

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 740**

51 Int. Cl.:

**A61M 1/34** (2006.01)

**A61M 1/36** (2006.01)

**A61M 1/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2009** **E 09795646 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014** **EP 2385850**

54 Título: **Sistema para obtener inmunoglobulina a partir de sangre**

30 Prioridad:

**19.12.2008 US 339900**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.07.2014**

73 Titular/es:

**BAXTER INTERNATIONAL INC. (50.0%)**  
**One Baxter Parkway**  
**Deerfield, IL 60015, US y**  
**BAXTER HEALTHCARE S.A. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MIN, KYUNGYOON;**  
**BACKES, LARRY;**  
**RAUSA, FRANCISCO M., III;**  
**BAIRSTOW, SHAWN F.;**  
**RAMACHANDRAN, SINDHU y**  
**POKROPINSKI, SHARON**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**ES 2 474 740 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Sistema para obtener inmunoglobulina a partir de sangre

**CAMPO**

5 En general, la presente descripción se refiere a sistemas y a métodos para obtener y/o aislar inmunoglobulina (por ejemplo IgG). La inmunoglobulina aislada de un donante puede ser transferida (por ejemplo administrada directamente por infusión) a un receptor. También se describen métodos para tratar enfermedades o afecciones, incluyendo aquellas asociadas a inmunodeficiencia, mediante la administración a un receptor de inmunoglobulina aislada de un donante mediante los sistemas de la presente invención.

**10 ANTECEDENTES**

Las inmunoglobulinas (también conocidas como anticuerpos) son proteínas de unión a antígeno especializadas que se encuentran en la sangre o en otros fluidos corporales de los vertebrados y que actúan principalmente como una defensa frente a la invasión por sustancias extrañas, tales como bacterias y virus. Los anticuerpos se pueden presentar en diferentes variedades, conocidas como isotipos. En los mamíferos existen cinco isotipos de anticuerpos conocidos como IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, que comprenden en cada caso diferentes funciones de efector. La IgG proporciona la mayor parte de la inmunidad basada en anticuerpos contra patógenos invasores.

20 Numerosas enfermedades y/o afecciones están asociadas a la inmunodeficiencia (por ejemplo una reducción de la IgG) o con defectos en la modulación de la respuesta inmune (por ejemplo inflamación crónica). Los tratamientos pueden incluir la administración de agentes que promueven la proliferación y/o la maduración de anticuerpos. Adicional o alternativamente, estos tratamientos también pueden incluir la administración de inmunoglobulinas a un paciente inmunodeprimido. Sin embargo, los métodos para obtener inmunoglobulinas de un donante requieren varios pasos de procesamiento en una o más instalaciones que con frecuencia se encuentran en lugares diferentes al del donante y el receptor, lo que retrasa la transfusión y conduce a un aumento de los costes. Por consiguiente, existe la necesidad de métodos que permitan obtener inmunoglobulinas de un donante y posteriormente administrarlas por infusión a un receptor sin necesidad de un procesamiento fuera del emplazamiento.

El documento US-5.782.792 describe un método para tratar la artritis reumatoide mediante eliminación de IgG y complejos inmunológicos de la sangre del paciente utilizando un inmunoabsorbente.

30 El documento US-4.705.628 da a conocer un adsorbente de inmunoglobulina y un aparato de adsorción que comprende el adsorbente.

El documento WO 02/094344 describe un método para eliminar una proteína de unión a insulina de un fluido biológico, consistente en poner en contacto el fluido biológico con un agente de afinidad capaz de formar un complejo con la proteína de unión a insulina.

**35 SUMARIO**

De acuerdo con la presente invención se proporciona un sistema para obtener un producto de inmunoglobulina farmacéuticamente aceptable a partir de sangre de un donante de acuerdo con la reivindicación 1.

También se describen métodos para obtener inmunoglobulinas a partir de sangre.

40 Las inmunoglobulinas obtenidas a partir de sangre mediante los sistemas de la presente invención pueden utilizarse para tratar numerosas enfermedades o afecciones asociadas a una inmunodeficiencia o a un defecto de la modulación de la respuesta inmune (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer).

45 Se proporcionan aquí sistemas para obtener una inmunoglobulina farmacéuticamente aceptable a partir de la sangre de un donante, los cuales comprenden un primer conducto configurado para transportar sangre desde el donante hasta un sustrato, incluyendo dicha sangre al menos un primer componente y al menos un segundo componente, incluyendo dicho primer componente de la sangre inmunoglobulina, y estando adaptado dicho sustrato para unirse a la inmunoglobulina; y un segundo conducto configurado para transportar al menos una parte del segundo componente de la sangre desde el primer conducto hasta el donante.

50 En algunos ejemplos, la inmunoglobulina es IgG.

En algunas realizaciones, el primer conducto está configurado para transportar un componente sanguíneo hasta el sustrato. En algunas realizaciones, el componente es esencialmente plasma.

5 En algunas realizaciones, el segundo componente es esencialmente celular. En algunas realizaciones, el segundo componente incluye una segunda cantidad de la inmunoglobulina. En algunas realizaciones, la segunda cantidad de la inmunoglobulina es menor que la primera cantidad de la inmunoglobulina. En algunas realizaciones, la segunda cantidad de la inmunoglobulina es esencialmente igual a cero. En algunas realizaciones, la parte del segundo componente sanguíneo transportada hacia el donante incluye hematíes. En algunas realizaciones, la parte del segundo componente sanguíneo transportada hacia el donante incluye plaquetas.

10 El sistema comprende un tercer conducto configurado para transportar un producto que incluye una alta concentración de inmunoglobulina aislada a partir de dicho sustrato.

En algunas realizaciones, el producto (por ejemplo, inmunoglobulina) incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de inmunoglobulina. En algunas realizaciones, el tercer conducto está situado en una instalación diferente de la instalación del primer conducto o del segundo conducto.

15 En algunas realizaciones, el sustrato con la inmunoglobulina unida puede ser transferido a la instalación del tercer conducto.

También está previsto un cuarto conducto configurado para transportar el producto (por ejemplo, inmunoglobulina) a un receptor.

20 En algunas realizaciones, el producto (por ejemplo, inmunoglobulina) se administra al receptor sin procesamiento adicional. En algunas realizaciones, el producto se procesa mediante al menos un proceso para la administración a un receptor. En algunas realizaciones, el proceso se selecciona de entre el grupo consistente en ajustar la concentración de inmunoglobulina en el producto, aislar al menos una parte de IgG de la inmunoglobulina, combinar el producto de dicho donante con un producto de al menos otro donante, reconstituir la inmunoglobulina del producto en un líquido, esterilizar el producto y producir un producto farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, el producto (por ejemplo, inmunoglobulina) se procesa adicionalmente en una instalación diferente de la instalación del primer conducto o del segundo conducto.

30 En algunas realizaciones, el producto (por ejemplo, inmunoglobulina) se agrupa con productos obtenidos de menos de diez donantes utilizando dicho sistema. En algunas realizaciones, el producto se agrupa con productos obtenidos de menos de cinco donantes. En algunas realizaciones se puede obtener y agrupar inmunoglobulina de 1 a 10 o más donantes.

35 También se describen métodos para aumentar la cantidad de proteína obtenida de un solo donante para un producto proteico (por ejemplo, inmunoglobulina), que consisten en: extraer sangre del donante, incluyendo la sangre al menos un primer componente y al menos un segundo componente, e incluyendo dicho primer componente una proteína; exponer el primer componente de la sangre extraída a un sustrato adaptado para unirse a dicha proteína; devolver al menos parte del segundo componente de la sangre extraída al donante; y aislar de dicho sustrato un producto que incluye una alta concentración de la proteína.

En algunas realizaciones, la proteína es una inmunoglobulina. En otros ejemplos, la inmunoglobulina es IgG.

40 En algunas realizaciones, la extracción de sangre del donante incluye la extracción de una cantidad de sangre del donante suficiente para obtener al menos aproximadamente 650 mililitros de plasma a partir de la sangre. En algunas realizaciones, la extracción de sangre del donante incluye la extracción de al menos dos litros de sangre del donante. En algunas realizaciones, la extracción de sangre del donante incluye la extracción continua de sangre del donante hasta que esencialmente un volumen completo de sangre del donante es expuesto al sustrato al menos una vez. En algunas realizaciones, la extracción de sangre del donante incluye la extracción continua de sangre del donante hasta que una cantidad efectiva de la proteína quede unida a dicho sustrato. En algunas realizaciones, la extracción de sangre del donante incluye la extracción secuencial de al menos dos partes de la sangre del donante.

En algunas realizaciones, al menos una de las partes de la sangre extraída del donante es de al menos aproximadamente 500 mililitros.

50 En algunas realizaciones, el primer componente incluye el segundo componente. En algunas realizaciones, el primer componente es básicamente plasma. En algunas realizaciones, el segundo componente es esencialmente celular. En algunas realizaciones, la exposición del primer componente de la sangre extraída

al sustrato incluye exponer el primer componente de esencialmente toda la sangre del donante al sustrato al menos una vez.

En algunas realizaciones, el producto incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de proteína.

- 5 En algunas realizaciones, el segundo componente incluye una segunda cantidad de la proteína. En algunos ejemplos, la segunda cantidad de la proteína es menor que la primera cantidad de la proteína. En otras realizaciones, la segunda cantidad de la proteína es esencialmente igual a cero.

- 10 En algunas realizaciones, los métodos incluyen devolver al donante al menos una parte del primer componente de la sangre extraída. En algunas realizaciones, los métodos incluyen el tratamiento de la parte del primer componente de la sangre extraída antes de devolver dicha parte al donante. En algunas realizaciones, los métodos incluyen devolver al donante una parte de la sangre extraída no unida al sustrato. En algunas realizaciones, los métodos incluyen devolver al donante esencialmente todo el segundo componente de la sangre extraída. En algunas realizaciones, la parte del segundo componente de la sangre extraída devuelta al donante incluye hematíes. En algunas realizaciones, la parte del segundo componente de la sangre extraída devuelta al donante incluye plaquetas. En algunas realizaciones, al menos los pasos de extracción de la sangre y exposición del primer componente de dicha sangre al sustrato se repiten hasta que una cantidad efectiva de la proteína quede unida al sustrato.

En algunas realizaciones, se puede aislar una cantidad efectiva de la proteína del sustrato.

- 20 En algunas realizaciones, cada uno de los pasos del citado método tiene lugar en la misma instalación. En algunas realizaciones, el aislamiento del producto del sustrato tiene lugar en una instalación diferente a la de al menos uno de los pasos de dicho método.

En algunas realizaciones, al menos los pasos de extracción de sangre y exposición del primer componente de tal sangre al sustrato tienen lugar en un circuito de fluido adaptado para conectar funcionalmente al donante con el sustrato.

- 25 En algunas realizaciones, los métodos incluyen administrar el producto a un paciente. En algunas realizaciones, el producto se obtiene de cada uno de menos de diez donantes. En algunas realizaciones, el producto se obtiene de cada uno de menos de cinco donantes.

- 30 En algunas realizaciones, el producto se administra a un paciente sin ningún procesamiento adicional. En algunas realizaciones, los métodos incluyen preparar el producto a administrar al paciente. En algunas realizaciones, la preparación del producto incluye al menos uno de los pasos seleccionados entre el grupo consistente en ajustar la concentración de la proteína del producto, aislar al menos una parte de inmunoglobulina de la proteína, combinar el producto de dicho donante con un producto de al menos otro donante, reconstituir la proteína del producto en un líquido, esterilizar el producto y producir un producto farmacéuticamente aceptable.

- 35 En algunas realizaciones, la preparación del producto comprende al menos uno de los pasos consistentes en ajustar la concentración de la proteína en el producto, aislar al menos una parte de inmunoglobulina de la proteína, combinar el producto de dicho donante con un producto de al menos otro donante, reconstituir la proteína del producto en un líquido, esterilizar el producto o producir un producto farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la preparación del producto a administrar a un paciente tiene lugar en una instalación diferente a la de al menos uno de los otros pasos de dicho método.

- 40 También se describen composiciones que comprenden un producto proteico obtenido de cada uno de menos de diez donantes mediante los métodos de la presente descripción.

En algunas realizaciones, el producto proteico se obtiene de cada uno de menos de cinco donantes. En algunas realizaciones, la composición se administra a un paciente. En algunas realizaciones, la composición se administra a un paciente sin ningún procesamiento adicional.

- 45 También se describen métodos para tratar la enfermedad de Alzheimer que incluyen la administración de una cantidad eficaz de una composición, comprendiendo dicha composición un producto obtenido de al menos un donante mediante los métodos de la presente invención.

En algunas realizaciones, la composición comprende un producto obtenido de cada uno de menos de diez donantes.

- 50 Además se describen métodos para aumentar la cantidad de proteína obtenida de un solo donante para un producto proteico, que consisten en: extraer sangre del donante en una primera instalación, incluyendo la sangre al menos un primer componente y al menos un segundo componente, e incluyendo dicho primer

componente una proteína; exponer el primer componente de la sangre extraída a un sustrato adaptado para unirse a dicha proteína en la primera instalación; devolver al donante al menos una parte del segundo componente de la sangre extraída en la primera instalación; y aislar de dicho sustrato un producto que incluye una alta concentración de dicha proteína en una segunda instalación.

- 5 También se describen métodos para tratar a un paciente que sufre una enfermedad o afección con uno o más componentes sanguíneos mediante los pasos consistentes en: extraer sangre de un donante; separar uno o más componentes sanguíneos de la sangre del donante sobre un sustrato en una primera fracción que comprende uno o más componentes sanguíneos para administrarla al paciente y una segunda fracción que comprende uno o más componentes sanguíneos que son devueltos al donante; obtener la fracción de uno o más componentes sanguíneos para administrarla al paciente; devolver al donante la segunda fracción que comprende uno o más componentes sanguíneos; agrupar la primera fracción que comprende uno o más componentes sanguíneos de uno o más donantes; y administrar directamente al paciente una cantidad eficaz del componente o de los componentes sanguíneos agrupados. En algunas realizaciones, la primera y la segunda fracción se pueden separar de plasma. En algunas realizaciones, la separación de la primera y la segunda fracción se realiza a nivel molecular en lugar de a nivel celular.

En algunas realizaciones, la proteína es una inmunoglobulina. En otras realizaciones, la inmunoglobulina es IgG.

- 20 En algunas realizaciones, la extracción de sangre del donante incluye extraer una cantidad de sangre del donante suficiente para obtener al menos aproximadamente 650 mililitros de plasma a partir de la sangre. En algunas realizaciones, la extracción de sangre del donante incluye extraer al menos dos litros de sangre del donante. En algunas realizaciones, la extracción de sangre del donante incluye la extracción continua de sangre del donante hasta que esencialmente un volumen completo de sangre del donante sea expuesto al sustrato al menos una vez. En algunas realizaciones, la extracción de sangre del donante incluye la extracción continua de sangre del donante hasta que una cantidad efectiva de la proteína quede unida a dicho sustrato. En algunas realizaciones, la extracción de sangre del donante incluye la extracción secuencial de al menos dos partes de la sangre del donante. En algunas realizaciones, al menos una de las partes de la sangre extraída del donante es de al menos aproximadamente 500 mililitros. En algunas realizaciones, el primer componente incluye el segundo componente.
- 30 En algunas realizaciones, el primer componente consiste esencialmente en plasma. En algunas realizaciones, el segundo componente es esencialmente celular.

En algunas realizaciones, la exposición del primer componente de la sangre extraída al sustrato incluye exponer el primer componente de esencialmente toda la sangre del donante al sustrato al menos una vez.

En algunas realizaciones, el producto incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de proteína.

- 35 En algunas realizaciones, el segundo componente incluye una segunda cantidad de la proteína. En algunas realizaciones, la segunda cantidad de la proteína es menor que la primera cantidad de la proteína. En algunas realizaciones, la segunda cantidad de la proteína es esencialmente igual a cero.

- 40 En algunas realizaciones, los métodos incluyen devolver al donante al menos una parte del primer componente de la sangre extraída. En algunas realizaciones, los métodos incluyen el tratamiento de la parte del primer componente de la sangre extraída antes de devolver dicha parte al donante. En algunas realizaciones, los métodos incluyen devolver al donante una parte de la sangre extraída no unida al sustrato. En algunas realizaciones, los métodos incluyen devolver al donante esencialmente todo el segundo componente de la sangre extraída. En algunas realizaciones, la parte del segundo componente de la sangre extraída devuelta al donante incluye hematíes. En algunas realizaciones, la parte del segundo componente de la sangre extraída devuelta al donante incluye plaquetas. En algunas realizaciones, al menos los pasos de extracción de sangre y exposición del primer componente de dicha sangre al sustrato se repiten hasta que quede unida al sustrato una cantidad efectiva de la proteína.

En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de la proteína puede ser aislada del sustrato.

- 50 En algunas realizaciones, al menos los pasos de extracción de sangre y exposición del primer componente de dicha sangre al sustrato tienen lugar en un circuito de fluido adaptado para conectar funcionalmente al donante con el sustrato.

- 55 En algunas realizaciones, los métodos incluyen administrar el producto a un paciente. En otros ejemplos, el producto se obtiene de cada uno de menos de diez donantes. En algunas realizaciones, el producto se obtiene de cada uno de menos de cinco donantes. En otras realizaciones, el producto se administra a un paciente sin ningún procesamiento adicional. En algunos ejemplos, el producto proteico se obtiene de cada

uno de menos de diez donantes. En algunas realizaciones, el producto proteico se obtiene de cada uno de menos de cinco donantes.

En algunas realizaciones, los métodos incluyen preparar el producto a administrar a un paciente.

5 En algunas realizaciones, la preparación del producto incluye al menos uno de los pasos seleccionados entre el grupo consistente en ajustar la concentración de la proteína en el producto, aislar al menos una parte de inmunoglobulina de la proteína, combinar el producto de dicho donante con un producto de al menos otro donante, reconstituir la proteína del producto en una solución, esterilizar el producto y producir un producto farmacéuticamente aceptable.

10 En algunas realizaciones, la preparación del producto comprende al menos uno de los pasos consistentes en ajustar la concentración de la proteína en el producto, aislar al menos una parte de inmunoglobulina de la proteína, combinar el producto de dicho donante con un producto de al menos otro donante, reconstituir la proteína del producto en una solución, esterilizar el producto o producir un producto farmacéuticamente aceptable.

15 En algunas realizaciones, la preparación del producto a administrar a un paciente tiene lugar en una instalación diferente de la primera instalación y la segunda instalación.

También se describen composiciones que comprenden un producto proteico obtenido de cada uno de menos de diez donantes mediante los métodos de la invención.

20 En algunos ejemplos, el producto proteico se obtiene de cada uno de menos de cinco donantes. En algunas realizaciones, la composición se administra a un paciente. En otras realizaciones, la composición se administra a un paciente sin ningún procesamiento adicional.

La presente invención proporciona usos de una inmunoglobulina en la producción de un medicamento obtenido mediante los métodos aquí descritos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

25 Figura 1: muestra la separación de los componentes plasmáticos de sangre total de un donante y la infusión de inmunoglobulinas del plasma a un receptor.  
 Figura 2: muestra el transporte de los componentes sanguíneos desde un donante hasta un receptor.  
 Figura 3: muestra la separación de inmunoglobulinas de sangre total de un donante y la infusión de las inmunoglobulinas separadas a un receptor.  
 Figura 4: muestra el transporte de los componentes sanguíneos desde un donante hasta un receptor.

#### 30 DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente descripción proporciona sistemas para obtener inmunoglobulinas farmacéuticamente aceptables a partir de la sangre de un donante para su infusión directa a un receptor. Se ha descubierto que es posible utilizar un sustrato para obtener, y también aislar, inmunoglobulinas de un donante que pueden ser utilizadas para ser administradas directamente por infusión a un receptor sin necesidad de ningún procesamiento en uno o más lugares separados del lugar del donante y el receptor. Las inmunoglobulinas aisladas pueden ser utilizadas para tratar, y también mejorar, la enfermedad de Alzheimer y/o enfermedades asociadas con una inmunodeficiencia y/o un defecto en la modulación de la respuesta inmune.

40 La presente invención proporciona sistemas para obtener inmunoglobulina farmacéuticamente aceptable a partir de la sangre de un donante que, en algunos ejemplos, puede ser administrada directamente por infusión a un receptor. El sistema comprende un primer conducto configurado para transportar sangre desde el donante hasta un sustrato, incluyendo dicha sangre al menos un primer componente y al menos un segundo componente, incluyendo dicho primer componente de la sangre inmunoglobulina, y estando adaptado dicho sustrato para unirse a la inmunoglobulina; y un segundo conducto configurado para transportar al menos una parte del segundo componente de la sangre desde el primer conducto hasta el donante. El primer conducto puede estar configurado para transportar el primer componente de la sangre hasta el sustrato. El sistema comprende un tercer conducto configurado para transportar un producto que incluye una alta concentración de inmunoglobulina aislada a partir de dicho sustrato. Este tercer conducto puede estar situado en una instalación diferente de la instalación del primer conducto o del segundo conducto. El sistema también incluye un cuarto conducto configurado para transportar el producto hasta un receptor.

50 La presente descripción también proporciona métodos para aumentar la cantidad de proteína obtenida de un solo donante para un producto proteico, consistentes en: extraer sangre del donante, incluyendo la sangre al menos un primer componente y al menos un segundo componente, e incluyendo dicho primer componente

una proteína; exponer el primer componente de la sangre extraída a un sustrato adaptado para unirse a dicha proteína; devolver al donante al menos una parte del segundo componente de la sangre extraída; y aislar de dicho sustrato un producto que incluye una alta concentración de dicha proteína. Opcionalmente, los métodos pueden incluir devolver al donante al menos una parte del primer componente de la sangre extraída. Los métodos pueden incluir administrar el producto (por ejemplo, inmunoglobulina) a un paciente con o sin procesamiento adicional.

La presente descripción también proporciona métodos para tratar la enfermedad de Alzheimer y/o enfermedades o afecciones asociadas con una inmunodeficiencia mediante la administración de una cantidad eficaz de una composición, comprendiendo dicha composición un producto (por ejemplo, inmunoglobulina) obtenido de al menos un donante mediante los métodos de la presente invención. La composición puede ser administrada a un paciente con o sin procesamiento adicional.

La presente descripción también proporciona métodos para aumentar la cantidad de proteína (por ejemplo, inmunoglobulina) obtenida de un solo donante para un producto proteico, consistentes en: extraer sangre del donante en una primera instalación, incluyendo la sangre al menos un primer componente y al menos un segundo componente, e incluyendo dicho primer componente una proteína; exponer el primer componente de la sangre extraída a un sustrato adaptado para unirse a dicha proteína en la primera instalación; devolver al donante al menos una parte del segundo componente de la sangre extraída en la primera instalación; y aislar de dicho sustrato un producto que incluye una alta concentración de la proteína en una segunda instalación.

La presente descripción también proporciona métodos para tratar a un paciente que padece una enfermedad o afección con uno o más componentes sanguíneos mediante los pasos consistentes en: extraer sangre total de un donante; separar uno o más componentes sanguíneos de la sangre total del donante sobre un sustrato en una primera fracción que comprende uno o más componentes sanguíneos (por ejemplo, IgG) para administrarla al paciente y una segunda fracción que comprende uno o más componentes sanguíneos que son devueltos al donante; obtener la fracción de uno o más componentes sanguíneos para administrarla al paciente; devolver al donante la segunda fracción que comprende uno o más componentes sanguíneos; agrupar la primera fracción que comprende uno o más componentes sanguíneos de uno o más donantes; y administrar directamente al paciente una cantidad eficaz del componente o de los componentes sanguíneos agrupados. En algunas realizaciones, la primera y/o la segunda fracción es una separación de proteínas y/o moléculas.

Aunque en la práctica o las pruebas de la presente descripción se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos, aquí se describen los métodos y materiales preferentes. Tal como se utilizan aquí, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias plurales a no ser que el contexto indique claramente otra cosa. Todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el significado entendido normalmente por el experto medio en la técnica a la que pertenece esta invención, a no ser que se indique claramente otra cosa.

#### **Sistema para obtener inmunoglobulina a partir de sangre**

La presente descripción proporciona sistemas para, entre otras cosas, obtener una inmunoglobulina farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, IgG) a partir de sangre de un donante con el fin de ser administrada por infusión a uno o más receptores.

Los sistemas pueden comprender un primer conducto configurado para transportar sangre desde un donante hasta un sustrato. La sangre puede incluir al menos un primer componente (por ejemplo, esencialmente plasma) y al menos un segundo componente (por ejemplo, esencialmente celular), incluyendo dicho primer componente de la sangre inmunoglobulina.

El sustrato puede estar adaptado para unirse a la inmunoglobulina (por ejemplo, proteína A). Un primer conducto puede estar configurado para transportar el primer componente (por ejemplo, plasma) desde la sangre al sustrato. El primer componente de la sangre extraída se puede exponer al sustrato hasta que esencialmente toda la sangre del donante haya sido puesta en contacto con el sustrato al menos una vez. Un segundo conducto puede estar configurado para transportar al menos una parte del segundo componente sanguíneo desde el primer conducto hasta el donante. Los pasos de extracción de sangre y exposición del primer componente de dicha sangre al sustrato pueden tener lugar en un circuito de fluido adaptado para conectar funcionalmente al donante con el sustrato. Un tercer conducto está configurado para transportar un producto (por ejemplo, inmunoglobulina) aislado de dicho sustrato. El tercer conducto puede estar situado en una instalación diferente de la instalación del primer conducto o del segundo conducto. El sustrato con la inmunoglobulina unida puede ser transferido a la instalación del tercer conducto. Un cuarto conducto está configurado para transportar el producto hasta un receptor.

Los sistemas de la presente invención pueden ser utilizados para obtener, y también aislar, inmunoglobulina de un donante con el fin de administrársela por infusión a un receptor (por ejemplo un paciente). Un ejemplo

de método puede incluir: obtener sangre de un donante, procesar la sangre, aislar inmunoglobulina de la sangre y administrar por infusión la inmunoglobulina a un receptor o envasar la inmunoglobulina para fabricación. Opcionalmente, la sangre desprovista de inmunoglobulina puede ser transferida de vuelta al donante. A continuación se describen más detalladamente los pasos del método.

5 1: Obtención de sangre de un donante

Los componentes sanguíneos (por ejemplo, inmunoglobulina, como IgG) pueden ser obtenidos de un donante mediante cualquier método conocido en la técnica.

10 Los donantes potenciales pueden seleccionarse en relación con cualquier cosa que pueda hacer que su sangre sea insegura de utilizar. La selección puede incluir análisis con respecto a enfermedades que pueden ser transmitidas mediante transfusión sanguínea, incluyendo VIH y hepatitis vírica. También se puede preguntar al donante sobre su historial médico y se le puede realizar un breve examen físico para asegurar que la donación no es peligrosa para su salud.

15 La cantidad de sangre extraída y los métodos varían, pero una donación típica puede ser de aproximadamente 500 mililitros de sangre total. La extracción se puede realizar manualmente o con equipos automáticos que solo toman partes específicas de la sangre. La sangre puede ser extraída de una vena y/o una arteria. La sangre se puede mezclar con citrato de sodio, fosfato, dextrosa y/o adenina para evitar su coagulación.

20 La inmunoglobulina puede ser extraída de un donante retirando continuamente sangre del donante hasta que una cantidad efectiva de inmunoglobulina está unida a un sustrato (véase, por ejemplo, inmunoadsorción basada en columna PA (Immunosorba®, Fresenius Medical Care, Alemania) o inmunoadsorción de IgG basada en anticuerpos (Ig-Therasorb, PlasmaSelect, Teterow, Alemania)). Los sustratos adecuados pueden incluir proteína A de *Staphylococcus aureus* o proteína G de *Streptococcus*. Se puede extraer una cantidad suficiente de sangre de un donante para obtener al menos aproximadamente 650 mililitros de plasma de la sangre (por ejemplo, al menos dos litros de sangre). Se puede extraer sangre de un donante hasta que  
25 esencialmente un volumen completo de sangre del donante sea expuesto al sustrato al menos una vez.

30 Existen columnas acopladas con proteína A de *Staphylococcus aureus*, que se une a determinadas subclases de IgG humana (Immunosorba®, Excorim®, Lund, Suecia). En algunos ejemplos, la proteína A o la proteína G pueden estar acopladas con Sepharose. La separación de determinadas subclases de IgG se lleva a cabo actualmente mediante perfusión del plasma del receptor por estas columnas acopladas con proteína A de *S. aureus*. El material de matriz de columna se puede esterilizar (1) mediante una serie de lavados con agua estéril libre de pirógenos para reducir la biocarga, seguidos de (2) esterilización por vapor bajo condiciones que no fundan el material de matriz, preferentemente 115°C durante al menos 20 minutos a <2 bar (hasta que  $F_0 = 6$ ). Todos los procedimientos de esterilización pueden llevarse a cabo dentro de un aislador esterilizado con cajas de guantes, situado dentro de una sala limpia de clase 100.000.

35 Los pasos de extracción de sangre y exposición de un primer componente de la sangre al sustrato se repiten hasta que una cantidad efectiva de inmunoglobulina, incluyendo por ejemplo IgG, quede unida al sustrato. Una cantidad efectiva de inmunoglobulina es la cantidad de inmunoglobulina capaz de tratar una enfermedad o afección en un paciente (por ejemplo, un receptor).

2. Procesamiento y preparación de los componentes sanguíneos aislados

40 Los componentes sanguíneos (por ejemplo inmunoglobulina), designados aquí como producto, pueden ser administrados a un receptor con o sin procesamiento.

45 El procesamiento puede incluir, por ejemplo, los pasos de ajustar la concentración de la inmunoglobulina en el producto, aislar al menos una parte de IgG de la inmunoglobulina, combinar el producto de dicho donante con un producto de al menos otro donante, reconstituir la inmunoglobulina del producto en un líquido, esterilizar el producto y/o producir un producto farmacéuticamente aceptable.

El procesamiento de uno o más componentes sanguíneos, como la inmunoglobulina, puede tener lugar en una instalación diferente de la instalación del primer conducto o del segundo conducto.

50 La cantidad de proteína (por ejemplo inmunoglobulina, como IgG) obtenida de un solo donante para un producto de proteína se puede aumentar por extracción de sangre del donante, incluyendo la sangre al menos un primer componente y al menos un segundo componente, e incluyendo dicho primer componente una proteína; exposición del primer componente de la sangre extraída a un sustrato adaptado para unirse a dicha proteína; devolución al donante de al menos una parte del segundo componente de la sangre extraída; y aislamiento de un producto de dicho sustrato que incluye una alta concentración de dicha proteína.

5 El producto se puede preparar ajustando la concentración de la proteína en el producto, aislando al menos una parte de la inmunoglobulina de la proteína, combinando el producto de dicho donante con un producto de al menos otro donante, reconstituyendo la proteína del producto en un líquido, esterilizando el producto y/o produciendo un producto farmacéuticamente aceptable. La preparación del producto a administrar a un paciente puede tener lugar en una instalación diferente a la de al menos uno de los otros pasos de dicho método.

### 3. Aislamiento de inmunoglobulina de la sangre

10 La inmunoglobulina puede ser aislada de sangre total utilizando cualquier método conocido en la técnica, incluyendo por ejemplo el uso de proteínas de unión de inmunoglobulina, tal como proteína A. Por ejemplo, en la Patente US nº 5.817.528 se describen métodos adecuados de utilización de proteína A para unirse a IgG. Cuando está inmovilizada, la proteína A puede utilizarse para purificar anticuerpo de suero u otras muestras o durante la inmunoprecipitación para unirse específicamente a un complejo anticuerpo/antígeno en solución. La proteína de unión de inmunoglobulina se puede fijar a una perla tal como agarosa. La inmunoglobulina se puede someter a elución con un tampón de pH bajo.

15 Los tampones de elución preferentes incluyen:

- (1) citrato monosódico 5 mM / ácido cítrico 10 mM, pH 2,8;
- (2) citrato monosódico 5 mM / ácido cítrico 63 mM, pH 2,2;
- (3) acetato sódico 5 mM / ácido acético, pH 2,8;
- (4) glicina-HCl 0,1 M, pH 2,0-4,5;
- 20 (5) arginina 0,5 M, pH 3,8-4,4; y
- (6) arginina 0,36 M, pH 4,4.

### 4. Infusión de inmunoglobulina a un receptor

25 La inmunoglobulina puede administrarse a un receptor, incluyendo por ejemplo un paciente humano, de acuerdo con métodos conocidos, tales como administración intravenosa, por ejemplo en forma de bolo o mediante infusión continua durante un período de tiempo, vía intramuscular, intraperitoneal, intracerebroespinal, subcutánea, intra-articular, intrasinovial, intratecal u oral. Es preferible la administración intravenosa, intraperitoneal o subcutánea de la inmunoglobulina, siendo particularmente preferentes las vías subcutánea o intraperitoneal.

30 La sangre desprovista de uno o más componentes sanguíneos (por ejemplo, inmunoglobulina) puede ser devuelta a un donante. Una parte de la sangre extraída no unida al sustrato puede ser devuelta al donante. La parte del primer componente de la sangre extraída puede ser sometida a tratamiento antes de devolverla al donante. La parte del segundo componente de la sangre extraída devuelta al donante puede incluir hematíes y/o plaquetas.

### **Métodos de tratamiento**

35 La presente descripción proporciona métodos para tratar enfermedades y/o afecciones asociadas con una inmunodeficiencia mediante infusión a un receptor (por ejemplo, un paciente) de uno o más componentes sanguíneos obtenidos mediante los métodos de la presente descripción.

40 Las enfermedades que pueden ser tratadas mediante los métodos de la presente descripción incluyen enfermedades de inmunodeficiencia tanto primaria como secundaria. Ejemplos de enfermedades de inmunodeficiencia secundaria incluyen lupus/LES, fibromialgia, enfermedad autoinmune, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, SIDA, cáncer, ITP, anemia, sarcoidosis, leucemia, VEB, VPH y Reynaud.

Otras enfermedades que pueden ser tratadas mediante los métodos de la presente descripción incluyen síndrome de Kowasocki, lupus y enfermedad de Alzheimer.

45 Otros regímenes terapéuticos pueden ser combinados con la administración del anticuerpo de FvW humanizado. Una administración combinada incluye la coadministración, la utilización de formulaciones individuales o una formulación farmacéutica simple, y la administración consecutiva en cualquier orden, pudiendo existir preferentemente un período de tiempo durante el cual los dos principios activos (o todos ellos) ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

50 La selección de la dosis eficaz preferente de la inmunoglobulina puede ser determinada (por ejemplo mediante ensayos clínicos) por un trabajador cualificado basándose en la consideración de diversos factores conocidos por los especialistas en la técnica. Estos factores incluyen la enfermedad a tratar o prevenir, los

síntomas asociados, la masa corporal del paciente, el estado inmunológico del paciente y otros factores conocidos por los expertos para reflejar la exactitud de las composiciones farmacéuticas administradas.

5 La dosis precisa a utilizar en la formulación dependerá también de la vía de administración y la gravedad del cáncer, y debe ser decidida de acuerdo con el criterio del médico y cada una de las circunstancias del paciente. Las dosis efectivas pueden ser extrapoladas de curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o modelos animales.

10 Para la inmunoglobulina, la dosis administrada a un paciente oscila típicamente entre 0,1 mg/kg y 100 mg/kg de peso corporal del paciente. Preferentemente, la dosis administrada a un paciente oscila entre 0,1 mg/kg y 20 mg/kg de peso corporal del paciente, de forma especialmente preferente entre 1 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal del paciente. En general, la inmunoglobulina humana y la inmunoglobulina humanizada tienen una vida media más larga dentro del cuerpo humano que los anticuerpos de otras especies debido a la respuesta inmune a los polipéptidos extraños. Por consiguiente, a menudo es posible administrar dosis más bajas de inmunoglobulina humana y realizar administraciones menos frecuentes.

15 Una cantidad terapéuticamente eficaz o cantidad eficaz se refiere a una cantidad eficaz para mejorar o prevenir los síntomas, o para prolongar la supervivencia del paciente tratado. La determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz entra dentro de las capacidades de los expertos, en especial teniendo en cuenta la descripción detallada que aquí se proporciona. Una cantidad terapéuticamente eficaz tal como se describe aquí incluye una cantidad de inmunoglobulina eficaz para tratar una enfermedad o afección asociada a una inmunodeficiencia en un paciente.

20 Una dosis terapéuticamente eficaz o dosis eficaz se refiere a una dosis eficaz para mejorar o prevenir los síntomas, o para prolongar la supervivencia de un paciente sometido a tratamiento. Una dosis terapéuticamente eficaz tal como se describe aquí incluye una dosis de inmunoglobulina eficaz para tratar una enfermedad o afección asociada a una inmunodeficiencia en un paciente.

#### Composiciones farmacéuticas

25 Están previstas formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más componentes sanguíneos aislados (por ejemplo, inmunoglobulina, como IgG). Se pueden preparar formulaciones de inmunoglobulina para su almacenamiento mezclando una inmunoglobulina con el grado de pureza deseado con soportes opcionales farmacéuticamente aceptables, excipientes o estabilizadores (Remington's Pharmaceutical Sciences, edición 16, Osol, A. Ed. (1980)), en forma de formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas. Los soportes, excipientes o estabilizadores aceptables no son tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (como cloruro de octadecildimetilbencilo; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de benzotónio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquilparabenos como metil- o propil-parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos como polivinilpirrolidona; aminoácidos como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos, incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes como EDTA; azúcares como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sal, como sodio; complejos metálicos (por ejemplo complejos de Zn-proteína); y/o agentes tensioactivos no iónicos tales como TWEEN<sup>TM</sup>, PLURONICS<sup>TM</sup> o polietilenglicol (PEG).

30

35

40

La formulación también puede contener más de un compuesto activo según sea necesario para la indicación particular tratada, preferentemente compuestos con actividades complementarias que no presentan ninguna influencia negativa entre sí.

45 La inmunoglobulina también puede estar encerrada en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas coloidales de administración de fármacos (por ejemplo liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Esta técnicas se dan a conocer en Remington's Pharmaceutical Sciences, edición 16, Osol, A. Ed. (1980).

50

También se pueden preparar preparaciones de liberación prolongada. Ejemplos adecuados de preparaciones de liberación prolongada incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen la inmunoglobulina, estando estas matrices en forma de artículos conformados, por ejemplo películas o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación prolongada incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato) o alcohol (poli(vinílico)), polilactidas (Patente US n° 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato, etileno-acetato de vinilo no degradable, copolímeros de ácido láctico-

55

ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPO™ (microesferas inyectables compuestas por copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y leuprolide acetato), y ácido poli-D-(-)-3-hidroxitúterico.

Las formulaciones destinadas a la administración *in vivo* deben ser estériles. Esto se consigue mediante filtración a través de membranas de filtración estériles.

## 5 Artículos de fabricación

También están previstos artículos de fabricación que contienen uno o más componentes sanguíneos. El artículo de fabricación puede incluir un recipiente y una etiqueta o prospecto sobre el recipiente o asociado al mismo. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales o jeringuillas. Los recipientes pueden estar hechos de diversos materiales, como vidrio o plástico. El recipiente contiene una composición que puede ser eficaz para tratar una enfermedad o afección asociada con la inmunodeficiencia y puede tener una abertura de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede consistir en una bolsa de solución intravenosa o un vial con un tapón que se puede perforar con una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un principio activo de la composición puede consistir en la inmunoglobulina aislada aquí descrita. La etiqueta o el prospecto pueden indicar que la composición puede ser utilizada para tratar la enfermedad elegida, como una inmunodeficiencia. En una realización, la etiqueta o el prospecto pueden indicar que la composición que comprende la inmunoglobulina puede ser utilizada para tratar una enfermedad o afección asociada con una inmunodeficiencia.

Además, el artículo de fabricación puede incluir (a) un primer recipiente con una composición contenida en el mismo, comprendiendo dicha composición la inmunoglobulina aquí descrita, y (b) un segundo recipiente con una composición contenida en el mismo, comprendiendo dicha composición un agente terapéutico diferente de la inmunoglobulina. El artículo de fabricación en esta realización de la descripción puede comprender además un prospecto que indique que la primera y la segunda composiciones pueden ser utilizadas en combinación para tratar una enfermedad o afección asociada con una inmunodeficiencia. Alternativa o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo (o tercer) recipiente que contiene un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BW-FI), solución salina tamponada de fosfatos, solución de Ringer y solución de dextrosa. También puede incluir otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringuillas.

## Ejemplos

### 30 Ejemplo 1: Infusión de inmunoglobulina a partir de plasma de un donante a un receptor

La inmunoglobulina se puede obtener y aislar de un donante y utilizar para administrarla por infusión a un receptor.

En un ejemplo de método, primero se obtiene sangre de un receptor mediante cualquier método conocido en la técnica. Después se separa el plasma de la sangre del donante y se esteriliza para inactivación viral. A continuación, el plasma esterilizado se pone en contacto con una matriz de proteína A. Alternativamente se pueden utilizar columnas alternantes para capturar IgG. Las columnas se pueden lavar entrando las IgG eluidas en otra columna (véase, por ejemplo, la Figura 2). Alternativamente se puede utilizar una membrana de fibra hueca con proteína A u otro ligando de captura para la inmunoglobulina (véanse, por ejemplo, las Figuras 3 y 4). Opcionalmente, el plasma sin IgG y la sangre pueden devolverse al donante. La IgG capturada se puede eluir de la matriz durante la donación de sangre o de forma independiente con respecto a la donación. La elución se puede preformar por separado de la donación o al mismo tiempo que ésta. Las IgG eluidas se pueden utilizar para administrarlas por infusión a un receptor o se pueden emplear en la fabricación de IgG para distribución a granel. Las IgG eluidas se pueden concentrar al 10% y el pH se puede ajustar a un valor ligeramente ácido, por ejemplo pH 4,5. A continuación se pueden añadir excipientes y tampones a la IgG para producir una composición farmacéutica. Las composiciones se pueden introducir en recipientes estériles y utilizar para administrarlas por infusión a un receptor (véase, por ejemplo, la Figura 1).

Los aspectos de la presente materia arriba descrita pueden ser ventajosos individualmente o en combinación con otro u otros aspectos. Sin limitar la anterior descripción, de acuerdo con un aspecto de la materia en cuestión se proporciona un sistema para obtener una inmunoglobulina farmacéuticamente aceptable de la sangre de un donante según la reivindicación 1.

De acuerdo con otro aspecto que puede ser utilizado o combinado con cualquiera de los aspectos anteriores, la inmunoglobulina es IgG.

De acuerdo con otro aspecto que puede ser utilizado o combinado con cualquiera de los aspectos anteriores, el primer conducto está configurado para transportar el primer componente de la sangre hasta el sustrato.

De acuerdo con otro aspecto que puede ser utilizado o combinado con cualquiera de los aspectos anteriores, el primer componente consiste esencialmente en plasma.

De acuerdo con otro aspecto que puede ser utilizado o combinado con cualquiera de los aspectos anteriores, el segundo componente es esencialmente celular.

- 5 De acuerdo con otro aspecto que puede ser utilizado o combinado con cualquiera de los aspectos anteriores, el segundo componente incluye una segunda cantidad de inmunoglobulina.

De acuerdo con otro aspecto que puede ser utilizado o combinado con el aspecto anterior, la segunda cantidad de inmunoglobulina es menor que la primera cantidad de inmunoglobulina.

- 10 De acuerdo con otro aspecto que puede ser utilizado o combinado con el aspecto anterior, la segunda cantidad de inmunoglobulina es esencialmente igual a cero.

De acuerdo con otro aspecto que puede ser utilizado o combinado con cualquiera de los aspectos anteriores, la parte del segundo componente sanguíneo transportada hasta el donante incluye hematíes.

De acuerdo con otro aspecto que puede ser utilizado o combinado con el aspecto anterior, la parte del segundo componente sanguíneo transportada hasta el donante incluye plaquetas.

- 15 De acuerdo con otro aspecto que puede ser utilizado o combinado con cualquiera de los aspectos anteriores, el producto incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de inmunoglobulinas.

De acuerdo con otro aspecto que puede ser utilizado o combinado con cualquiera de los aspectos anteriores, el tercer conducto está situado en una instalación diferente de la instalación del primer conducto o del segundo conducto.

- 20 De acuerdo con otro aspecto que puede ser utilizado o combinado con cualquiera de los dos aspectos anteriores, el sustrato con la inmunoglobulina unida puede ser transferido a la instalación del tercer conducto.

De acuerdo con otro aspecto que puede ser utilizado o combinado con cualquiera de los tres aspectos anteriores, el producto se administra a un receptor sin ningún procesamiento adicional.

- 25 De acuerdo con otro aspecto que puede ser utilizado o combinado con cualquiera de los cuatro aspectos anteriores, el producto se procesa para la administración a un receptor mediante al menos un proceso.

De acuerdo con otro aspecto que puede ser utilizado o combinado con el aspecto anterior, el proceso se selecciona entre el grupo consistente en ajustar la concentración de inmunoglobulina en el producto, aislar al menos una parte de IgG de la inmunoglobulina, combinar el producto de dicho donante con un producto de al menos otro donante, reconstituir la inmunoglobulina del producto en un líquido, esterilizar el producto y producir un producto farmacéuticamente aceptable.

30

De acuerdo con otro aspecto que puede ser utilizado o combinado con cualquiera de los dos aspectos anteriores, el producto se procesa adicionalmente en una instalación diferente de la instalación del primer conducto o del segundo conducto.

- 35 De acuerdo con otro aspecto que puede ser utilizado o combinado con cualquiera de los ocho aspectos anteriores, el producto se agrupa con productos obtenidos de menos de diez donantes utilizando dicho sistema o el producto se agrupa con productos obtenidos de menos de cinco donantes utilizando dicho sistema.

De acuerdo con otro aspecto que puede ser utilizado o combinado con cualquiera de los aspectos anteriores, la primera fracción y la segunda fracción se separan a partir de plasma.

- 40 De acuerdo con otro aspecto que puede ser utilizado o combinado con cualquiera de los aspectos anteriores, la separación de la primera y la segunda fracción se lleva a cabo a nivel molecular.

Aunque la presente descripción se ha descrito e ilustrado aquí con referencia a diversos materiales procedimientos y ejemplos específicos, se entiende que no está limitada a las combinaciones particulares de material y los procedimientos seleccionados para este fin. Tal como entenderán los expertos en la técnica, se pueden proponer numerosas variaciones de dichos detalles. Está previsto que la descripción y los ejemplos sean considerados únicamente como ilustrativos.

45

**REIVINDICACIONES**

1. Sistema para obtener un producto de inmunoglobulina farmacéuticamente aceptable a partir de sangre de un donante, que incluye:
    - un sustrato adaptado para unirse a inmunoglobulina;
  - 5 un primer conducto configurado para transportar sangre o un componente sanguíneo desde del donante hasta el sustrato, incluyendo dicha sangre o componente sanguíneo al menos un primer componente y al menos un segundo componente, y comprendiendo dicho primer componente inmunoglobulina;
  - 10 un segundo conducto configurado para transportar al menos una parte del segundo componente de la sangre o componente sanguíneo desde el primer conducto hasta el donante;
  - un tercer conducto configurado para transportar un producto de inmunoglobulina aislado de dicho sustrato; y
  - un cuarto conducto configurado para transportar el producto directamente a un receptor.
- 15 2. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado porque el sustrato se une a IgG.
  3. Sistema según la reivindicación 1, que adicionalmente comprende un separador para separar el plasma que contiene inmunoglobulina de la sangre total.

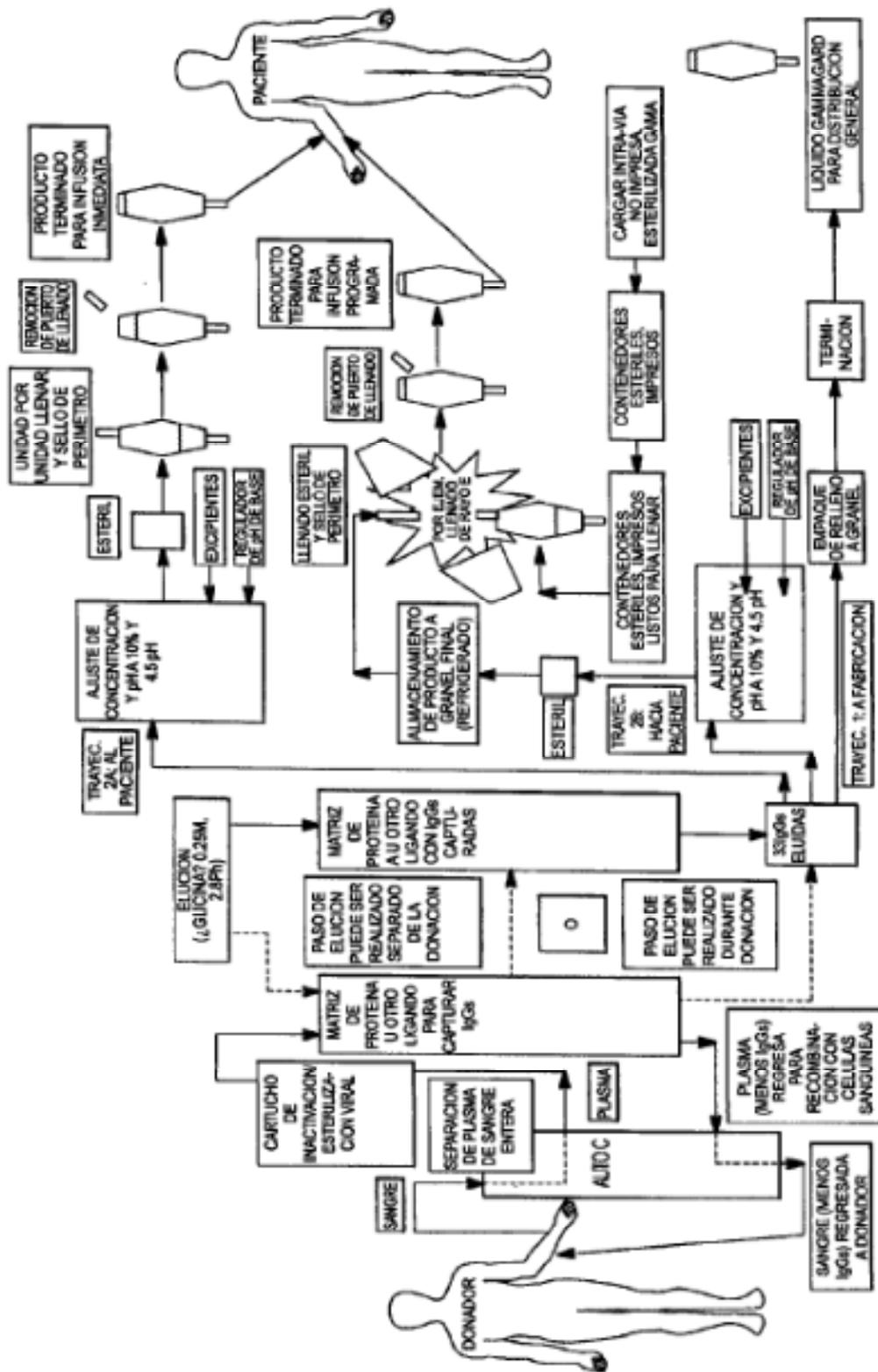


FIG. 1

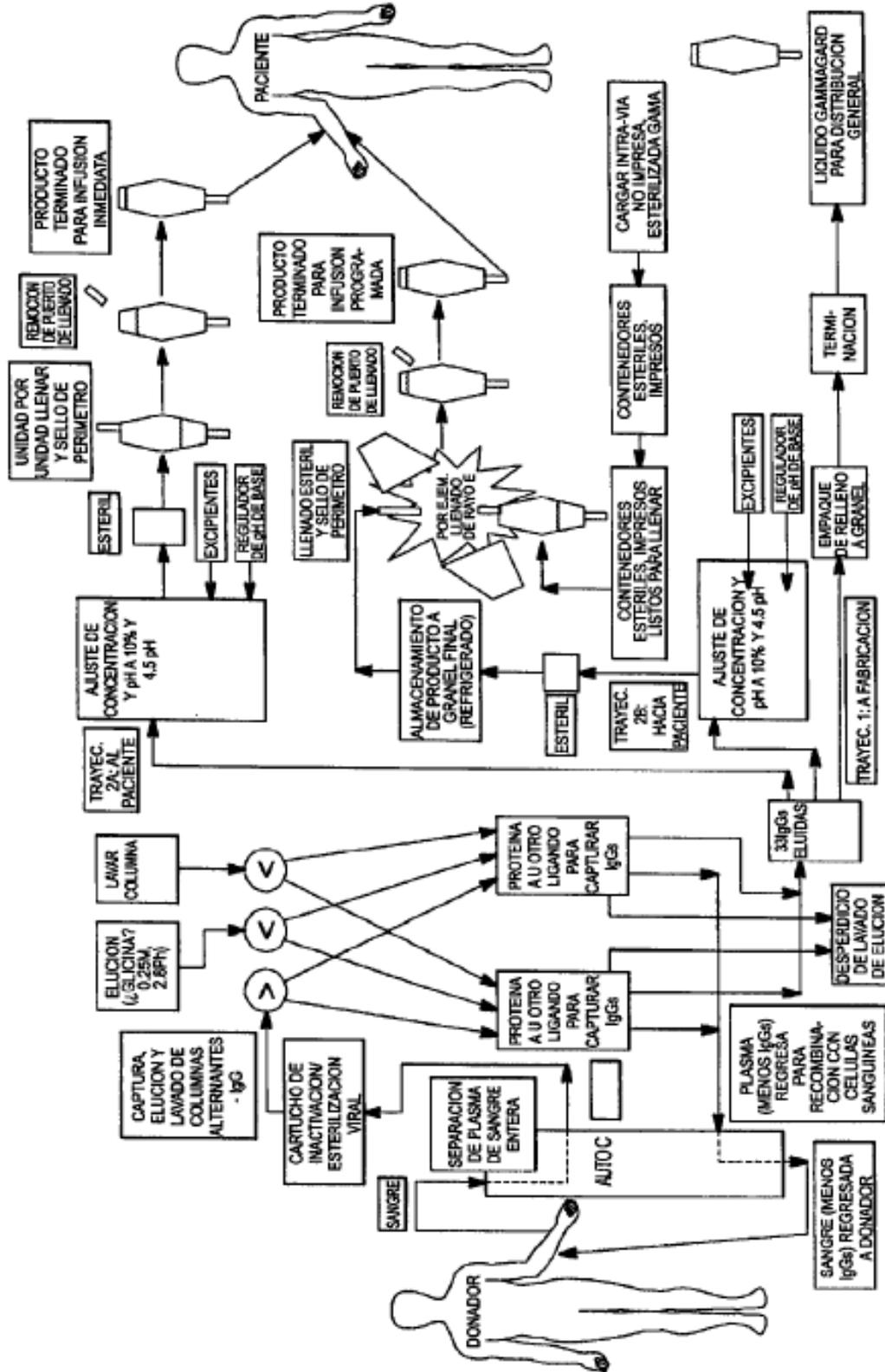


FIG. 2



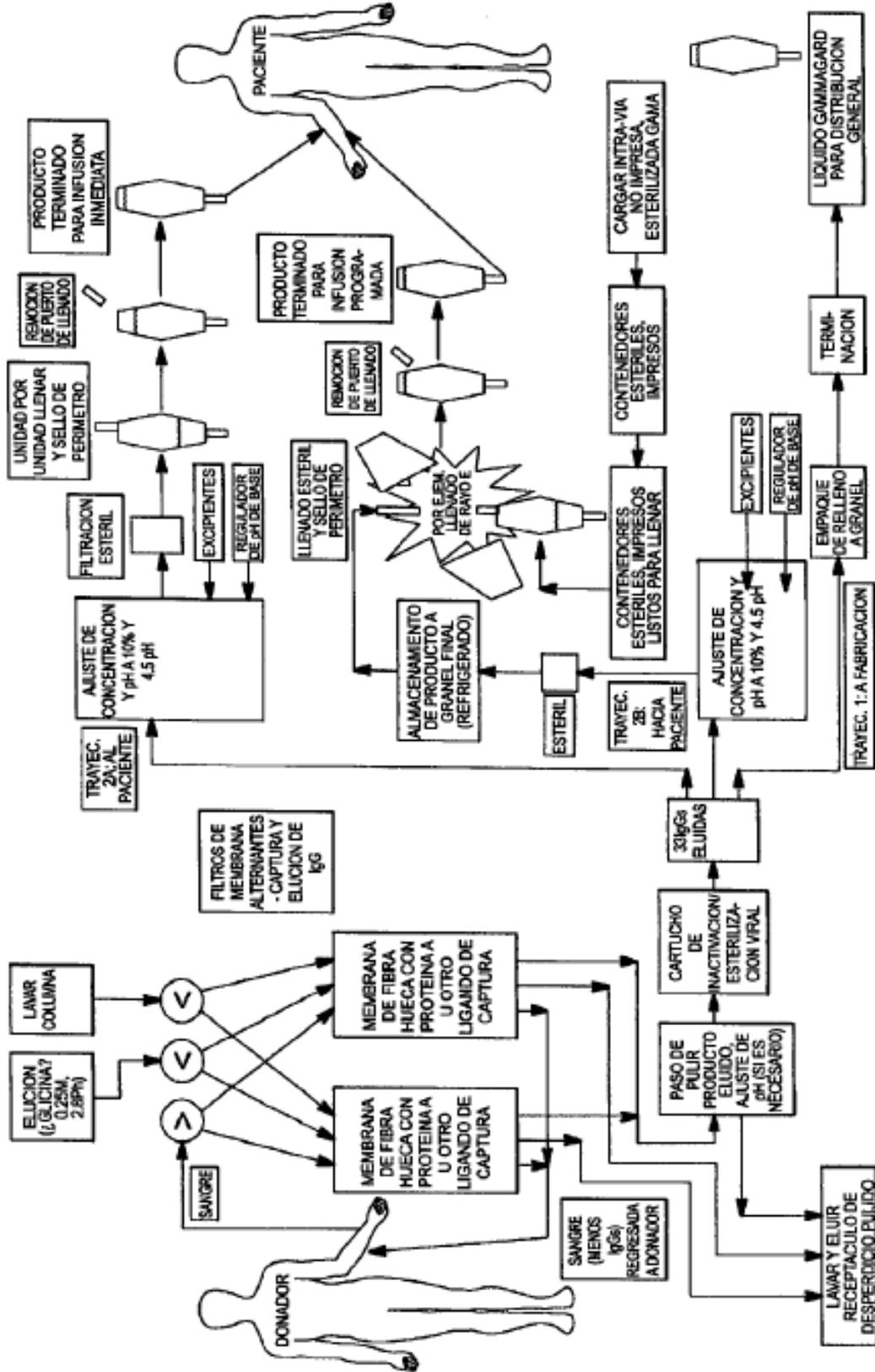


FIG. 4