

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 088**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/18 (2007.01)

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2011 PCT/EP2011/051556**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2011 WO11095543**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2011 E 11702054 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 2531218**

54 Título: **Preparado de inmunoglobulina**

30 Prioridad:

04.02.2010 EP 10001164

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

10.06.2019

73 Titular/es:

**CSL BEHRING AG (100.0%)
Wankdorfstrasse 10
3000 Bern 22, CH**

72 Inventor/es:

**BOLLI, REINHARD FRANZ;
MAEDER, WERNER y
LERCH, PETER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 716 088 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

Preparado de inmunoglobulina

5 La presente invención se refiere al uso de prolina, y en particular L-prolina, para reducir la viscosidad de un preparado de inmunoglobulina (Ig), en el que el preparado de Ig comprende Ig en un porcentaje en masa-volumen de al menos 18%.

La presente invención se refiere además a un proceso para preparar un preparado de Ig que comprende Ig en un porcentaje de masa-volumen de al menos 18%, a un preparado de Ig obtenible mediante dicho proceso y a su administración subcutánea a un humano.

10 Los trastornos de inmunodeficiencia primaria (IDP), tal como la inmunodeficiencia común variable (IDCV) y agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, predisponen a los pacientes a infecciones recurrentes. Estos pacientes necesitan terapia de sustitución de inmunoglobulina (Ig), que puede administrarse de forma intravenosa (IVIg) o subcutánea (SCIg). La terapia de inmunoglobulina con IVIg o SCIg también se ha mostrado que es útil en el tratamiento de otras condiciones, por ejemplo en el tratamiento de condiciones inflamatorias y autoinmunes, además de ciertos trastornos neurológicos.

15 Si la inmunoglobulina se administra por medio de la ruta intravenosa más común, se produce un aumento brusco en el nivel de inmunoglobulina en suero que disminuye mientras la Ig se redistribuye en el espacio extravascular durante las siguientes 48 horas, y después cae con cinéticas de primer orden durante aproximadamente tres semanas antes de que se repita la administración intravenosa. Muchos pacientes informan de una sensación de efecto de “desaparición” durante la última semana del intervalo de dosificación, en particular malestar general, fatiga, 20 artralgias, mialgias o susceptibilidad aumentada a las infecciones.

Considerando los inconvenientes de la administración de Ig intravenosa, la administración de Ig por medio de la ruta subcutánea se ha vuelto cada vez más popular en años recientes. El método no necesita el acceso venoso, está asociado con solo algunos efectos secundarios sistémicos y se ha presentado que mejora la calidad de vida de los pacientes.

25 Uno de los retos principales en la formulación de un preparado de Ig, y en particular de un preparado de Ig para la administración subcutánea, radica en el hecho de que la Ig disuelta en disolución acuosa tiende a agregarse y formar precipitados si no se estabiliza suficientemente con aditivos apropiados. Los carbohidratos se usan a veces como estabilizadores; sin embargo, las concentraciones crecientes de carbohidratos están asociadas con pobre capacidad de tolerancia, en particular en el tratamiento de pacientes con función renal alterada (p.ej. pacientes con diabetes). 30

Con respecto a la estabilización de la Ig monomérica, se han conseguido resultados particularmente buenos usando un aminoácido básico o no polar como un estabilizador. Como por ejemplo se describe en el documento WO 2005/049078, la adición de aminoácidos básicos o no polares y el ajuste del pH del preparado final se ha encontrado que disminuye notablemente la formación de agregados y por consiguiente aumentan la estabilidad de estos preparados, particularmente a temperatura ambiente. 35

Cuando se usa la ruta subcutánea para el tratamiento de Ig de ciertas indicaciones, se necesitan administrar volúmenes relativamente grandes de preparados de Ig. Con las formulaciones de Ig disponibles actualmente de hasta 16% (160 g/l), la incapacidad de los tejidos de aceptar grandes volúmenes de preparado de Ig infundido rápidamente presenta una limitación a la administración subcutánea. Por consiguiente, los pacientes que reciben Ig por medio de la ruta subcutánea necesitan una administración relativamente frecuente de volúmenes relativamente pequeños en múltiples sitios. Algunos pacientes y médicos consideran los múltiples sitios y frecuentes infusiones subcutáneas como suficientemente molestos para rechazar o recomendar contra la terapia SCIg. 40

En vista de esto, los preparados de Ig que tienen una mayor concentración de Ig serían por consiguiente deseables. Sin embargo, un aumento en la concentración de Ig va junto con un aumento no lineal en la viscosidad que rápidamente presenta una limitación a la administración subcutánea con medios convencionales. Específicamente, los preparados de Ig altamente viscosos desarrollan una alta resistencia y por lo tanto comprometen la infusión apropiada por la bomba de infusión. En particular, puede esperarse una duración prolongada de administración en comparación con los preparados que tienen una menor concentración. Esto llevaría por consiguiente a una disminución en la aceptación de la ruta subcutánea. Además con respecto al proceso de fabricación, el manejo de un preparado de Ig altamente viscoso es relativamente molesto. 45 50

Es por consiguiente un objeto de la presente invención proporcionar un medio sencillo para reducir la viscosidad de un preparado de Ig que tenga una alta concentración de Ig.

Es además un objeto de la presente invención proporcionar un preparado de Ig altamente concentrado, que sea adecuado para la administración subcutánea y que manteniendo al menos la eficacia de los preparados de Ig actualmente disponibles permita una administración de menores volúmenes de una forma rápida y sencilla. 55

El problema se resuelve por el contenido según las reivindicaciones independientes. Las realizaciones preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes.

5 Según un primer aspecto, la presente invención se refiere por consiguiente al uso de prolina para reducir la viscosidad de un preparado de Ig, en el que el preparado de Ig comprende Ig en un porcentaje de masa-volumen de al menos 18%, más preferiblemente al menos 19%, lo más preferiblemente al menos 20%.

El término "viscosidad" como se usa en el contexto de la presente invención significa viscosidad dinámica. La unidad física del SI de la viscosidad dinámica es milipascal segundo (mPa.s).

10 La viscosidad puede determinarse por ejemplo por un viscosímetro de caída de bolas ("Kugelfallviskosimeter") según Hoppler de acuerdo con la Farmacopea Europea versión 6.0 a 2.2.49 y las necesidades de la norma DIN 53015. De esta manera, el tiempo de rodamiento de una bola o esfera en un tubo o capilar de dimensiones definidas y que tiene una pendiente definida se determina. En base al tiempo de rodamiento, la viscosidad del líquido en el tubo o capilar puede determinarse. Los valores dados en la presente solicitud se han determinado por el principio anterior usando un microviscosímetro del tipo AMV200 (de Anton Paar GmbH, Graz, Austria). Las medidas se han hecho a una temperatura de 20,0°C +/- 0,1°C.

15 Se ha encontrado sorprendentemente por los actuales inventores que añadiendo prolina, y en particular, L-prolina, puede alcanzarse una viscosidad relativamente baja del preparado de Ig incluso si la concentración de Ig es alta. El mismo efecto puede conseguirse para otros preparados de proteína, por ejemplo para un preparado de albúmina.

20 Se ha presentado que la prolina tiene un efecto estabilizante en los preparados de proteína, su efecto de reducción de la viscosidad de un preparado de proteína, y en particular de un preparado de Ig, no se había considerado sin embargo hasta ahora.

La presencia de prolina tiene por consiguiente el doble efecto beneficioso de estabilizar la Ig por un lado, y por consiguiente permitir el obtener un preparado que tiene una estabilidad muy alta durante un periodo de tiempo relativamente largo, y de proporcionar una baja viscosidad por otro lado, permitiendo así la administración del preparado de una manera rápida y sencilla.

25 Como se menciona, el efecto de reducción de la viscosidad es de particular relevancia para los preparados de Ig que tienen una alta concentración de Ig, específicamente los preparados de Ig que tienen un porcentaje de masa-volumen de al menos 18%.

30 En una realización preferida, la Ig comprendida en el preparado de Ig al que se refiere la presente invención consiste esencialmente en IgG. En otras realizaciones preferidas de la invención, la Ig comprendida en el preparado de Ig esencialmente consiste en IgA o esencialmente consiste en IgM.

En el sentido de la presente invención, un porcentaje de masa-volumen de 15% significa 150 g por litro.

35 Según un segundo aspecto, la presente invención también se refiere a un proceso para preparar un preparado de inmunoglobulina que comprende inmunoglobulina en un porcentaje de masa-volumen de al menos 18%, en el que dicho proceso comprende la etapa de añadir prolina para reducir la viscosidad del preparado, en el que la prolina se añade a un porcentaje de masa-volumen de la inmunoglobulina de menos de 15% antes de concentrar el preparado de inmunoglobulina al porcentaje de masa-volumen de la inmunoglobulina de al menos 18%.

Por consiguiente, un preparado de Ig que tiene una alta concentración de Ig y que tiene al mismo tiempo una viscosidad relativamente baja puede obtenerse de una manera muy sencilla y directa.

40 Según el proceso de la presente invención, la prolina se añade a un porcentaje de masa-volumen de la inmunoglobulina de menos de 15%, preferiblemente menos de 14%, más preferiblemente menos de 13%, y lo más preferiblemente menos de 12%, antes de concentrar el preparado al porcentaje de masa-volumen de la inmunoglobulina de al menos 18%.

45 En contraste al proceso convencional, para la formulación de preparados de Ig, el estabilizador - en este caso prolina - se añade antes de la etapa de concentración final. Por consiguiente, la proteína en el producto concentrado está menos sujeta a condiciones de tensión (p.ej. fuerzas de corte) que sería el caso si el estabilizador se añade después de la etapa de concentración. El proceso según esta realización permite por consiguiente un tratamiento muy suave del producto.

Como se presenta anteriormente, la prolina usada en el proceso de la presente invención es preferiblemente L-prolina.

50 Según una realización más preferida del proceso de la presente invención, la cantidad de prolina añadida es tal que la concentración de prolina en el preparado de inmunoglobulina oscila de 10 a 1000 mmoles/l, más preferiblemente de 100 a 500 mmoles/l, y lo más preferiblemente es 250 mmoles/l.

Según una realización particularmente preferida del proceso, se prepara un preparado de Ig que comprende Ig en un porcentaje de masa-volumen que oscila de 18% a menos de 20%, de esta manera la prolina se añade en una cantidad tal que la viscosidad es menor que 13 mPa.s, preferiblemente menor que 11 mPa.s, más preferiblemente menor que 10 mPa.s, y lo más preferiblemente menor que 9 mPa.s.

- 5 Según una realización alternativa particularmente preferida, se prepara un preparado de Ig que comprende Ig en un porcentaje de masa-volumen de al menos 20%, en el que la prolina se añade en una cantidad tal que la viscosidad es menor que 19 mPa.s, preferiblemente menor que 17 mPa.s, más preferiblemente menor que 15 mPa.s, y lo más preferiblemente menor que 13 mPa.s.

- 10 Habiendo aprendido a partir de las enseñanzas de la presente invención, un experto fácilmente se dará cuenta como elegir las cantidades respectivas de prolina para alcanzar la viscosidad apuntada.

Según un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un preparado de Ig obtenible mediante el proceso anterior.

- 15 En particular, la presente invención se refiere por consiguiente a un preparado de Ig que comprende Ig en un porcentaje de masa-volumen que oscila de 18% a menos de 20%, en el que dicho preparado comprende prolina en una cantidad tal que la viscosidad es menor que 13 mPa.s, preferiblemente menor que 11 mPa.s, más preferiblemente menor que 10 mPa.s, y lo más preferiblemente menor que 9 mPa.s.

- 20 Más particularmente, la presente invención se refiere a un preparado de Ig que comprende Ig en un porcentaje de masa-volumen de 18% a 19%, en el que dicho preparado comprende prolina en una cantidad tal que la viscosidad es menor que 12 mPa.s, preferiblemente menor que 11 mPa.s, y a un preparado de Ig que comprende Ig en un porcentaje de masa-volumen de más de 19% a menos de 20%, en el que dicho preparado comprende prolina en una cantidad tal que la viscosidad es menor que 15 mPa.s, preferiblemente menor que 13 mPa.s.

- 25 De forma alternativa, la presente invención se refiere también a un preparado de Ig que comprende Ig en un porcentaje de masa-volumen de al menos 20%, en el que dicho preparado comprende prolina en una cantidad tal que la viscosidad es menor que 19 mPa.s, preferiblemente menos que 17 mPa.s, más preferiblemente menor que 15 mPa.s, y lo más preferiblemente menor que 13 mPa.s.

- 30 Más particularmente, la presente invención se refiere a un preparado de Ig que comprende Ig en un porcentaje de masa-volumen de más de 20% y como mucho 22%, en el que dicho preparado comprende prolina en una cantidad tal que la viscosidad es menor que 19 mPa.s, preferiblemente menor que 17 mPa.s, más preferiblemente menor que 14 mPa.s, lo más preferiblemente menor que 12 mPa.s, y a un preparado de Ig que comprende Ig en un porcentaje de masa-volumen de más de 22%, en el que dicho preparado comprende prolina en una cantidad tal que la viscosidad es menor que 27 mPa.s, más preferiblemente menor que 20 mPa.s.

Aparte de los preparados de Ig definidos anteriormente pueden conseguirse los siguientes preparados de Ig usando prolina (no según la presente invención):

- 35 Un preparado de Ig que comprende Ig en un porcentaje en masa-volumen de más de 16% y como mucho 17%, en el que dicho preparado comprende prolina en una cantidad tal que la viscosidad es menor que 8 mPa.s, preferiblemente menor que 7 mPa.s, más preferiblemente menor que 6 mPa.s; y

Un preparado de Ig que comprende Ig en un porcentaje de masa-volumen de más de 17% y menos que 18%, en el que dicho preparado comprende prolina en una cantidad tal que la viscosidad es menor que 10 mPa.s, preferiblemente menor que 9 mPa.s, más preferiblemente menor que 8 mPa.s.

- 40 Para el propósito descrito anteriormente, los preparados de Ig altamente concentrados, en particular los preparados de Ig que comprenden Ig en un porcentaje en masa-volumen de aproximadamente 20%, se prefieren particularmente.

- 45 Dichos preparados de Ig altamente concentrados se usan preferiblemente para la administración subcutánea a pacientes, por medio de un ejemplo no limitante para el tratamiento de IDP o IDCV. Preferiblemente, el Ig comprendido en el preparado de Ig de la presente invención consiste esencialmente en IgG, como se menciona anteriormente, pero no está limitado de ninguna manera a eso. En otras realizaciones preferidas del preparado de la presente invención, el Ig comprendido esencialmente consiste en IgA o esencialmente consiste en IgM.

- 50 Dada la alta concentración de Ig, la presente invención permite menores volúmenes del preparado para administrar al paciente, mientras se mantiene la eficacia en comparación con preparados disponibles de forma convencional que tienen una menor concentración de Ig. A pesar de su concentración de Ig relativamente alta, la presente invención permite al preparado administrarse de una manera rápida y sencilla debido a su baja viscosidad. En particular, los medios convencionales usados actualmente para los preparados de Ig convencionales de menor concentración pueden usarse para la administración subcutánea.

Dada su baja viscosidad, el preparado de Ig de la presente invención permite, por ejemplo, la administración por presión manual directa desde una jeringa. La posibilidad de usar dispositivos sencillos, tal como una jeringa convencional, aumenta la aceptación de la administración subcutánea y en última instancia disminuye el coste del régimen de tratamiento.

- 5 Aparte de su muy baja viscosidad, el preparado de Ig de la presente invención tiene muy alta estabilidad de almacenamiento de al menos 24 meses cuando se almacena a temperatura ambiente. La estabilidad a temperatura ambiente proporciona flexibilidad mejorada y conveniencia de administración para pacientes con p.ej. IDP o IDCV, en comparación con otros preparados que deben mantenerse refrigerados.

- 10 Como se presenta anteriormente, la prolina es preferiblemente L-prolina. La L-prolina está presente normalmente en el cuerpo humano y tiene un perfil de toxicidad muy favorable. La seguridad de la L-prolina se investigó en estudios de toxicidad de dosis repetidos, estudios de toxicidad de reproducción, estudios de mutagenicidad y estudios de farmacología segura, y no se notaron efectos adversos.

- 15 Como también se presenta anteriormente, el preparado de Ig comprende prolina, y en particular L-prolina en una concentración que oscila de 10 a 1000 mmoles/l, preferiblemente de 10 a 500 mmoles/l, más preferiblemente de 100 a 500 mmoles/l y lo más preferiblemente es 250 mmoles/l. La L-prolina usada en este intervalo de concentración se aclara rápidamente después de la administración del preparado sin ninguna acumulación.

Como se consigue suficiente estabilización por la presencia de prolina, y en particular L-prolina, puede evitarse la adición de carbohidratos como estabilizadores. Según una realización preferida de la presente invención, el preparado está así esencialmente libre de carbohidratos, que puede tener un efecto beneficioso en la tolerancia.

- 20 Según una realización preferida adicional, el preparado de Ig tiene un pH de 4,2 a 5,4, preferiblemente 4,6 a 5,0, lo más preferiblemente aproximadamente 4,8, lo que contribuye a la alta estabilidad del preparado.

Como ya se afirma anteriormente, un aspecto de la invención es el uso según la reivindicación 1, en la que la prolina, preferiblemente L-prolina, actúa como un único agente para reducir la viscosidad y aumentar la estabilidad de un preparado de inmunoglobulina.

- 25 Preferiblemente, la cantidad de prolina añadida es tal que la concentración de prolina en el preparado de inmunoglobulina oscila de 10 a 1000 mmoles/l, más preferiblemente de 10 a 500 mmoles/l, incluso más preferiblemente de 100 a 500 mmoles/l, lo más preferiblemente 250 mmoles/l.

- 30 El preparado de inmunoglobulina comprende inmunoglobulina en un porcentaje en masa-volumen de al menos 18%, más preferiblemente al menos 19%, lo más preferiblemente al menos 20%. Preferiblemente, la inmunoglobulina del preparado de inmunoglobulina es esencialmente IgG puro. Alternativamente, la inmunoglobulina del preparado de inmunoglobulina es esencialmente IgA puro o esencialmente IgM puro.

- 35 Como se da anteriormente, las ventajas de la presente invención son particularmente evidentes si el preparado de Ig se usa para administración subcutánea a un humano. La presente invención por consiguiente se relaciona también con el preparado de Ig para la administración subcutánea a un humano. Como por ejemplo presentado por S. Misbah et al, *Clinical and Experimental Immunology*, 158 (Supl. 1); págs. 51-59 – que describe un preparado de IgG altamente concentrado estabilizado con prolina, pero no menciona el efecto reductor de la viscosidad de la prolina en el preparado de IgG – hay varias ventajas de la administración subcutánea del preparado sobre la administración intravenosa. En particular, el acceso venoso no se necesita y la necesidad de pre-medicación con corticosteroides y anti-histaminas se reduce.

- 40 Además, cuando se usa la ruta subcutánea los picos marcados típicamente vistos con infusiones de IVIg mensuales se bajan y se obtienen niveles de Ig constantemente elevados que llevan a una reducción en los efectos secundarios sistémicos.

- 45 Debido a la baja viscosidad del preparado de Ig de la presente invención, la administración puede realizarse de una manera muy rápida y sencilla, en particular por presión manual directa desde una jeringa, como se menciona anteriormente. Por consiguiente, la presente invención permite la auto-administración del preparado Ig por muchos pacientes en casa, dando por resultado en última instancia la mejor conveniencia, mejor calidad de vida y menos ausencias del trabajo.

- 50 En particular, la presente invención permite al preparado administrarse por la técnica denominada “presión rápida” descrita en el artículo de revisión mencionado anteriormente de S. Misbah et al. en el contexto de un preparado de Ig de menor concentración (Vivaglobin® que comprende Ig en un porcentaje de masa-volumen de 16%). Según dicha técnica, una jeringa y una aguja de mariposa de calibre 23-25 se usa para presionar SCIG bajo la piel tan rápido como sea cómodo para el paciente (normalmente 1 a 2 cc/min). La administración por dicha por consiguiente lleva normalmente solo entre 5 y 20 minutos.

- 55 Un ejemplo específico, no limitante, de un proceso para preparar un preparado de IgG de la presente invención se da en lo siguiente:

Ejemplo

Proceso para preparar un preparado de IgG

1. Acumulación de plasma

Los Ig se aislaron del plasma humano acumulado derivado de numerosos donantes (>1000).

5 Partiendo de esta suspensión, se realizaron las siguientes etapas:

a) precipitar el plasma humano usando etanol para obtener un precipitado y un sobrenadante;

b) someter el precipitado re-suspendido obtenido en a) a fraccionamiento con ácido octanoico seguido por filtración y diafiltración;

c) incubar el filtrado obtenido en b) a un pH de aproximadamente 4, seguido por filtración;

10 d) someter al filtrado obtenido en c) a cromatografía de intercambio aniónico para obtener un eluido que comprende Ig, comprendiendo dicho Ig IgG en una pureza de más del 96%;

e) someter el eluido obtenido en d) a nanofiltración para obtener un filtrado que está esencialmente libre de virus;

f) someter el filtrado obtenido en e) a diafiltración y ultrafiltración para obtener un filtrado que tiene un porcentaje de masa-volumen de IgG de aproximadamente 12%;

15 g) añadir prolina, y en particular L-prolina, al filtrado obtenido en f);

h) concentrar el filtrado que comprende prolina para obtener un preparado de IgG que tiene una concentración de masa-volumen de IgG de aproximadamente 20%; y

i) añadir polisorbato 80 al preparado de IgG.

20 Los constituyentes y su cantidad respectiva en el preparado final se dan en la Tabla 1. También se dan los valores de parámetros fisicoquímicos seleccionados además de la pureza del preparado de Ig final.

Tabla 1:

Composición	
Constituyente	Valor diana
Proteína	200 g/L
L-prolina*	250 mmol/L (28,8 g/L)
Polisorbato 80*	Trazas
Sodio	≤10 mmol/L
Propiedades fisicoquímicas	
Parámetro	Valor diana
Osmolalidad	~380 mOsmol/kg bw
pH**	4,8 (medido a concentración de proteína al 1% en NaCl 0,9%)
viscosidad	14,71 mPa·s [#]
Pureza	
Proteína	Valor típico
IgG	> 98%
IgA	< 50 mg/L
Monómeros + dímeros	≥ 90,0%
*L-prolina y polisorbato 80 usados son de origen no animal para minimizar el riesgo de contaminación del producto con patógenos de encefalopatía espongiforme transmisible.	
**Para conseguir la medida óptima, el pH se determina en una disolución diluida en agua (1% de proteína [10 g/L] como patrón).	
[#] Valor medio de 28 lotes. La viscosidad medida a temperatura ambiente	

25 Además, la viscosidad de numerosos preparados de IgG según la presente invención (que comprende L-prolina en una concentración de 250 mmoles +/- 40 mmoles/l) se ha determinado, difiriendo dichos preparados en el porcentaje masa-volumen específico de IgG. Algunas medidas con concentraciones de prolina más bajas (10 a 100 mmoles/l) también se han incluido. La viscosidad se ha determinado por un viscosímetro de caída de esfera ("Kugelfallviskosimeter") según Hoppler de acuerdo con la Farmacopea Europea versión 6.0 a 2.2.49 y las necesidades de la norma DIN 53015. En particular, un microviscosímetro del tipo AMV200 (de Anton Paar GmbH, Graz, Austria) se ha usado. Las medidas se han hecho a una temperatura de 20,0°C +/- 0,1°C.

30 Los resultados respectivos se enumeran en la Tabla 2:

Tabla 2:

Concentración en masa de IgG (g/l)	Viscosidad del preparado (mPa.s)	Concentración de prolina (mmoles/l)
97,7	3,09	250
147,5	6,69	250
173,9	7,21	250
177,5	8,79	250
178,4	7,78	250
193,7	11,15	250
198,6	11,25	250
199,9	11,25	250
215,8	16,65	250
219,8	16,75	250
222,1	16,85	250
150	5,7	100
143	5,8	50
144	6,0	10

En comparación, se ha determinado la viscosidad de numerosos preparados de Ig desprovistos de prolina, estando sus resultados enumerados en la Tabla 3:

5

Tabla 3:

Concentración de masa de IgG (g/l)	Viscosidad del preparado (mPa.s) (sin prolina)
108,6	2,69
146,3	3,82
154,9	7,38
185,9	13,9
194,8	16,95
207,6	21,9
227,8	34,45

Según las Tablas 2 y 3, la presencia de prolina lleva a una reducción en la viscosidad a concentraciones de proteína mayores de 15%. A una concentración de masa de aproximadamente 200 g/l (porcentaje de masa-volumen de aproximadamente 20%), la viscosidad del preparado según la presente invención es menor que 12 mPa.s y por consiguiente mucho menor que la viscosidad del preparado desprovisto de prolina.

10

REIVINDICACIONES

1. El uso de prolina para reducir la viscosidad de un preparado de inmunoglobulina, en el que el preparado de inmunoglobulina comprende inmunoglobulina en un porcentaje de masa-volumen de al menos 18%, más preferiblemente al menos 19%, lo más preferiblemente al menos 20%.
- 5 2. El uso según la reivindicación 1, en el que la prolina es L-prolina.
3. El proceso para preparar un preparado de inmunoglobulina que comprende inmunoglobulina en un porcentaje de masa-volumen de al menos 18%, en el que dicho proceso comprende la etapa de añadir prolina para reducir la viscosidad del preparado, en el que la prolina se añade a un porcentaje de masa-volumen de la inmunoglobulina de menos de 15% antes de concentrar el preparado de inmunoglobulina a un porcentaje de masa-volumen de la inmunoglobulina de al menos 18%.
- 10 4. El proceso según la reivindicación 3, en el que la prolina es L-prolina.
5. El proceso según las reivindicaciones 3 o 4, en el que la inmunoglobulina del preparado de inmunoglobulina consiste esencialmente en IgG.
6. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que la cantidad de prolina añadida es tal que la concentración de prolina en el preparado de inmunoglobulina oscila de 10 a 1000 mmoles/l, preferiblemente de 10 a 500 mmoles/l, más preferiblemente de 100 a 500 mmoles/l, y lo más preferiblemente es 250 mmoles/l.
- 15 7. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6 para preparar un preparado de inmunoglobulina que comprende inmunoglobulina en un porcentaje de masa-volumen que oscila de 18% a menos de 20%, en el que la prolina se añade en una cantidad tal que la viscosidad es menor que 13 mPa.s, preferiblemente menos que 11 mPa.s, más preferiblemente menos que 10 mPa.s, y lo más preferiblemente menos que 9 mPa.s por lo que la viscosidad se mide con un viscosímetro de caída de bolas según Höppler de acuerdo con la Farmacopea Europea versión 6.0 a 2.2.49 y las necesidades de la norma DIN 53015, a una temperatura de 20,0°C +/- 0,1°C.
- 20 8. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6 para preparar un preparado de inmunoglobulina que comprende inmunoglobulina en un porcentaje de masa-volumen de al menos 20%, en el que la prolina se añade en una cantidad tal que la viscosidad es menor que 19 mPa.s, preferiblemente menos que 17 mPa.s, más preferiblemente menos que 15 mPa.s, y lo más preferiblemente menos que 13 mPa.s, por lo que la viscosidad se mide con un viscosímetro de caída de bolas según Höppler de acuerdo con la Farmacopea Europea versión 6.0 a 2.2.49 y las necesidades de la norma DIN 53015, a una temperatura de 20,0°C +/- 0,1°C.
- 25 9. El preparado de inmunoglobulina obtenible por el proceso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8.
- 30 10. El preparado de inmunoglobulina según la reivindicación 9, que comprende inmunoglobulina en un porcentaje de masa-volumen de al menos 20%, en el que dicho preparado comprende prolina en una cantidad tal que la viscosidad es menor que 19 mPa.s, preferiblemente menos que 17 mPa.s, más preferiblemente menos que 15 mPa.s, y lo más preferiblemente menos que 13 mPa.s, o que comprende inmunoglobulina en un porcentaje de masa-volumen que oscila de 18% a menos de 20%, en el que la prolina se añade en una cantidad tal que la viscosidad es menor que 13 mPa.s, preferiblemente menor que 11 mPa.s, más preferiblemente menos que 10 mPa.s, y lo más preferiblemente menor que 9 mPa.s, por lo que la viscosidad se mide con un viscosímetro de caída de bolas según Höppler de acuerdo con la Farmacopea Europea versión 6.0 a 2.2.49 y las necesidades de la norma DIN 53015, a una temperatura de 20,0°C +/- 0,1°C.
- 35 11. El preparado de inmunoglobulina según la reivindicación 10, que comprende inmunoglobulina en un porcentaje de masa-volumen de 20%.
- 40 12. El preparado de inmunoglobulina según la reivindicación 11, en el que el preparado tiene un pH que oscila de 4,2 a 5,4 preferiblemente de 4,6 a 5,0, y lo más preferiblemente es 4,8.
13. El preparado de inmunoglobulina según las reivindicaciones 11 o 12 para la administración subcutánea a un humano por presión manual directo desde una jeringa.
- 45 14. El uso según la reivindicación 1, en el que la prolina actúa como un único agente para reducir la viscosidad y aumentar la estabilidad de un preparado de inmunoglobulina.