



CH 684 164 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH 684 164 A5

(51) Int. Cl.⁵: A 61 K 39/395

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(21) Gesuchsnummer: 63/92

(22) Anmeldungsdatum: 10.01.1992

(24) Patent erteilt: 29.07.1994

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 29.07.1994

(73) Inhaber:
Rotkreuzstiftung Zentrallaboratorium
Blutspendedienst SRK, Bern 22

(72) Erfinder:
Rentsch, Markus, Burgdorf
Hodler, Gerhard, Bern
Friedli, Hans, Bern

(74) Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

(54) **Intravenös anwendbare Immunglobulinlösung.**

(57) Eine stabile, gebrauchsfertige Lösung intravenös verträglicher, humaner Immunglobuline mit einer Konzentration an Immunglobulin IgG von 120 bis 180 mg/ml, einer Osmolalität von 300 bis 600 mOsm/l und einem pH von 6 bis 8 wird beschrieben. Die dank der hohen Immunglobulinkonzentration verbesserte Stabilität ermöglicht eine annähernd isotonische Immunglobulinlösung im neutralen pH-Bereich und trotzdem hoher Lagerstabilität.



CH 684 164 A5

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine konzentrierte Lösung humaner Immunglobuline zur intravenösen Anwendung. Immunglobuline werden bekanntlich im Falle von Antikörper-Defizienz, bei gewissen Infektionen, bei immunregulatorischen Störungen, wie Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen etc. verabreicht [New Engl. J. Med. 325, 123 (1991)].

Humane Immunglobulinlösungen zur intramuskulären Anwendung sind schon seit längerer Zeit bekannt und in Monographien der Pharmacopöen beschrieben. Beispielsweise spezifiziert die Europäische Pharmacopöe den Proteingehalt für Immunglobulinum Humanum Normale in einem Bereich zwischen 10 und 18% G/V. Die intravenöse Applikation dieser für die intramuskuläre Anwendung vorgesehenen Präparate führt jedoch zu einer unerwünscht hohen Rate an Nebenwirkungen [Barandun et al., Vox Sang. Z, 157 (1962)]. Durch diese Einschränkung wird die maximal applizierbare Dosis aber begrenzt und damit eine therapeutische Wirkung bei verschiedenen Krankheitsbildern in Frage gestellt.

Anstrengungen zur Herstellung auch intravenös gut verträglicher Immunglobulinpräparate wurden deshalb seit langem unternommen. So konnte durch Behandlung einer Immunglobulinlösung bei pH 4, mit oder ohne Zusatz geringer Mengen an Pepsin, ein intravenös gut verträgliches Präparat hergestellt werden [CH-PS 392 780; Barandun et al., Vox Sang. Z, 157 (1962)]. Das beschriebene Präparat lag wie die intramuskulären Präparate in flüssiger Form vor, allerdings mit einem vergleichsweise niedrigen Proteingehalt von nur 6%. Während der Lagerung der Immunglobulinlösung konnten zudem unerwünschte Proteinausfällungen entstehen [Kistler und Zahler, Path. Microbiol. 27, 564 (1964)]. Eine Weiterentwicklung des beschriebenen Präparats konnte stabilisiert werden, indem die Lösung unter Zusatz von 10% Saccharose lyophilisiert wurde [Römer et al., Vox Sang. 42, 62 (1982)]. Ähnliche Präparate, welche auf einer milden Säurebehandlung zur Elimination der antikomplementären Aktivität von Immunglobulinpräparaten beruhen, werden heute von verschiedenen Herstellern angeboten. Zur Erhöhung der Lagerstabilität werden diese Präparate üblicherweise lyophilisiert und vor der Anwendung als drei- bis sechszehnteilige Immunglobulinlösung rekonstituiert.

Ein Nachteil dieser intravenösen Lösungen ist somit, dass für therapeutisch wirksame Dosen infolge der relativ geringen Konzentration oft grosse Volumina infundiert werden müssen. Für eines dieser lyophilisierten Präparate konnte zwar kürzlich gezeigt werden, dass es auch in konzentrierter Form aufgelöst intravenös gut verträglich ist [Stiehm, New Engl. J. Med. 325, 123 (1991)]. Die Lösung des betreffenden Produkts ist infolge des hohen Saccharosegehalts aber hypertonisch. Die hohe Protein- und Saccharosekonzentration führt ausserdem bei der Zubereitung der konzentrierten Lösung infolge der reduzierten Löslichkeit zu einem erhöhten Zeitbedarf.

Ausser der milden Säurebehandlung wurden auch andere Wege eingeschlagen, um intravenös gut verträgliche Immunglobulinpräparate zu erhalten [vgl. Römer et al., Vox Sang. 42, 62 (1982); Römer et al., Vox Sang. 42, 74 (1982)]. So kannbeispielsweise durch Fällung der Aggregate mittels Polyethylenglykol [US-Patent Nr. 4 692 331] oder durch Reinigung mittels Ionenaustauscheradsorption [EP-A 0 270 025] eine intravenös verträgliche Immunglobulinlösung erhalten werden. Auch diese Präparate werden in einer Konzentration von unter 10% Immunglobulin intravenös appliziert sowie zur Erzielung einer ausreichenden Lagerstabilität meist lyophilisiert.

Zur Erhöhung der Stabilität und zur Verhinderung der Neubildung von Immunglobulin-Aggregaten in solchen Präparaten wurde eine intravenös verträgliche Immunglobulinlösung mit einem pH-Wert von ca. 4 und niedriger Ionenstärke vorgeschlagen [US-Patente Nr. 4 396 608 und 4 499 073]. Eine solche Lösung hat aber den Nachteil, dass das pH nicht im physiologischen Bereich liegt und daher bei der Infusionsrate die Pufferkapazität des Kreislaufes sorgfältig beachtet werden muss. Aus der Praxis sind nur niedrig konzentrierte Lösungen mit ca. 5% Immunglobulingehalt bekannt.

Die bisher bekannten humanen Immunglobulinpräparate haben somit den Nachteil, dass sie in verhältnismässig verdünnter Lösung appliziert werden müssen, was bei vielen Anwendungen grosse Infusionsvolumina bedingt, und/oder dass sie über längere Zeit nur lyophilisiert gelagert werden können und/oder einen pH-Wert aufweisen, der deutlich ausserhalb des physiologischen Bereichs liegt.

Es ist erfindungsgemäss gelungen, intravenös anwendbare Immunglobulinlösungen mit guter Lagerstabilität zu erhalten, die sowohl eine Osmolalität und einen pH-Wert im physiologisch günstigen Bereich als auch eine hohe Immunglobulinkonzentration aufweisen. Überraschenderweise wurde nämlich gefunden, dass intravenöse Immunglobulinlösungen über lange Zeit stabil sind, sofern sie aus den entsprechenden Immunglobulinfraktionen in der bisher unbekannt hohen Immunglobulinkonzentration von 120 bis 180 mg/ml hergestellt werden. Insbesondere wurde festgestellt, dass solche Lösungen auch nach längerer Lagerzeit keine störende Aggregatbildung oder Ausfällungen und keine signifikante Änderung der antikomplementären Aktivität und der Wirksamkeit zeigen. Erhöhte Osmolalitätswerte, saure Bedingungen oder Lyophilisierung können damit vermieden werden.

Die Erfindung betrifft daher eine stabile, gebrauchsfertige Lösung intravenös verträglicher, humaner Immunglobuline, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass

- a) sie Immunglobuline IgG in einer Konzentration von 120 bis 180 mg/ml enthält,
- b) die Osmolalität der Lösung im Bereich von 300 bis 600 mOsm/l liegt, und
- c) der pH-Wert der Lösung im Bereich von 6 bis 8 liegt.

Die erfindungsgemässe Immunglobulinlösung hat den Vorteil, dass das für eine bestimmte Wirkungs-
dosis zu infundierende Volumen in der Regel auf weniger als die Hälfte reduziert werden kann, und
dass die Rekonstitution eines Lyophilisats vor der Anwendung entfällt. Ferner werden Probleme vermie-
den, die allenfalls durch einen physiologisch ungünstigen Wert der Osmolalität oder des pH verursacht
werden könnten. Die dank der hohen Immunglobulinkonzentration sehr gute Stabilität ermöglicht es, die
Lösung sowohl im Kühlschrank als auch bei Raumtemperatur im flüssigen Zustand ohne Wirkstoffver-
lust über längere Zeit zu lagern.

Die erfindungsgemässe Immunglobulinlösung eignet sich zur intravenösen Verabreichung bei allen für
Immunglobulinpräparate bekannten Indikationen, wie Antikörper-Defizienz, Infektionserkrankungen und
immunregulatorischen Störungen.

Die erfindungsgemässen Immunglobulinlösungen enthalten vorzugsweise ausschliesslich oder über-
wiegend nur Immunglobuline der Klasse IgG. Die Immunglobuline können aus normalem, unspezifi-
schem Plasma oder aus von immunisierten Spendern stammendem Hyperimmunplasma gewonnen wer-
den. Die Erfindung umfasst daher sowohl Lösungen von Immunglobulinen IgG aus unspezifischem
Plasma als auch Lösungen von Hyperimmunoglobulinen.

Bevorzugte Aspekte der Erfindung werden nachstehend im Zusammenhang mit der Herstellung der
erfindungsgemässen Immunglobulinlösung erläutert.

Die Herstellung der Immunglobulinlösung kann erfindungsgemäss dadurch erfolgen, dass man eine ge-
eignete Immunglobulinfraktion für die intravenöse Anwendung verträglich macht und dann auf eine Kon-
zentration an Immunglobulin IgG von mindestens 120 mg/ml aufkonzentriert, mit geeigneten Zusätzen auf
eine Osmolalität von 300 bis 600 mOsm/l einstellt, nötigenfalls auf einen pH von 6 bis 8 einstellt, und
schliesslich die Lösung sterilfiltriert. Anschliessend wird die Lösung aseptisch abgefüllt. Die einzelnen
Verfahrensschritte können in bekannter oder an sich bekannter Weise erfolgen, und das Einstellen der
Konzentration, der Osmolalität und des pH-Wertes können grundsätzlich in beliebiger Reihenfolge durch-
geführt werden. Geeignete Ausgangsmaterialien und Zusätze sind dem Fachmann ebenfalls bekannt.

Die als Ausgangsmaterial verwendete Immunglobulinfraktion kann nach bekannten Fraktionierverfah-
ren, beispielsweise nach einem Alkohol-Fraktionierverfahren [E.J. Cohn et al., J. Amer. Chem. Soc. 68,
459 (1946); J.L. Oncley et al., J. Amer. Chem. Soc. 71, 541 (1949); P. Kistler und H. Nitschmann, Vox
Sanguinis 7, 414 (1962)] oder nach einem chromatographischen Verfahren [A.D. Friesen et al., Vox
Sanguinis 48, 201 (1985)], aus humanem Plasma isoliert werden.

Die Immunglobulinfraktion wird mittels eines geeigneten Verfahrens für eine intravenöse Anwendung
verträglich gemacht. Derartige Verfahren sind dem Fachmann bekannt. Vorzugsweise kann dies durch
eine milde Säurebehandlung erfolgen. Hierzu wird die Fraktion mit Säure, z.B. mit verdünnter Salzsäu-
re, auf einen pH-Wert von höchstens 5, vorzugsweise 4 bis 5, gebracht und inkubiert. Die Säurebe-
handlung kann mit oder ohne Zusatz von Pepsin durchgeführt werden. Vorzugsweise erfolgt sie in Ge-
genwart geringer Mengen an Pepsin. Die Inkubation wird vorzugsweise bei einer Temperatur von 30 bis
45°C durchgeführt.

Beispielsweise wird ein Niederschlag GG (Gammaglobulin) nach Kistler und Nitschmann in pyrogen-
freiem Wasser bei einem pH von 4 bis 8 aufgelöst und dann der pH-Wert der Lösung durch Säurezu-
satz auf 4 bis 5 gebracht. Nach Zusatz von 50 bis 200 µg Pepsin pro 1 g Immunglobulin wird die Lö-
sung 9 bis 24 Stunden bei 30 bis 45°C inkubiert. Es ist bekannt, dass diese Behandlung zu intravenös
gut verträglichen Immunglobulinlösungen führt. Es konnte auch gezeigt werden, dass durch eine solche
Behandlung in hohem Masse eine Reduktion allfällig vorhandener behüllter Viren erreicht wird [C.
Kempf et al., Transfusion 31, 423 (1991)].

Die milde Säurebehandlung wird durch Abkühlen und Neutralisieren mittels einer geeigneten Lauge,
z.B. mittels verdünnter Natronlauge, abgebrochen.

Bei Verwendung von Ausgangsmaterial aus einem Alkohol-Fraktionierverfahren enthält die Immunglo-
bulinlösung noch bis zu 5% Alkohol. Dieser muss, um eine intravenös applizierbare Lösung zu erhalten,
vollständig entfernt werden. Die Eliminierung von Alkohol aus Proteinlösungen ist ein bekanntes und
übliches Verfahren. Besonders geeignet sind die für Albumin beschriebenen Eliminationsmethoden mit-
tels Gelfiltration [H. Friedli und P. Kistler, Chimia 26, 25 (1972)] oder mittels Diafiltration [J. Vandersan-
de et al., Pharm. Technol. 5, 78 (1982)].

Die vom Alkohol zu befreiende Lösung wird zweckmässigerweise mit mindestens dem 4,5-fachen Vo-
lumen pyrogenfreien Wassers oder einer geeigneten Salzlösung gewaschen. Es ist aus vielfältigen An-
wendungen bekannt, dass diese Menge ausreicht um den Alkoholgehalt auf einen für intravenöse Prä-
parate notwendigen Grenzwert zu senken.

Die alkoholfreie und intravenös verträgliche Immunglobulinlösung wird nun nach an sich bekannten
Verfahren, zum Beispiel mittels Ultrafiltration, auf eine Konzentration an Immunglobulin IgG von minde-
stens 120 mg/ml, vorzugsweise 120 bis 180 mg/ml, aufkonzentriert.

Anschliessend kann vorzugsweise eine Klärfiltration erfolgen zwecks Eliminierung allfällig vorhande-
ner Proteinpartikel vor der abschliessenden Sterilfiltration. Ein optionaler Zusatz eines Anionenaustau-
schers während der Klärfiltration, beispielsweise von 0,5 bis 1,0 µg DEAE-Sephadex pro 1 mg IgG, be-
wirkt zusätzlich eine erhöhte elektrophoretische Reinheit der Immunglobulinfraktion. Dabei sollte vor-
zugsweise darauf geachtet werden, dass Konzentration und Art des Ionenaustauschers so gewählt
werden, dass die natürliche Verteilung der IgG-Subklassen erhalten bleibt.

Die konzentrierte Immunglobulinlösung wird nun annähernd isotonisch gestellt. Hierzu wird die Lösung mit einem oder mehreren Zusätzen in einer Menge versetzt, dass sich eine Osmolalität von 300 bis 600 mOsm/l, beispielsweise 400 bis 500 mOsm/l einstellt. Geeignete Zusätze sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt. Vorzugsweise eignen sich solche Zusätze, die die Immunglobulinlösung zusätzlich zu stabilisieren vermögen. Beispiele bevorzugter Zusätze sind Zucker, wie Saccharose, Glucose, Lactose, Mannose oder Maltose, Zuckeralkohole und Aminosäuren, wie Glycin, Lysin oder Arginin. Solche Zusätze können allein oder in Kombination verwendet werden. Besonders bevorzugt sind Immunglobulinlösungen, welche zur Erzielung der gewünschten Osmolalität und zur zusätzlichen Stabilisierung als Zusatz Zucker, insbesondere Saccharose, enthalten.

Die Konzentration der Zusätze in der Lösung ist, wie oben erwähnt, durch die gewünschte Osmolalität bestimmt und hängt somit für einen vorhandenen Zusatz auch davon ab, ob dieser allein oder zusammen mit weiteren Zusätzen verwendet wird. Vorzugsweise enthalten jedoch die erfindungsgemässen Immunglobulinlösungen einen oder mehrere Zucker in einer Gesamtkonzentration von 5 bis 15 Gew.-%. Aminosäuren können, falls vorhanden, vorzugsweise in einer Konzentration von 0,05 bis 0,3 Mol/l vorliegen. Besonders bevorzugt ist eine Immunglobulinlösung, die als Zusatz Saccharose in einer Konzentration von 8 bis 10 Gew.-% enthält.

Gewünschtenfalls kann die Immunglobulinlösung ferner durch Zusatz von Polyglykol und/oder geeigneten Salzen ein- oder mehrwertiger Säuren weiter stabilisiert werden. Der Einfluss solcher Zusätze auf die Osmolalität der Lösung ist im allgemeinen relativ klein, da sie vorzugsweise in relativ niedriger Konzentration eingesetzt werden.

Als Polyglykol eignet sich vorzugsweise Polyethylenglykol, insbesondere Polyethylenglykole mit einem Molekulargewicht von 1000 bis 6000. Falls Polyglykol zugesetzt wird, erfolgt dies vorzugsweise in einer Konzentration von 0,01 bis 0,5 Gew.-%, besonders bevorzugt in einer Konzentration von 0,05 bis 0,15 Gew.-%, bezogen auf die Immunglobulinlösung.

Als Salze eignen sich insbesondere die Natriumsalze mehrwertiger Säuren, wie Kohlensäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure und dergleichen. Falls ein Salz zugesetzt wird, erfolgt dies vorzugsweise in einer Konzentration von 5 bis 20 mMol/l bezogen auf die Immunglobulinlösung. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Natriumcitrat in einer Konzentration von 5 bis 20 mMol/l.

Für die Stabilität der erfindungsgemässen Immunglobulinlösung ist es entscheidend, dass die erhaltene Lösung eine Konzentration an Immunglobulin IgG von 120 bis 180 mg/ml, vorzugsweise 130 bis 160 mg/ml, aufweist. Das oben beschriebene Herstellungsverfahren führt direkt zu einer Immunglobulinlösung im verlangten Konzentrationsbereich. Gewünschtenfalls kann die Immunglobulinkonzentration mit Wasser auf einen gewünschten, genauen Wert, beispielsweise 150 mg/ml, eingestellt werden.

Die nach obigem Verfahren erhaltenen Immunglobulinlösungen besitzen in der Regel bereits einen pH-Wert im gewünschten Bereich von 6 bis 8. Immunglobulinlösungen mit einem pH-Wert von 6,4 bis 6,8 sind im allgemeinen bevorzugt. Gewünschtenfalls kann der pH-Wert durch Zusatz von Säure, z.B. wässrige Zitronensäurelösung oder verdünnte Salzsäure, oder Lauge, z.B. verdünnte Natronlauge, oder eines Puffers, z.B. Citrat-Puffer, auf einen bestimmten Wert im angegebenen Bereich eingestellt werden.

Wird bei sonst gleichbleibenden Voraussetzungen für die Immunglobulinlösung die Konzentration an Immunglobulin nicht auf den erfindungsgemässen Wert von 120 bis 180 mg/ml, sondern beispielsweise auf den für intravenöse Immunglobulinpräparate üblichen Wert von etwa 50 mg/ml eingestellt, so können bei der Lagerung bereits innert wenigen Wochen störende Proteinausfällungen entstehen. Diese bestehen grösstenteils aus Immunglobulinanteilen, welche sich infolge ungenügender Stabilisierung zusammenlagern und schliesslich ausfallen. Obschon Ausfällungen im Bereich von wenigen µg/l mengenmässig unbedeutend sind, machen sie die Lösung für die klinische Anwendung unbrauchbar.

Die erfindungsgemässe Immunglobulinlösung dagegen zeichnet sich durch eine hohe Lagerstabilität aus. Insbesondere treten während der üblichen Lagerzeiten keine störenden Ausflockungen auf.

Die Herstellung der erfindungsgemässen Immunglobulinlösung wird durch die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht.

Beispiel 1

5,5 kg Niederschlag Gammaglobulin nach dem Verfahren von Kistler und Nitschmann [P. Kistler und H. Nitschmann, Vox Sanguinis Z, 414 (1962)] werden in 22 kg pyrogenfreiem Wasser suspendiert. Nach Erhalt einer homogenen Lösung werden ungelöste Anteile abfiltriert. Das pH der Lösung wird mittels 0,2 M Salzsäure nach 4,0 verschoben und die Lösung nach Zusatz von 81 µg Pepsin pro 1 g IgG während 9,25 Stunden bei 37°C inkubiert. Nach Kühlen auf 20°C wird das pH mittels 0,2 M Natronlauge nach 6,5 verschoben. Nach einer Klärfiltration unter Zusatz von 0,05 g DEAE-Sephade (Pharmacia, Uppsala) pro 1 kg Lösung wird die Lösung mittels eines Ultrafiltrationssystems (Pellicon, Millipore) auf einen Proteingehalt von 73 g/kg aufkonzentriert. Eine allfällige Trübung wird unter Zusatz von 0,1 g DEAE-Sephadex pro 1 kg Lösung abfiltriert. Zur Elimination des Alkohols wird die Lösung gegen 76 kg pyrogenfreies Wasser mittels eines Ultrafilters (Pellicon, Millipore) diafiltriert und anschliessend auf eine IgG-Konzentration von 181 g/kg Lösung aufkonzentriert. Nach einer weiteren Klärfiltration werden dem Präparat 10% (Gew.-% bezogen auf Lösung) Saccharose und 2,35 g Natriumcitrat pro 1 kg Lösung zu-

gesetzt. Das pH wird mit 1 M Zitronensäurelösung auf pH 6,5 und die Proteinkonzentration (IgG) mit pyrogenfreiem Wasser auf 140 g/l eingestellt. Die erhaltene Lösung wird nach einer Sterilfiltration aseptisch in 100 ml-Glasflaschen abgefüllt.

- Das erhaltene Produkt erfüllt alle an ein intravenös verträgliches Immunglobulinpräparat gestellten Anforderungen, z.B. bezüglich antikomplementärer Aktivität (ACA), Abwesenheit von Prekallikreinaktivator-Aktivität (PKA), IgG-Polymeren usw.

Beispiel 2

- Zu einer Immunglobulinlösung gemäss Beispiel 1 wird vor der Sterilfiltration zusätzlich zu der Saccharose und dem Natriumcitrat 1 g Polyethylenglykol 4000 pro kg Lösung zugesetzt. Anschliessend erfolgen die Sterilfiltration und aseptische Abfüllung entsprechend Beispiel 1. Wie dieses erfüllt das erhaltene Produkt die gestellten Anforderungen.

Beispiel 3

- 5,4 kg Niederschlag Gammaglobulin, welcher nach dem Verfahren von Kistler und Nitschmann aus dem Plasma von gegen Hepatitis B immunisierten Spendern gewonnen wurde, wird in 22 kg pyrogenfreiem Wasser suspendiert und entsprechend Beispiel 1 zu einer stabilisierten Lösung mit einer Proteinkonzentration von 152 g/l aufbereitet. Nach der Sterilfiltration wird die Lösung aseptisch in Portionen abgefüllt, welche je 500 I.E. anti-Hepatitis B-Antikörper enthalten.

Das erhaltene Hyperimmunglobulin-Präparat eignet sich zur intravenösen Anwendung bei der prä- oder postexpositionellen Prophylaxe der Hepatitis B.

Vergleichsbeispiel 1

- 15%ge Immunglobulinlösungen analog den Beispielen 1 und 2 werden mit einer Lösung von 10% Saccharose und 2,35 g/kg Natriumcitrat auf eine Proteinkonzentration von 50 g/l verdünnt. Die so erhaltenen Lösungen, sowie die entsprechenden Ausgangslösungen werden sterilfiltriert und aseptisch in Flaschen abgefüllt. Nach einmonatiger Lagerung bei 4°C oder 26°C weisen die verdünnten Lösungen sichtbare Ausfällungen auf. Die konzentrierten Lösungen blieben klar. Zur Quantifizierung wird mögliches aggregiertes Material mittels mehrfacher Zentrifugation der Flaschen und anschliessendem Waschen mit destilliertem Wasser isoliert. Das gewaschene Sediment wird in 1% SDS-Lösung aufgelöst, der Proteingehalt nach Lowry quantifiziert und in µg pro g IgG umgerechnet.

- Wie die folgende Tabelle zeigt, nimmt bei der 5% Lösung der Sedimentanteil im Laufe eines Monats bereits wesentlich zu, während der Gehalt in der 15% Lösung in der Grössenordnung des Blindwertes (frisch filtrierte Lösung) von 2,0 µg/g IgG bleibt:

Konzentration	50 g/l		150 g/l	
Lagertemperatur	4°C	26°C	4°C	26°C
Sediment in µg/g IgG:				
Lösung nach Beispiel 1	10,8	13,6	1,2	1,9
Lösung nach Beispiel 2	11,6	13,7	2,4	1,0

Patentansprüche

1. Stabile, gebrauchsfertige Lösung intravenös verträglicher, humaner Immunglobuline, dadurch gekennzeichnet, dass
 - a) sie Immunglobulin IgG in einer Konzentration von 120 bis 180 mg/ml enthält,
 - b) die Osmolalität der Lösung im Bereich von 300 bis 600 mOsm/l liegt, und
 - c) der pH-Wert der Lösung im Bereich von 6 bis 8 liegt.
2. Immunglobulinlösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen oder mehrere Zucker, Zuckeralkohole und/oder Aminosäuren in der zur Erzielung einer Osmolalität von 300 bis 600 mOsm/l erforderlichen Menge enthält.
3. Immunglobulinlösung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie Saccharose, Glucose, Lactose, Mannose und/oder Maltose enthält.
4. Immunglobulinlösung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie 8 bis 10 Gew.-% Saccharose enthält.
5. Immunglobulinlösung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie als zusätzlichen Stabilisator Polyglykol, vorzugsweise Polyethylenglykol, enthält.
6. Immunglobulinlösung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie Polyethylenglykol in einer Konzentration von 0,01 bis 0,5 Gew.-% enthält.

7. Immunglobulinlösung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie das Natriumsalz einer mehrwertigen Säure, wie Kohlensäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure oder Zitronensäure, enthält.

5 8. Immunglobulinlösung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie Natriumcitrat in einer Konzentration von 5 bis 20 mMol/l enthält.

9. Immunglobulinlösung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert 6,4 bis 6,8 beträgt.

10 10. Immunglobulinlösung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration an Immunglobulin IgG 130 bis 160 mg/ml beträgt.

11. Immunglobulinlösung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie durch Inkubation bei einem pH von höchstens 5, vorzugsweise bei pH 4–5, intravenös verträglich gemachtes Immunglobulin IgG enthält.

12. Immunglobulinlösung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie durch Inkubation bei einem pH von höchstens 5 in Gegenwart von Pepsin intravenös verträglich gemachtes Immunglobulin IgG enthält.

13. Immunglobulinlösung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie Immunglobulin IgG aus unspezifischem Plasma enthält.

14. Immunglobulinlösung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass es als Immunglobulin IgG Hyperimmunglobulin von immunisierten Spendern enthält.