

ÖZET
İMMÜNOGLOBULİN PREPARATI

5 Mevcut buluş, bir protein preparatının viskozitesinin azaltılmasına yönelik prolin kullanımı ile ilgilidir.

İSTEMLER

- 5 1. Bir immünoglobulin preparatının viskozitesinin azaltılması için prolin kullanımı olup, özelliği immünoglobulin preparatının, en az %18, daha fazla tercih edildiği üzere en az %19, en çok tercih edildiği üzere en az %20'lik bir kütle-hacim yüzdesinde immünoglobulin içermesidir.
- 10 2. İstem 1'e göre kullanım olup, özelliği prolinin L-prolin olmasıdır.
- 15 3. En az %18'lik bir kütle-hacim yüzdesinde immünoglobulin içeren bir immünoglobulin preparatının hazırlanmasına yönelik bir proses olup, özelliği söz konusu prosesin, preparatın viskozitesini azaltmak üzere prolin eklenmesi adımını içermesidir, burada prolin, en az %18'lik immünoglobulin kütle-hacim yüzdesini elde etmek üzere, immünoglobulin preparatının yoğunlaştırılması öncesinde, %15'ten az immünoglobulin kütle-hacim yüzdesinde eklenmiştir.
- 20 4. İstem 3'e göre proses olup, özelliği prolinin L-prolin olmasıdır.
- 25 5. İstemler 3 veya 4'e göre proses olup, özelliği immünoglobulin preparatındaki immünoglobulinin temel olarak IgG'den oluşmasıdır.
- 30 6. İstemler 3 ile 5'in herhangi birine göre proses olup, özelliği eklenen prolinin miktarının, tercihen immünoglobulin preparatındaki prolin yoğunluğunun, 10 ila 1000 mmol/l, tercihen 10 ila 500 mmol/l, daha fazla tercih edildiği üzere 100 ila 500 mmol/l aralığında, en çok tercih edildiği üzere 250 mmol/l olacak şekilde olmasıdır.
7. %18 ila %20'den az aralıktaki bir kütle-hacim yüzdesinde immünoglobulin içeren bir immünoglobulin preparatının hazırlanmasına yönelik istemler 3 ile 6'nın herhangi birine göre proses olup, özelliği viskozitenin 13 mPa·s'den az, tercihen 11 mPa·s'den az, daha fazla tercih edildiği üzere 10 mPa·s'den az ve en çok tercih edildiği üzere 9 mPa·s'den az olacağı miktarda prolin eklenmesidir, böylece viskozite, 20.0°C +/- 0.1°C sıcaklığında, 2.2.49'da

European Pharmacopoeia Version 6.0 ve DIN 53015 gerekliliklerine uygun olarak, Höppler'e göre bir düşen top viskozimetresi ile ölçülür.

- 5 8. En az %20'lik bir kütle-hacim yüzdesinde immünoglobulin içeren bir immünoglobulin preparatının hazırlanmasına yönelik istemler 3 ile 6'nın herhangi birine göre proses olup, özelliği viskozitenin 19 mPa·s'den az, tercihen 17 mPa·s'den az, daha fazla tercih edildiği üzere 15 mPa·s'den az ve en çok tercih edildiği üzere 13 mPa·s'den az olacağı miktarda prolin eklenmesidir, böylece viskozite, 20.0°C +/- 0.1°C. 2 sıcaklığında, 2.2.49'da European Pharmacopoeia Version 6.0 ve DIN 53015 gerekliliklerine uygun olarak Höppler'e göre bir düşen top viskozimetresi ile ölçülür.
- 10 9. İmmünoglobulin preparatı olup, özelliği istemler 3 ile 8'in herhangi birinin prosesi yoluyla elde edilebilmesidir.
- 15 10. İstem 9'a göre immünoglobulin preparatı olup, özelliği en az %20'lik bir kütle-hacim yüzdesinde immünoglobulin içermesidir, burada söz konusu preparat, viskozitenin 19 mPa·s'den az, tercihen 17 mPa·s'den az, daha fazla tercih edildiği üzere 15 mPa·s'den az ve en çok tercih edildiği üzere 13 mPa·s'den az olacağı bir miktarda prolin içerir veya %18 ile %20'den az aralıktaki bir kütle-hacim yüzdesinde immünoglobulin içermesidir, burada viskozitenin 13 mPa·s'den az, tercihen 11 mPa·s'den az, daha fazla tercih edildiği üzere 10 mPa·s'den az ve en çok tercih edildiği üzere 9 mPa·s'den az olacak şekilde prolin eklenir, böylece viskozite, 20.0°C +/- 0.1°C sıcaklığında, 2.2.49'da European Pharmacopoeia Version 6.0 ve DIN 53015'e uygun olarak, Höppler'e göre bir düşen top viskozimetresi ile ölçülür.
- 20 11. İstem 10'a göre immünoglobulin preparatı olup, özelliği %20'lik bir kütle-hacim yüzdesinde immünoglobulin içermesidir.
- 25 12. İstem 11'e göre immünoglobulin preparatı olup, özelliği preparatın 4.2 ile 5.4, tercihen 4.6 ile 5.0 aralığında ve en çok tercih edildiği üzere 4.8 pH'ye sahip olmasıdır.
- 30

13. İstemler 11 veya 12'ye göre immünoglobulin preparatı olup, özelliği bir şiringadan doğrudan manüel itme yoluyla bir insana deri altından uygulamaya yönelik olmasıdır.

5 14. İstem 1'in kullanımı olup, özelliği prolinin, bir immünoglobulin preparatının viskozitesini azaltmaya ve stabilitesini artırmaya yönelik tek bir ajan olarak işlev görmesidir.

TARİFNAME

İMMÜNOGLOBULİN PREPARATI

Mevcut buluş, bir immünoglobulin (Ig) preparatın viskozitesini azaltmak amacıyla, prolin kullanımı ve özellikle L-prolin kullanımı ile ilgilidir, burada Ig preparatı, en az %18'lik bir kütle-hacim yüzdesinde Ig içerir.

Mevcut buluş, ayrıca en az %18'lik bir kütle-hacim yüzdesindeki Ig'yi içeren bir Ig preparatının hazırlanmasına yönelik bir proses, söz konusu proses ile elde edilebilen bir Ig preparatı ve bunun bir insana deri altından uygulanması ile ilgilidir.

Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) ve X'e bağlı agammaglobulinemi gibi primer immün yetmezlik (PID) hastalıkları, hastaları tekrar eden enfeksiyonlara predispoze eder. Bu hastalar, damar içine (IVIg) veya deri altına (SCIg) uygulanabilen immünoglobulin (Ig) replasman terapisine ihtiyaç duymaktadır. IVIg veya SCIg ile immünoglobulin terapisinin, belirli nörolojik hastalıkların yanı sıra, ayrıca diğer hastalıkların tedavisinde, örneğin inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tedavisinde fayda sağladığı görülmüştür.

İmmünoglobulin, daha yaygın olan intravenöz yoldan uygulandığında, Ig, sonraki 48 saat boyunca ekstrasvasküler boşluğa yeniden dağıtılırken azalan serum immünoglobulin seviyesinde ani bir artış oluşur ve akabinde, intravenöz uygulamanın tekrar edilmesinden önceki yaklaşık üç hafta boyunca birinci derece kinetiği ile düşer. Çoğu hasta, dozlama arası sırasında bir "yıpranma" etkisi hissini, özellikle halsizlik, yorgunluk, eklem ağrısı, kas ağrısı veya enfeksiyonlara yatkınlıkta artış olduğunu belirtmektedir.

Intravenöz Ig uygulamasının dezavantajları göz önünde bulundurulduğunda, deri altından Ig uygulama, son yıllarda artarak yaygınlaşmıştır. Yöntem, venöz erişim gerektirmez, yalnızca birkaç sistemik yan etkiyle ilişkilendirilir ve hatanın yaşam kalitesini artırdığı raporlanmıştır.

Bir Ig preparatının ve özellikle deri altı uygulamaya yönelik bir Ig preparatının formülasyonundaki majör zorluklardan biri, aköz solüsyon içinde çözünen Ig'nin, kümelenmesi ve uygun katkıları ile yeteri kadar stabilize edilmediği durumlarda

çökeltiler oluşturmaktadır. Karbonhidratlar, bazı durumlarda stabilizatör olarak kullanılır; ancak karbonhidratların yoğunluklarının artırılması, özellikle bozuk böbrek fonksiyonuna sahip hastaların (örneğin diyabet hastaları) tedavisinde, yetersiz tolerans ile ilişkilendirilir.

5

Monomerik Ig'nin stabilizasyonu açısından, stabilizatör olarak bazik veya kutupsuz bir amino asit kullanılarak, özellikle iyi sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin WO 2005/049078 içinde açıklandığı gibi, bazik veya kutupsuz amino asitlerin eklenmesi ve preparatın son halinin pH'sinin, kümeleşme oluşumunu büyük ölçüde azalttığı ve dolayısıyla özellikle ortam sıcaklığında, bu preparatların stabilitesini artırdığı bulunmuştur.

10

Belirli indikasyonların Ig tedavisine yönelik deri altı yolun kullanılması durumunda, nispeten büyük hacimde Ig preparatlarının uygulanması gerekir. %16 (160 g/l) oranına kadar mevcut Ig formülasyonları ile, dokuların büyük hacimde infüze edilen Ig preparatını alamaması, deri altına uygulama için bir sınırlama oluşturur. Dolayısıyla deri altından Ig alan hastalar, çok sayıda bölgede nispeten küçük hacimlerde nispeten sık bir uygulamaya ihtiyaç duymaktadır. Bazı hastalar ve hekimler, çok sayıda bölgede ve sık gerçekleştirilen deri altı infüzyonlarını zahmetli bulmaktadır, bu nedenle SCIg tedavisini reddeder veya buna alternatif sunar.

20

Bu durum göz önünde bulundurulduğunda, daha yüksek bir Ig yoğunluğuna sahip Ig preparatları tercih edilecektir. Ancak Ig yoğunluğundaki bir artış, klasik yol ile deri altı uygulamasına hızlı bir biçimde bir sınırlama getiren, viskozitedeki düzensel olmayan bir artış ile birlikte ilerler. Spesifik olarak yüksek oranda viskoz olan Ig preparatları, yüksek bir karşı basınç geliştirir ve bu nedenle, infüzyon pompası yoluyla düzgün bir infüzyon uygulanmasını engeller. Özellikle düşük bir yoğunluğa sahip preparatlar ile kıyaslandığında uzun bir uygulama süresi beklenebilir. Sonuç olarak bu durum, deri altı yolun alışında bir azalmaya yol açabilir. Ayrıca üretim prosesi açısından, yüksek oranda viskoz olan Ig preparatının kullanılması nispeten elverişsizdir.

30

Bu nedenle mevcut buluşun bir amacı, yüksek bir Ig yoğunluğuna sahip bir Ig preparatının viskozitesinin azaltılmasına yönelik basit bir yolun sağlanmasıdır.

Mevcut buluşun diğer bir amacı, deri altı uygulamaya uygun olan ve n azından mevcut Ig preparatlarının tesiri sürdürülerek, hızlı ve basit bir biçimde daha az hacimlerde bir

35

uygulamaya olanak sağlayan yüksek oranda yoğunlaştırılmış bir Ig preparatının sağlanmasıdır.

5 Bu sorun, bağımsız istemlere göre ana fikir yoluyla çözülür. Tercih edilen düzenlemeler, bağlı istemlerde tanımlanır.

10 Dolayısıyla birinci bir açıya göre, mevcut buluş bir Ig preparatının viskozitesinin azaltılması için prolin kullanımı ile ilgilidir, burada Ig preparatı, en az %18, daha fazla tercih edildiği üzere en az %19, en çok tercih edildiği üzere en az %20'lik bir kütle-hacim yüzdesinde Ig içerir.

Mevcut buluşun bağlamında kullanıldığı üzere "viskozite" terimi, dinamik viskozite anlamına gelir. Dinamik viskozitenin SI fiziksel birimi, milipascal saniyedir (mPa·s).

15 Örneğin viskozite, 2.2.49'da European Pharmacopoeia Version 6.0 ve DIN 53015 gerekliliklerine uygun olarak Hoppler'e göre bir düşen top viskozimetresi ("Kugelfallviskosimeter") yoluyla belirlenebilir. Böylece belirli boyutlardaki ve belirli bir eğime sahip bir toptaki veya ince borudaki bir topun veya kürenin dönme süresi belirlenir. Dönme süresine bağlı olarak, tüp veya ince borudaki sıvının viskozitesi belirlenebilir. Mevcut başvuru metninde verilen değerler, AMV200 (Anton Paar GmbH, Graz, Avusturya) tipi bir mikroviskozimetresi kullanılarak yukarıdaki prensip yoluyla belirlenmiştir. Ölçümler, 20.0°C +/- 0.1°C sıcaklığında yapılmıştır.

25 Prolin ve özellikle L-prolin eklenerek, nispeten düşük bir Ig preparatı viskozitesinin, Ig'nin yoğunluğunun yüksek olması durumunda dahi sağlanabildiği, mevcut buluşçular tarafından şaşırtıcı bir biçimde bulunmuştur. Aynı etki, diğer protein preparatları için, örneğin bir albümin preparatı için sağlanabilir.

30 Prolinin, protein preparatları üzerinde stabilize edici bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir, ancak bir protein preparatının özellikle bir Ig preparatının viskozitesini azaltma etkisi şimdiye kadar göz önünde bulundurulmamıştır.

Dolayısıyla prolin varlığı, iki faydalı etki olarak, nispeten uzun bir zaman periyodu boyunca çok yüksek bir stabiliteye sahip olan bir preparatın elde edilmesine olanak

sağlayarak bir taraftan Ig'nin stabilize edilmesi ve preparatın hızlı ve basit bir biçimde uygulanmasına olanak sağlayarak düşük bir viskozitenin sağlanması etkisine sahiptir.

5 Bahsedildiği gibi viskozitenin azaltılması etkisi, özellikle yüksek bir Ig yoğunluğuna sahip Ig preparatları, spesifik olarak en az %18'lik bir kütle-hacim yüzdesine sahip Ig preparatları ile ilgilidir.

10 Tercih edilen bir düzenlemede, mevcut buluşun ilgili olduğu Ig preparatında bulunan Ig, temel olarak IgG'den oluşur. Buluşun tercih edilen diğer düzenlemeleri, Ig preparatında bulunan Ig, temel olarak IgA'dan oluşur veya temel olarak IgM'den oluşur.

Mevcut buluş açısından, %15'lik bir kütle-hacim yüzdesi, litre başına 150 gram anlamına gelir.

15 İkinci bir açıya göre mevcut buluş, ayrıca en az %18'lik bir kütle-hacim yüzdesinde immünoglobulin içeren bir immünoglobulin preparatının hazırlanmasına yönelik bir proses ile ilgilidir, burada söz konusu proses, preparatın viskozitesini azaltmak üzere prolin eklenmesi adımı içerir, burada prolin, en az %18'lik immünoglobulin kütle-hacim yüzdesini elde etmek üzere, immünoglobulin preparatının yoğunlaştırılması
20 öncesinde, %15'ten az immünoglobulin kütle-hacim yüzdesinde eklenir.

Dolayısıyla yüksek bir Ig yoğunluğuna sahip ve aynı zamanda nispeten düşük bir viskoziteye sahip bir Ig preparatı, oldukça basit ve açık bir şekilde elde edilebilir.

25 Mevcut buluşun prosesine göre, preparatın en az %18'lik immünoglobulin kütle-hacim yüzdesini elde etmek üzere yoğunlaştırılmasından önce prolin, %15'ten az, tercihen %14'ten az, daha fazla tercih edildiği üzere %13'ten az ve en çok tercih edildiği üzere %12'den az immünoglobulin kütle-hacim yüzdesinde eklenir.

30 Ig preparatlarının formülasyonuna yönelik klasik prosesin aksine, stabilizatör (bu durumda prolin), son yoğunlaştırma adımından önce eklenir. Dolayısıyla yoğunlaştırılan ürünlerdeki protein, stabilizatörün yoğunlaştırma adımından sonra eklenmesi durumunda olabilen baskı koşullarına (örneğin kesme kuvvetleri) daha az maruz kalır. Bu nedenle bu düzenlemeye göre proses, ürünün oldukça dikkatli bir şekilde uygulanmasına
35 olanak sağlar.

Yukarıda ortaya koyulduğu gibi, mevcut buluşun prosesinde kullanılan prolin, tercihen L-prolindir.

5 Mevcut buluşun prosesinin tercih edilen diğer bir düzenlemesine göre, eklenen prolin miktarı, immünoglobulin preparatındaki prolin yoğunluğunun, 10 ila 1000 mmol/l, daha fazla tercih edildiği üzere 100 ila 500 mmol/l aralığında ve en çok tercih edildiği üzere 250 mmol/l olacak şekildedir.

10 Prosesin özellikle tercih edilen bir düzenlemesine göre, %18 ila %20'den az olan miktar aralığındaki bir kütle-hacim yüzdesinde Ig içeren bir Ig preparatı hazırlanır, böylece prolin, viskozitenin 13 mPa·s'den az, tercihen 11 mPa·s'den az, daha fazla tercih edildiği üzere 10 mPa·s'den az ve en çok tercih edildiği üzere 9 mPa·s'den az olacağı bir miktarda eklenir.

15 Özellikle tercih edilen alternatif bir düzenlemeye göre, en az %20'lik bir kütle-hacim yüzdesinde Ig içeren bir Ig preparatı hazırlanır, burada prolin, viskozitenin 19 mPa·s'den az, tercihen 17 mPa·s'den az, daha fazla tercih edildiği üzere 15 mPa·s'den az ve en çok tercih edildiği üzere 13 mPa·s'den az olacağı miktarda eklenir.

20 Mevcut buluşun ilkesine göre, teknikte uzman bir kişi, amaçlanan viskoziteyi sağlamak amacıyla, ilgili prolin miktarlarının nasıl seçileceğini kolay bir şekilde far eder.

Üçüncü bir açıya göre mevcut buluş, yukarıdaki proses yoluyla elde edilebilen bir Ig preparatı ile ilgilidir.

25

Dolayısıyla mevcut buluş özellikle, %18 ila %20'den az olan miktar aralığındaki bir kütle-hacim yüzdesinde Ig içeren bir Ig preparatı ile ilgilidir, burada söz konusu preparat, viskozitenin 13 mPa·s'den az, tercihen 11 mPa·s'den az, daha fazla tercih edildiği üzere 10 mPa·s'den az ve en çok tercih edildiği üzere 9 mPa·s'den az olacağı bir miktarda prolin içerir.

30

Daha öncelikli olarak mevcut buluş, %18 ila %19'luk bir kütle-hacim yüzdesinde Ig içeren bir Ig preparatı ile ilgilidir, burada söz konusu preparat, viskozitenin 12 mPa·s'den az, tercihen 11 mPa·s'den az olacağı bir miktarda prolin içerir ve %19'dan yüksek olan değer ila %20'den az olan değerdeki bir kütle-hacim yüzdesinde Ig içeren

35

bir Ig preparatı ile ilgilidir, burada söz konusu preparat, viskozitenin 15 mPa·s'den az, tercihen 13 mPa·s'den az olacağı bir miktarda prolin içerir.

5 Alternatif olarak mevcut buluş, ayrıca en az %20'lik bir kütle-hacim yüzdesinde Ig içeren bir Ig preparatı ile ilgilidir, burada söz konusu preparat, viskozitenin 19 mPa·s'den az, tercihen 17 mPa·s'den az, daha fazla tercih edildiği üzere 15 mPa·s'den az ve en çok tercih edildiği üzere 13 mPa·s'den az olacağı miktarda prolin içerir.

10 Daha öncelikli olarak mevcut buluş, 220'den fazla olan ve en çok %22 olan bir kütle-hacim yüzdesinde Ig içeren bir Ig preparatı ile ilgilidir, burada söz konusu preparat, viskozitenin 19 mPa·s'den az, tercihen 17 mPa·s'den az, daha fazla tercih edildiği üzere 14 mPa·s'den az, en çok tercih edildiği üzere 12 mPa·s'den az olacağı bir miktarda prolin içerir ve %22'den fazla bir kütle-hacim yüzdesinde Ig içeren bir Ig preparatı ile ilgilidir, burada söz konusu preparat, viskozitenin 27 mPa·s'den az, daha fazla tercih edildiği üzere 20 mPa·s'den az olacağı bir miktarda prolin içerir.

Yukarıda açıklanan Ig preparatları dışında, aşağıdaki Ig preparatları, prolin kullanılarak elde edilebilir (mevcut buluşa göre değildir):

20 %16'dan fazla ve en çok %17 olan bir kütle-hacim yüzdesinde Ig içeren bir Ig preparatı, burada söz konusu preparat, viskozitenin 8 mPa·s'den az, tercihen 7 mPa·s'den az, daha fazla tercih edildiği üzere 6 mPa·s'den az olacağı bir miktarda prolin içerir; ve

25 %17'Den fazla ve %18'den az olan bir kütle-hacim yüzdesinde Ig içeren bir Ig preparatı, burada söz konusu preparat, viskozitenin 10 mPa·s'den az, tercihen 9 mPa·s'den az, daha fazla tercih edildiği üzere 8 mPa·s'den az olacağı bir miktarda prolin içerir.

30 Yukarıda açıklanan amaca göre, yüksek yoğunluklu Ig preparatları, özellikle %20'lik bir kütle-hacim yüzdesinde Ig içeren Ig preparatları, özellikle tercih edilir.

35 Bu tür yüksek yoğunluklu Ig preparatları, tercihen PID veya CVID tedavisine yönelik sınırlayıcı olmayan bir örnek yoluyla, hastalara deri altından uygulamak üzere kullanılır. Tercihen mevcut buluşun Ig preparatında bulunan Ig, temel olarak yukarıda belirtildiği gibi IgG'den oluşur, ancak bununla sınırlı değildir. Mevcut buluşun tercih edilen diğer

düzenlemelerinde, Ig içeriği temel olarak IgA'dan oluşur veya temel olarak IgM'den oluşur.

Yüksek Ig yoğunluğu göz önünde bulundurulduğunda mevcut buluş, daha düşük bir Ig
5 yoğunluğuna sahip klasik mevcut preparatlara nazaran tesir sürdürülerek, daha düşük hacimli preparatların hastaya uygulanmasına olanak sağlar. Nispeten yüksek Ig yoğunluğuna rağmen mevcut buluş, düşük viskozitesi nedeniyle hızlı ve basit bir şekilde preparatın uygulanmasına olanak sağlar. Özellikle daha düşük yoğunluklu klasik Ig preparatlarında günümüzde kullanılan klasik yollar, deri altı uygulaması için
10 kullanılabilir.

Düşük viskozitesi göz önünde bulundurulduğunda, mevcut buluşun Ig preparatı, örneğin bir şırıngadan manüel olarak doğrudan itme yoluyla uygulamaya olanak sağlar. Klasik bir şırınga gibi basit cihazların kullanılabilmesi, deri altı uygulamanın alış
15 özelliğini artırır ve sonuç olarak uygulama tedavi rejiminin maliyetini azaltır.

Çok düşük viskozitesinin yanı sıra, mevcut buluşun Ig preparatı, oda sıcaklığında saklandığında en az 24 aylık çok yüksek bir depolama stabilitesine sahiptir. Oda sıcaklığı stabilitesi, buzdolabında tutulması zorunlu olan diğer preparatlara nazaran,
20 örneğin PID veya CVID hastalarında uygulamanın esnekliğinin ve uygunluğunun gelişmesini sağlar.

Yukarıda ortaya koyulduğu gibi, prolin tercihen L-prolindir. L-prolin, normalde insan vücudunda mevcuttur ve oldukça uygun bir toksisite profiline sahiptir. L-prolinin
25 güvenliği, yinelenen doz toksisitesi çalışmaları, reproduksiyon toksisite çalışmaları, mutajenisite çalışmaları ve güvenilirlik farmakolojisi çalışmalarında araştırılmıştır ve hiçbir yan etki fark edilmemiştir.

Yukarıda da ortaya koyulduğu gibi, Ig preparatı prolin ve özellikle 10 ila 1000 mmol, tercihen 10 ila 500 mmol/l, daha fazla tercih edildiği üzere 100 ila 500 mmol/l ve en çok tercih edildiği üzer 250 mmol/l yoğunluk aralığında L-prolin içerir. Bu yoğunluk aralığında kullanılan L-prolin, herhangi bir birikme olmaksızın preparatın uygulanmasının ardından hızlı bir şekilde temizlenmiştir.

35 Prolin ve özellikle L-prolin varlığı ile yeterli stabilizasyonun elde edilmesi nedeniyle,

stabilizatör olarak karbonhidratların eklenmesinden kaçınılabılır. Mevcut buluşun tercih edilen bir düzenlemesine göre, preparat temel olarak karbonhidrat bulundurmaz, bu durum tolerabilite üzerinde faydalı bir etkiye sahip olabilir.

- 5 Tercih edilen bir düzenlemeye göre, Ig preparatı, 4.2 ila 5.4, tercihen 4.6 ila 5.0, en çok tercih edildiği üzere yaklaşık 4.8 pH'ye sahiptir, bu durum preparatın yüksek stabilitesine katkı sağlar.

- 10 Yukarıda belirtildiği gibi, buluşun bir açısı, istem 1'e göre kullanımdır, burada prolin, tercihen L-prolin, bir immünoglobulin preparatının viskozitesinin azaltılması ve stabilitesinin artırılmasına yönelik tek bir ajan olarak işlev görür.

- Eklenen prolinin miktarı, tercihen immünoglobulin preparatındaki prolin yoğunluğunun, 10 ila 1000 mmol/l, daha fazla tercih edildiği üzere 10 ila 500 mmol/l, daha fazla tercih edildiği üzere 100 ila 500 mmol/l aralığında, en çok tercih edildiği üzere 250 mmol/l olacak şekildedir.

- 20 İmmünoglobulin preparatı, en az %18, daha fazla tercih edildiği üzere en az %19, en çok tercih edildiği üzere en az %20'lik bir kütle-hacim yüzdesinde immünoglobulin içerir. Tercihen immünoglobulin preparatının immünoglobulini, temel olarak saf IgG'dir. Alternatif olarak immünoglobulin preparatının immünoglobulini, temel olarak saf IgA veya temel olarak saf IgM'dir.

- 25 Yukarıda belirtildiği üzere mevcut buluşun avantajları, Ig preparatının bir insana deri altından uygulama için kullanılması durumunda özellikle görülmektedir. Dolayısıyla mevcut buluş, ayrıca bir insana deri altından uygulamaya yönelik Ig preparatı ile ilgilidir. Örneğin prolin ile stabilize edilen yüksek yoğunluklu IgG preparatını açıklayan, ancak IgG preparatında prolinin viskozite azaltma etkisinden bahsetmeyen S. Misbah et al, Clinical and Experimental Immunology, 158 (Suppl. 1); pp. 51 - 59 tarafından belirtildiği gibi, intravenöz uygulamaya nazaran, preparatın deri altı uygulamasının çeşitli avantajları mevcuttur. Özellikle, damar erişimi gerekli değildir ve kortikosteroidler ve anti-histaminler ile premedikasyon ihtiyacı azaltılır.

Ayrıca deri altı yolu kullanıldığında, aylık IVIg infüzyonları ile tipik olarak görülen işaretli

tepe noktaları bastırılır ve sistemik yan etkilere neden olan sürekli artan Ig seviyeleri elde edilir.

5 Mevcut buluşun Ig preparatının düşük viskozitesi nedeniyle, yukarıda belirtildiği özellikle gibi doğrudan manüel itme yoluyla, çok hızlı ve basit bir şekilde uygulama gerçekleştirilebilir. Dolayısıyla mevcut buluş, Ig preparatının çoğu hasta tarafından evde, kendi kendine uygulanmasına olanak sağlar, sonuç olarak bu durum, daha iyi bir uygunluk seviyesi, daha yüksek yaşam kalitesi ve iş devamsızlığı sağlar.

10 Mevcut buluş, preparatın, daha düşük yoğunluklu bir Ig preparatı (%16'lık bir kütle-hacim yüzdesinde Ig içeren Vivaglobin®) bağlamında, S. Misbah ve diğerlerinin yukarıda bahsedilen değerlendirme makalesinde açıklanan "hızlı itme" tekniği yoluyla uygulanmasına olanak sağlar. Söz konusu tekniğe göre, bir şırınga ve 23-25 numara kelebek iğne, hastanın rahat olacağı ölçüde hızlı bir şekilde (genellikle 1 ila 2 cc/dakika) 15 deri altından SCIg'yi itmek üzere kullanılır. Bu nedenle söz konusu teknik yoluyla uygulama, genellikle 5 ila 20 dakika arasında zaman alır.

Mevcut buluşun bir IgG preparatının hazırlanmasına yönelik bir prosesin spesifik ve sınırlayıcı olmayan bir örneği, aşağıda verilmektedir:

20

Örnek

IgG preparatının hazırlanmasına yönelik proses

25 1. Plazma havuzu

Ig'ler, çok sayıda (>1000) donörden alınan bir araya getirilmiş insan plazmasından izole edilmiştir.

30 Bu süspansiyondan itibaren, aşağıdaki adımlar gerçekleştirilmiştir:

- a) bir çökelti ve bir üst faz elde etmek üzere etanol kullanılarak insan plazmasının çökeltilmesi;
- b) filtrasyon ve diafiltrasyon öncesinde, a) yoluyla elde edilen yeniden süspanse edilen çökeltinin, oktanoik asit fraksiyonlaşmasına tabi tutulması;

- c) filtrasyon öncesinde, yaklaşık 4 pH'de b) yoluyla elde edilen filtratın inkübe edilmesi;
- d) Ig içeren bir eluat elde etmek üzere c) yoluyla elde edilen filtratın anyon değişimi kromatografisine tabi tutulması, söz konusu Ig, %96'dan fazla saflıkta IgG içerir;
- e) temel olarak virüssüz bir filtratı elde etmek üzere, d) yoluyla elde edilen eluatın nanofiltrasyona tabi tutulması;
- f) yaklaşık %12 IgG kütle-hacim yüzdesine sahip bir filtrat elde etmek üzere, e) yoluyla elde edilen filtratın diafiltrasyon ve ultrafiltrasyona tabi tutulması;
- g) f) yoluyla elde edilen filtrata, prolin ve özellikle L-prolin eklenmesi;
- h) yaklaşık %12 IgG kütle-hacim yoğunluğuna sahip bir IgG preparatını elde etmek üzere prolin içeren filtratın konsantre edilmesi; ve
- i) IgG preparatına polisorbata 80 eklenmesi.

15

Preparatın son halindeki bileşenler ve bunların ilgili miktarı, Tablo 1'de verilir. Ayrıca Ig preparatının son halinin saflığının yanı sıra seçilen fizikokimyasal parametrelerin değerleri verilir.

Tablo 1:

Bileşim

Bileşen	Hedef Değer
Protein	200 g/L
L-Prolin*	250 mmol/L (28.8 g/L)
Polisorbat 80*	Kalıntılar
Sodyum	≤10 mmol/L

Fizikokimyasal özellikler

Parametre	Hedef Değer
Ozmolalite	~380 mOsmol/kg bw
pH**	4.8 (%0.9 NaCl içinde %1 protein yoğunluğunda ölçülen)
Viskozite	14.71 mPa·s [#]

Saflık

Protein	Tipik değer
IgG	> %98
IgA	< 50 mg/L
Monomerler + dimerler	≥ %90.0

* kullanılan L-prolin ve polisorbitat 80, bulaşıcı süngerimsi ensefalopati patojenleri ile ürünün kontamine olması riskini minimize etmek amacıyla hayvansal kaynaklı değildir.

** optimum ölçümü elde etmek üzere, pH, su ile seyreltilen bir solüsyon içinde (standart olarak %1 protein [10 g/L] belirlenir. 28 parçadan ortalama değer. Oda sıcaklığında ölçülen viskozite

- Ayrıca mevcut buluşa göre çok sayıda IgG preparatının viskozitesi (250 mmol +/- 40 mmol/l yoğunluğunda L-prolin içeren) belirlenmiştir, söz konusu preparatlar, spesifik
- 5 IgG kütle-hacim yüzdesi açısından farklılık gösterir. Daha düşük prolin yoğunlukları (10 ila 100mmol/l) ile bazı ölçümler ayrıca dahil edilmiştir. Viskozite, 2.2.49'da European Pharmacopoeia Version 6.0 ve DIN 53015 gerekliliklerine uygun olarak Hoppler'e göre bir düşen top viskozimetresi ("Kugelfallviskosimeter") yoluyla belirlenmiştir. Özellikle AMV200 (of Anton Paar GmbH, Graz, Avusturya) tipi bir mikroviskozimetre
- 10 kullanılmıştır. Ölçümler, 20.0°C +/- 0.1°C sıcaklığında yapılmıştır.

İlgili sonuçlar, Tablo 2'te listelenir.

Tablo 2:

IgG kütle yoğunluğu	Preparatın viskozitesi	Prolin yoğunluğu
(g/l)	(mPa·s)	(mmol/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

IgG kütlesel yoğunluğu (g/l)	Preparatın viskozitesi (mPa·s)	Prolin yoğunluğu (mmol/l)
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

Buna karşın, prolin bulundurmeyen çok sayıda Ig preparatının viskozitesi belirlenmiştir, bunun sonuçları Tablo 3'te listelenmiştir.

5

Tablo 3:

IgG kütlesel yoğunluğu (g/l)	Preparatın viskozitesi (mPa·s) (prolin olmaksızın)
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

10 Tablolar 2 ve 3'e göre, prolin varlığı, %15'ten yüksek protein yoğunluklarında viskozitede azalmaya yol açar. Yaklaşık 200 g/l kütle yoğunluğunda (yaklaşık %20'lik kütle-hacim yüzdesi), mevcut buluşa göre preparatın viskozitesi, 12 mPa·s'den düşüktür ve dolayısıyla prolin bulundurmeyen preparatın viskozitesinden daha düşüktür.