществления. Пунктирные компоненты являются необязательными.

На фиг. 3А представлен образцовый набор обработки в соответствии с некоторыми вариантами осуществления. Пунктирные компоненты являются необязательными.

На фиг. 3В представлен образцовый набор обработки в соответствии с некоторыми вариантами осуществления. Пунктирные компоненты являются необязательными.

На фиг. 4 изображено комбинирование двух отдельных препаратов криопреципитатов в соответствии с некоторыми вариантами осуществления.

На фиг. 5 представлен образцовый набор обработки в соответствии с некоторыми вариантами осуществления. Пунктирные компоненты являются необязательными.

На фиг. 6 представлен образцовый набор обработки в соответствии с некоторыми вариантами осуществления. Пунктирные компоненты являются необязательными.

На фиг. 7 представлен образцовый набор обработки в соответствии с некоторыми вариантами осуществления. Пунктирные компоненты являются необязательными.

Подробное описание

Термин "криопреципитат" относится к продукту крови, получаемому посредством контролируемого оттаивания замороженной плазмы (например, свежей замороженной плазмы, полученной из цельной крови, полученной аферезом плазмы) для того, чтобы формировать преципитат, содержащий один или несколько факторов свертывания, включая без ограничения фибриноген, фактор VIII, фактор XIII, vWF и/или фибронектин. Такой криопреципитат можно извлекать из жидкой части плазмы, например, посредством охлаждаемого центрифугирования. После извлечения, криопреципитат можно ресуспендировать в любом подходящем объеме плазмы. Способы получения криопреципитата хорошо известны в данной области и предоставлены на всем протяжении настоящего раскрытия.

Термин "плазма" относится к любому продукту плазмы крови, известному в данной области. В некоторых вариантах осуществления плазма относится к свежей замороженной плазме, полученной из цельной крови. В некоторых вариантах осуществления плазма относится к одной или нескольким единицам плазмы от сдачи цельной крови (например, объемом приблизительно 180-250 мл каждая). В некоторых вариантах осуществления плазма относится к одной или нескольким единицам плазмы от сдачи крови аферезом (может составлять вплоть приблизительно до 700-800 мл каждая). В некоторых вариантах осуществления плазма относится к одной единице. В некоторых вариантах осуществления можно формировать депо плазмы из нескольких единиц. В некоторых вариантах осуществления плазма может содержать один или несколько дополнительных компонентов, включая без ограничения одно или несколько патоген-инактивирующих соединений и/или побочные продукты процесса инактивации патогенов.

Термин "подходящий для инфузии" относится к любому продукту крови (например, криопреципиту), который можно использовать для инфузии (например, трансфузии) пациенту (например, пациенту-человеку) в соответствии с медицинским суждением. В некоторых вариантах осуществления пригодность относится к наличию достаточной биологической активности для ее предполагаемого использования, т.е. для использования там, где показана трансфузия факторов свертывания человека, включая без ограничения контроль кровотечений, связанных с дефицитом фибриногена, лечение дефицита фактора XIII, лечение дефицита фактора VIII, лечение болезни фон Виллебранда, поддержание гемостаза, лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания (DIC) или геморрагии большого объема и/или создание фибринового герметика. В некоторых вариантах осуществления пригодность относится к наличию достаточной безопасности, например, что продукт прошел обработку, которая усовершенствует безопасность продукта (например, инактивацию патогенов), и/или демонстрирует удовлетворительную эффективность в отношении одного или нескольких измерений, связанных с безопасностью (таких как вирусный или бактериальный титр). Точно установлено, что фотохимическая инактивация патогенов в единицах продукта крови с использованием амотосалена и UVA света, как раскрыто в настоящем описании, предоставляет такой продукт крови (например, криопреципитат), который подходит для трансфузии человеку. В некоторых вариантах осуществления пригодность относится к соответствию одному или нескольким стандартам (например, имеющим уровень биологической активности или биологического компонента, критерий безопасности и т.п.), установленным аккредитуемым органом или регулирующим органом, который регламентирует практику инфузий, например, AABB.

"Патоген-инактивированный", в настоящем описании, описывает продукт крови (например, криопреципитат или плазму), который прошел обработку (например, с помощью способов, описанных в настоящем описании) для того, чтобы инактивировать патогены, которые могут присутствовать. Понятно, что патоген-инактивированный криопреципитат может включать криопреципитат, который сам по себе прошел инактивацию патогенов, или криопреципитат, полученный из патоген-инактивированного продукта крови (например, плазмы, цельной крови и т.п.). Кроме того, понятно, что этот процесс не обязательно полностью инактивирует все патогены, которые могут присутствовать, но по существу снижает количество одного или нескольких патогенов, чтобы значительно снизить риск заболевания, ассоциированного с трансфузией. Инактивацию патогена можно анализировать посредством измерения числа инфекционных патогенов (например, вирусов или бактерий) в определенном объеме, и уровень инактивации обычно представляют с помощью логарифмического уменьшения инфекционности патогена или логарифмического уменьшения титра. Способы анализа логарифмического уменьшения титра и его измерения для инактивации патогенов известны в данной области. Способы анализа логарифмического уменьшения титра и его измерения для инактивации патогенов описаны, например, в патенте США 7 655392, раскрытие которого, таким образом, включено посредством ссылки, поскольку оно относится к анализу инактивации патогенов. По существу, для любого заданного патогена известные количества можно добавлять в тестовую единицу криопреципитата или плазмы для того, чтобы оценивать, насколько инактивация является результатом этого процесса, где обычно процесс инактивации патогенов ведет по меньшей мере к логарифмическому уменьшению титра, приблизительно равному 1, или \log , приблизительно равному 2, \log , приблизительно равному 3, \log , приблизительно равному 4, или по меньшей мере логарифмическому уменьшению титра, приблизительно равному 5. Хотя способы, как раскрыто в настоящем описании, применяют к любой инактивирующей патоген обработке, желательно, чтобы инактивирующая патоген обработка позволяла инактивировать различные патогены по меньшей мере до логарифмического уменьшения титра, равного 1, включая патоген, выбранный из группы, состоящей из HIV-1, HBV, HCV, HTLV-1, HTLV-2, вируса Западного Нила, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi* и *Babesia microti*.

Термин "инактивирующее патогены соединение" обозначает любое подходящее соединение, такое как небольшое органическое соединение, которое можно использовать для того, чтобы инактивировать патоген, который может присутствовать в продукте крови, таком как криопреципитат или плазма. "Фотоактивированное инактивирующее патогены соединение" представляет собой подходящее соединение, которому необходим некоторый уровень света (например, ультрафиолетового света) для того, чтобы достаточно инактивировать патоген. Такие соединения являются предпочтительными при инактивации патогенов в продуктах крови, таких как криопреципитат или плазма, поскольку они обеспечивают контроль над процессом инактивации. Такие фотоактивированные инактивирующие патогены соединения, описанные в настоящем описании, включают псоралены, изоаллоксазины, аллоксазины, фталоцианины, фенотиазины и порфирины, где эти термины понимают как охватывающие общий класс соединений, т.е. основное соединение и его подходящие производные. Например, псоралены или псорален в целом описывает основное соединение псорален и любое его производное (например, амотосален), изоаллоксазины или изоаллоксазин в целом описывает изоаллоксазиновый остов и любое его производное (например, рибофлавин), и так далее. Такие производные содержат структуру основного соединения, а также дополнительные заместители на остоле. Описания таких соединений включают какие-либо их соли.

Термин "амотосален" означает соединение 3-(2-аминоэтоксиметил)-2,5,9-триметилфуоро[3,2-g]хромен-

7-он и какие-либо его соли. Соединение также можно обозначать как 3-[(2-аминоэтокси)метил]-2,5,9-триметил-7Н-фуоро[3,2-G][1]бензопиран-7-он-гидрохлорид. Соединение также можно обозначать как 4'-(4-амино-2-окса)бутил-4, 5',8-триметилпсорален. Когда инактивация продуктов крови, таких как криопреципитат или плазма, включает добавление амотосалена HCl (соль HCl и амотосалена) в единицу продукта крови, удаление этого соединения из единицы не ограничено удалением амотосалена HCl, поскольку амотосален может присутствовать в растворе в виде других солей или в виде свободного основания. Как используют в способах, описанных в настоящем описании, удаление амотосалена обозначает удаление соединения в какой-либо форме, например, в виде свободного основания или в виде какой-либо соли, как измеряют с помощью анализов, описанных в настоящем описании. Обработка продуктов крови посредством инактивации амотосаленом относится к комбинированию продукта крови (например, единицы криопреципитата или плазмы, индивидуальной единицы, депо) с амотосаленом и освещению подходящей дозой UVA света для того, чтобы инактивировать патогены, которые могут присутствовать. В некоторых вариантах осуществления инактивированный амотосаленом криопреципитат сделан патоген-инактивированным, или плазма, из которой получен криопреципитат, сделана патоген-инактивированной, в соответствии с коммерческими способами или с помощью схожих способов.

Термин "в стерильных условиях", в настоящем описании, относится к сохранению стерильности системы, например, посредством соединения двух мешков из комплекта обработки крови, или относится к средству, с помощью которого процесс не вводит контаминацию. Например, как используют в способах, описанных в настоящем описании, единицу-источник продукта крови, такого как криопреципитат или плазма, содержащую трубку для соединения с комплектом обработки или контейнером инактивирующего патогены соединения, содержащим схожую трубку, можно соединять в стерильных условиях известными в данной области способами, например, используя стерильное соединительное устройство, которое действует для того, чтобы сплавлять или сваривать трубки вместе, чтобы предоставлять стерильный путь потока между двумя контейнерами. Аналогичным образом, когда способы, описанные в настоящем описании, описывают герметизацию такой трубки, герметизацию выполняют в стерильных условиях, например, используя сварочную машину для трубок.

"Мешок сбора крови" может представлять собой какой-либо мешок, используемый для сбора крови от донора, как известно в данной области. Кровь, собранную в мешок сбора крови, который не прикреплен к другим мешкам, можно центрифугировать для того, чтобы разделять кровь на компоненты крови. Затем мешок сбора крови стерильно стыкуют с определенным числом сопутствующих мешков, которое соответствует числу продуктов крови, которое определено для производства из цельной крови. Кровь в мешке сбора крови можно обрабатывать, например, посредством центрифугирования и/или заморозки, в мешке сбора крови перед разделением в сопутствующие мешки, или кровь можно передавать (под действием гравитации или посредством перекачивания) из мешка сбора крови в мешок обработки крови.

"Мешок обработки крови" представляет собой любой такой мешок, известный в данной области, отличный от мешка сбора крови, используемый для обработки крови. Мешок обработки крови можно предварительно соединять с мешком сбора крови или прикреплять к мешку сбора крови через стерильную стыковку. Кровь, перенесенную в мешок обработки крови, можно центрифугировать. Перед центрифугированием или незамедлительно после центрифугирования мешок обработки крови стерильно стыкуют с определенным числом сопутствующих мешков, которое соответствует числу продуктов крови, которое определено для производства из цельной крови.

Сбор крови и получение криопреципитата.

Цельную кровь для использования при получении криопреципитата, как раскрыто в настоящем описании, можно собирать с помощью различных процедур, известных в данной области. Один из наиболее распространенных способов сбора крови представляет собой "ручной" сбор цельной крови у здоровых доноров. Как обычно понимают и как это используется в настоящем описании, ручной сбор относится к способу сбора, где цельной крови позволяют стекать от донора и в контейнер для сбора без использования внешних насосов или схожих устройств. Это отличается от так называемых автоматизированных процедур, в которых кровь забирают у донора и дополнительно обрабатывают с помощью прибора, который обычно содержит устройство обработки или разделения и насосы для перемещения крови или компонентов крови в устройство и из него. Автоматизированные системы отделения клеток можно использовать для того, чтобы собирать плазму у донора посредством процедуры афереза (например, плазмафереза), при этом возвращая другие компоненты крови донору. Собранную аферезом плазму также можно использовать для получения криопреципитата и криосупернатантной плазмы с использованием способов и наборов, предусмотренных в настоящем описании.

Независимо от того, является ли способ сбора крови ручным или автоматизированным, изъятие крови у донора обычно включает введение устройства венозного доступа, такого как игла, в руку донора (и, более конкретно, вену донора), и изъятие крови у донора через иглу. Игла для "венопункции" обычно имеет прикрепленный к ней один конец пластмассовой трубки, которая предоставляет путь потока для крови. Другой конец пластмассовой трубки заканчивается одним или несколькими предварительно прикрепленными контейнерами для крови или мешками для сбора крови. Игла, трубка и контейнеры образуют комплект сбора крови, который предварительно стерилизуют и выбрасывают после одного исполь-

зования. Стерильный контейнер для сбора крови обычно служит в качестве первичного контейнера для начального отделения компонентов крови (например, отделения плазмы от красных клеток крови и тромбоцитов).

Контейнер для сбора крови и пластмассовая трубка также могут содержать определенный объем жидкого антикоагулянта, хотя в автоматизированном способе может быть предусмотрен отдельный контейнер антикоагулянта, из которого антикоагулянт отмеряют в путь потока и смешивают со входящей цельной кровью. Антикоагулянт необходим из-за склонности крови коагулировать и прилипать к стенкам пластмассовых поверхностей, с которыми она. Образцовые антикоагулянты хорошо известны в данной области и могут включать, но не ограничиваясь этим, раствор антикоагулянта цитрата фосфата декстрозы (CPD), раствор антикоагулянта цитрата фосфата двойной декстрозы (CP2D), раствор антикоагулянта цитрата фосфата декстрозы аденина (CPDA) (например, CPDA-1), кислый раствор цитрата декстрозы (ACD) (например, ACD-A) и раствор антикоагулянта цитрата натрия 4% мас./об.

Кровь можно идентифицировать или охарактеризовать в отношении одного или нескольких параметров, например, таких как гематокрит. Такая идентификация или определение характеристик обычно происходит до или вскоре после сбора крови, но прежде, чем подвергать собранную цельную кровь дальнейшей обработке, такой как в соответствии со способами, предусмотренными в настоящем описании. Кроме того, для определения типа крови и присутствия патогенов, таких как вирус, бактерии и/или другие чужеродные вещества, в крови донора можно осуществлять тесты в момент сбора или около момента сбора и перед трансфузией пациенту. Такое тестирование в целом требует получения образца крови донора. В целом, получение образца крови может происходить до, во время или после сдачи, но без нарушения стерильности системы и/или собранного продукта крови. Например, образцы можно получать обычным образом посредством прокола пальца, прокола пятки или венопункции. В случае, когда кровь для теста на гемоглобин собирают капиллярной трубкой, можно использовать стерильный ланцет одноразового использования. Другой общеизвестный способ состоит просто в извлечении или сборе крови, остающейся после сдачи в пути потока комплекта для сбора. Это включает удаление иглы из донора, введение иглы в вакуумный герметичный флакон или пробирку для образцов и предоставление крови из пути потока возможности течь во флакон. Другая альтернатива состоит в том, чтобы снимать зажим с пути потока около контейнера для сбора и перенаправлять кровь, изымаемую у донора, во флакон или пробирку для сбора (получения образцов). В этой процедуре можно использовать одноразовый комплект трубки конкретного типа, имеющей предварительно прикрепленное место получения образца на основном пути потока. Кровь в месте получения образца или около него можно получать посредством прокалывания места получения образца отдельно предусмотренной иглой или другим прокалывающим устройством и прикрепления флакона для образцов к нему. Для того чтобы минимизировать риск того, что на поступающую кровь может воздействовать внешняя среда, образец обычно собирают после завершения сдачи крови. Альтернативно некоторые мешки для сбора или комплекты для сбора содержат отводящие карманы для того, чтобы секвестровать часть (например, первые 20 мл) собираемой крови. Другой пример системы получения образцов крови описан в патенте США № 5167656, в котором описаны комплекты сбора крови с увеличенной частью для сбора образца, включенной в путь потока. Кровь для получения образца собирают в увеличенной части посредством снятия зажима с пути потока около контейнера для сбора и предоставления возможности увеличенной части трубки заполняться кровью.

Плазму, которую можно использовать для получения криопреципитата, как раскрыто в настоящем описании, можно извлекать из цельной крови посредством различных процедур, известных в данной области. Например, плазму можно извлекать посредством центрифугирования цельной крови на низкой скорости (например, приблизительно 1000-3000 об/мин в течение приблизительно 10-20 мин, необязательно при охлаждении), после чего следует извлечение фракции плазмы. В некоторых вариантах осуществления в плазме можно снижать содержание тромбоцитов (например, посредством центрифугирования на более высоких скоростях и/или в течение более длительного времени в указанных выше диапазонах, например, приблизительно 2000-3000 об/мин в течение приблизительно 15-20 мин или приблизительно 5000×g).

Способы получения криопреципитата из плазмы хорошо известны в данной области и описаны и приведены в качестве примера в настоящем описании. Обычно индивидуальные единицы плазмы, полученной из цельной крови, которые используют для получения криопреципитата, замораживают в пределах 8 ч от сдачи и замороженную плазму (например, свежую замороженную плазму, полученную из цельной крови, или FFP) можно оттаивать в аппарате с контролируемой температурой, таком как водяная баня. Настоящее раскрытие также предусматривает то, что можно использовать плазму, полученную из цельной крови, замороженную в пределах 24 ч от сдачи, и плазму, полученную посредством афереза (например, замороженную в пределах 8 ч, замороженную в пределах 24 ч). Для оттаивания температура может быть достаточно низкой (например, приблизительно 4°C или между приблизительно 1°C и приблизительно 6°C) с тем, чтобы вести к контролируемому постепенному оттаиванию. Например, оттаивание может иметь место в течение суммарного времени между приблизительно 4 ч и приблизительно 7-8, 8 и 10 ч или в течение ночи. Как рассмотрено более подробно выше, индивидуальные единицы (напри-

мер, единицы по 200 мл, как определено принятым стандартом, таким как AABV) плазмы можно использовать для получения криопреципитата, или больше чем одну индивидуальную единицу (например, единицы по 200 мл) плазмы можно объединять в депо для получения криопреципитата (например, 550-650 мл плазмы). Для депо плазмы, более крупный подходящий мешок, такой как PVC мешок 1000 мл (например, Fenwal Transfer Pack) или какой-либо совместимый с продуктами крови мешок достаточного объема (например, 800, 600 мл) можно использовать для получения криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления суммарное время таяния может зависеть от объема плазмы; например, единица плазмы 200-250 мл может оттаивать в течение приблизительно 4,5 ч, тогда как для 550-650 мл плазмы может потребоваться приблизительно 6,5 ч. После оттаивания, плазму можно центрифугировать, например, при охлаждении (например, приблизительно при 4°C) в течение приблизительно 10-15 мин приблизительно на 4200 gcf (необязательно с медленной остановкой) для того, чтобы отделять криопреципитат от криосупернатантной плазмы (криосупернатанта). Криопреципитат можно отделять от криосупернатантной плазмы, например, посредством переворачивания, чтобы удалять криосупернатантную плазму, или через использование экспрессора плазмы для того, чтобы удалять криосупернатантную плазму.

В некоторых вариантах осуществления криопреципитат можно замораживать после получения. Поскольку криопреципитат можно извлекать из плазмы, которая сама заморожена, "повторное замораживание" криопреципитата, в настоящем описании, относится к замораживанию криопреципитата после получения криопреципитата (например, после начальной стадии заморозки плазмы, после стадии преципитации). Благоприятно, что это позволяет хранить криопреципитат для последующего использования. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат можно хранить приблизительно при -18°C или ниже (например, в соответствии с AABV стандартами).

После заморозки (и необязательного хранения замороженным), криопреципитат можно оттаивать. Способы оттаивания замороженного криопреципитата хорошо известны в данной области. В качестве неограничивающего примера, криопреципитат можно оттаивать в оттаивателе плазмы (например, том, который коммерчески доступен в Helmer Scientific). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат можно оттаивать приблизительно при 35°C. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат можно оттаивать в течение приблизительно 5-10 мин. В некоторых вариантах осуществления после оттаивания, криопреципитат можно перемешивать, например, посредством встряхивания. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат можно оставлять оттаивать в течение двух или больше интервалов, которые необязательно можно разделять одной или несколькими стадиями смешивания. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат можно оттаивать в течение приблизительно 5-10 мин, перемешивать и оставлять продолжать оттаивание в течение приблизительно 5-10 мин.

Для каждого из параметров, изложенных в способах, предоставленных в настоящем описании, в данной области хорошо известны способы определения или измерения параметров.

Композиции криопреципитатов.

Далее описаны различные образцовые параметры и свойства, которые могут охарактеризовать криопреципитат (или композицию, которая содержит криопреципитат) по настоящему раскрытию. Специалист в данной области примет во внимание, что эти образцовые характеристики и варианты осуществления можно комбинировать в любом числе или комбинации, если контекст не указывает иное. Эти образцовые характеристики и варианты осуществления можно комбинировать с каким-либо из других вариантов осуществления или аспектов, описанных в другом месте в настоящем описании в любом числе или комбинации, если контекст не указывает иное.

Определенные аспекты настоящего раскрытия относятся к композициям, содержащим криопреципитат, подходящий для инфузии пациенту. Как раскрыто в настоящем описании, эти композиции подходят для инфузии пациенту в течение большей длительности после оттаивания (например, оттаивание после хранения замороженного криопреципитата), чем в настоящее время предписывают существующие руководства (например, композиции имеют расширенный период до срока годности после оттаивания). Такие композиции могут найти использование, *inter alia*, в лечении (например, инфузиях), связанном с контролем кровотечений, связанных с дефицитом фибриногена, лечении дефицита фактора XIII, лечении болезни фон Виллебранда, поддержании гемостаза, лечении диссеминированного внутрисосудистого свертывания (DIC) или геморагии большого объема, и/или в создании фибринового герметика.

В некоторых вариантах осуществления криопреципитат (или композиция, которая содержит криопреципитат) подходит для инфузии пациенту через по меньшей мере 6 ч, по меньшей мере 12 ч, по меньшей мере 24 ч, по меньшей мере 36 ч, по меньшей мере 48 ч, по меньшей мере 60 ч, по меньшей мере 72 ч, по меньшей мере 84 ч, по меньшей мере 96 ч, по меньшей мере 108 ч, по меньшей мере 120 ч, по меньшей мере 132 ч, по меньшей мере 144 ч, по меньшей мере 156 ч, или по меньшей мере 168 ч после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат подходит для инфузии пациенту в пределах 6 ч, в пределах 12 ч, в пределах 24 ч, в пределах 36 ч, в пределах 48 ч, в пределах 60 ч, в пределах 72 ч, в пределах 84 ч, в пределах 96 ч, в пределах 108 ч, в пределах 120 ч, в пределах 132 ч, в пределах 144 ч, в пределах 156 ч или в пределах 168 ч после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат подходит для инфузии пациенту в течение определенного числа часов после оттаивания.

вания, которое приблизительно меньше чем какое-либо из следующего числа часов: 168, 156, 144, 132, 120, 108, 96, 84, 72, 60, 48, 36, 24 или 12. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат подходит для инфузии пациенту в течение определенного числа часов после оттаивания (например, после оттаивания и ресуспендирования криопреципитата), которое составляет приблизительно больше чем какое-либо из следующего числа часов: 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144 или 156. Т.е. число часов после оттаивания, в течение которого криопреципитат подходит для инфузии пациенту, может представлять собой любое число часов в диапазоне, который имеет верхний предел 168, 156, 144, 132, 120, 108, 96, 84, 72, 60, 48, 36, 24 или 12 ч и независимо выбранный нижний предел 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144 или 156 ч, где верхний предел больше нижнего предела. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат подходит для инфузии пациенту незамедлительно после оттаивания и ресуспендирования криопреципитата (например, 0 ч после оттаивания). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат может подходить для инфузии пациенту в течение приблизительно от 0 ч приблизительно до 168 ч, приблизительно от 0 ч приблизительно до 144 ч, приблизительно от 0 ч приблизительно до 120 ч после оттаивания, приблизительно от 0 ч приблизительно до 96 ч после оттаивания, приблизительно от 0 ч приблизительно до 72 ч после оттаивания, или приблизительно от 0 ч приблизительно до 48 ч после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат может подходить для инфузии пациенту в течение приблизительно от 6 ч приблизительно до 168 ч, приблизительно от 6 ч приблизительно до 144 ч или приблизительно от 6 ч приблизительно до 120 ч после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат может подходить для инфузии пациенту в течение приблизительно от 12 ч приблизительно до 168 ч, приблизительно от 12 ч приблизительно до 144 ч или приблизительно от 12 ч приблизительно до 120 ч после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат может подходить для инфузии пациенту в течение приблизительно от 24 ч приблизительно до 168 ч, приблизительно от 24 ч приблизительно до 144 ч или приблизительно от 24 ч приблизительно до 120 ч после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат может подходить для инфузии пациенту в течение приблизительно от 36 ч приблизительно до 168 ч, приблизительно от 36 ч приблизительно до 144 ч или приблизительно от 36 ч приблизительно до 120 ч после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат может подходить для инфузии пациенту в течение приблизительно от 48 ч приблизительно до 168 ч, приблизительно от 48 ч приблизительно до 144 ч или приблизительно от 48 ч приблизительно до 120 ч после оттаивания.

В некоторых вариантах осуществления криопреципитат (или композиция, которая содержит криопреципитат) подходит для инфузии пациенту через по меньшей мере 1 сутки, по меньшей мере 2 суток, по меньшей мере 3 суток, по меньшей мере 4 суток, по меньшей мере 5 суток, по меньшей мере 6 суток или по меньшей мере 7 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат подходит для инфузии пациенту в пределах 1 суток, в пределах 2 суток, в пределах 3 суток, в пределах 4 суток, в пределах 5 суток, в пределах 6 суток или в пределах 7 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат подходит для инфузии пациенту в течение определенного числа суток после оттаивания (например, после оттаивания и ресуспендирования криопреципитата), которое составляет приблизительно больше чем какое-либо из следующего числа суток: 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат подходит для инфузии пациенту незамедлительно после оттаивания и ресуспендирования криопреципитата (например, 0 суток после оттаивания). Т.е. число суток после оттаивания, в течение которого криопреципитат подходит для инфузии пациенту, может представлять собой любое число суток в пределах диапазона, имеющего верхний предел 7, 6, 5, 4, 3 или 2 суток и независимо выбранный нижний предел 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 суток, где верхний предел больше нижнего предела. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат может подходить для инфузии пациенту в течение приблизительно от 0 суток приблизительно до 7 суток, приблизительно от 0 суток приблизительно до 6 суток, приблизительно от 0 суток приблизительно до 5 суток, приблизительно от 0 суток приблизительно до 4 суток, приблизительно от 0 суток приблизительно до 3 суток или приблизительно от 0 суток приблизительно до 2 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат может подходить для инфузии пациенту в течение приблизительно от 1 суток приблизительно до 7 суток, приблизительно от 1 суток приблизительно до 6 суток или приблизительно от 1 суток приблизительно до 5 суток после оттаивания.

В некоторых вариантах осуществления криопреципитат может подходить для инфузии пациенту в течение приблизительно от 2 суток приблизительно до 7 суток, приблизительно от 2 суток приблизительно до 6 суток или приблизительно от 2 суток приблизительно до 5 суток после оттаивания.

В некоторых вариантах осуществления криопреципитат (или композицию, которая содержит криопреципитат) хранят при комнатной температуре после оттаивания, например, в течение интервала между оттаиванием и использованием (например, для инфузии). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат (или композицию, которая содержит криопреципитат) хранят при между приблизительно 2°C и приблизительно 25°C после оттаивания, например, в течение интервала между оттаиванием и ис-

пользованием (например, для инфузии). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат (или композицию, которая содержит криопреципитат) хранят при между приблизительно 20°C и приблизительно 24°C после оттаивания, например, в течение интервала между оттаиванием и использованием (например, для инфузии). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат (или композицию, которая содержит криопреципитат) хранят при приблизительно 22°C после оттаивания, например, в течение интервала между оттаиванием и использованием. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат (или композицию, которая содержит криопреципитат) хранят при 2°C и приблизительно 6°C после оттаивания, например, в течение интервала между оттаиванием и использованием (например, для инфузии). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат (или композицию, которая содержит криопреципитат) хранят после оттаивания, например, в течение интервала между оттаиванием и использованием (например, для инфузии) в соответствии со стандартами, установленными AABV, American Red Cross или другим аккредитуемым, регулирующим или устанавливающим стандарты органом.

В данной области хорошо известно, что сдача крови различных типов, включая плазму, может иметь различные ассоциированные объемы. Объем плазмы, получаемый от сдачи цельной крови, может варьировать, например, в зависимости от объема собранной цельной крови, размера мешка для сбора (например, 450, 500 мл), процента гематокрита донора и условий обработки (например, условий центрифугирования). Например, в определенных вариантах осуществления сдачи цельной крови обычно дает единицу плазмы (например, плазмы, полученной из цельной крови,) приблизительно 180-250 мл (например, приблизительно 200 мл), тогда как объем плазмы от одной аферезной сдачи или образца (например, собранной аферезом плазмы) может давать приблизительно от 200 мл вплоть приблизительно до 700-800 мл в зависимости от различных факторов, включая размеры донора (например, массу тела). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат (или композицию, которая содержит криопреципитат) по настоящему раскрытию можно получать из приблизительно от 180 или 200 мл приблизительно до 250, или 300, или 325 мл плазмы. Например, криопреципитат можно получать из одной единицы плазмы объемом приблизительно 200 мл (например, определенной AABV единицы, объема AABV единицы), например, от одной сдачи цельной крови. В других вариантах осуществления криопреципитат (или композицию, которая содержит криопреципитат) по настоящему раскрытию можно получать из по меньшей мере приблизительно 300 мл, по меньшей мере приблизительно 400 мл, по меньшей мере приблизительно 500 мл или по меньшей мере приблизительно 600 мл или больше плазмы. В других вариантах осуществления криопреципитат (или композицию, которая содержит криопреципитат) по настоящему раскрытию можно получать из по меньшей мере приблизительно 550 мл и меньше чем 650 мл плазмы. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат (или композицию, которая содержит криопреципитат) по настоящему раскрытию можно получать из по меньшей мере приблизительно 570 мл и приблизительно меньше чем 620 мл плазмы. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат (или композицию, которая содержит криопреципитат) по настоящему раскрытию можно получать из по меньшей мере приблизительно 600 мл и приблизительно меньше чем 650 мл плазмы. В определенных вариантах осуществления криопреципитат (или композицию, которая содержит криопреципитат) по настоящему раскрытию можно получать из приблизительно 600 мл плазмы. Например, криопреципитат можно получать из депо нескольких AABV единиц объема плазмы (например, чтобы получить 550-650 мл), одного аферезного образца (например, имеющего 550-650 мл или больше) или из депо нескольких криопреципитатов, полученных из различных образцов плазмы.

По существу в некоторых вариантах осуществления криопреципитат (или композиция, которая содержит криопреципитат) по настоящему раскрытию может содержать криопреципитат, полученный от одного донора. В других вариантах осуществления криопреципитат (или композиция, которая содержит криопреципитат) по настоящему раскрытию может содержать криопреципитат, полученный от больше чем одного донора (например, полученный от больше чем одной сдачи плазмы, полученный из больше чем одной единицы плазмы). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат (или композиция, которая содержит криопреципитат) по настоящему раскрытию может содержать криопреципитат, полученный от 2-12 доноров. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат (или композиция, которая содержит криопреципитат) по настоящему раскрытию может содержать криопреципитат, полученный из плазмы, полученной от 2-6 доноров. Например, в некоторых вариантах осуществления криопреципитат (или композиция, которая содержит криопреципитат) по настоящему раскрытию может содержать криопреципитат, полученный из плазмы, полученной от 1, 2, 3, 4, 5 или 6 доноров. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат (или композиция, которая содержит криопреципитат) по настоящему раскрытию может содержать криопреципитат, полученный от 7-12 доноров. Например, в некоторых вариантах осуществления криопреципитат (или композиция, которая содержит криопреципитат) по настоящему раскрытию может содержать криопреципитат, полученный из плазмы, полученной от 7, 8, 9, 10, 11 или 12 доноров.

В некоторых вариантах осуществления композиция криопреципитата по настоящему раскрытию может содержать больше чем один криопреципитат (например, индивидуальные препараты криопреципитата). Например, в некоторых вариантах осуществления композиция криопреципитата по настоящему

раскрытию может содержать первый криопреципитат, полученный из патоген-инактивированной плазмы, и второй криопреципитат, полученный из патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления композиция криопреципитата по настоящему раскрытию может содержать первый криопреципитат, полученный из 2 единиц патоген-инактивированной плазмы, и второй криопреципитат, полученный из 2 единиц патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления композиция криопреципитата по настоящему раскрытию может содержать первый криопреципитат, полученный из 3 единиц патоген-инактивированной плазмы, и второй криопреципитат, полученный из 3 единиц патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления первый и второй криопреципитаты комбинируют перед повторной заморозкой для хранения. В некоторых вариантах осуществления первый и второй криопреципитаты комбинируют перед использованием (например, для инфузии) и/или перед хранением при комнатной температуре или при охлаждении. В некоторых вариантах осуществления композиция криопреципитата по настоящему раскрытию может содержать депо патоген-инактивированной плазмы из по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 6 единиц патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления композиция криопреципитата по настоящему раскрытию может содержать депо патоген-инактивированной плазмы из по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11 или по меньшей мере 12 единиц патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления композиция криопреципитата по настоящему раскрытию может содержать депо патоген-инактивированной плазмы из по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11 или по меньшей мере 12 единиц патоген-инактивированной плазмы. В определенных вариантах осуществления композиция криопреципитата по настоящему раскрытию может содержать депо патоген-инактивированной плазмы из по меньшей мере 3 единиц патоген-инактивированной плазмы. В определенных вариантах осуществления композиция криопреципитата по настоящему раскрытию может содержать депо патоген-инактивированной плазмы из по меньшей мере 6 единиц патоген-инактивированной плазмы.

В некоторых вариантах осуществления композицию криопреципитата по настоящему раскрытию можно создавать из плазмы, которую не подвергали инактивации патогенов, после чего сам криопреципитат можно подвергать инактивации патогенов (и, необязательно, замораживать для хранения после инактивации патогенов). В некоторых вариантах осуществления патоген-инактивированный криопреципитат можно хранить при 2-25°C (например, 2-6, 20-24°C) до использования для инфузии. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат можно получать из плазмы и впоследствии подвергать инактивации патогенов. В некоторых вариантах осуществления плазму не подвергали инактивации патогенов. В некоторых вариантах осуществления несколько препаратов криопреципитата, полученного из плазмы (например, плазмы, которую не подвергали инактивации патогенов), можно объединять вместе в депо, затем подвергать инактивации патогенов (см., например, 700, 702 и 704, как показано на фиг. 7). Благоприятно, это делает возможной инактивацию патогенов в большом объеме криопреципитата (например, депо композиции криопреципитата) на одной стадии и/или в одном контейнере. В других вариантах осуществления несколько препаратов криопреципитата, полученного из плазмы (например, плазмы, которую не подвергали инактивации патогенов), можно подвергать инактивации патогенов, затем объединять вместе. В некоторых вариантах осуществления патоген-инактивированный криопреципитат (например, депо криопреципитата) замораживают для хранения. Какой-либо желаемый объем криопреципитата можно подвергать инактивации патогенов и необязательно формировать депо (например, до или после инактивации патогенов). Например, в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11 или по меньшей мере 12 препаратов или единиц криопреципитата можно объединять вместе в депо, например, до или после инактивации патогенов. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл плазмы. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают посредством формирования депо из двух или больше единиц криопреципитата (например, до или после инактивации патогенов), каждую единицу криопреципитата получают из по меньшей мере приблизительно 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл плазмы. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают посредством формирования депо из двух или больше, трех или больше, четырех или больше, пяти или больше, шести или больше, семи или больше, восьми или больше, девяти или больше, десяти или больше, одиннадцати или больше или двенадцати или больше единиц криопреципитата (например, до или после инактивации патогенов), каждую единицу криопреципитата получают из по меньшей мере приблизительно 150 мл и приблизительно меньше чем 250 мл плазмы, например, приблизительно 200 мл плазмы. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают посредством формирования депо двух или больше, трех или больше, четырех или больше, пяти или больше, шести или больше, семи или больше, восьми или больше, девяти или больше, десяти или больше, одиннадцати или больше или двенадцати или больше единиц криопреципитата (например, до или после инактивации патогенов), каждую единицу криопреципитата получают из единицы плазмы, полученной из цельной крови.

В некоторых вариантах осуществления композиция криопреципитата по настоящему раскрытию может содержать первый криопреципитат, полученный из по меньшей мере приблизительно 550 мл и меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, и второй криопреципитат, полученный из по меньшей мере приблизительно 550 мл и меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления композиция криопреципитата по настоящему раскрытию может содержать первый криопреципитат, полученный из по меньшей мере приблизительно 570 мл и меньше чем 620 мл патоген-инактивированной плазмы, и второй криопреципитат, полученный из по меньшей мере приблизительно 570 мл и меньше чем 620 мл патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления композиция криопреципитата по настоящему раскрытию может содержать первый криопреципитат, полученный из по меньшей мере приблизительно 600 мл и меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, и второй криопреципитат, полученный из по меньшей мере приблизительно 600 мл и меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы. В определенных вариантах осуществления композиция криопреципитата по настоящему раскрытию может содержать первый криопреципитат, полученный из 600 мл патоген-инактивированной плазмы, и второй криопреципитат, полученный приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления композиция криопреципитата по настоящему раскрытию может содержать первый криопреципитат, полученный из по меньшей мере приблизительно 150 мл и приблизительно меньше чем 250 мл патоген-инактивированной плазмы, и второй криопреципитат, полученный из по меньшей мере приблизительно 150 мл и приблизительно меньше чем 250 мл патоген-инактивированной плазмы. Индивидуальные криопреципитаты можно комбинировать или объединять в депо после получения криопреципитата, но перед использованием и/или повторной заморозкой для хранения, и/или индивидуальные образцы плазмы можно комбинировать или объединять в депо перед получением криопреципитата.

В некоторых вариантах осуществления криопреципитат может быть частью композиции, содержащей плазму в конкретном объеме. Например, криопреципитат обычно ресуспендируют в определенном объеме плазмы, остающейся после получения криопреципитата (например, некоторое количество оставшейся плазмы после получения криопреципитата). Затем этот объем можно использовать или замораживать для хранения, как раскрыто в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления композиция, которая содержит криопреципитат по настоящему раскрытию, содержит объем плазмы, который составляет приблизительно меньше какого-либо из следующих объемов (в мл): 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 76, 75, 74, 73, 72, 71, 70, 69, 68, 67, 66, 65, 64, 63, 62, 61, 60, 59, 58, 57, 56, 55, 54, 53, 52, 51, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7 или 6. В некоторых вариантах осуществления композиция, которая содержит криопреципитат по настоящему раскрытию, содержит объем плазмы, который составляет приблизительно больше какого-либо из следующих объемов (в мл): 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60. Т.е. композиция, которая содержит криопреципитат по настоящему раскрытию, может содержать плазму в каком-либо объеме в пределах диапазона, имеющего верхний предел 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 76, 75, 74, 73, 72, 71, 70, 69, 68, 67, 66, 65, 64, 63, 62, 61, 60, 59, 58, 57, 56, 55, 54, 53, 52, 51, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7 или 6 мл, и независимо выбранный нижний предел 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60 мл, где верхний предел больше нижнего предела. В некоторых вариантах осуществления композиция, которая содержит криопреципитат по настоящему раскрытию, содержит между приблизительно 5 мл и приблизительно 25 мл плазмы, приблизительно 5 мл и приблизительно 20 мл плазмы, приблизительно от 10 мл приблизительно до 20 мл плазмы или приблизительно от 15 мл приблизительно до 20 мл плазмы. В других вариантах осуществления композиция, которая содержит криопреципитат по настоящему раскрытию, содержит от приблизительно 30 мл до приблизительно 150 мл, от приблизительно 75 мл до приблизительно 150 мл, от приблизительно 30 мл до приблизительно 75 мл плазмы, от приблизительно 40 мл до приблизительно 75 мл плазмы, от приблизительно 50 мл до приблизительно 75 мл плазмы, от приблизительно 60 мл до приблизительно 75 мл плазмы, от приблизительно 50 мл до приблизительно 70 мл плазмы, от приблизительно 50 мл до приблизительно

65 мл плазмы, от приблизительно 50 мл до приблизительно 60 мл плазмы, от приблизительно 55 мл до приблизительно 70 мл плазмы, от приблизительно 55 мл до приблизительно 60 мл плазмы, от приблизительно 55 мл до приблизительно 60 мл плазмы или от приблизительно 60 мл до приблизительно 70 мл плазмы. В других вариантах осуществления композиция, которая содержит криопреципитат по настоящему раскрытию, содержит приблизительно больше чем 1 мл и меньше чем или ровно приблизительно 75 мл плазмы, или приблизительно больше чем 5 мл и меньше чем или ровно приблизительно 75 мл плазмы. В некоторых вариантах осуществления указанные выше объемы плазмы содержат объемы плазмы после ресуспендирования криопреципитата.

В некоторых вариантах осуществления конкретный объем плазмы может зависеть от количества криопреципитата (например, зависеть от количества плазмы, используемого для получения криопреципитата). В некоторых вариантах осуществления для криопреципитата, полученного из одной AABV единицы объема плазмы (например, 200 мл), объем плазмы в композиции может составлять приблизительно

от 5 мл приблизительно до 25 мл, приблизительно от 5 мл приблизительно до 20 мл, приблизительно от 10 мл приблизительно до 20 мл или приблизительно от 15 мл приблизительно до 20 мл или какой-либо другой сравнимый диапазон, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления для криопреципитата, полученного из больше чем одной ААВВ единицы объема плазмы (например, 550-650 мл), или для депо из нескольких препаратов криопреципитата (например, каждый получен приблизительно из 200 мл плазмы), объем плазмы в композиции может составлять приблизительно от 15 мл приблизительно до 75 мл, приблизительно от 15 мл приблизительно до 60 мл, приблизительно от 30 мл приблизительно до 75 мл, приблизительно от 30 мл приблизительно до 60 мл, приблизительно от 30 мл приблизительно до 40 мл, от 40 мл приблизительно до 70 мл, приблизительно от 45 мл приблизительно до 65 мл, приблизительно от 50 мл приблизительно до 60 мл или какой-либо другой сравнимый диапазон, как описано выше. В определенных вариантах осуществления объем плазмы в композиции может составлять меньше чем или ровно приблизительно 75 мл. В некоторых вариантах осуществления для криопреципитата, полученного посредством комбинирования двух или больше препаратов криопреципитата, каждый получен из больше чем одной ААВВ единицы объема плазмы (например, каждый составляет 550-650 мл, общее суммарное количество 110 0-1300 мл), объем плазмы в композиции может составлять приблизительно от 30 мл приблизительно до 150 мл, приблизительно от 30 мл приблизительно до 120 мл, приблизительно от 60 мл приблизительно до 120 мл, приблизительно от 90 мл приблизительно до 120 мл, приблизительно от 50 мл приблизительно до 100 мл, приблизительно от 60 мл приблизительно до 90 мл, приблизительно от 60 мл приблизительно до 75 мл приблизительно от 50 мл приблизительно до 75 мл или приблизительно 75 мл. В определенных вариантах осуществления объем плазмы в композиции, полученной посредством комбинирования двух или больше препаратов криопреципитата, может составлять меньше чем или ровно приблизительно 75 мл.

Как раскрыто в настоящем описании и хорошо известно в данной области, криопреципитат или композицию криопреципитата по настоящему раскрытию можно тестировать на количество и/или активность одного или нескольких компонентов, включая без ограничения фибриноген, фактор VIII, фактор XIII и/или vWF. В некоторых вариантах осуществления это тестирование относится к измерению, выполняемому в индивидуальном образце. В других вариантах осуществления оно относится к усредненному на основании измерений, выполняемых в нескольких образцах (например, достаточное число случайных образцов, чтобы обеспечить статистически значимую выборку). Часто несколько композиций криопреципитатов (единиц) можно оттаивать во время конкретного периода получения (например, 1 месяц получения) и тестировать, чтобы получить измерение, которое признают репрезентативным для тех единиц, которые не тестировали. После этого не тестированные образцы можно использовать в лечении, таком как инфузия. Следовательно, "тестирование", в настоящем описании, относится к тестированию конкретной композиции криопреципитата, или оно относится к тестированию других композиций криопреципитатов в определенном срезе композиций криопреципитатов (например, в котором измерение одного или нескольких индивидуальных образцов или усредненное измерений признают репрезентативным для композиции криопреципитата, которую не тестировали). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композицию криопреципитата по настоящему раскрытию можно тестировать перед повторной заморозкой и/или хранением. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композицию криопреципитата по настоящему раскрытию можно тестировать после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композицию криопреципитата по настоящему раскрытию можно тестировать перед использованием, например, для инфузии. В настоящем описании, термины "тестирование" и "определение", включая их грамматические производные, можно использовать взаимозаменяемо. Следовательно, "определение", в настоящем описании, относится к определению количества анализируемого вещества, представляющего интерес (включая без ограничения фибриноген, фактор VIII, фактор XIII и/или vWF) в конкретной композиции криопреципитата, или оно относится к определению количества анализируемого вещества, представляющего интерес, в других композициях криопреципитатов, в определенном срезе композиций криопреципитатов (например, в котором измерение одного или нескольких индивидуальных образцов или усредненное измерений признают репрезентативным для композиции криопреципитата, которую не тестировали, такой как множество композиций криопреципитатов, получаемых теми же способами и/или получаемых в том же местоположении или общем временном интервале, например, в пределах 30 суток).

Специалист в данной области примет во внимание, что криопреципитат или композицию криопреципитата по настоящему раскрытию можно тестировать в один или несколько моментов времени (например, после оттаивания) на количество и/или активность одного или нескольких компонентов, включая без ограничения фибриноген, фактор VIII, фактор XIII и/или vWF. Например, криопреципитат или композицию криопреципитата по настоящему раскрытию можно тестировать вскоре после оттаивания (например, в пределах 2 ч после оттаивания, в пределах 6 ч после оттаивания) и/или криопреципитат или композицию криопреципитата по настоящему раскрытию можно тестировать незадолго до или в момент инфузии или момент срока годности после оттаивания, который в некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем описании, может наступать через приблизительно 1 сутки, приблизительно 2 суток, приблизительно 3 суток, приблизительно 4 суток, приблизительно 5 суток или приблизительно 7

суток после оттаивания. Следует понимать, что какие-либо образцовые количества криопреципитата или компонентов композиции криопреципитата, описанных в настоящем описании (например, фибриногена, фактора VIII, фактора XIII и/или vWF), относится к количеству, которое тестировали или определяли вскоре после оттаивания (например, в пределах 2 ч после оттаивания, в пределах 6 ч после оттаивания), или количеству, которое тестировали незадолго до или в момент инфузии или момент срока годности после оттаивания (например, приблизительно до 1 суток, приблизительно до 2 суток, приблизительно до 3 суток, приблизительно до 4 суток, приблизительно до 5 суток или приблизительно до 7 суток после оттаивания).

В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композицию криопреципитата по настоящему раскрытию можно тестировать на фактор VIII. Различные анализы для измерения фактора VIII известны в данной области, включая без ограничения хромогенный анализ, одноэтапное свертывание или анализ времени частичной тромбопластиновой активации (АРТТ) и двухэтапное свертывание или анализ времени частичной тромбопластиновой активации (АРТТ). Не желая ограничиваться теорией, полагают, что криопреципитат, имеющий меньше чем конкретное количество фактора VIII, например, ААВВ стандарт для фактора VIII, такой как 80 МЕ на единицу, можно благоприятно использовать для лечения многих состояний, включая без ограничения контроль кровотечений, связанных с дефицитом фибриногена, лечение дефицита фактора XIII, лечение болезни фон Виллебранда, поддержание гемостаза, лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания (DIC) или геморрагии большого объема и/или создание фибринового герметика. Благоприятно, этот криопреципитат, предпочтительно содержащий патоген-инактивированную плазму, может подходить для инфузии после большей длительности после оттаивания, чем, например, рекомендуют существующие ААВВ стандарты (например, меньше 6 ч).

В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит приблизительно меньше чем 80 МЕ, приблизительно меньше чем 75 МЕ, приблизительно меньше чем 70 МЕ, приблизительно меньше чем 65 МЕ, приблизительно меньше чем 60 МЕ, приблизительно меньше чем 55 МЕ, приблизительно меньше чем 50 МЕ, приблизительно меньше чем 45 МЕ, приблизительно меньше чем 40 МЕ, приблизительно меньше чем 35 МЕ, приблизительно меньше чем 30 МЕ, приблизительно меньше чем 25 МЕ, приблизительно меньше чем 20 МЕ, приблизительно меньше чем 15 МЕ или приблизительно меньше чем 10 МЕ фактора VIII на единицу криопреципитата (например, на единицу криопреципитата, полученного из приблизительно 200 мл плазмы). В некоторых вариантах осуществления композиция, которая содержит криопреципитат по настоящему раскрытию, содержит фактор VIII в количестве, которое приблизительно меньше какого-либо из следующих количеств (в МЕ, в абсолютном выражении или на единицу криопреципитата): 480, 450, 400, 350, 300, 250, 225, 200, 175, 150, 125, 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20 или 15. В некоторых вариантах осуществления композиция, которая содержит криопреципитат по настоящему раскрытию, содержит фактор VIII в количестве, которое приблизительно больше какого-либо из следующих количеств (в МЕ, в абсолютном выражении или на единицу криопреципитата): 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200 или 225. Т.е. композиция, которая содержит криопреципитат по настоящему раскрытию, может содержать фактор VIII в каком-либо количестве в пределах диапазона, который имеет верхний предел 480, 450, 400, 350, 300, 250, 225, 200, 175, 150, 125, 100, 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20 или 15 МЕ и независимо выбранный нижний предел 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200 или 225 МЕ, где верхний предел больше нижнего предела. В других вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит по меньшей мере 80 МЕ фактора VIII на единицу (например, 200 мл единица, на единицу криопреципитата, полученного из приблизительно 200 мл плазмы) криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит по меньшей мере 80 МЕ фактора VIII. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит 80-100 МЕ фактора VIII на единицу (например, 200 мл единицу, на единицу криопреципитата, полученного из приблизительно 200 мл плазмы) криопреципитата. Содержание фактора VIII в криопреципитате или композиции криопреципитата по настоящему раскрытию можно выражать на единицу объема (например, на единицу криопреципитата, полученного из приблизительно 200 мл плазмы) или в виде абсолютного количества. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит приблизительно меньше чем 80 МЕ или приблизительно меньше чем 50 МЕ фактора VIII на единицу (например, единицу 200 мл, на единицу криопреципитата, полученного из приблизительно 200 мл плазмы) криопреципитата в момент оттаивания (например, в пределах приблизительно 1 ч или в пределах приблизительно 2 ч после оттаивания). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит приблизительно меньше чем 80 МЕ или приблизительно меньше чем 50 МЕ фактора VIII на единицу криопреципитата незадолго до или при инфузии (например, приблизительно до 1 суток, приблизительно до 3 суток, приблизительно до 5 суток или приблизительно до 7 суток после оттаивания). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция кри-

вого времени, иммунологические анализы и гравиметрические анализы. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит количество фибриногена, отвечающее ААВВ стандартам. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит по меньшей мере приблизительно 100, по меньшей мере приблизительно 150, по меньшей мере приблизительно 200, по меньшей мере приблизительно 250 или по меньшей мере приблизительно 300 мг фибриногена на единицу криопреципитата (например, на единицу криопреципитата, полученного из приблизительно 200 мл плазмы). В некоторых вариантах осуществления композиция, которая содержит криопреципитат по настоящему раскрытию, содержит фибриноген в количестве, которое составляет приблизительно меньше какого-либо из следующих количеств (в мг, в абсолютном выражении или на единицу криопреципитата): 2500, 2000, 1800, 1500, 1200, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200 или 150. В некоторых вариантах осуществления композиция, которая содержит криопреципитат по настоящему раскрытию, содержит фибриноген в количестве, которое приблизительно больше какого-либо из следующих количеств (в мг, в абсолютном выражении или на единицу криопреципитата): 140, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1100, 1200 или 1500. Т.е. композиция, которая содержит криопреципитат по настоящему раскрытию, может содержать фибриноген в каком-либо количестве в пределах диапазона, который имеет верхний предел 2500, 2000, 1800, 1500, 1200, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200 или 150 мг и независимо выбранный нижний предел 140, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1100, 1200 или 1500 мг, где верхний предел больше нижнего предела. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит по меньшей мере приблизительно 250 мг или по меньшей мере приблизительно 150 мг фибриногена на единицу криопреципитата (например, на единицу криопреципитата, полученного из приблизительно 200 мл плазмы) в момент оттаивания (например, в пределах приблизительно 1 ч или в пределах приблизительно 2 ч после оттаивания). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит по меньшей мере приблизительно 250 мг или по меньшей мере приблизительно 150 мг фибриногена на единицу криопреципитата (например, на единицу криопреципитата, полученного из приблизительно 200 мл плазмы) незадолго до или при инфузии (например, приблизительно до 1 суток, приблизительно до 3 суток, приблизительно до 5 суток или приблизительно до 7 суток после оттаивания). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит по меньшей мере приблизительно 250 мг или по меньшей мере приблизительно 150 мг фибриногена в момент оттаивания (например, в пределах приблизительно 1 ч или в пределах приблизительно 2 ч после оттаивания). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит по меньшей мере приблизительно 750 мг фибриногена (например, мг фибриногена суммарно) незадолго до или при инфузии (например, приблизительно до 1 суток, приблизительно до 3 суток, приблизительно до 5 суток или приблизительно до 7 суток после оттаивания). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит по меньшей мере приблизительно 750 мг фибриногена (например, мг фибриногена суммарно) в момент оттаивания (например, в пределах приблизительно 1 ч или в пределах приблизительно 2 ч после оттаивания). В некоторых вариантах осуществления количество фибриногена определяют по криопреципитату, образец которого взят в пределах приблизительно 2 ч, в пределах приблизительно 6 ч, в пределах приблизительно 1 суток, в пределах приблизительно 2 суток, в пределах приблизительно 3 суток, в пределах приблизительно 4 суток или в пределах приблизительно 5 суток после оттаивания.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит криопреципитат, полученный по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит два или больше криопреципитатов, каждый из двух или больше криопреципитатов получен из по меньшей мере приблизительно 150 мл и приблизительно меньше чем 250 мл плазмы, например, приблизительно 200 мл плазмы. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат, полученный по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, содержит между приблизительно 700 мг и приблизительно 1000 мг фибриногена, например, незадолго до или при инфузии (например, приблизительно до 1 суток, приблизительно до 3 суток, приблизительно до 5 суток или приблизительно до 7 суток после оттаивания). Например, в некоторых вариантах осуществления криопреципитат, полученный по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, содержит между приблизительно 700 мг и приблизительно 1000 мг фибриногена в момент оттаивания (например, в пределах приблизительно 1 ч или в пределах приблизительно 2 ч после оттаивания). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат, полученный по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, содержит между приблизительно 700 мг и приблизительно 1000 мг фибриногена, как определяют в пределах приблизительно 2 ч, в пределах приблизительно 6 ч, в пределах приблизительно 1 суток, в пределах приблизительно 2 суток, в пределах приблизительно 3 суток, в пределах

приблизительно 4 суток или в пределах приблизительно 5 суток после оттаивания.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит первый криопреципитат, полученный по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, и второй криопреципитат, полученный по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы. В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая два криопреципитата, каждый получен из по меньшей мере приблизительно 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, содержит между приблизительно 1400 мг и приблизительно 2000 мг фибриногена, например, незадолго до или при инфузии (например, приблизительно до 1 суток, приблизительно до 3 суток, приблизительно до 5 суток или приблизительно до 7 суток после оттаивания). Например, в некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая два криопреципитата, каждый получен из по меньшей мере приблизительно 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, содержит между приблизительно 1400 мг и приблизительно 2000 мг фибриногена в момент оттаивания (например, в пределах приблизительно 1 ч или в пределах приблизительно 2 ч после оттаивания). В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая два криопреципитата, каждый получен из по меньшей мере приблизительно 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, содержит между приблизительно 1400 мг и приблизительно 2000 мг фибриногена, как определяют в пределах приблизительно 2 ч, в пределах приблизительно 6 ч, в пределах приблизительно 1 суток, в пределах приблизительно 2 суток, в пределах приблизительно 3 суток, в пределах приблизительно 4 суток или в пределах приблизительно 5 суток после оттаивания.

В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композицию криопреципитата по настоящему раскрытию можно тестировать на vWF. В данной области известны различные анализы для измерения vWF (такие как анализы vWF:RCo и vWF:Ag), включая без ограничения vWF ELISA, агглютинацию тромбоцитов, проточную цитометрию и иммунологические анализы с использованием латекса. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит количество vWF, отвечающее AABV стандартам. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит по меньшей мере приблизительно 80 ME, по меньшей мере приблизительно 90 ME, по меньшей мере приблизительно 100 ME, по меньшей мере приблизительно 110 ME, по меньшей мере приблизительно 120 ME, по меньшей мере приблизительно 130 ME, по меньшей мере приблизительно 140 ME или по меньшей мере приблизительно 150 ME vWF на единицу криопреципитата (например, на единицу криопреципитата, полученного из приблизительно 200 мл плазмы). В некоторых вариантах осуществления композиция, которая содержит криопреципитат по настоящему раскрытию, содержит vWF в количестве, которое приблизительно меньше какого-либо из следующих количеств (в ME, в абсолютном выражении или на единицу криопреципитата): 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 140, 130, 120, 110, 100 или 90. В некоторых вариантах осуществления композиция, которая содержит криопреципитат по настоящему раскрытию, содержит vWF в количестве, которое приблизительно больше какого-либо из следующих количеств (в ME, в абсолютном выражении или на единицу криопреципитата): 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 200, 250, 300, 350 или 400. Т.е. композиция, которая содержит криопреципитат по настоящему раскрытию, может содержать vWF в каком-либо количестве в пределах диапазона, который имеет верхний предел 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 140, 130, 120, 110, 100 или 90 ME и независимо выбранный нижний предел 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 200, 250, 300, 350 или 400 ME, где верхний предел больше нижнего предела. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит по меньшей мере приблизительно 100 ME или по меньшей мере приблизительно 150 ME vWF на единицу криопреципитата в момент оттаивания (например, в пределах приблизительно 1 ч или в пределах приблизительно 2 ч после оттаивания). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит по меньшей мере приблизительно 100 ME или по меньшей мере приблизительно 150 ME vWF на единицу криопреципитата незадолго до или при инфузии (например, приблизительно до 1 суток, приблизительно до 3 суток, приблизительно до 5 суток или приблизительно до 7 суток после оттаивания).

В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композицию криопреципитата по настоящему раскрытию можно тестировать на фактор XIII. В данной области известны различные анализы для измерения фактора XIII, включая без ограничения анализ Berichrom, анализ растворимости сгустка и ELISA на фактор XIII. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит количество фактора XIII, отвечающее AABV стандартам. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит по меньшей мере приблизительно 40, по меньшей мере приблизительно 50, по меньшей мере приблизительно 60, по меньшей мере приблизительно 70, по меньшей мере приблизительно 80, по меньшей мере приблизительно 90 или по меньшей мере приблизительно 100 ME фактора XIII на единицу криопреципитата (например, на единицу криопреципитата, полученного из приблизительно 200 мл плазмы). В некоторых вариантах осуществления композиция, которая содержит криопреципитат по настоящему раскрытию, содержит фактор XIII в количестве, которое приблизительно меньше какого-

либо из следующих количеств (в МЕ, в абсолютном выражении или на единицу криопреципитата) : 300, 275, 250, 225, 200, 175, 150, 125, 100, 90, 80, 70, 60 или 50. В некоторых вариантах осуществления композиция, которая содержит криопреципитат по настоящему раскрытию, содержит фактор XIII в количестве, которое приблизительно больше какого-либо из следующих количеств (в МЕ, в абсолютном выражении или на единицу криопреципитата): 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250 или 275. Т.е. композиция, которая содержит криопреципитат по настоящему раскрытию, может содержать фактор XIII в каком-либо количестве в пределах диапазона, который имеет верхний предел 300, 275, 250, 225, 200, 175, 150, 125, 100, 90, 80, 70, 60 или 50 МЕ и независимо выбранный нижний предел 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250 или 275 МЕ, где верхний предел больше нижнего предела. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит по меньшей мере приблизительно 100 МЕ или по меньшей мере приблизительно 150 МЕ фактора XIII на единицу криопреципитата в момент оттаивания (например, в пределах приблизительно 1 ч или в пределах приблизительно 2 ч после оттаивания). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит по меньшей мере приблизительно 100 МЕ или по меньшей мере приблизительно 150 МЕ фактора XIII на единицу криопреципитата незадолго до или при инфузии (например, приблизительно до 1 суток, приблизительно до 3 суток, приблизительно до 5 суток или приблизительно до 7 суток после оттаивания).

Какое-либо из приведенных выше количеств компонентов криопреципитата можно комбинировать в любом числе или комбинации, описанных в настоящем описании. Например, в некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит приблизительно меньше чем 80 МЕ или приблизительно меньше чем 50 МЕ фактора VIII на единицу криопреципитата и по меньшей мере приблизительно 250 мг или по меньшей мере приблизительно 150 мг фибриногена на единицу криопреципитата в момент оттаивания (например, в пределах приблизительно 1 ч или в пределах приблизительно 2 ч после оттаивания). В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию содержит приблизительно меньше чем 80 МЕ или приблизительно меньше чем 50 МЕ фактора VIII на единицу криопреципитата и по меньшей мере приблизительно 250 мг или по меньшей мере приблизительно 150 мг фибриногена на единицу криопреципитата незадолго до или при инфузии (например, приблизительно до 1 суток, приблизительно до 3 суток, приблизительно до 5 суток или приблизительно до 7 суток после оттаивания).

В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композицию криопреципитата по настоящему раскрытию можно получать из плазмы, отличной от плазмы группы O, например, из плазмы группы A, B и/или АВ. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композицию криопреципитата по настоящему раскрытию можно получать из плазмы больше чем одного типа АВО. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композицию криопреципитата по настоящему раскрытию можно получать из плазмы типа A, B и АВ.

В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композиция криопреципитата по настоящему раскрытию может находиться в контейнере по настоящему раскрытию. В некоторых вариантах осуществления контейнер дополнительно содержит этикетку, указывающую, что композиция пригодна для использования (например, подходит для инфузии) в течение приблизительно вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток после оттаивания.

Кроме того, в настоящем описании предусмотрен криопреципитат, полученный каким-либо из способов по настоящему раскрытию, например, включающих один или несколько аспектов и признаков, описанных выше в любом порядке или комбинации.

Наборы или промышленные изделия криопреципитатов.

В некоторых вариантах осуществления криопреципитат или композицию криопреципитата по настоящему раскрытию или криопреципитат или композицию криопреципитата, полученные способами по настоящему раскрытию, можно упаковывать в набор или промышленное изделие. В некоторых вариантах осуществления набор или промышленное изделие может содержать контейнер, патоген-инактивированный криопреципитат и инструкции для использования патоген-инактивированного криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления набор или промышленное изделие может содержать контейнер, патоген-инактивированный криопреципитат и этикетку, указывающую, что патоген-инактивированный криопреципитат пригоден для использования в течение приблизительно вплоть до 1 суток, приблизительно вплоть до 2 суток, приблизительно вплоть до 3 суток, приблизительно вплоть до 4 суток, приблизительно вплоть до 5 суток, приблизительно вплоть до 6 суток или приблизительно вплоть до 7 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления набор или промышленное изделие дополнительно может содержать какой-либо другой материал или устройство, которые можно использовать в лечении (например, трансфузии), включая без ограничения один или несколько контейнеров, трубку, стерилизующие средства или оборудование, канюли, шприцы и т.п.

В некоторых вариантах осуществления инструкции могут быть для использования патоген-инактивированного криопреципитата при инфузии пациенту. В некоторых вариантах осуществления инструкции могут указывать дату срока годности криопреципитата, например, дату, до которой криопреципитат следует использовать в лечении (например, инфузии) после оттаивания. В некоторых вариантах

осуществления инструкции могут указывать, что криопреципитат подходит для инфузии пациенту в течение приблизительно вплоть до 1 суток, приблизительно вплоть до 2 суток, приблизительно вплоть до 3 суток, приблизительно вплоть до 4 суток, приблизительно вплоть до 5 суток, приблизительно вплоть до 6 суток или приблизительно вплоть до 7 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления инструкции могут указывать, что криопреципитат подходит для инфузии пациенту в течение приблизительно вплоть до 6 ч, приблизительно вплоть до 12 ч, приблизительно вплоть до 24 ч, приблизительно вплоть до 36 ч, приблизительно вплоть до 48 ч, приблизительно вплоть до 60 ч, приблизительно вплоть до 72 ч, приблизительно вплоть до 84 ч, приблизительно вплоть до 96 ч, приблизительно вплоть до 108 ч, приблизительно вплоть до 120 ч, приблизительно вплоть до 132 ч, приблизительно вплоть до 144 ч, приблизительно вплоть до 156 ч или приблизительно вплоть до 168 ч после оттаивания.

Способы криопреципитатов.

Определенные аспекты по настоящему раскрытию относятся к способам получения криопреципитата для инфузии пациенту. Определенные аспекты по настоящему раскрытию относятся к способам инфузии криопреципитата пациенту. Следует понимать, что любое из криопреципитата или композиций криопреципитатов по настоящему раскрытию может найти использование в каком-либо из способов, описанных в настоящем описании. Следует понимать, что какие-либо из признаков или аспектов криопреципитата или композиций криопреципитатов по настоящему раскрытию, описанных в настоящем описании, могут найти использование в каком-либо из способов, описанных в настоящем описании, в какой-либо комбинации.

В некоторых вариантах осуществления способы получения криопреципитата для инфузии пациенту и/или способы инфузии криопреципитата пациенту могут включать получение криопреципитата или композиции криопреципитата по настоящему раскрытию из патоген-инактивированной плазмы. Можно использовать любые из образцовых способов получения криопреципитата из плазмы (например, патоген-инактивированной плазмы), описанных в настоящем описании (например, выше), или любые способы получения криопреципитата из плазмы, известные в данной области. Любые из образцовых способов инактивации патогенов в плазме, описанных в настоящем описании (например, далее), или любые способы инактивации патогенов в плазме, известные в данной области, можно использовать для того, чтобы создавать патоген-инактивированную плазму.

В некоторых вариантах осуществления способы получения криопреципитата для инфузии пациенту и/или способы инфузии криопреципитата пациенту могут включать заморозку криопреципитата или композиции криопреципитата по настоящему раскрытию, например, как описано выше или как известно в данной области.

В некоторых вариантах осуществления способы получения криопреципитата для инфузии пациенту и/или способы инфузии криопреципитата пациенту могут включать оттаивание замороженного криопреципитата или композиции криопреципитата по настоящему раскрытию, например, как описано выше или как известно в данной области. В некоторых вариантах осуществления оттаявший криопреципитат или композиция криопреципитата может подходить для инфузии пациенту, как раскрыто в настоящем описании, в течение по меньшей мере приблизительно 1 суток, по меньшей мере приблизительно 2 суток, по меньшей мере приблизительно 3 суток, по меньшей мере приблизительно 4 суток, по меньшей мере приблизительно 5 суток, по меньшей мере приблизительно 6 суток или по меньшей мере приблизительно 7 суток после оттаивания. В некоторых вариантах осуществления оттаявший криопреципитат или композиция криопреципитата может подходить для инфузии пациенту, как раскрыто в настоящем описании, в течение по меньшей мере приблизительно 6 ч, по меньшей мере приблизительно 12 ч, по меньшей мере приблизительно 24 ч, по меньшей мере приблизительно 36 ч, по меньшей мере приблизительно 48 ч, по меньшей мере приблизительно 60 ч, по меньшей мере приблизительно 72 ч, по меньшей мере приблизительно 84 ч, по меньшей мере приблизительно 96 ч, по меньшей мере приблизительно 108 ч, по меньшей мере приблизительно 120 ч, по меньшей мере приблизительно 132 ч, по меньшей мере приблизительно 144 ч, по меньшей мере приблизительно 156 ч или по меньшей мере приблизительно 168 ч после оттаивания.

В некоторых вариантах осуществления способы получения криопреципитата для инфузии пациенту и/или способы инфузии криопреципитата пациенту могут включать тестирование оттаявшего криопреципитата (например, тестирование одного или нескольких репрезентативных случайных препаратов криопреципитата) на фактор VIII, например, как раскрыто в настоящем описании или известно в данной области. В некоторых вариантах осуществления оттаявший криопреципитат можно тестировать на фактор VIII перед инфузией. В некоторых вариантах осуществления оттаявший криопреципитат может быть протестирован на фактор VIII перед заморозкой. В других вариантах осуществления способы получения криопреципитата для инфузии пациенту и/или способы инфузии криопреципитата пациенту могут включать тестирование оттаявшего криопреципитата на фактор VIII. В некоторых вариантах осуществления способы получения криопреципитата для инфузии пациенту и/или способы инфузии криопреципитата пациенту могут включать тестирование оттаявшего криопреципитата на фибриноген, но исключать тестирование на фактор VIII.

В некоторых вариантах осуществления способы получения криопреципитата для инфузии пациенту и/или способы инфузии криопреципитата пациенту могут включать тестирование оттаявшего криопре-

ципитата (например, тестирование одного или нескольких репрезентативных случайных препаратов криопреципитата) на фибриноген, например, как раскрыто в настоящем описании или известно в данной области. В некоторых вариантах осуществления оттаявший криопреципитат можно тестировать на фибриноген перед инфузией. В некоторых вариантах осуществления оттаявший криопреципитат может быть протестирован на фибриноген перед заморозкой. В других вариантах осуществления способы получения криопреципитата для инфузии пациенту и/или способы инфузии криопреципитата пациенту могут исключать тестирование оттаявшего криопреципитата на фибриноген.

В некоторых вариантах осуществления способы получения криопреципитата для инфузии пациенту и/или способы инфузии криопреципитата пациенту могут включать криопреципитат, полученный приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы, по меньшей мере приблизительно из 550 мл и меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, по меньшей мере приблизительно из 570 мл и меньше чем 620 мл патоген-инактивированной плазмы или по меньшей мере приблизительно из 600 мл и меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы. Такой криопреципитат можно получать, например, формируя депо нескольких единиц объема плазмы (например, 200 мл единицы объема, AABV единицы объема, чтобы получать 550-650 мл) или формируя депо нескольких криопреципитатов, полученных из различных образцов плазмы. Индивидуальные криопреципитаты можно комбинировать или объединять в депо после получения криопреципитата, но перед использованием, хранением при комнатной температуре или при охлаждении и/или повторной заморозкой для хранения; и/или индивидуальные образцы плазмы можно комбинировать или объединять в депо перед получением криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления два или больше криопреципитатов можно комбинировать перед использованием, хранением и/или заморозкой криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления два или больше криопреципитатов можно комбинировать после заморозки криопреципитат, но перед инфузией.

В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему раскрытию дополнительно могут включать инфузию криопреципитата или композиции криопреципитата по настоящему раскрытию пациенту. Способы инфузии криопреципитата пациенту хорошо известны в данной области. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат можно вливать со скоростью приблизительно 1 мл, приблизительно 2 мл, приблизительно 3 мл, приблизительно 4 мл, приблизительно 5 мл, приблизительно 6 мл, приблизительно 7 мл, приблизительно 8 мл, приблизительно 9 мл или приблизительно 10 мл/мин или в течение суммарной длительности приблизительно от 30 мин приблизительно до 4 ч. В некоторых вариантах осуществления можно вливать депо криопреципитатов (например, эквивалентное 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 единицам). В некоторых вариантах осуществления инфузия является достаточной для того, чтобы повышать уровень фибриногена пациента на количество приблизительно от 30 мг/дл приблизительно до 60 мг/дл, например приблизительно на 40 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления инфузия представляет собой трансфузию. Кроме того, описание дозирования инфузии криопреципитата, ответа, показаний и подготовки можно найти, например, в American Red Cross Compendium of Transfusion Practice Guidelines, раскрытие которого, таким образом, включено посредством ссылки, поскольку оно относится к дозированию инфузии криопреципитата, ответу, показаниям и подготовке.

Кроме того, в настоящем описании описаны способы получения криопреципитата для инфузии пациенту. В некоторых вариантах осуществления способы включают получение криопреципитата из патоген-инактивированной плазмы (например, как раскрыто в настоящем описании) и заморозку криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления способы включают получение криопреципитата из патоген-инактивированной плазмы (например, как раскрыто в настоящем описании) и хранение криопреципитата при комнатной температуре или при охлаждении перед использованием для инфузии. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат подходит для инфузии пациенту в течение приблизительно вплоть до 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 суток после оттаивания, как раскрыто в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления криопреципитат получают по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы по настоящему раскрытию. В определенных вариантах осуществления криопреципитат получают приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы по настоящему раскрытию.

В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают комбинирование первого криопреципитата, полученного из по меньшей мере приблизительно 150 мл и приблизительно меньше чем 250 мл (например, приблизительно 200 мл) патоген-инактивированной плазмы по настоящему раскрытию, и второго криопреципитата, полученного из по меньшей мере приблизительно 150 мл и приблизительно меньше чем 250 мл (например, приблизительно 200 мл) патоген-инактивированной плазмы по настоящему раскрытию. В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают комбинирование первого криопреципитата, полученного по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы по настоящему раскрытию, и второго криопреципитата, полученного по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы по настоящему раскрытию. В некоторых вариантах осуществления первый и второй криопреципитаты комбинируют перед заморозкой криопреципитата. В определенных вариантах осуществления первый криопреципитат получают приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы по настоящему раскрытию, и где второй криопреципитат получают

приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы по настоящему раскрытию.

В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают комбинирование первого криопреципитата, полученного из 1-3 (например, 3) единиц патоген-инактивированной плазмы по настоящему раскрытию, и второго криопреципитата, полученного из 1-3 (например, 3) единиц патоген-инактивированной плазмы по настоящему раскрытию. В некоторых вариантах осуществления первый и второй криопреципитаты комбинируют перед заморозкой криопреципитата.

В каком-либо из способов по настоящему раскрытию пациентом может являться человек. В других вариантах осуществления пациентом может являться ветеринарный пациент.

Обработка криопреципитата.

Обработка криопреципитата и обращение с продуктами крови обычно включает использование совместимых с кровью систем мешков, которые хорошо известны в данной области, как описано, например, в патенте США 5405343, патенте США 7025877 и патенте США 8439889, раскрытия которых включены посредством ссылки в настоящее описание для раскрытия мешков и систем для обращения с кровью. В целом, система обращения с кровью содержит больше чем один пластмассовый контейнер, обычно пластмассовые мешки, где мешки как единое целое соединяют с пластмассовой трубкой. Некоторые из контейнеров, описанных в настоящем описании, включают такие пластмассовые мешки, которые известны для хранения и обращения с продуктами крови, включая криопреципитаты. Мешки для обращения с кровью обычно можно разрабатывать для того, чтобы вмещать различные объемы текучего вещества, включая в качестве неограничивающих примеров объемы в диапазоне от 50 мл до 2 л, например имеющие емкость вплоть до 1 л, емкость вплоть до 1,5 л или емкость вплоть до 2 л. Примеры обычных мешков для сбора крови включают такие мешки с объемами 350, 450 и 500 мл, среди прочих. Понятно, что когда способ относится к мешку, он включает какие-либо такие пластмассовые мешки, используемые при обращении с кровью. Когда такие мешки обозначают как "мешок для удаления", "мешок для продукта", "мешок для переноса", "мешок для сбора" или "мешок для освещения", понятно, что эти мешки представляют собой типичные мешки для обращения с кровью или схожи с такими мешками по свойствам. Пластмассовые мешки, пригодные для использования в соответствии с настоящим раскрытием, включают, например, те, которые содержат PL2410, а также другие подходящие пластмассы, известные в данной области. Материалы пластмассовых мешков включают поливинилхлорид, полиолефины, этиленвинилацетат, этиленвинилацетат в смеси с другими пластмассами и т.п.

Как раскрыто в настоящем описании, когда трубка описана как соединяющая, например, два мешка из комплекта обработки, понятно, что трубку можно соединить в некоторой точке между ними посредством другого компонента соединения между двумя мешками. Например, мешок для удаления, соединенный с мешком для продукта посредством трубки, включает где трубка содержит фильтр между двумя мешками, т.е. трубка разделена фильтром так, что текучее вещество течет из одного мешка в другой через трубку и фильтр. В одном из примеров трубка, соединяющая мешок для удаления и мешок для продукта, может содержать фильтр для того, чтобы удалять какие-либо свободные частицы из текучего вещества, текучего из устройства для удаления в мешок для продукта, т.е. трубку делит или прерывает фильтр между мешками. Такие фильтры разрабатывают для того, чтобы удалять какие-либо мелкие частицы, которые могут выходить из устройства для удаления, при этом позволяя тромбоцитам проходить через фильтр. Трубка между мешками позволяет текучему веществу течь из одного мешка в другой, который можно блокировать для того, чтобы предотвращать поток, пока это не будет необходимо, например, в качестве части обработки текучего вещества в одном мешке можно предотвращать протекание в следующий мешок, пока это не потребуется для следующей стадии процесса. По существу открываемое уплотнение, такое как зажим, пробка, клапан или тому подобное, содержится в или на трубке, соединяющей мешки, где зажим, пробку, клапан или тому подобное можно избирательно открывать при необходимости, например, чтобы переносить текучее вещество из одного мешка в следующий. В определенных предпочтительных вариантах осуществления трубка между мешками содержит разрушаемое уплотнение, такое как разрушаемый клапан, и тогда разрушение разрушаемого уплотнения позволяет раствору крови течь между мешками через трубку. Понятно, что разрушаемое уплотнение находится в пределах соединения между контейнерами, так что стерильность системы сохраняют. Также понятно, что трубка, содержащая фильтр или разрушаемое уплотнение, включает где трубку можно прерывать фильтром или уплотнением, например, трубка идет от одного мешка и соединяется с фильтром или уплотнением (входящая часть трубки), и трубка продолжается от другой части фильтра или уплотнения к другому мешку (выходящая часть трубки). В такой конфигурации текучее вещество течет из первого мешка, через входящую часть трубки, через фильтр или уплотнение и через выходящую часть трубки и в другой мешок.

Различные мешки в пределах системы мешков для крови можно использовать для различных стадий процесса. Например, система мешков, подлежащих использованию для инактивации патогенов в единице криопреципитата или плазмы, может содержать контейнер с инактивирующим патогены соединением, содержащимся внутри, мешок для приема единицы криопреципитата или плазмы и инактивирующее патогены соединение (например, мешок для освещения), мешок для освещения единицы криопреципитата или плазмы, когда способ инактивации патогенов включает освещение (например, мешок для освещения и обычно тот же мешок для того, чтобы вмещать единицу криопреципитата или плазмы и

инактивирующее патогены соединения), мешок для удаления инактивирующих патогены соединений и/или их побочных продуктов из обработанной единицы криопреципитата или плазмы (например, обозначаемый как мешок для удаления) и один или несколько мешков для того, чтобы вмещать конечный криопреципитат или продукт плазмы, т.е. патоген-инактивированные криопреципитат или единицу плазмы, имеющие концентрацию инактивирующего соединения и/или его побочных продуктов, сниженную ниже желаемой концентрации, которые готовы для использования, можно хранить для последующего использования (например, обозначаемых как мешок для продукта) или в случае плазмы можно использовать для того, чтобы создавать криопреципитат. Каждый мешок в системе обычно выполняют из пластмассового материала. Например, контейнер, вмещающий раствор инактивирующего патогены соединения, можно выполнять из подходящей пластмассы, такой как PL2411 (Baxter Healthcare), или других пластмасс, таких как поливинилхлорид, полиолефины, этиленвинилацетат, этиленвинилацетат в смеси с другими пластмассами и т.п. Этот контейнер также оборачивают материалом, который непроницаем для света той длины волны, которая активирует фотоактивное инактивирующее патогены соединения (например, подходящей пластмассой, такой как PL2420, Baxter Healthcare). Для мешка для освещения фотоактивированного инактивирующего патогены соединения необходим чистый, прочный термопластический материал, который пропускает свет выбранной длины волны. Подходящие пластмассы, которые пропускают свет в UVA диапазоне длин волн, включают поливинилхлорид, полиолефины, этиленвинилацетат, этиленвинилацетат в смеси с другими пластмассами, или другие смеси термопластических полимеров. Такие подходящие пластмассы включают PL2410 (Baxter Healthcare) и PL732 (Baxter Healthcare). Схожие материалы можно использовать для создания мешка для удаления и мешка для продукта. Мешки для продукта включают те, которые выполняют из PL2410. Подходящие материалы мешков рассмотрены, например, в публикации PCT № WO 2003078023 и патенте США 7025877, раскрытия которых включены, таким образом, посредством ссылки, поскольку они относятся к таким материалам мешков и связанным материалам. Во всех случаях материалы, используемые при получении комплекта обработки, должны быть стерилизуемыми с помощью известных способов, таких как пар и облучение гамма или электронным пучком, которые используют для того, чтобы гарантировать стерильность комплекта обработки. Хотя это образцовые материалы для создания мешков, способы, описанные в настоящем описании, применимы к процессам с использованием любого подходящего материала мешка, как будет легко доступно специалисту в данной области, а также их можно использовать с контейнерами, отличными от мешков. Мешки, используемые для освещения, удаления и хранения, также разрабатывают для того, чтобы сделать возможным прохождение газов, таких как кислород и диоксид углерода, в мешок для крови и из него, чтобы продукты крови в них имели достаточные снабжение кислородом и уровни диоксида углерода во время обработки и хранения.

Инактивация патогенов.

Продукты крови, включая криопреципитат или продукты плазмы крови, могут содержать патогены или могут быть контаминированы патогенами во время обработки. По существу, желательно подвергать такие продукты крови определенному процессу для того, чтобы снизить риск трансфузионно-передаваемых заболеваний. В некоторых вариантах осуществления плазму можно подвергать одной или несколькими обработкам для того, чтобы инактивировать патогены, (т.е. инактивации патогенов). В некоторых вариантах осуществления патоген-инактивированную плазму после этого можно использовать для получения криопреципитата, как раскрыто в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления сам криопреципитат можно подвергать одной или нескольким обработками для того, чтобы инактивировать патогены, (т.е. инактивации патогенов).

Доступны различные способы снижения риска передачи трансфузионно-ассоциированных заболеваний в криопреципитате или продуктах крови, содержащих плазму. Помимо скрининга и обнаружения патогенов и последующей элиминации контаминированных продуктов крови, доступны процессы, которые включают обработки для того, чтобы инактивировать патогены, (т.е. инактивацию патогенов) которые могут присутствовать. В идеальном варианте такой процесс ведет к инактивации патогенов широкого диапазона, таких как вирусы, бактерии и паразиты, которые могут присутствовать в продуктах крови. В определенных предпочтительных вариантах осуществления способ инактивации патогенов требует добавления определенного количества инактивирующего патогены соединения в единицу криопреципитата или плазмы. Например, инактивация патогенов может включать добавление низкомолекулярного соединения, которое инактивирует различные патогены.

В некоторых вариантах осуществления инактивация патогенов может включать фотохимическую инактивацию (например, фотоинактивацию), которая включает добавление фотосенсибилизатора, который при активации посредством освещения с использованием света подходящей длины волн инактивирует различные патогены, которые могут присутствовать. Два таких способа включают добавление амтосалена или рибофлавина в продукты крови с последующим освещением UV светом. Другие способы включают освещение UV светом без добавления фотосенсибилизатора, а также освещение с использованием других фотоактивных соединений, включая производные псоралена, отличные от амтосалена, изоаллоксазины, отличные от рибофлавина, аллоксазины, красители, такие как фталоцианины, фенотиазинные красители (например, метиленовый синий, азур В, азур С, тионин, толуидиновый синий), порфи-

риновые производные (например, простой эфир дигематопорфирина, гематопорфириновые производные, бензопорфириновые производные, алкил-замещенный сапфирин), и мероцианин 540 (Prodouz et al., Blood Cells, 1992, 18 (1):101-14; Sofer, Gail, BioPharm, August 2002).

В некоторых вариантах осуществления инактивацию патогенов осуществляют с использованием INTERCEPT® Blood System (Cerus), такую как INTERCEPT® Blood System for Plasma. INTERCEPT® Blood System хорошо известна в данной области в качестве системы для инактивации патогенов, которая широко распространена в европейских центрах крови и имеет одобрение FDA в Соединенных Штатах. Более подробное описание INTERCEPT® Blood System и способов инактивации патогенов и композиций, связанных с ними; см., например, в патентах США № 5399719, 5556993, 5578736, 5585503, 5593823, 5625079, 5654443, 5712085, 5871900, 5972593, 6004741, 6004742, 6017691, 6194139, 6218100, 6503699, 6544727, 6951713, 7037642 и 7611831; и публикациях PCT № WO 1995000141, WO 1996014739, WO 1997021346, WO 1998030327, WO 1999034914 и WO1999034915, раскрытия каждого из которых включены, таким образом, посредством ссылки, поскольку они относятся к инактивации патогенов в продуктах крови.

Как описано выше, плазму или криопреципитат можно подвергать инактивации патогенов. Образцовый процесс для использования INTERCEPT® Blood System для инактивации патогенов в плазме представляет собой следующее. Образец плазмы (например, содержащий одну или больше чем одну единицу плазмы, ААВВ единицы) в контейнере для освещения можно приводить в контакт с амотосаленом из контейнера амотосалена (например, посредством соединения через трубку и разрушения канюли контейнера амотосалена для того, чтобы высвободить амотосален). После герметизации контейнера для освещения, его можно освещать с использованием UV по протоколам производителя. После освещения плазму можно передавать через трубку в один или несколько контейнеров для хранения через устройство адсорбции соединения (CAD). Необязательно, если больше чем один контейнер для хранения плазмы подлежит формированию депо, из них можно формировать депо в мешке для крови большего размера (например, 600-650 мл мешок для трех единиц плазмы, например, 200 мл единиц, ААВВ единиц плазмы; такой как 600 мл PVC пакет для переноса). Затем можно получать криопреципитат (например, в мешке для крови большего размера), как раскрыто в настоящем описании. Затем жидкую плазму можно удалять, например, сливая в один или несколько мешков. Необязательно можно получать больше чем один образец криопреципитата; если так, индивидуальные образцы криопреципитатов можно комбинировать в одном контейнере, используя стерильные стыковку/трубку. После этого криопреципитат можно замораживать и хранить. Специалисту в данной области будет понятно, что можно следовать альтернативным стадиям, комбинациям стадий и порядку стадий.

В некоторых вариантах осуществления плазма или криопреципитат могут быть патоген-инактивированными в контейнере (например, мешке для крови или другом контейнере, описанном в настоящем описании), подходящем для фотохимической инактивации плазмы в стерильных условиях. Этот контейнер может быть сопряжен с CAD (например, как описано и/или упомянуто выше) так, что плазму можно переносить из контейнера в CAD в стерильных условиях. В некоторых вариантах осуществления CAD дополнительно можно сопрягать с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что плазму можно переносить из CAD в один или несколько вторых контейнеров в стерильных условиях. Например, один 600 мл PVC пакет для переноса или другой мешок для крови большего размера можно использовать для одного второго контейнера, или больше чем один (например, три) мешок для крови меньшего размера (например, размером под одну ААВВ единицу) можно использовать в качестве вторых контейнеров. Один или несколько вторых контейнеров могут подходить для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер можно сопрягать с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из CAD в один или несколько вторых контейнеров в третий контейнер в стерильных условиях. Третий контейнер может подходить для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата. Например, патоген-инактивированную плазму из нескольких (например, трех) вторых контейнеров можно передавать в и комбинировать в пределах третьего контейнера большего размера (например, 600-650 мл мешка) для последующего получения криопреципитата.

Другие системы инактивации патогенов включают, например, те, которые описаны в публикациях PCT № WO 2012071135; WO 2012018484; WO 2003090794; WO 2003049784; WO 1998018908; WO 1998030327; WO 1996008965; WO 1996039815; WO 1996039820; WO 1996040857; WO 1993000005; патентной заявке США № US 20050202395; и патентах США № 8296071 и 6548242, раскрытия которых включены, таким образом, посредством ссылки, поскольку они относятся к инактивации патогенов в продуктах крови. Когда добавление соединения в продукт крови используют для инактивации патогенов, независимо от того, требуется ли в способе освещение или нет, в некоторых случаях желательно удалять любое остаточное инактивирующее патогены соединение или его побочные продукты.

Некоторые способы инактивации патогенов могут требовать использования устройства для удале-

ния, т.е. устройства для снижения концентрации инактивирующего патогены соединения, такого как небольшое органическое соединение, и его побочных продуктов в единице криопреципитата или плазмы, при этом по существу сохраняя желаемую биологическую активность криопреципитата или плазмы. В некоторых случаях устройство для удаления содержит пористые адсорбентные частицы в количестве, достаточном для того, чтобы снижать инактивирующее патогены соединения ниже желаемой концентрации, где адсорбентные частицы обладают аффинностью к инактивирующему патогены соединению, где понятно, что такие адсорбентные частицы можно выбирать для того, чтобы наилучшим образом адсорбировать соединение или соединения, подлежащие удалению, с минимальным эффектом, оказываемым на компоненты, которые не должны быть удалены или повреждены через контакт с адсорбентными частицами. Известны различные адсорбентные частицы, в целом, включая частицы, выполненные из любого природного или синтетического материала, способного взаимодействовать с соединениями, подлежащими удалению, включая твердые частицы, выполненные из природных материалов, таких как активированный уголь, диоксид 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, полиакриловый, сложный полиакриловый эфир, катионообменную смолу и полистирол-дивинилбензол. Подробное описание таких устройств для удаления, пригодных для использования в способах, как раскрыто в настоящем описании, можно найти в публикациях РСТ № WO 1996040857, WO 1998030327, WO 1999034914 и WO 2003078023, раскрытия которых включены, таким образом, посредством ссылки в отношении обсуждения таких устройств для удаления и адсорбентных частиц и других материалов, используемых для того, чтобы получать такие устройства. Образцовые адсорбентные частицы включают, но не ограничиваясь этим, 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 обозначаемый как Optipore V493 (сухая форма) или Optipore L493 (гидратированная форма)), Optipore V503, Optipore SD-2; Hupersol Macronet (Purolite) MN-100, MN-102, MN-150, MN-152, MN-170, MN-200, MN-202, MN-250, MN-252, MN-270, MN-300, MN-400, MN-500, MN-502, Purosorb (Purolite) PAD 350, PAD 400, PAD 428, PAD 500, PAD 550, PAD 600, PAD 700, PAD 900 и PAD 950. Материал, используемый для того, чтобы формировать иммобилизованную матрицу, содержит низкоплавкий полимер, такой как нейлон, полиэстер, полиэтилен, полиамид, полиолефин, поливиниловый спирт, этиленвинилацетат или полисульфон. В одном из примеров, адсорбентные частицы, иммобилизованные в матрице, имеют форму печенной среды. Хотя понятно, что способы и устройства, описанные в настоящем описании, охватывают устройства для удаления, как известно в данной области, в качестве примеров таких способов и устройств можно привести устройство для удаления для инактивированного амотоса-леном продукта крови, которое коммерчески доступно. Некоторые такие устройства для удаления содержат адсорбент Hupersol Macronet MN-200, содержащийся внутри печенной матрицы, где печенная матрица содержит пластмассу PL2410 в качестве связывающего средства. В одном случае устройство для удаления содержит адсорбент Hupersol Macronet MN-200 в печенной матрице, содержащей PL2410, где Hupersol Macronet MN-200 присутствует в количестве приблизительно 5 г эквивалента по сухой массе.

Поскольку различные смолы могут требовать различной обработки, когда используют для создания устройств для удаления, которые можно использовать в способах и устройствах, как раскрыто в настоящем описании, сравнение количеств адсорбентных смол, описанных в настоящем описании, если не указано иное, представляет собой сравнение смол по сухой массе. Например, смолы сушат до <5% воды перед обработкой, и эквивалент по сухой массе адсорбента используют при сравнении количеств используемой смолы. Например, Hupersol Macronet MN-200 обрабатывают для того, чтобы стабилизировать адсорбент, или того, что обычно обозначают как смачивание адсорбента, чтобы его можно было непосредственно использовать при контакте с единицей продукта крови. Такой смоченный образец может содержать, например, приблизительно 50% глицерина или другого подходящего смачивающего средства. В некоторых вариантах осуществления адсорбентная смола представляет собой полистирол-дивинилбензоловую смолу. В некоторых вариантах осуществления полистирол-дивинилбензоловая смола представляет собой Hupersol Macronet MN-200. В некоторых вариантах осуществления адсорбент содержится внутри печенной матрицы, где печенная матрица содержит связывающее средство PL2410. В некоторых вариантах осуществления адсорбент Hupersol Macronet MN-200 содержится внутри печенной матрицы, чтобы предоставлять устройство для удаления.

Получение криосупернатанта.

Специалист в данной области примет во внимание, что в процессе создания криопреципитата или композиции криопреципитата по настоящему раскрытию, также получают или формируют криосупернатант. Такой криосупернатант может иметь медицинские использования, представляющие интерес, такие как инфузия пациенту.

По существу, в настоящем описании описаны способы получения депо криосупернатанта для инфузии пациенту. В некоторых вариантах осуществления способы включают заморозку по меньшей мере первой патоген-инактивированной плазмы и второй патоген-инактивированной плазмы. В некоторых

вариантах осуществления первая и вторая патоген-инактивированные плазмы имеют комбинированный объем по меньшей мере приблизительно 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл. В некоторых вариантах осуществления каждая из первой и второй патоген-инактивированной плазмы имеет объем по меньшей мере приблизительно 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл. В некоторых вариантах осуществления первая и вторая патоген-инактивированные плазмы имеют комбинированный объем приблизительно 600 мл. В некоторых вариантах осуществления каждая из первой и второй патоген-инактивированной плазмы имеет объем приблизительно 600 мл. В некоторых вариантах осуществления можно использовать три единицы (например, AABV единицы плазмы).

В некоторых вариантах осуществления после этого первую и вторую патоген-инактивированные плазмы можно оттаивать в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитатов (например, как раскрыто в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления после этого каждый криопреципитат можно отделять от соответствующего криосупернатанта. В некоторых вариантах осуществления после этого два криосупернатанта можно комбинировать для того, чтобы формировать депо криосупернатанта.

В некоторых вариантах осуществления можно комбинировать два депо криосупернатанта (полученные, например, как описано выше). Например, можно комбинировать два депо криосупернатанта, где каждое из депо криосупернатанта получают объединяя в депо криосупернатанты, полученные из патоген-инактивированных плазм суммарно по меньшей мере приблизительно 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл, например, как описано выше. По существу в некоторых вариантах осуществления депо криосупернатанта можно получать из 1100-1300 мл патоген-инактивированной плазмы.

В некоторых вариантах осуществления плазма или криопреципитат могут быть патоген-инактивированными в контейнере (например, мешке для крови или другом контейнере, описанном в настоящем описании), подходящем для фотохимической инактивации плазмы в стерильных условиях. Этот контейнер можно сопрягать с CAD (например, как описано и/или упомянуто выше) так, что плазму можно переносить из контейнера в CAD в стерильных условиях. В некоторых вариантах осуществления этот контейнер можно сопрягать с дополнительным (например, выше по потоку) контейнером, подходящим для смешивания одной или нескольких единиц плазмы с патоген-инактивирующим соединением (например, как описано и/или упомянуто в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления дополнительный контейнер сопрягают с первым контейнером так, что одну или несколько единиц плазмы в смеси с патоген-инактивирующим соединением можно переносить из дополнительного контейнера в первый контейнер в стерильных условиях. В некоторых вариантах осуществления CAD дополнительно можно сопрягать с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что плазму можно переносить из CAD в один или несколько вторых контейнеров в стерильных условиях. Например, один 600 мл PVC пакет для переноса или другой мешок для крови большего размера можно использовать для одного второго контейнера или больше чем один (например, три) мешок для крови меньшего размера (например, размером под одну AABV единицу) можно использовать в качестве вторых контейнеров. Один или несколько вторых контейнеров могут подходить для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер можно сопрягать с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из CAD в один или несколько вторых контейнеров в третий контейнер в стерильных условиях. Третий контейнер может подходить для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата. Например, патоген-инактивированную плазму из нескольких (например, трех) вторых контейнеров можно передавать в больший третий контейнер (например, 600-650 мл мешок) и объединять в его пределах для последующего получения криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления криосупернатант можно отделять от криопреципитата в одном или нескольких четвертых контейнерах (например, одном или нескольких 600-650 мл мешках). В некоторых вариантах осуществления один или несколько четвертых контейнеров можно так выполнять с возможностью сопряжения с одним или несколькими вторыми контейнерами или третьим контейнером, как описано выше, что супернатант можно переносить из одного или нескольких вторых контейнеров или третьего контейнера в один или несколько четвертых контейнеров в стерильных условиях для того, чтобы получать патоген-инактивированный криосупернатант, содержащийся в одном или нескольких четвертых контейнерах и патоген-инактивированный криопреципитат, содержащийся в одном или нескольких вторых контейнерах или третьем контейнере.

Кроме того, в настоящем описании описаны способы инфузии криосупернатанта по настоящему раскрытию пациенту.

Комплекты обработки.

Определенные аспекты по настоящему раскрытию относятся к комплектам обработки. Комплекты обработки по настоящему раскрытию могут найти использование, *inter alia*, в получении патоген-инактивированного криопреципитата, например, как раскрыто в настоящем описании.

В некоторых вариантах осуществления комплект обработки по настоящему раскрытию содержит

первый контейнер, в котором псорален по настоящему раскрытию можно фотоактивировать в присутствии одной или нескольких единиц плазмы в стерильных условиях (например, как описано и/или упомянуто в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления комплект обработки дополнительно содержит устройство абсорбции соединений (CAD), сопряженное с первым контейнером так, что одну или несколько единиц плазмы можно переносить из первого контейнера в устройство абсорбции соединений в стерильных условиях. В некоторых вариантах осуществления комплект обработки дополнительно содержит один или несколько вторых контейнеров. В некоторых вариантах осуществления каждый из одного или нескольких вторых контейнеров сопрягают с устройством абсорбции соединений так, что одну или несколько единиц плазмы можно переносить из устройства абсорбции соединений в один или несколько вторых контейнеров в стерильных условиях, например, чтобы предоставлять патоген-инактивированную плазму, подходящую для инфузии пациенту. В качестве неограничивающих примеров, один или несколько вторых контейнеров могут включать один 600 мл PVC пакет для переноса или другой мешок для крови большего размера, или больше чем один (например, три) мешок для крови меньшего размера (например, размером под одну AABB единицу). В некоторых вариантах осуществления один или несколько вторых контейнеров подходят для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование преципитата и супернатанта.

В некоторых вариантах осуществления комплект обработки по настоящему раскрытию дополнительно содержит третий контейнер. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер выполнен с возможностью сопряжения с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из одного или нескольких вторых контейнеров в третий контейнер в стерильных условиях. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование преципитата и супернатанта. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер может представлять собой, например, 600-650 мл мешок.

В некоторых вариантах осуществления комплект обработки по настоящему раскрытию дополнительно содержит один или несколько четвертых контейнеров. В некоторых вариантах осуществления один или несколько четвертых контейнеров так выполнены с возможностью сопряжения с одним или несколькими вторыми контейнерами, как описано выше, или с третьим контейнером, как описано выше, что супернатант можно переносить из одного или нескольких вторых контейнеров или третьего контейнера в один или несколько четвертых контейнеров в стерильных условиях, например, чтобы получать патоген-инактивированный криосупернатант по настоящему раскрытию, содержащийся в одном или нескольких четвертых контейнерах и патоген-инактивированный криопреципитат по настоящему раскрытию, содержащийся в одном или нескольких вторых контейнерах или третьем контейнере. В некоторых вариантах осуществления четвертый контейнер подходит для хранения патоген-инактивированного криопреципитата по настоящему раскрытию в условиях, в которых замораживают патоген-инактивированный криопреципитат. В некоторых вариантах осуществления используют два или больше четвертых контейнеров. Два или больше четвертых контейнеров можно выполнять с возможностью сопряжения с друг с другом, при этом каждый из двух или больше четвертых контейнеров содержит патоген-инактивированный криопреципитат, так что криопреципитат, содержащийся в двух или больше четвертых контейнерах, можно комбинировать в одном из двух или больше четвертых контейнеров. В некоторых вариантах осуществления четвертый контейнер может представлять собой например, 600-650 мл мешок. Неограничивающие примеры комплектов обработки по настоящему раскрытию представляют собой следующее.

В некоторых вариантах осуществления комплект обработки содержит первый контейнер, в котором псорален можно фотоактивировать в присутствии одной или нескольких единиц плазмы в стерильных условиях; устройство абсорбции соединений (CAD), сопряженное с первым контейнером так, что плазму можно переносить из первого контейнера в устройство абсорбции соединений в стерильных условиях; один или несколько вторых контейнеров, каждый из которых сопрягают с устройством абсорбции соединений так, что плазму можно переносить из устройства абсорбции соединений в один или несколько вторых контейнеров в стерильных условиях для того, чтобы предоставлять патоген-инактивированную плазму, подходящую для инфузии пациенту; и третий контейнер, который выполнен с возможностью сопряжения с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из одного или нескольких вторых контейнеров в третий контейнер в стерильных условиях. В некоторых вариантах осуществления один или несколько вторых контейнеров подходят для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование преципитата и супернатанта. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер сопрягают с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что супернатант можно переносить из одного или нескольких вторых контейнеров в третий контейнер в стерильных условиях для того, чтобы получать патоген-инактивированный криосупернатант, содержащийся в третьем контейнере, и патоген-инактивированный криопреципитат, содержащийся в од-

ном или нескольких вторых контейнерах.

В других вариантах осуществления комплект обработки содержит первый контейнер, в котором псорален можно фотоактивировать в присутствии одной или нескольких единиц плазмы в стерильных условиях; устройство абсорбции соединений (CAD), сопряженное с первым контейнером так, что плазму можно переносить из первого контейнера в устройство абсорбции соединений в стерильных условиях; один или несколько вторых контейнеров, каждый из которых сопрягают с устройством абсорбции соединений так, что плазму можно переносить из устройства абсорбции соединений в один или несколько вторых контейнеров в стерильных условиях для того, чтобы предоставлять патоген-инактивированную плазму, подходящую для инфузии пациенту; третий контейнер, который выполнен с возможностью сопряжения с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из одного или нескольких вторых контейнеров в третий контейнер в стерильных условиях; и один или несколько четвертых контейнеров, каждый из которых выполнен с возможностью сопряжения с третьим контейнером так, что супернатант можно переносить из третьего контейнера в один или несколько четвертых контейнеров в стерильных условиях для того, чтобы получать патоген-инактивированный криосупернатант, содержащийся в одном или нескольких четвертых контейнерах, и патоген-инактивированный криопреципитат, содержащийся в третьем контейнере. В некоторых вариантах осуществления третий контейнер подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование преципитата и супернатанта.

Дополнительные неограничивающие примеры комплектов обработки проиллюстрированы на фиг. 1А-3В. Образцовый комплект 100 обработки, представленный на фиг. 1А, содержит необязательный мешок 102 для плазмы, содержащий донорскую плазму, подлежащую инактивации патогенов, контейнер 104, который содержит инактивирующее патогены соединение (PIC, например, псорален), и мешок 106 для фотоактивации плазмы (например, первый контейнер по настоящему раскрытию). Мешок 106 для фотоактивации сопрягают с CAD 108 через трубку 110, которая позволяет переносить плазму после фотоактивации в CAD. CAD 108 в свою очередь сопрягают с тремя мешками 112, 114 и 116 для крови меньшего размера (например, вторыми контейнерами по настоящему раскрытию) через трубку 118, которая позволяет плазме проходить через CAD (например, чтобы удалять свободные фотопродукты и/или инактивирующее патогены соединение, не вступившее в реакцию) перед сбором в мешках для крови меньшего размера. Также изображены необязательный мешок 122 для заморозки плазмы большего размера для формирования криопреципитата (например, третий контейнер по настоящему раскрытию) и необязательный мешок 124 большего размера для отделения криопреципитата от криосупернатанта (например, четвертый контейнер по настоящему раскрытию), которые можно стерильно стыковать (например, используя стерильное соединение 126) с трубкой между CAD 108 и тройниковым вводом 120 трубки 118 после сбора PI плазмы в три мешка.

Альтернативная конфигурация комплекта 100 обработки представлена на фиг. 1В, где криопреципитат отделяют от криосупернатанта посредством протекания криосупернатанта из стерильно-стыкованного третьего контейнера 122 обратно в три мешка 112, 114 и 116 для крови меньшего размера (например, вторые контейнеры по настоящему раскрытию), а не в необязательный четвертый контейнер 124.

Другая альтернативная конфигурация комплекта 100 обработки представлена на фиг. 1С. Эта конфигурация содержит необязательный контейнер 128, который стерильно соединяют или стыкуют с третьим контейнером 122 через стерильное соединение 130. Эта конфигурация позволяет объединять два препарата криосупернатанта, полученных из патоген-инактивированной плазмы (например, полученных в 122 и 128).

Образцовый комплект 200 обработки, представленный на фиг. 2А, содержит необязательный мешок 202 для плазмы, содержащий донорскую плазму, подлежащую инактивации патогенов, контейнер 204, который содержит инактивирующее патогены соединение (PIC), мешок 206 для фотоактивации и CAD 208, сопряженное с мешком 206 для фотоактивации с использованием трубки 210, как описано выше, и дополнительно предварительно прикрепленный (например, встроенный) третий контейнер 222. После сбора патоген-инактивированной плазмы в три мешка 212, 214 и 216, три единицы PI плазмы объединяют в депо посредством переноса в мешок 222 большего размера (например, третий контейнер по настоящему раскрытию) для заморозки, чтобы формировать криопреципитат, и для отделения криопреципитата от криосупернатанта. Как показано на фиг. 2В, мешок 224 для криосупернатанта (например, четвертый контейнер по настоящему раскрытию) можно использовать для того, чтобы собирать криосупернатант после заморозки (это изображено как необязательный компонент на фиг. 2А). Этот мешок для криосупернатанта можно соединять с мешком для заморозки большего размера через трубку 226 с общим зажимом для трубки. Альтернативная конфигурация представлена на фиг. 2С, где криопреципитат отделяют от криосупернатанта посредством протекания криосупернатанта обратно в три мешка 212, 214 и 216 для крови меньшего размера (например, вторые контейнеры по настоящему раскрытию) с использованием трубки 228, а не в четвертый контейнер 224, представленный на фиг. 2В.

Образцовый комплект 300 обработки, представленный на фиг. 3А, содержит необязательный мешок 302 для плазмы, содержащий донорскую плазму, подлежащую инактивации патогенов, контей-

нер 304, который содержит инактивирующее патогены соединение (PIC), мешок 306 для фотоактивации и CAD 308, сопряженное с мешком 306 для фотоактивации с использованием трубки 310, как описано выше. Однако в этом примере один мешок 312 большего размера (например, 800 мл) (например, третий контейнер по настоящему раскрытию) заменяет три мешка меньшего размера (например, 212, 214 и 216). Этот мешок 312 можно использовать для сбора патоген-инактивированной плазмы после фотоактивации, а также заморозки/оттаивания для получения криопреципитата. Необязательный мешок для криосупернатанта (например, 314), также изображенный, может представлять собой предварительно прикрепленную (например, встроенную) часть комплекта с зажимом 316, или альтернативно его можно стерильно стыковать после сбора PI плазмы. На фиг. 3В этот мешок для криосупернатанта 314 (например, четвертый контейнер по настоящему раскрытию) представляет собой составную часть комплекта 300, сопряженную с мешком 312 для криопреципитата (например, через трубку и зажим 316 трубки) и используемую для того, чтобы собирать криосупернатант.

В любом из комплектов обработки по настоящему раскрытию первый контейнер (например, 106, 206 и/или 306) и CAD (например, 108, 208 и/или 308) можно стерильно отделять от остальных компонентов, таких как контейнеры для PI плазмы и криопреципитата (например, 112, 114, 116, 212, 214, 216 и/или 312), например, перед заморозкой.

Как раскрыто в настоящем описании, в некоторых вариантах осуществления два или больше препаратов криопреципитата по настоящему раскрытию можно комбинировать или объединять в депо. Образцовый способ 400 для этого формирования депо представлен на фиг. 4. Контейнеры 402 и 404 содержат первый и второй препараты криопреципитата соответственно. Их комбинируют на фиг. 4 посредством стерильной стыковки, например, с использованием стерильного соединения 406. Способ, проиллюстрированный на фиг. 4, можно применять к любому из препаратов криопреципитата, описанных в настоящем описании, например, препаратов криопреципитата, полученных из патоген-инактивированной плазмы, содержащейся в контейнерах 122, 222 и/или 312.

Образцовый комплект 500 обработки представлен на фиг. 5. Интегрированный комплект 500 обработки делает возможным получение и комбинирование или объединение в депо двух препаратов криопреципитата большего размера, например, как раскрыто в настоящем описании. Комплект 500 обработки содержит один или несколько необязательных контейнеров для плазмы (например, как показано с помощью необязательного контейнера 502 для плазмы). Контейнер(ы) 502 сопрягают с контейнером 504, который содержит инактивирующее патогены соединение (PIC). Затем патоген-инактивированную плазму делят между первым и вторым мешками 506 и 508 для фотоактивации (соответственно), которые в свою очередь сопряжены с первым и вторым CAD 510 и 512 (соответственно). Затем CAD 510 и 512 сопрягают с первым и вторым мешками 514 и 516 (соответственно), которые используют для сбора патоген-инактивированной плазмы после фотоактивации, а также заморозки/оттаивания для получения криопреципитата. Например, в некоторых вариантах осуществления 514 и/или 516 представляют собой мешки большего размера (например, 800 мл) (например, третьи контейнеры по настоящему раскрытию), похожие на мешок 312, описанный выше. Мешок 514 соединяют (например, через трубку 518) с мешками 520, 522 и 524 для криосупернатанта (например, четвертыми контейнерами по настоящему раскрытию) для сбора криосупернатантной плазмы. Аналогичным образом, мешок 516 соединяют (например, через трубку 528) с мешками 530, 532 и 534 для криосупернатанта (например, четвертыми контейнерами по настоящему раскрытию) для сбора криосупернатантной плазмы. В некоторых вариантах осуществления мешки 514 и 516 сами соединяют через трубку 526, например, чтобы позволять комбинировать или объединять в депо препараты патоген-инактивированного криопреципитата, содержащиеся в них.

Образцовый комплект 600 обработки представлен на фиг. 6. Интегрированный комплект 600 обработки представляет другую конфигурацию, которая допускает получение и комбинирование или объединение в депо двух препаратов криопреципитата большего размера, например, как раскрыто в настоящем описании. Комплект 600 обработки содержит один или несколько необязательных контейнеров для плазмы (например, как показано с помощью необязательного контейнера 602 для плазмы). Контейнер(ы) 602 сопрягают с контейнером 604, который содержит инактивирующее патогены соединение (PIC). Затем контейнер 604 сопрягают со смешивающим контейнером 606, который используют для того, чтобы вмещать смесь плазмы/PIC (необязательно, как изображено на фиг. 6, контейнер 602 можно сопрягать непосредственно со смешивающим контейнером 606 без 604 в качестве посредника). Затем смесь плазмы/PIC делят между первым и вторым мешками 608 и 610 для фотоактивации (соответственно). После фотоактивации, разделенные смеси плазмы/PIC затем пропускают через CAD 612 и в мешок 614, который используют для сбора патоген-инактивированной плазмы после фотоактивации, а также заморозки/оттаивания для получения криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления мешок 614 представляет собой мешок большего размера (например, 800 мл) (например, третий контейнер по настоящему раскрытию), схожий с мешком 312, описанным выше. Один или несколько мешков для криосупернатанта (например, мешки 616, 618, 620, 622, 624 и 626) соединяют с мешком 614 для сбора криосупернатантной плазмы.

Образцовый комплект 700 обработки представлен на фиг. 7. Интегрированный комплект 700 обработки допускает комбинирование или объединение в депо нескольких препаратов криопреципитата в

одном депо криопреципитата, которое затем можно подвергать инактивации патогенов, чтобы получать депо препаратов патоген-инактивированного криопреципитата.

Благоприятно, это позволяет несколько препаратов криопреципитата подвергать инактивации патогенов на одной стадии. Как показано на фиг. 7, несколько препаратов 702 криопреципитат объединяют в депо 704 криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления 702 содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 отдельных препаратов криопреципитата. В некоторых вариантах осуществления каждый препарат криопреципитата из 702 составляет между приблизительно 40 мл и приблизительно 60 мл. После этого депо 704 криопреципитата сопрягают с контейнером 706, который содержит инактивирующее патогены соединение (PIC). Контейнер 706 сопрягают с мешком 708 для фотоактивации, который сопрягают с САД 710. После смешивания криопреципитата с PIC, фотоактивации и прохождения через САД 710, патоген-инактивированное депо криопреципитата поступает в контейнер 712. В некоторых вариантах осуществления патоген-инактивированное депо криопреципитата замораживают и/или хранят в контейнере 712.

Следует понимать, что какие-либо из комплектов обработки по настоящему раскрытию можно использовать в каких-либо из способов по настоящему раскрытию или использовать для того, чтобы размещать и/или обрабатывать какие-либо из криопреципитатов, композиций криопреципитатов и/или криосупернатантов по настоящему раскрытию.

Раскрытие дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует толковать в качестве ограничения раскрытия объема и сущности конкретными процедурами, описанными в них.

Примеры

Пример 1. Получение патоген-инактивированного криопреципитата.

Несколько единиц жидкой плазмы, отрицательных по группе крови O, из суток взятия объединяли в депо и делили для получения нескольких единиц плазмы для обработки, каждая с конечным объемом от 585 до 650 мл. Инактивацию патогенов и получение криопреципитата проводили с использованием депо единиц плазмы. Плазму подвергали фотохимической инактивации патогенов с использованием коммерчески доступной INTERCEPT Blood System for Plasma (Cerus Corporation). В случае, когда депо четырех единиц подвергали обработке INTERCEPT, патоген-инактивированную плазму, собранную в 3 мешка для хранения из комплекта обработки INTERCEPT, переносили в один 1000 мл мешок для переноса в качестве препаратов единиц большого объема. Депо из еще двух единиц, которое подвергали обработке INTERCEPT, хранили в 3 мешках для хранения в качестве индивидуальных препаратов "отдельных единиц" меньшего объема. Затем единицы патоген-инактивированной плазмы замораживали при -30°C для использования в получении криопреципитата.

Для получения криопреципитата единицы оттаивали в водяной бане с контролируемой температурой 4°C , при суммарном времени таяния приблизительно 6 ч 30 мин для больших крио единиц и 4 ч 30 мин для отдельных крио единиц. Оттаявшие единицы центрифугировали в течение 12 мин при 4°C на 4200 gcf, с медленным замедлением. Криосупернатанты удаляли из криопреципитатов, при этом сохраняя небольшое количество плазмы для ресуспендирования. После ресуспендирования, единицы криопреципитата замораживали для хранения при -30°C .

Замороженные хранившиеся единицы криопреципитата оттаивали в оттаивателе для плазмы Helmer, установленном на 35°C , при полном растворении криопреципитата без видимых частиц вещества. Оттаявшие единицы хранили в помещении с контролируемой температурой при 22°C , причем образцы удаляли в определенные интервалы <2, 6, 24 ч и 5 суток для аналитического тестирования. Образцы тестировали на фактор VIII (FVIII) и фибриноген (FIB), данные результатов приведены далее в табл. 1.

Таблица 1

Фибриноген и фактор VIII в препаратах криопреципитата

Большой объем (n=4), 60,2±4,9 мл				
	2 ч	6 ч	24 ч	сутки 5
FIB в крио (мг)	492,7±70,7	498,7±74,0	501,3 ±61,46	482,9±74,8
FIB в крио (мг/единица*)	181,2±24,3	183,5±26,6	184,4±21,22	177,6 ±26,7
FVIII в крио (ME)	182,6±37,9	176,3±26,9	177,6±73,4	145,7±37,5
FVIII в крио (ME/единица*)	67,2±13,7	64,9±9,6	65,2±26,6	53,6±13,5
Отдельная единица (n=2), 24,1±11,5 мл				
	2 ч	6 ч	24 ч	5 сутки
FIB в крио (мг)	315,4±49,1	315,5± 38,8	301,2 ±35,4	274,2±55,3
FIB в крио (мг/единица*)	192,6±4,2	183,5±26,6	184,4±3,1	167,0 ±11,4
FVIII в крио (ME)	94,5±32,5	89,2±40,0	82,4±33,0	69,3±40,0
FVIII в крио (ME/единица*)	57,0±12,2	53,4±17,3	49,5±13,5	41,1±19,0

* Исходя из объема AABV единицы 200 мл.

Пример 2. Получение патоген-инактивированного криопреципитата.

Несколько единиц плазмы, полученной от доноров крови группы А, объединяли в депо для получения препаратов плазмы с объемами приблизительно 650 мл каждый (например, большой объем). Инактивацию патогенов и получение криопреципитата проводили с использованием депо единиц плазмы. Плазму подвергали фотохимической инактивации патогенов с использованием коммерчески доступной INTERCEPT Blood System for Plasma (Cerus Corporation), чтобы получать три индивидуальных единицы патоген-инактивированной плазмы (PI плазмы) из каждого депо. Три единицы PI плазмы (3 контейнера, см., например, 112, 114 и 116 на фиг. 1B), которые создавали из каждого комплекта обработки INTERCEPT, комбинировали посредством переноса в один 600 мл мешок для переноса и замораживали при -30°C для использования в получении криопреципитата.

Для получения криопреципитата, депо единиц оттаивали на водяной бане с контролируемой температурой 4°C, при суммарном времени таяния приблизительно 6 ч 15 мин. Оттаявшие единицы центрифугировали в течение 12 мин при 4°C на 4200 gcf, с медленным замедлением. Супернатанты криосупернатантной плазмы удаляли из криопреципитатов посредством переноса в три предыдущих контейнерах, 60 мл плазмы добавляли обратно в криопреципитат для ресуспендирования и единицы криопреципитата замораживали для хранения при -30°C.

Замороженные хранившиеся единицы криопреципитата оттаивали в системе оттаивания плазмы Helmer при 37°C, при полном растворении криопреципитата без видимых частиц вещества. Оттаявшие единицы хранили в помещении с контролируемой температурой при 22°C, причем образцы удаляли в определенные интервалы по меньшей мере через 5 суток после оттаивания для аналитического тестирования фактора VIII (FVIII) и фибриногена (FIB), данные результатов представлены далее в табл. 2.

Таблица 2

Фибриноген и фактор VIII в препаратах криопреципитата

	< 2 ч	6 ч	24 ч	48 ч
FIB в крио (мг)				
Преп. крио 1	960,5	926,5	942,0	937,8
Преп. крио 2	661,4	676,0	670,0	683,3
FVIII в крио (МЕ)				
Преп. крио 1	273,8	277,6	277,9	188,1
Преп. крио 2	252,9	260,8	248,9	174,2

Пример 3. Получение PI криопреципитата и криосупернатантной плазмы.

Патоген инактивированный (PI) криопреципитат и супернатант криосупернатантной плазмы получали в виде трех входящих депо большого объема (647+2 мл) из 2-3 единиц плазмы, совпадающей по АВО, которую получали из цельной крови, в антикоагулянте CPD в пределах 8 ч от взятия.

Депо плазмы подвергали фотохимической инактивации патогенов с использованием амтосалена и UVA в коммерчески доступной INTERCEPT Blood System for Plasma. Образцы базового уровня собирали перед обработкой INTERCEPT и инактивацию патогенов осуществляли в соответствии с вкладышем производителя в упаковке. Три PI единицы плазмы (3 контейнера; см., например, 112, 114 и 116 на фиг. 1B), которые создавали из каждого комплекта обработки INTERCEPT, комбинировали посредством герметизации над соединением, стерильного соединения 600 мл мешка для переноса и переноса током под действием гравитации. После взятия образцов, препараты патоген-инактивированной плазмы подвергали быстрой заморозке и хранили при -30°C для использования в получении криопреципитата.

Для получения криопреципитата, замороженную плазму оттаивали в водяной бане при 4°C в пределах приблизительно 12 ч и центрифугировали на 4000×g в течение 12 мин, чтобы осадить криопреципитат. Криосупернатантную плазму удаляли с использованием экспрессора плазмы и переносили обратно в три мешка для плазмы из комплекта обработки INTERCEPT, оставляя приблизительно 60 мл плазмы для ресуспендирования криопреципитата. Мешок для криопреципитата и мешки для CPP разделяли и герметизировали с использованием средства герметизации трубок и замораживали при -30°C для хранения.

Для определения характеристик замороженный криопреципитат и криосупернатанты оттаивали при 37°C в QuickThaw™ Plasma Thawing System (Helmer, Noblesville, IN) и оставляли при комнатной температуре (22°C, 2 единицы) или при охлаждении (4°C, 1 единица) для стерильного взятия образцов в моменты времени 0, 6, 24 ч, суток 3 и 5 суток после оттаивания для аналитического тестирования. Анализы *in vitro* для определения характеристик криопреципитата и супернатанта криосупернатантной плазмы включали общий фибриноген и фактор VIII, как измеряют в разведенных образцах, используя анализатор коагуляции АМАХ. В табл. 3 приведено общее содержание фибриногена и фактора FVIII для каждого из трех препаратов криопреципитата.

Таблица 3

Фибриноген и фактор VIII в препаратах криопреципитата

	0 ч	6 ч	24 ч	D3	D5
FIB в крио (мг)					
Преп. крио 1 (22°C)	901	857	887	ND	887
Преп. крио 2 (22°C)	788	908	ND	771	995
Преп. крио 3 (4°C)	772	896	969	ND	907
FVIII в крио (МЕ)					
Преп. крио 1 (22°C)	278	319	280	ND	286
Преп. крио 2 (22°C)	319	347	ND	268	229
Преп. крио 3 (4°C)	316	307	322	ND	218

ND: не определено.

Фибриноген и фактор VIII также определяли в криосупернатантной плазме тем же способом. В момент времени 0 ч содержание фибриногена составляло 772, 746 и 736 мг всего для препаратов 1, 2 и 3 соответственно. Также, в момент времени 0 ч содержание FVIII составляло 54, 46 и 70 МЕ всего для препаратов 1, 2 и 3 соответственно.

Пример 4. Получение PI криопреципитата и криосупернатантной плазмы.

Патоген-инактивированный (PI) криопреципитат и супернатант криосупернатантной плазмы получали в виде большого объема (от 585 до 650 мл) входящей FFP, полученной из цельной крови, PF24, по-

лученного из цельной крови, или аферезной плазмы (аферезной FFP), полученной от доноров крови групп А, В и/или О. Шесть повторений получали из депо 5-6 единиц плазмы одной группы, полученной из цельной крови, которую собирали в антикоагулянте CP2D, чтобы получить приблизительно 1700 мл. Депо плазмы делили на два компонента (цель 625+25 мл, FFP и PF24) и хранили при комнатной температуре в течение вплоть до 8 ч (FFP) или 24 ч (PF24) прежде, чем подвергать плазму фотохимической инактивации патогенов с использованием коммерчески доступной INTERCEPT Blood System и заморозке. Две единицы сохраняли в виде необработанных контролей без инактивации патогенов (цель 215-235 мл, FFP и PF24). Дополнительно, шесть повторений для аферезной плазмы собирали в ACD антикоагулянте от максимум двух доноров одной группы и делили на два компонента: один (цель 625+25 мл), который хранили при комнатной температуре в течение вплоть до 8 ч прежде, чем подвергать плазму инактивации патогенов и заморозке, и другой, который сохраняли в качестве необработанного контроля. Образцы базового уровня собирали перед обработкой INTERCEPT и инактивацию патогенов осуществляли в соответствии с вкладышем производителя в упаковке. Три единицы PI плазмы (3 контейнера, см., например, фиг. 1B), которые создавали из каждого комплекта обработки INTERCEPT, комбинировали посредством переноса в один 800 мл мешок для переноса (Terumo) и замораживали для использования в получении криопреципитата. Контроли замораживали без обработки для инактивации патогенов.

Для получения криопреципитата комбинированную замороженную плазму оттаивали в холодильнике с контролируемой температурой 2-6°C, при суммарном времени таяния приблизительно 24 ч. Оттаившую плазму центрифугировали, чтобы осадить криопреципитат, и супернатанты криосупернатантной плазмы удаляли из криопреципитата, используя экспрессор плазмы, и переносили в три предыдущих контейнера, оставляя достаточно плазмы, чтобы получить приблизительно 60 мл ресуспендированного криопреципитата, мешок для криопреципитата отделяли от трех мешков для криосупернатантной плазмы, используя средство герметизации трубок, и единицы криопреципитата и CPP замораживали для хранения.

Для определения характеристик замороженные криопреципитат и криосупернатанты оттаивали при 37°C в QuickThaw™ Plasma Thawing System (Helmer, Noblesville, IN) и оставляли при комнатной температуре (20-24°C) для стерильного взятия образцов в моменты времени 0, 24 и 120 ч после оттаивания для аналитического тестирования. Анализы *in vitro* для криопреципитата и/или криосупернатанта включают панель из параметров коагуляции (например, PT, aPTT, образование тромбина), факторов свертывания и белков системы гемостаза (например, фибриногена, факторов II, V, VII, VIII (VIII:C), IX, X, XI, XIII, vWF, ADAMTS-13) и других белков и маркеров и/или функции (например, антитромбин III, протеин С, протеин S, α -2-PI, тромбин-антитромбиновые комплексы, фактор VIIa, NAPTT, C3a, Ig, ROTEM).

Анализ FVIII, FXIII и фибриногена осуществляли с использованием анализатора коагуляции AMAX Destiny Plus и реактивов Stago Diagnostic. Следующие табл. 4 и 5 содержат общий фибриноген и FVIII в моменты времени 0, 24 и 120 ч после оттаивания контейнеров криопреципитатного продукта, полученного из FFP, полученной из цельной крови, PF24, полученного из цельной крови, и FFP, полученной аферезом, с типами крови ABO, как перечислено, и подтверждают расширенный срок годности после оттаивания для криопреципитата, как раскрыто в настоящем описании.

Таблица 4

Общее содержание фибриногена (мг) после хранения после оттаивания

Единица плазмы		t=0	t=24 ч	t=120 ч
WBD FFP группа O	Усредненное	758	786	793
	SD	192,4	229,8	183,8
WBD FFP группа A	Усредненное	767	827	794
	SD	91,0	52,7	81,6
WBD FFP все группы	Усредненное	762	806	794
	SD	134,7	150,8	127,2
PF24 группа O	Усредненное	762	768	775
	SD	150,5	183,1	196,7
PF24 группа A	Усредненное	693	682	695
	SD	77,0	97,3	64,5
PF24 все группы	Усредненное	728	725	735
	SD	113,5	139,5	138,1

Aph FFP группа O	Усредненное	923	914	963
	SD	195,3	281,2	239,1
Aph FFP группа A и B	Усредненное	954	1041	1052
	SD	17,2	93,4	100,7
Aph FFP Все группы	Усредненное	942	978	1008
	SD	99,9	186,1	158,3

Таблица 5

Общее содержание фактора VIII (ME) после хранения после оттаивания

Единица плазмы		t=0	t=24 ч	t=120 ч
WBD FFP группа O	Усредненное	178	158	138
	SD	50,7	46,8	5,1
WBD FFP группа A	Усредненное	226	195	204
	SD	30,7	34,9	45,5
WBD FFP все группы	Усредненное	202	176	171
	SD	45,7	42,2	46,2
PF24 группа O	Усредненное	197	175	168
	SD	14,7	12,6	6,5
PF24 группа A	Усредненное	197	211	243
	SD	14,7	14,1	32,7
PF24 все группы	Усредненное	197	193	206
	SD	13,2	23,3	45,9
Aph FFP группа O	Усредненное	184	72	67
	SD	52,4	16,8	18,8
Aph FFP группа A и B	Усредненное	269	110	100
	SD	65,9	48,8	29,0
Aph FFP Все группы	Усредненное	235	91	83
	SD	70,8	37,0	27,6

Пример 5. PI криопреципитат из двух препаратов крио.

Композиции патоген-инактивированных криопреципитатов по настоящему раскрытию можно комбинировать для получения композиции криопреципитата с более высокими уровнями желаемых факторов, таких как, например, фибриноген и фактор VIII. Более конкретно, первый криопреципитат получают из большого входного объема приблизительно 600 мл FFP (например, 2-3 единицы, депо), который подвергают инактивации патогенов (например, INTERCEPT Blood System), как описано выше в примере 2 и проиллюстрировано на фиг. 1B. После осаждения криопреципитата, криосупернатант переносят обратно в три контейнера для хранения, оставляя достаточно плазмы для ресуспендирования криопреципитата приблизительно в 35 мл. Кроме того, второй криопреципитат получают из большого входного объема приблизительно 600 мл FFP (например, 2-3 единицы, депо) того же типа ABO, что и первый криопреципитат, и подвергают обработке для инактивации патогенов схожим образом. Контейнер со вторым криопреципитатом отделяют от трех мешков для криосупернатантной плазмы, используя средство герметизации трубок, перед комбинированием с первым криопреципитатом (фиг. 1C). Второй криопреципитат (помеченный крио "заморозка" #2) соединяют с использованием стерильного соединительного устройства с контейнером с первым криопреципитатом, который также отделен от соответствующих ему трех мешков для криосупернатантной плазмы, и два препарата криопреципитата комбинируют посредством переноса перед повторной заморозкой или хранением при комнатной температуре для использования.

Пример 6. Получение депо патоген-инактивированного криопреципитата.

В другом способе получения усовершенствованного криопреципитата по настоящему раскрытию, патоген-инактивированный (PI) криопреципитат получают из депо единиц криопреципитата. Например, в одном из вариантов осуществления десять единиц криопреципитата индивидуально получают из замороженных единиц FFP, полученной из цельной крови того же типа ABO. Единицы плазмы оттаивают на

водяной бане с контролируемой температурой 4°C и центрифугируют в течение 12 мин при 4°C на 4200 gcf, с медленным замедлением. Супернатанты криосупернатантной плазмы удаляют из криопреципитата с использованием экспрессора плазмы, оставляя достаточно плазмы, чтобы полностью ресуспендировать криопреципитат приблизительно в 50 мл единицах. Выдавленную криосупернатантную плазму переносят в отдельный контейнер и хранят замороженной для использования, такого как фракционирование плазмы. Контейнеры с единицами криопреципитата соединяют с использованием стерильного соединительного устройства, чтобы обеспечивать асептический перенос и объединение содержащегося криопреципитата в депо. После объединения в депо, приблизительно 500 мл криопреципитата подвергают фотохимической инактивации патогенов с использованием амотосалена и UVA в комплекте обработки (например, фиг. 7, INTERCEPT Blood System for Plasma). Патоген-инактивированный крио (PI крио) хранят замороженным при -30°C до использования.

Пример 7. Получение патоген-инактивированного криопреципитата.

Несколько единиц плазмы, полученной от доноров крови, объединяли в депо, чтобы получать препараты плазмы объемами приблизительно 650 мл каждый. Инактивацию патогенов и получение криопреципитата осуществляли с использованием депо единиц плазмы. Плазму подвергают фотохимической инактивации патогенов с использованием коммерчески доступной INTERCEPT Blood System for Plasma (Cerus Corporation). PI плазму, созданную в комплекте обработки INTERCEPT, переносят в один большой контейнер (см., например, 800 мл мешок 312 на фиг. 3B), который замораживают при -30°C для использования в получении криопреципитата.

Для получения криопреципитата замороженную PI плазму оттаивают на водяной бане с контролируемой температурой 4°C, при суммарном времени таяния приблизительно 6 ч 30 мин для большой единицы крио. Оттаявший продукт центрифугируют в течение 12 мин при 4°C на 4200 gcf, с медленным замедлением. Криосупернатант удаляют из криопреципитата (см., например, мешок 314 на фиг. 3B), при этом оставляя небольшое количество плазмы для ресуспендирования. После ресуспендирования криопреципитат замораживают для хранения при -30°C.

Все источники, включая публикации, патентные заявки и патенты, цитированные в настоящем описании, включены, таким образом, посредством ссылки в той же степени, как если бы каждый источник индивидуально и конкретно указывали для включения посредством ссылки и излагали в настоящем описании в полном объеме.

Использование единственного числа (в частности, в контексте следующей формулы изобретения) следует понимать как указание как на единственное, так и на множественное число, если в настоящем описании не указано иное или явно не противоречит контексту. Термины "содержащий", "имеющий" и "включающий" следует толковать как открытые термины (т.е. обозначающие "включая в качестве неограничивающих примеров"), если не указано иное. Повсюду, где используют открытый термин для того, чтобы описывать признак или элемент, это, в частности, предусматривает, что закрытый термин можно использовать вместо открытого термина, не отступая от сущности и объема раскрытия. Перечисление диапазонов значений в настоящем описании предназначено лишь для того, чтобы служить в качестве сокращенного способа индивидуального указания каждого отдельного значения, попадающего в диапазон, если не указано иное в настоящем описании, и каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было индивидуально приведено в настоящем описании. Все способы, описанные в настоящем описании, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в настоящем описании не указано иное или иным образом явно не противоречит контексту. Использование каких-либо и всех примеров или образцовых формулировок (например, "такой как"), приведенных в настоящем описании, предназначено лишь для того, чтобы лучше освещать описание и не накладывает ограничения на объем описания, пока не будет заявлено иное. Никакие формулировки в описании не следует толковать в качестве указания на какой-либо не заявленный элемент в качестве необходимого для практической реализации композиций, способов и наборов, описанных в настоящем описании.

Предпочтительные варианты осуществления описаны в настоящем описании. Вариации этих предпочтительных вариантов осуществления могут быть видны тем, кто работает в данной области, после прочтения приведенного описания. Ожидают, что специалисты в данной области смогут использовать такие вариации в зависимости от ситуации и реализовать на практике композиции, способы и наборы, описанные в настоящем описании, иным образом, нежели конкретно описано в настоящем описании. Соответственно, композиции, способы и наборы, описанные в настоящем описании, включают все модификации и эквиваленты объекта изобретения, которые перечислены в формуле изобретения, приложенной к этому описанию, как позволяет применяемое право. Кроме того, описание охватывает любую комбинацию описанных выше элементов во всех возможных их вариациях, если в настоящем описании не указано иное или иным образом явно не противоречит контексту.

Список вариантов осуществления

Вариант осуществления 1. Композиция, которая содержит криопреципитат, подходящий для инфузии пациенту по меньшей мере через 1 сутки после оттаивания, где криопреципитат является патоген-инактивированным.

Вариант осуществления 18. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-3, где композиция содержит первый криопреципитат, полученный из 3 единиц патоген-инактивированной плазмы, и второй криопреципитат, полученный из 3 единиц патоген-инактивированной плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед повторной заморозкой для хранения.

Вариант осуществления 19. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-3 и 10-18, где композиция содержит криопреципитат, полученный из 6 единиц патоген-инактивированной плазмы.

Вариант осуществления 20. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-19, где композиция содержит криопреципитат, полученный из плазмы, полученной от одного донора.

Вариант осуществления 21. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-19, где композиция содержит криопреципитат, полученный из плазмы, полученной от 2-6 доноров.

Вариант осуществления 22. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-21, где композиция содержит меньше чем 80 МЕ фактора VIII на единицу криопреципитата.

Вариант осуществления 23. Композиция по варианту осуществления 22, где композиция содержит меньше чем 50 МЕ фактора VIII на единицу криопреципитата.

Вариант осуществления 24. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-21, где композиция содержит 80-100 МЕ фактора VIII на единицу криопреципитата.

Вариант осуществления 25. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-21, где композиция содержит по меньшей мере 80 МЕ фактора VIII.

Вариант осуществления 26. Композиция по варианту осуществления 25, где композиция содержит 80-240 МЕ фактора VIII.

Вариант осуществления 27. Композиция по варианту осуществления 25, где композиция содержит 80-480 МЕ фактора VIII.

Вариант осуществления 29. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-27, в которой количество фактора VIII определяют по криопреципитату, образец которого взят приблизительно через 1 сутки после оттаивания.

Вариант осуществления 30. Композиция по любому из вариантов осуществления 2-27, в которой количество фактора VIII определяют по криопреципитату, образец которого взят приблизительно через 3 суток после оттаивания.

Вариант осуществления 31. Композиция по любому из вариантов осуществления 3-27, в которой количество фактора VIII определяют по криопреципитату, образец которого взят приблизительно через 5 суток после оттаивания.

Вариант осуществления 32. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-31, где композиция содержит по меньшей мере 150 мг фибриногена на единицу криопреципитата.

Вариант осуществления 33. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-32, где композиция содержит по меньшей мере 250 мг фибриногена на единицу криопреципитата.

Вариант осуществления 34. Композиция по любому из вариантов осуществления 4-33, где композиция содержит по меньшей мере 750 мг фибриногена.

Вариант осуществления 35. Композиция по любому из вариантов осуществления 10-33, где композиция содержит по меньшей мере 1500 мг фибриногена.

Вариант осуществления 36. Композиция по любому из вариантов осуществления 8-35, где каждую единицу криопреципитата получают из 180-250 мл патоген-инактивированной плазмы.

Вариант осуществления 37. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-36, где композиция дополнительно содержит плазму в объеме между приблизительно 5 мл и приблизительно 20 мл на единицу криопреципитата.

Вариант осуществления 38. Композиция по любому из вариантов осуществления 4-37, где композиция дополнительно содержит плазму в объеме приблизительно больше чем 1 мл и меньше чем или равно приблизительно 75 мл.

Вариант осуществления 39. Композиция по любому из вариантов осуществления 4-38, где композиция дополнительно содержит плазму в объеме между приблизительно 40 мл и приблизительно 75 мл.

Вариант осуществления 40. Композиция по любому из вариантов осуществления 4-38, где композиция дополнительно содержит плазму в объеме между приблизительно 50 мл и приблизительно 60 мл.

Вариант осуществления 41. Композиция по любому из вариантов осуществления 10-37, где композиция дополнительно содержит плазму в объеме между приблизительно 30 мл и приблизительно 120 мл.

Вариант осуществления 42. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-41, где композицию хранят при комнатной температуре в течение по меньшей мере 1 суток после оттаивания.

Вариант осуществления 43. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-41, где композицию хранят при между приблизительно 2°C и приблизительно 6°C в течение по меньшей мере 1 суток после оттаивания.

Вариант осуществления 44. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-43, где криопреципитат патоген-инактивирован посредством фотохимической инактивации.

Вариант осуществления 45. Композиция по варианту осуществления 44, где криопреципитат патоген-инактивирован посредством фотохимической инактивации с использованием псоралена.

Вариант осуществления 46. Композиция по варианту осуществления 45, в которой псорален представляет собой амотосален.

Вариант осуществления 47. Композиция по любому из вариантов осуществления 44-46, где криопреципитат получен из плазмы, которая патоген-инактивирована в первом контейнере, подходящем для фотохимической инактивации плазмы в стерильных условиях;

где первый контейнер сопрягают с устройством абсорбции соединений (CAD) так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из первого контейнера в CAD в стерильных условиях; и

где криопреципитат содержится в одном или нескольких вторых контейнерах, каждый из которых сопрягают с CAD так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из CAD в один или несколько вторых контейнеров в стерильных условиях, и каждый из которых подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата.

Вариант осуществления 48. Композиция по варианту осуществления 47, где каждый из одного или нескольких вторых контейнеров подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, после чего следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата и криосупернатанта, после чего следует удаление всего или части криосупернатанта из одного или нескольких вторых контейнеров.

Вариант осуществления 49. Композиция по варианту осуществления 47 или варианту осуществления 48, где криопреципитат получают из плазмы, которая патоген-инактивирована в первом контейнере, подходящем для фотохимической инактивации плазмы в стерильных условиях;

где первый контейнер сопрягают с устройством абсорбции соединений (CAD) так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из первого контейнера в CAD в стерильных условиях;

где CAD сопрягают с одним или несколькими вторыми контейнерами, каждый из которых сопрягают с CAD так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из CAD в один или несколько вторых контейнеров в стерильных условиях; и

где криопреципитат содержится в третьем контейнере, выполненном с возможностью сопряжения с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из CAD в один или несколько вторых контейнеров в третий контейнер в стерильных условиях, где третий контейнер подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата.

Вариант осуществления 50. Композиция по варианту осуществления 49, где третий контейнер подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, после чего следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата и криосупернатанта, после чего следует удаление всего или части криосупернатанта из третьего контейнера.

Вариант осуществления 51. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-50, где композиция содержится в контейнере, который дополнительно содержит этикетку, указывающую, что композиция пригодна для использования в течение по меньшей мере приблизительно 1 суток после оттаивания.

Вариант осуществления 52. Композиция по любому из вариантов осуществления 2-50, где композиция содержится в контейнере, который дополнительно содержит этикетку, указывающую, что композиция пригодна для использования в течение по меньшей мере приблизительно 3 суток после оттаивания.

Вариант осуществления 53. Композиция по любому из вариантов осуществления 3-50, где композиция содержится в контейнере, который дополнительно содержит этикетку, указывающую, что композиция пригодна для использования в течение по меньшей мере приблизительно 5 суток после оттаивания.

Вариант осуществления 54. Композиция по любому из вариантов осуществления 1-53, где криопреципитат получают из плазмы, отличной от плазмы группы O.

Вариант осуществления 55. Способ получения криопреципитата для инфузии пациенту, который включает

а) получение криопреципитат из патоген-инактивированной плазмы;

б) заморозку криопреципитата; и

с) оттаивание замороженного криопреципитата, где получаемый криопреципитат со стадии с) подходит для инфузии пациенту по меньшей мере через 1 сутки после оттаивания.

Вариант осуществления 56. Способ по варианту осуществления 55, в котором получаемый криопреципитат со стадии с) подходит для инфузии пациенту по меньшей мере через 5 суток после оттаивания.

Вариант осуществления 57. Способ по варианту осуществления 55 или варианту осуществления 56, в котором оттаявший криопреципитат содержит по меньшей мере приблизительно 150 мг фибриногена на единицу криопреципитата.

Вариант осуществления 58. Способ по варианту осуществления 55, в котором оттаявший криопреципитат содержит по меньшей мере приблизительно 750 мг фибриногена.

Вариант осуществления 59. Способ по любому из вариантов осуществления 55-58, где способ не включает определение уровня фактора VIII перед инфузией оттаявшего криопреципитата.

Вариант осуществления 60. Способ по любому из вариантов осуществления 55-58, который допол-

Вариант осуществления 79. Способ по любому из вариантов осуществления 55-77, в котором получаемый криопреципитат со стадии с) содержит по меньшей мере приблизительно 80 МЕ фактора VIII.

Вариант осуществления 80. Способ по варианту осуществления 79, в котором получаемый криопреципитат со стадии с) содержит 80-240 МЕ фактора VIII.

Вариант осуществления 81. Способ по варианту осуществления 79, в котором получаемый криопреципитат со стадии с) содержит 80-480 МЕ фактора VIII.

Вариант осуществления 82. Способ по варианту осуществления 79, в котором получаемый криопреципитат со стадии с) содержит меньше чем 50 МЕ фактора VIII на единицу криопреципитата.

Вариант осуществления 83. Способ по любому из вариантов осуществления 55-82, в котором получаемый криопреципитат со стадии с) содержит по меньшей мере 150 мг фибриногена на единицу криопреципитата.

Вариант осуществления 84. Способ по любому из вариантов осуществления 55-82, в котором получаемый криопреципитат со стадии с) содержит по меньшей мере 750 мг фибриногена.

Вариант осуществления 85. Способ по любому из вариантов осуществления 55-82, в котором получаемый криопреципитат со стадии с) содержит по меньшей мере 1500 мг фибриногена.

Вариант осуществления 86. Способ по любому из вариантов осуществления 55-85, в котором криопреципитат со стадии а) дополнительно содержит плазму в объеме между приблизительно 5 мл и приблизительно 20 мл на единицу криопреципитата.

Вариант осуществления 87. Способ по любому из вариантов осуществления 61, 62, 75, 76 и 79-86, в котором криопреципитат со стадии а) дополнительно содержит плазму в объеме приблизительно больше чем 1 мл и меньше чем или равно приблизительно 75 мл.

Вариант осуществления 88. Способ по любому из вариантов осуществления 61, 62, 75, 76 и 79-86, в котором криопреципитат со стадии а) дополнительно содержит плазму в объеме между приблизительно 40 мл и приблизительно 75 мл.

Вариант осуществления 89. Способ по любому из вариантов осуществления 61, 62, 75, 76 и 79-86, в котором криопреципитат со стадии а) дополнительно содержит плазму в объеме между приблизительно 50 мл и приблизительно 60 мл.

Вариант осуществления 90. Способ по любому из вариантов осуществления 63, 64, и 75-86, в котором криопреципитат со стадии а) дополнительно содержит плазму в объеме между приблизительно 30 мл и приблизительно 120 мл.

Вариант осуществления 91. Способ по любому из вариантов осуществления 55-90, в котором плазма сделана патоген-инактивированной посредством фотохимической инактивации.

Вариант осуществления 92. Способ по варианту осуществления 91, в котором криопреципитат патоген-инактивирован посредством фотохимической инактивации с использованием псоралена.

Вариант осуществления 93. Способ по варианту осуществления 92, в котором псорален представляет собой амтосален.

Вариант осуществления 94. Способ по любому из вариантов осуществления 55-93, в котором криопреципитат получают из плазмы, которая патоген-инактивирована в первом контейнере, подходящем для фотохимической инактивации плазмы в стерильных условиях;

в котором первый контейнер сопрягают с устройством абсорбции соединений (CAD) так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из первого контейнера в CAD в стерильных условиях; и

в котором криопреципитат замораживают и оттаивают на стадиях b) и c) в одном или нескольких вторых контейнерах, каждый из которых сопрягают с CAD так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из CAD в один или несколько вторых контейнеров в стерильных условиях, и каждый из которых подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата.

Вариант осуществления 95. Способ по варианту осуществления 94, в котором каждый из одного или нескольких вторых контейнеров подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, после чего следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата и криосупернатанта, после чего следует удаление всего или части криосупернатанта из одного или нескольких вторых контейнеров.

Вариант осуществления 96. Способ по варианту осуществления 94 или варианту осуществления 95, в котором криопреципитат получают из плазмы, которая патоген-инактивирована в первом контейнере, подходящем для фотохимической инактивации плазмы в стерильных условиях;

в котором первый контейнер сопрягают с устройством абсорбции соединений (CAD) так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из первого контейнера в CAD в стерильных условиях; и

в котором криопреципитат замораживают и оттаивают на стадиях b) и c) в третьем контейнере, выполненном с возможностью сопряжения с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из CAD в один или несколько вторых контейнеров в третий контейнер в стерильных условиях, где третий контейнер подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата.

Вариант осуществления 97. Способ по варианту осуществления 96, где третий контейнер подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, после чего следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата и криосупернатанта, после чего следует удаление всего или части криосупернатанта из третьего контейнера.

Вариант осуществления 98. Способ по любому из вариантов осуществления 55-97, в котором пациентом является человек.

Вариант осуществления 99. Набор, который содержит

- a) контейнер;
- b) патоген-инактивированный криопреципитат; и
- c) инструкции для использования патоген-инактивированного криопреципитата при инфузии пациенту, где инструкции указывают, что криопреципитат подходит для инфузии пациенту в течение приблизительно до 5 суток после оттаивания.

Вариант осуществления 100. Набор, который содержит

- a) контейнер;
- b) патоген-инактивированный криопреципитат; и
- c) этикетку, указывающую, что патоген-инактивированный криопреципитат пригоден для использования в течение приблизительно до 5 суток после оттаивания.

Вариант осуществления 101. Способ инфузии криопреципитата пациенту, который включает инфузию пациенту композиции по любому из вариантов осуществления 1-54.

Вариант осуществления 102. Способ инфузии криопреципитата пациенту, который включает инфузию пациенту криопреципитата, полученного способом по любому из вариантов осуществления 55-98.

Вариант осуществления 104. Криопреципитат, полученный способом по любому из вариантов осуществления 55-98.

Вариант осуществления 105. Способ получения депо криосупернатанта для инфузии пациенту, который включает

- a) заморозку по меньшей мере первой патоген-инактивированной плазмы и второй патоген-инактивированной плазмы, где каждая из первой и второй патоген-инактивированной плазмы имеет объем по меньшей мере приблизительно 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл;
- b) оттаивание первой патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование первого преципитата и первого супернатанта, и оттаивание второй патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование второго преципитата и второго супернатанта;
- c) отделение первого и второго супернатантов от первого и второго преципитатов для того, чтобы сформировать первый криосупернатант и второй криосупернатант; и
- d) комбинирование первого и второго криосупернатантов для того, чтобы сформировать депо криосупернатанта.

Вариант осуществления 106. Способ по варианту осуществления 105, в котором каждая из первой и второй патоген-инактивированной плазмы имеет объем приблизительно 600 мл.

Вариант осуществления 107. Способ по варианту осуществления 105 или варианту осуществления 106, в котором стадия a) дополнительно включает заморозку по меньшей мере третьей патоген-инактивированной плазмы и четвертой патоген-инактивированной плазмы, где каждая из третьей и четвертой патоген-инактивированной плазмы имеет объем по меньшей мере приблизительно 550 мл и меньше чем 650 мл;

где стадия b) дополнительно включает оттаивание третьей патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование третьего преципитата и третьего супернатанта, и оттаивание четвертой патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование четвертого преципитата и четвертого супернатанта;

где стадия c) дополнительно включает отделение третьего и четвертого супернатантов от третьего и четвертого преципитатов для того, чтобы сформировать третий криосупернатант и четвертый криосупернатант;

где депо криосупернатанта, сформированное на стадии d), представляет собой первое депо супернатанта, и стадия d) дополнительно включает комбинирование третьего и четвертого криосупернатантов для того, чтобы сформировать второе депо криосупернатанта; и

где способ дополнительно включает:

- e) комбинирование первого депо криосупернатанта и второго депо криосупернатанта.

Вариант осуществления 108. Способ по варианту осуществления 107, в котором каждая из третьей и четвертой патоген-инактивированной плазмы имеет объем приблизительно 600 мл.

Вариант осуществления 109. Способ по любому из вариантов осуществления 105-108, в котором первая и/или вторая патоген-инактивированная плазма сделана патоген-инактивированной посредством фотохимической инактивации.

Вариант осуществления 110. Способ по варианту осуществления 109, в котором одна или несколько из первой, второй, третьей и четвертой патоген-инактивированных плазм сделаны патоген-инактивированными с использованием псоралена.

Вариант осуществления 111. Способ по варианту осуществления 110, в котором псорален представляет собой амотосален.

Вариант осуществления 112. Способ по любому из вариантов осуществления 109-111, в котором одна или несколько из первой, второй, третьей и четвертой патоген-инактивированных плазм сделаны патоген-инактивированными в первом контейнере, подходящем для фотохимической инактивации плазмы в стерильных условиях, где первый контейнер сопрягают с устройством абсорбции соединений (CAD) так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из первого контейнера в CAD в стерильных условиях.

Вариант осуществления 113. Способ по варианту осуществления 112, в котором одну или несколько из первой, второй, третьей и четвертой патоген-инактивированных плазм замораживают на стадии а) и оттаивают на стадии б) в одном или нескольких вторых контейнерах, каждый из которых сопрягают с CAD так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из CAD в один или несколько вторых контейнеров в стерильных условиях, и каждый из которых подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата.

Вариант осуществления 114. Способ по варианту осуществления 113, в котором одну или несколько из первой, второй, третьей и четвертой патоген-инактивированных плазм замораживают на стадии а) и оттаивают на стадии б) в третьем контейнере, выполненном с возможностью сопряжения с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из CAD в один или несколько вторых контейнеров в третий контейнер в стерильных условиях, где третий контейнер подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата.

Вариант осуществления 115. Способ по варианту осуществления 114, в котором один или несколько из первого, второго, третьего и четвертого супернатантов отделяют от одного или нескольких из первого, второго, третьего и четвертого преципитатов на стадии с) в одном или нескольких четвертых контейнерах, каждый из которых выполнен с возможностью сопряжения с одним или несколькими вторыми контейнерами или с третьим контейнером так, что супернатант можно переносить из одного или нескольких вторых контейнеров или третьего контейнера в один или несколько четвертых контейнеров в стерильных условиях для того, чтобы получать патоген-инактивированный криосупернатант, содержащийся в одном или нескольких четвертых контейнерах, и патоген-инактивированный криопреципитат, содержащийся в одном или нескольких вторых контейнерах или третьем контейнере.

Вариант осуществления 116. Способ инфузии криосупернатанта пациенту, который включает инфузию пациенту криосупернатанта, полученного способом по любому из вариантов осуществления 105-115.

Вариант осуществления 117. Комплект обработки для получения патоген-инактивированного криопреципитата, который содержит

а) первый контейнер, в котором одну или несколько единиц плазмы можно фотохимически инактивировать в присутствии псоралена в стерильных условиях;

б) устройство абсорбции соединений (CAD), сопряженное с первым контейнером так, что одну или несколько единиц плазмы можно переносить из первого контейнера в устройство абсорбции соединений в стерильных условиях; и

с) один или несколько вторых контейнеров, каждый из которых сопрягают с устройством абсорбции соединений так, что одну или несколько единиц плазмы можно переносить из устройства абсорбции соединений в один или несколько вторых контейнеров в стерильных условиях для того, чтобы предоставлять патоген-инактивированную плазму, подходящую для инфузии пациенту, в котором один или несколько вторых контейнеров подходят для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование преципитата и супернатанта.

Вариант осуществления 118. Комплект обработки по варианту осуществления 117, в котором каждый из одного или нескольких вторых контейнеров подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, после чего следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата и криосупернатанта, после чего следует удаление всего или части криосупернатанта из одного или нескольких вторых контейнеров.

Вариант осуществления 119. Комплект обработки для получения патоген-инактивированного криопреципитата, который содержит

а) первый контейнер, в котором одну или несколько единиц плазмы можно фотохимически инактивировать в присутствии псоралена в стерильных условиях;

б) устройство абсорбции соединений (CAD), сопряженное с первым контейнером так, что одну или несколько единиц плазмы можно переносить из первого контейнера в устройство абсорбции соединений в стерильных условиях;

с) один или несколько вторых контейнеров, каждый из которых сопрягают с устройством абсорбции соединений так, что одну или несколько единиц плазмы можно переносить из устройства абсорбции соединений в один или несколько вторых контейнеров в стерильных условиях для того, чтобы предос-

тавлять патоген-инактивированную плазму, подходящую для инфузии пациенту; и

d) третий контейнер, который выполнен с возможностью сопряжения с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из одного или нескольких вторых контейнеров в третий контейнер в стерильных условиях,

в котором третий контейнер подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование преципитата и супернатанта.

Вариант осуществления 120. Комплект обработки по варианту осуществления 119, где третий контейнер подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, после чего следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование криопреципитата и криосупернатанта, после чего следует удаление всего или части криосупернатанта из третьего контейнера.

Вариант осуществления 121. Комплект обработки по любому из вариантов осуществления 117-120, который дополнительно содержит дополнительный контейнер, подходящий для смешивания одной или нескольких единиц плазмы с инактивирующим патогеном соединением, где дополнительный контейнер сопрягают с первым контейнером так, что одну или несколько единиц плазмы в смеси с патоген-инактивирующим соединением можно переносить из дополнительного контейнера в первый контейнер в стерильных условиях.

Вариант осуществления 122. Комплект обработки по любому из вариантов осуществления 117-121, который дополнительно содержит один или несколько четвертых контейнеров, каждый из которых выполнен с возможностью сопряжения с одним или несколькими вторыми контейнерами или с третьим контейнером так, что супернатант можно переносить из одного или нескольких вторых контейнеров или третьего контейнера в один или несколько четвертых контейнеров в стерильных условиях для того, чтобы предоставлять патоген-инактивированный криосупернатант, содержащийся в одном или нескольких четвертых контейнерах, и патоген-инактивированный криопреципитат, содержащийся в одном или нескольких вторых контейнерах или третьем контейнере.

Вариант осуществления 123. Комплект обработки по любому из вариантов осуществления 119-122, в котором третий контейнер сопрягают с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что супернатант можно переносить из одного или нескольких вторых контейнеров в третий контейнер в стерильных условиях для того, чтобы получать патоген-инактивированный криосупернатант, содержащийся в третьем контейнере, и патоген-инактивированный криопреципитат, содержащийся в одном или нескольких вторых контейнерах.

Вариант осуществления 124. Комплект обработки по варианту осуществления 122 или варианту осуществления 123, в котором третий контейнер выполнен с возможностью сопряжения с одним или несколькими вторыми контейнерами так, что патоген-инактивированную плазму можно переносить из одного или нескольких вторых контейнеров в третий контейнер в стерильных условиях;

в котором третий контейнер подходит для заморозки патоген-инактивированной плазмы, за которой следует оттаивание патоген-инактивированной плазмы в условиях, которые обеспечивают формирование преципитата и супернатанта; и

в которой каждый из одного или нескольких четвертых контейнеров выполнен с возможностью сопряжения с третьим контейнером так, что супернатант можно переносить из третьего контейнера в один или несколько четвертых контейнеров в стерильных условиях для того, чтобы получать патоген-инактивированный криосупернатант, содержащийся в одном или нескольких четвертых контейнерах, и патоген-инактивированный криопреципитат, содержащийся в третьем контейнере.

Вариант осуществления 125. Способ получения криопреципитата для инфузии пациенту, который включает

a) получение криопреципитата из патоген-инактивированной плазмы; и

b) заморозку криопреципитата;

где криопреципитат подходит для инфузии пациенту в течение приблизительно до 5 суток после оттаивания.

Вариант осуществления 126. Способ по варианту осуществления 125, в котором криопреципитат получают по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы.

Вариант осуществления 127. Способ по варианту осуществления 126, в котором криопреципитат получают приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы.

Вариант осуществления 128. Способ по варианту осуществления 125, который дополнительно включает комбинирование первого криопреципитата, полученного по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, и второго криопреципитата, полученного по меньшей мере приблизительно из 550 мл и приблизительно меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед стадией b).

Вариант осуществления 129. Способ по варианту осуществления 128, в котором первый криопреципитат получают приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы и в котором второй криопреципитат получают приблизительно из 600 мл патоген-инактивированной плазмы.

Вариант осуществления 130. Способ по варианту осуществления 125, который дополнительно включает комбинирование первого криопреципитата, полученного из 3 единиц патоген-инактивированной плазмы, и второго криопреципитата, полученного из 3 единиц патоген-инактивированной плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед стадией б).

Вариант осуществления 131. Способ получения криопреципитата для инфузии пациенту, который включает

- а) получение криопреципитата из плазмы; и
- б) осуществление инактивации патогенов в криопреципитате;

где патоген-инактивированный криопреципитат подходит для инфузии пациенту в течение приблизительно до 5 суток после хранения при между приблизительно 2°C и приблизительно 25°C.

Вариант осуществления 132. Способ по варианту осуществления 126, который дополнительно включает после стадии б)

- с) заморозку патоген-инактивированного криопреципитата; и
- д) оттаивание замороженного патоген-инактивированного криопреципитата;

где патоген-инактивированный криопреципитат подходит для инфузии пациенту в течение приблизительно до 3 суток после оттаивания.

Вариант осуществления 133. Способ по варианту осуществления 132, в котором патоген-инактивированный криопреципитат подходит для инфузии пациенту в течение приблизительно до 5 суток после оттаивания.

Вариант осуществления 134. Способ по любому из вариантов осуществления 131-133, в котором криопреципитат получают из 1 единицы плазмы.

Вариант осуществления 135. Способ по варианту осуществления 134, в котором криопреципитат получают по меньшей мере приблизительно из 180 мл и приблизительно меньше чем 250 мл плазмы.

Вариант осуществления 136. Способ по варианту осуществления 135, в котором полученный криопреципитат ресуспендируют по меньшей мере приблизительно в 30 мл и приблизительно меньше чем 70 мл плазмы.

Вариант осуществления 137. Способ по любому из вариантов осуществления 131-133, который дополнительно включает комбинирование по меньшей мере первого криопреципитата, полученного из 1 единицы плазмы, и второго криопреципитата, полученного из 1 единицы плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют перед стадией б).

Вариант осуществления 138. Способ по любому из вариантов осуществления 131-133, который дополнительно включает комбинирование по меньшей мере первого криопреципитата, полученного из 1 единицы плазмы, и второго криопреципитата, полученного из 1 единицы плазмы, где первый и второй криопреципитаты комбинируют после стадии б).

Вариант осуществления 139. Способ по варианту осуществления 137 или варианту осуществления 138, в котором первый криопреципитат получают по меньшей мере приблизительно из 180 мл и приблизительно меньше чем 250 мл плазмы и в котором второй криопреципитат получают по меньшей мере приблизительно из 180 мл и приблизительно меньше чем 250 мл плазмы.

Вариант осуществления 140. Способ по любому из вариантов осуществления 137-139, в котором комбинирование по меньшей мере первого криопреципитата и второго криопреципитата включает комбинирование 2-12 криопреципитатов.

Вариант осуществления 141. Способ по любому из вариантов осуществления 137-140, в котором объем комбинированных криопреципитатов составляет по меньшей мере приблизительно 500 мл и приблизительно меньше чем 700 мл.

Вариант осуществления 142. Способ по любому из вариантов осуществления 137-140, в котором первый и второй криопреципитаты получают из плазмы одного и того же типа АВО.

Вариант осуществления 143. Способ по любому из вариантов осуществления 137-140, в котором первый и второй криопреципитаты получают из плазмы различных типов АВО.

Вариант осуществления 144. Способ по любому из пп. 137-140, в котором комбинированные криопреципитаты получают по меньшей мере из 3 криопреципитатов, где каждый из криопреципитатов получают из плазмы отличающегося типа АВО.

Вариант осуществления 145. Способ по любому из вариантов осуществления 134-144, в котором криопреципитат получают из плазмы, полученной из цельной крови.

Вариант осуществления 146. Способ по любому из вариантов осуществления 131-133, 136-138 и 140-143, в котором криопреципитат получают из собранной аферезом плазмы.

Вариант осуществления 147. Способ по варианту осуществления 146, в котором собранная аферезом плазма составляет от приблизительно 200 мл до приблизительно 800 мл.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение композиции патоген-инактивированного криопреципитата, содержащей фибриноген, для инфузии пациенту, причем патоген-инактивированный криопреципитат был разморожен по меньшей мере за 1 день до инфузии пациенту, причем патоген-инактивированный криопреципитат был получен способом, включающим

а) получение криопреципитата из патоген-инактивированной плазмы, причем композиция содержит криопреципитат, полученный из по меньшей мере 550 мл и меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы;

б) заморозку криопреципитата; и

с) оттаивание замороженного криопреципитата,

где получаемая композиция криопреципитата со стадии с) содержит по меньшей мере 750 мг фибриногена при тестировании по меньшей мере через 3 суток и в течение 5 суток после оттаивания.

2. Применение по п.1, где способ получения дополнительно включает комбинацию первого криопреципитата, полученного по меньшей мере из 550 мл и меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, и второго криопреципитата, полученного из по меньшей мере 550 мл и меньше чем 650 мл патоген-инактивированной плазмы, причем первый и второй криопреципитаты комбинируют до стадий б) и с).

3. Применение по п.2, где оттаявший криопреципитат содержит по меньшей мере приблизительно 1500 мг фибриногена.

4. Применение по любому из пп.1-3, где плазма патоген-инактивирована посредством фотохимической инактивации.

5. Применение по п.4, где криопреципитат патоген-инактивирован посредством фотохимической инактивации с использованием псоралена.

6. Применение по п.5, где псорален представляет собой амотосален.

7. Применение по любому из пп.4-6, где криопреципитат получают из плазмы, которая патоген-инактивирована в первом контейнере, сконфигурированном для фотохимической инактивации плазмы в стерильных условиях;

где первый контейнер сопрягают с устройством абсорбции соединений (CAD) и конфигурируют для переноса патоген-инактивированной плазмы из первого контейнера в CAD в стерильных условиях; и

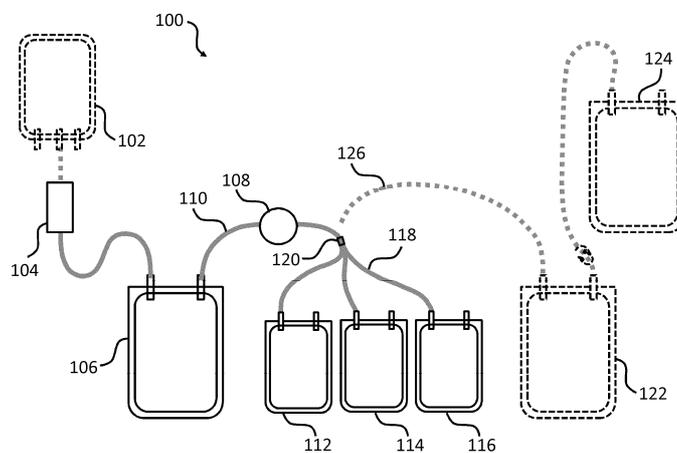
где криопреципитат содержится в третьем контейнере, выполненном с возможностью сопряжения с одним или более вторыми контейнерами, сконфигурированными для переноса патоген-инактивированной плазмы из CAD в третий контейнер в стерильных условиях, где третий контейнер сконфигурирован для заморозки патоген-инактивированной плазмы с последующим оттаиванием патоген-инактивированной плазмы в условиях, обеспечивающих формирование криопреципитата и криосупернатанта, с последующим удалением всего или части криосупернатанта из третьего контейнера.

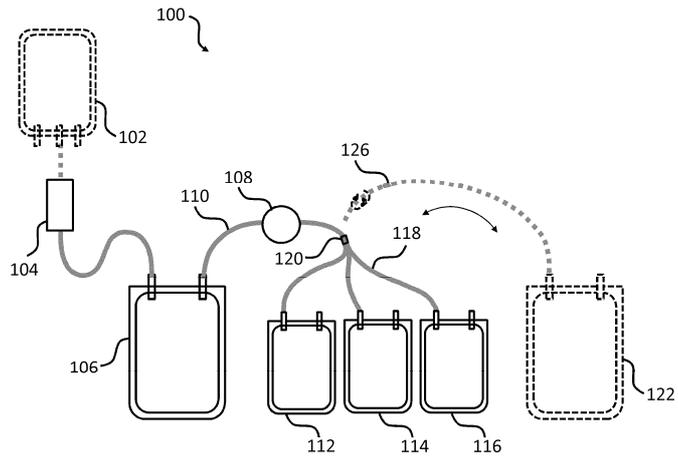
8. Применение по любому из пп.1-7, где после оттаивания патоген-инактивированный криопреципитат хранят при температуре от 2 до 25°C до инфузии.

9. Применение по любому из пп.2-8, где в способе получения комбинация по меньшей мере первого криопреципитата и второго криопреципитата включает комбинацию 2-12 криопреципитатов.

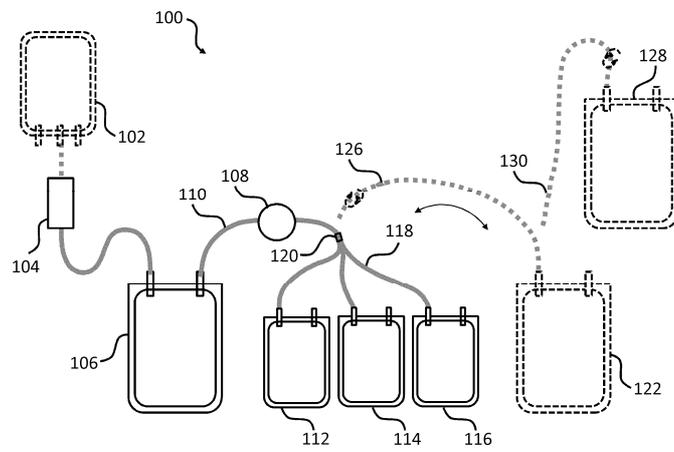
10. Применение по любому из пп.1-9, где композиция криопреципитата включает криопреципитат, полученный из плазмы, замороженной в течение 24 ч после сдачи крови.

11. Применение по любому из пп.1-10, в котором композиция криопреципитата включает криопреципитат, который получают из патоген-инактивированной плазмы, полученной из цельной крови.

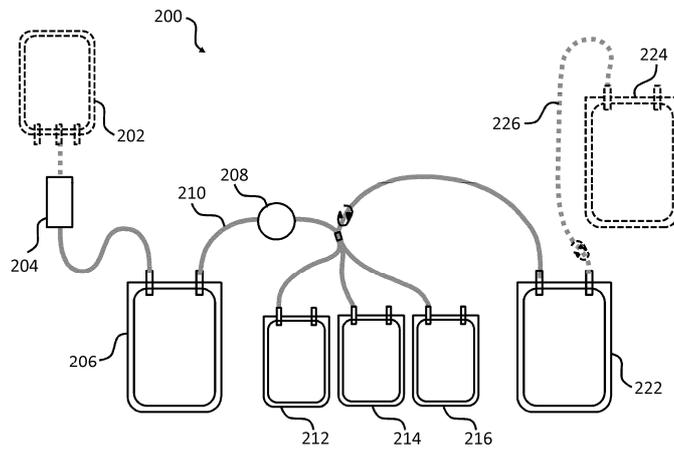




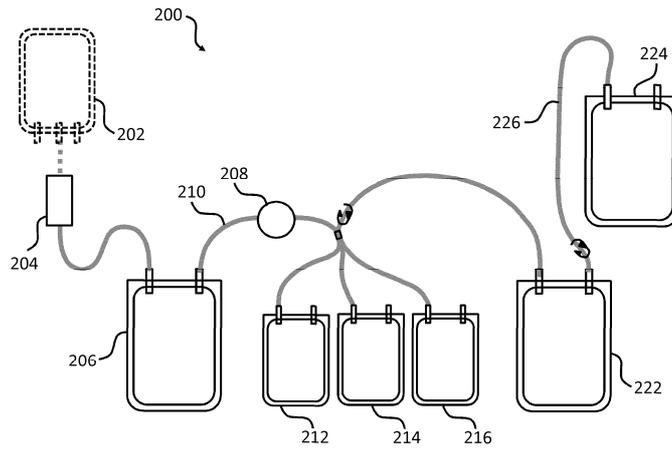
Фиг. 1B



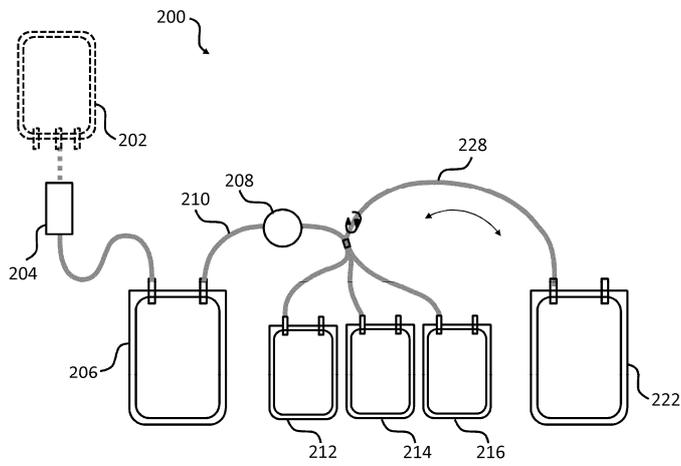
Фиг. 1C



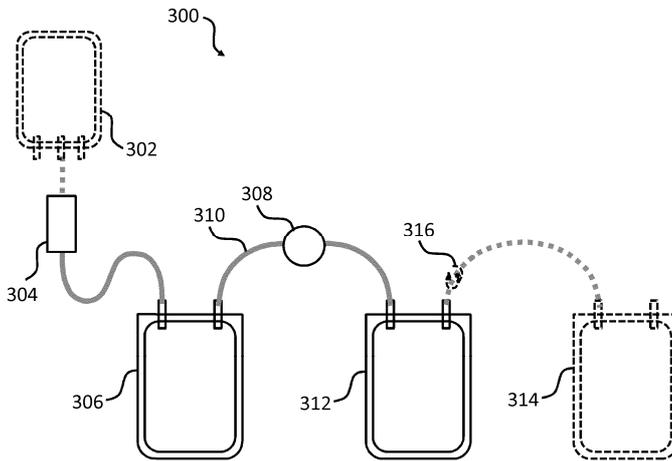
Фиг. 2A



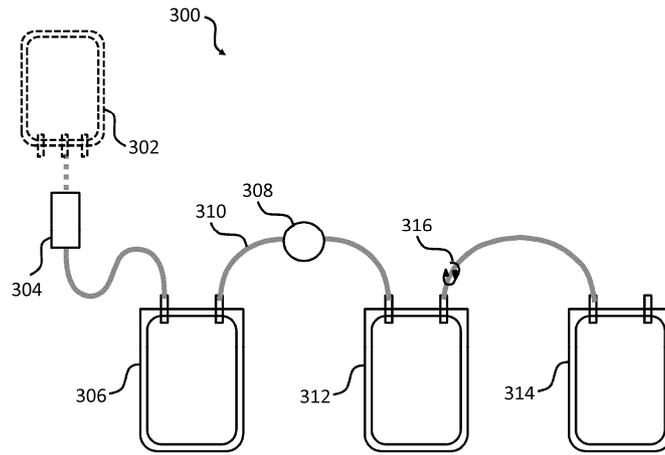
Фиг. 2В



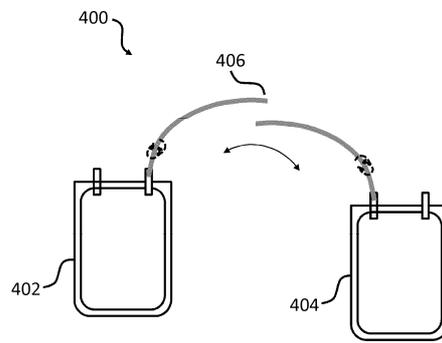
Фиг. 2С



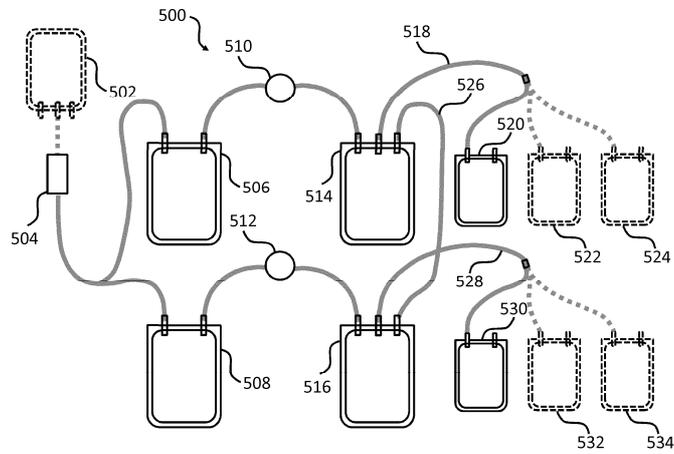
Фиг. 3А



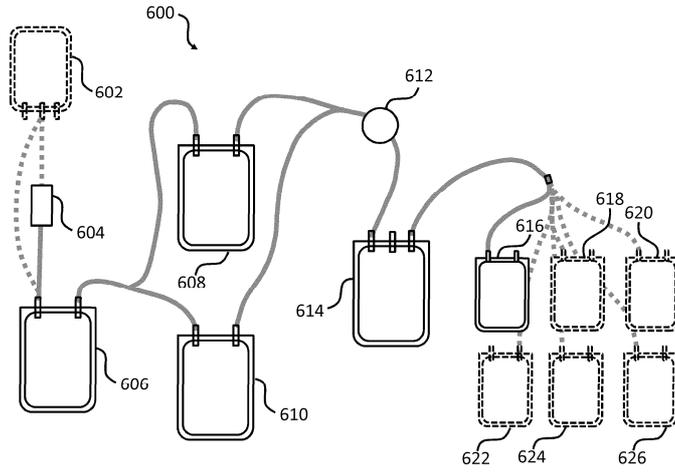
Фиг. 3В



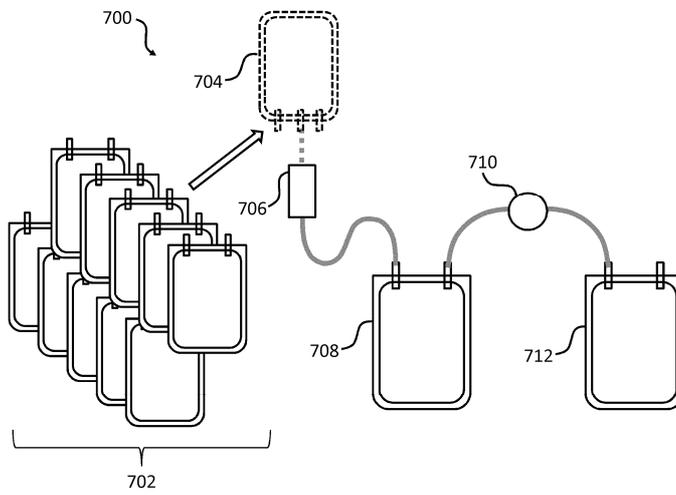
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7