



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **315260**

(13) B1

(51) Int Cl<sup>7</sup>

A 61 K 39/395

## Patentstyret

---

|                   |            |                                      |                         |
|-------------------|------------|--------------------------------------|-------------------------|
| (21) Søknadsnr    | 19945045   | (86) Int. inng. dag og søknadsnummer |                         |
| (22) Inng. dag    | 1994.12.27 | (85) Videreføringsdag                |                         |
| (24) Løpedag      | 1994.12.27 | (30) Prioritet                       | 1993.12.28, DE, 4344824 |
| (41) Alm. tilgj.  | 1995.06.29 |                                      |                         |
| (45) Meddelt dato | 2003.08.11 |                                      |                         |

|                  |                                                                                                      |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (71) Patenthaver | Baxter AG, Industriestrasse 67, A-1221 Wien, AT                                                      |
| (72) Oppfinner   | Johann Eibl, A-1180 Wien, AT<br>Yendra Linnau, A-1224 Wien, AT<br>Wolfgang Teschner, A-1030 Wien, AT |
| (74) Fullmektig  | Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo                                                                 |

---

(54) Benevnelse      **Høykonsentrert immunglobulinpreparat og fremgangsmåte for dets fremstilling**

(56) Anførte publikasjoner      Ingen

(57) Sammendrag

Det er beskrevet et stabilt, høykonsentrert, intravenøst tolererbart immunglobulinpreparat med et immunglobulininnhold fra 13,5 til 17,5 % (vekt/volum), en osmolaritet fra 250 til 600 mOs/l og en viskositet som ikke er mer enn 9 cP.

Immunglobulinpreparatet har en eksepsjonell uforgjengelighet og anvendes også som et høykonsentrert preparat uten problemer på grunn av dets lave viskositet.

Oppfinnelsen vedrører et stabilt, høykonsentrert, intravenøst tolererbart immunglobulinpreparat og fremgangsmåte for fremstilling av dette.

5 Immunglobuliner administreres til pasienter for behandling av en rekke infeksiose og immunregulatoriske sykdomstilstander. Behandling av pasienten er mulig ved intravenøs administrering med en tilstrekkelig mengde immunglobulin. Anvendelsen av preparater med maksimal konsentrasjon på 5  
10 eller 6 % er derved vanlig. Av hensyn til høy pålitelighet ved infusjonen er det imidlertid ønskelig med svært konsentrerte preparater. Infusjonstiden vil kunne forkortes vesentlig ved bruken av mindre volumer.

I R.I. Schiff et al., J. Allergy Clin. Immunol., 88,  
15 1991, 61-67, beskrives et lyofilisert preparat som ble rekon-disjonert til en 3, 6, 9 og 12 % oppløsning. Det ble funnet at oppløsningens osmolaritet var svært høy. For eksempel hadde en 12 % oppløsning en osmolaritet på 1074 mOs/l. Samtidig ble det observert at viskositeten til preparatet også var svært høy.  
20 En 12 % oppløsning kunne nesten ikke administreres til barn i løpet av en rimelig tid uten vanskeligheter. Det ble angitt at konsentrasjoner på mer enn 12 % er for viskøse for rutinebruk.

Osmolariteten til en isoton oppløsning, dvs. en oppløsning som har det samme osmotiske trykk som humanblod,  
25 kommer opp i ca. 300 mOs/l. For å garantere en god toleranse for et intravenøst administrerbart preparat er det derfor ønskelig at dette har en osmolaritet som er mindre enn 1000 mOs/l, og ideelt sett har en verdi som tilsvarende isotoni-sitet.

30 Fremkomsten av IgG-aggregater må dessuten forhindres i de intravenøst tolererbare immunglobulinpreparater. Disse aggregatene fører nemlig til en uønsket antikomplementær aktivitet og er dermed forbundet med en rekke bivirkninger. Ved formuleringen av et preparat passes det derfor nøye på at det  
35 fremstilles ved hjelp av en fremgangsmåte som omfatter fjerning av aggregater av denne type og/eller forhindring av aggregatdannelse. Etter formulering av preparatet preserves det fortrinnsvis gjennom lyofilisering. A.M. Herrera et al.,

- \* J. Allergy Clin. Immunol., 84, 1989, 556-561, hadde imidlertid mistanke om at aggregatdannelse igjen fås gjennom lyofiliseringen av immunglobulinpreparatene.

Formålet ved foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe et stabilt, høykonsentrert, intravenøst tolererbart immunglobulinpreparat, kjennetegnet ved at det har et immunglobulininnhold fra 13,5 til 17,5 % (vekt/volum), et innhold av sakkarider utvalgt slik at osmolariteten er i området fra 250 til 600 mOs/l og en viskositet som ikke er mer enn 9 cP.

Denne oppgaven løses med gjenstanden ifølge foreliggende oppfinnelse.

Gjenstanden ifølge oppfinnelsen er et stabilt, høykonsentrert, intravenøst tolererbart immunglobulinpreparat ifølge krav 1.

Egnede utførelsesformer derav er gjenstand for kravene 2-10.

En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er en fremgangsmåte ifølge krav 11 for fremstilling av et stabilt, høykonsentrert, intravenøst tolererbart immunglobulinpreparat.

Egnede utførelsesformer av denne fremgangsmåten er gjenstand for kravene 12 og 13.

Immunglobulinpreparatet ifølge oppfinnelsen har et immunglobulininnhold fra 13,5 til 17,5 % (vekt/volum), og fortrinnsvis fra 14 til 16 % (vekt/volum), og har en osmolaritet i området fra 250 til 600 mOs/l og en viskositet på ikke mer enn 9 cP, fortrinnsvis fra 3 til 8 cP.

Overraskende har det vist seg at det til tross for reduksjon av osmolariteten er mulig med fremstilling av et stabilt, høykonsentrert immunglobulinpreparat uten å måtte godta ulempen ved høy viskositet. Preparatet ifølge oppfinnelsen kan administreres hurtig til pasienter på grunn av dets lave viskositet, som fremfor alt er av stor betydning for barn med trange vener.

Immunglobulinpreparatet har fortrinnsvis en pH-verdi i området 4-8. For reguleringen av pH-verdien er det passende at formuleringen av preparatet ifølge oppfinnelsen inneholder en buffer med en pH-verdi i det nøytrale området, eller også i det svakt sure området.

Immunglobulinene finnes fortrinnsvis i preparatet ifølge oppfinnelsen i den naturlig forekommende form, dvs. i form av immunglobulinet som verken er fragmentert eller kjemisk modifisert. Fortrinnsvis anvendes det immunglobuliner som hovedsakelig består av IgG, eller som har et høyt innhold av IgG.

Osmolariteten til preparatet kan påvirkes eller reguleres fremfor alt gjennom et innhold av karbohydrater, spesielt sakkarider, slik som glukose og sukrose, av glysin og/eller natriumklorid. I tillegg har karbohydratene også en stabilisatorfunksjon.

Immunglobulinpreparatet ifølge oppfinnelsen har derfor passende et innhold av sakkarider for stabilisering og/eller regulering av fysikalske parametere, særlig slik som osmolariteten til preparatformuleringen. I tillegg velges innholdet av sakkarider fortrinnsvis slik at osmolariteten holdes så lav som mulig i området ifølge oppfinnelsen på 250-600 mOs/l, og har ideelt osmolariteten til en isoton oppløsning, altså ca. 300 mOs/l. Innholdet av sakkarider, som f.eks. glukose eller sukrose, ligger dessuten fortrinnsvis i området fra 30 til 50 g/l. Det kunne ikke forventes at et lavt innhold av stabiliseringsmidler av denne typen, slik som f.eks. sakkarider, tilsvarende den lave osmolaritet er tilstrekkelig i et høykonsentrert immunglobulinpreparat med et immunglobulininnhold fra 13,5 til 17,5 % (vekt/volum) til å stabilisere immunglobulinpreparatet med et innhold av naturlig forekommende immunglobulin, og som er i en flytende tilstand. Gjennom dette lave innhold av stabiliseringsmidler er det imidlertid mulig å tilveiebringe immunglobulinpreparater med den ønskede lave viskositet.

For regulering av det foretrukne innhold av stabiliseringsmidler, spesielt sakkarider, tilsettes enten den tilsvarende mengde av disse stoffene til immunglobulinpreparatet eller fjernes fra preparatet som anvendes som utgangsmateriale dersom dette allerede har et høyere innhold av stabiliseringsmidler, slik som f.eks. sakkarider.

Immunglobulinpreparatet ifølge oppfinnelsen kan være til stede som et flytende preparat, i en dypfryst form eller i

• lyofilisert form. Dersom man går videre fra en immunglobulinholdig fraksjon som utgangsmateriale som er fritt for IgG-aggregater, kan preparatet passende underkastes en lyofilisering for den videre preserving, uten i vesentlig grad å  
5 øke den antikomplementære aktivitet i preparatet.

Ved en foretrukket utførelsesform er immunglobulinpreparatet ifølge oppfinnelsen til stede i en beskyttet form med hensyn til smittestoffer som er overførbare gjennom blod som lar seg erholde gjennom en behandling for virusinakti-  
10 vering.

I tillegg utføres behandlingen for virusinaktivering passende før immunglobulinpreparatet anvendt som utgangsmateriale reguleres til immunglobulininnholdet og sakkaridinnholdet ifølge oppfinnelsen.

15 Fortrinnsvis utføres en kjemisk behandling for virusinaktivering, f.eks. med etanol ved temperaturer under 0 °C i et surt miljø. Dessuten utføres den kjemiske behandling i nærvær av slike stabiliseringsmidler som f.eks. polyetylglykol.

Fremgangsmåten for fremstilling av immunglobulin-  
20 preparatet ifølge oppfinnelsen kan utføres på en kjent måte, f.eks. ved å oppløse det immunglobulinholdige utgangsmateriale som fortrinnsvis er til stede i lyofilisert form, i vann for regulering av det tilsvarende immunglobulininnhold og regulering av innholdet av stabiliseringsmidler, slik som f.eks.  
25 glysin og/eller natriumklorid og spesielt sakkarider, gjennom tilsetning eller gjennom reduksjon, slik som f.eks. gjennom diafiltrering eller dialyse, av de tilsvarende mengder til verdiene for å oppnå den ønskede osmolaritet og viskositet ifølge oppfinnelsen. Eventuelt fjernes eksisterende IgG-aggre-  
30 gater passende på kjent måte før eller etter denne regulering. Den erholdte sluttformulering underkastes til sist sterilfiltrering.

Med immunglobulinpreparatene ifølge oppfinnelsen gjøres det tilgjengelig preparater som har en eksepsjonell  
35 stabilitet på minst 2 år, fortrinnsvis på minst 4 år.

I tillegg er preparatene som er til stede i form av flytende preparater ifølge oppfinnelsen, svært brukervennlige ettersom de ikke behøver å bli rekondisjonert før bruk.

Oppfinnelsen vil nå bli forklart nærmere ved hjelp av eksemplene nedenfor.

De prosentvise data er relatert til forholdet vekt/volum når ikke noe annet er angitt.

### Eksempler

#### Eksempel 1

Et immunglobulinholdig, lyofilisert preparat (Endobulin, IMMUNO AG) ble oppløst i destillert vann i en tredjedel av det anbefalte volum. Innholdet av glukose og natriumklorid ble regulert tilsvarende ved diafiltrering, og oppløsningen ble sterilfiltrert. Oppløsningen som var klar for infusjon, hadde den følgende sammensetning: 150 g/l immunglobulin, 40 g/l glukose, 3 g/l natriumklorid. Viskositeten til oppløsningen ble målt på et Brookfield-viskosimeter, og osmolariteten på et Knauer-osmometer. Preparatet hadde følgende karakteristika:

pH-verdi: 7,0

Viskositet: 7,6 cP

Osmolaritet: 365 mOs/l

Antikomplementær aktivitet: Startverdi: 19,6 CH<sub>50</sub> (bestemt i henhold til the European Pharmacopoeia)

Etter 30 måneders lagring ved 4 °C: 20,5 CH<sub>50</sub>

Monomerer og dimerer: Startverdi: over 96 % (målt ved hjelp av HPLC)

Etter 30 måneders lagring ved 4 °C: over 95 %

Rent gammaglobulin: 97 % (elektroforetisk bestemt).

#### Eksempel 2

6 x 1000 mg Sandoglobulin (Sandoz) ble oppløst i 40 ml destillert vann og dialysert mot 4 l av en 0,3 % NaCl-oppløsning hver. Det ble tilsatt 40 mg/ml sukrose til dialysatet. Deretter ble det underkastet sterilfiltrering. Oppløsningen er egnet for i.v. bruk; den har de følgende karakteristika:

• pH-verdi: 6,9  
Viskositet: 7,5 cP  
Osmolaritet: 388 mOs/l  
Antikomplementær aktivitet: 23,1 CH<sub>50</sub>.

5

10

15

20

25

30

35

P a t e n t k r a v

- 5 1. Stabilt, høykonsentrert, intravenøst tolererbart  
immunglobulinpreparat,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det har et immun-  
globulininnhold fra 13,5 til 17,5 % (vekt/volum), et innhold  
av sakkarider utvalgt slik at osmolariteten er i området fra  
10 250 til 600 mOs/l og en viskositet som ikke er mer enn 9 cP.
2. Preparat ifølge krav 1,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at immunglobulininnholdet  
utgjør 14-16 % (vekt/volum).
- 15 3. Preparat ifølge krav 1 eller 2,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at viskositeten utgjør 3-  
8 cP.
- 20 4. Preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-3,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det har en pH-verdi i  
området fra 4 til 8.
5. Preparat ifølge ett eller flere av kravene 1-4,  
25 k a r a k t e r i s e r t v e d at preparatet omfatter  
karbohydrat, fortrinnsvis sakkarider, for stabilisering  
og/eller regulering av dets fysikalske parametere.
6. Preparat ifølge krav 5,  
30 k a r a k t e r i s e r t v e d at preparatet omfatter  
glukose eller sukrose som sakkaridene.
7. Preparat ifølge ett eller flere av kravene 1-6,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter immun-  
35 globuliner i naturlig forekommende form.
8. Preparat ifølge ett eller flere av kravene 1-7,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det er til stede i lyo-

- filisert form for ytterligere stabilitet.

9. Preparat ifølge ett eller flere av kravene 1-7,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det er til stede som et  
5 flytende preparat eller i en dypfryst form.

10. Preparat ifølge ett eller flere av kravene 1-9,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det er til stede i en  
beskyttet form med hensyn til smittestoffer som lar seg over-  
10 føre gjennom blod erholdt ved en behandling for virusinakti-  
vering.

11. Fremgangsmåte for fremstilling av et stabilt, høy-  
konsentrert, intravenøst tolererbart immunglobulinpreparat  
15 ifølge ett eller flere av kravene 1-9,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at en immunglobulinoppløs-  
ning fremstilles med et immunglobulininnhold fra 13,5 til  
17,5 % (vekt/volum), et karbohydratinnhold og et innhold av  
sakarider utvalgt slik at osmolariteten er i området fra 250  
20 til 600 mOs/l, og det innstilles en viskositet som ikke er mer  
enn 9 cP, og eventuelt omdannes den erholdte formulering  
deretter til en lyofilisert eller dypfryst form.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11,  
25 k a r a k t e r i s e r t v e d at IgG-aggregater fjernes  
før eller etter reguleringen av immunglobulinpreparatet.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 11 eller 12 for fremstil-  
ling av et preparat ifølge krav 10,  
30 k a r a k t e r i s e r t v e d at det i tillegg utføres  
en behandling for virusinaktivering.