

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 959 479**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2011** **PCT/US2011/052053**
87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2012** **WO12037534**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2011** **E 11764040 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2023** **EP 2616090**

54 Título: **Estabilización de inmunoglobulinas a través de formulación acuosa con histidina a pH ácido débil a neutro**

30 Prioridad:

17.09.2010 US 384209 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.02.2024

73 Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka, JP

72 Inventor/es:

BUTTERWECK, HARALD, ARNO;
KÖLBL, BERNHARD;
GNAUER, LUCIA;
TESCHNER, WOLFGANG y
SCHWARZ, HANS-PETER

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

ES 2 959 479 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

Estabilización de inmunoglobulinas a través de formulación acuosa con histidina a pH ácido débil a neutro

5 Antecedentes de la invención

Los productos biológicos son productos medicinales creados mediante procesos biológicos, incluyendo las preparaciones aisladas de fuentes naturales (por ejemplo, plasma humano) y tecnologías de ADN recombinante. Dentro de las industrias farmacéutica y de atención sanitaria, los productos biológicos son cada vez más importantes para el tratamiento de los pacientes y el crecimiento general de los ingresos (Goodman M. Nat Rev Drug Descubrimiento. (2009) 8 de noviembre (11):837). Una clase importante de fármacos biológicos son las proteínas terapéuticas, tanto aisladas de fuentes naturales como producidas de manera recombinante. Por ejemplo, las proteínas plasmáticas se fabrican para administración terapéutica mediante aislamiento a partir de plasma humano agrupado (por ejemplo, GAMMAGARD LIQUID® [IVIG, inmunoglobulina intravenosa (humana) 10 %]; Baxter International, Deerfield, IL) y medios recombinantes (por ejemplo, ADVATE® [factor antihemofílico (recombinante), método libre de plasma/albumina]; Baxter Internacional, Deerfield, IL).

La administración de proteínas terapéuticas se realiza principalmente mediante administración intravenosa (i.v.), subcutánea (s.c.) e intramuscular, aunque pueden usarse otras vías de administración dependiendo de la proteína terapéutica y la afección que esté tratándose. La mayoría de las inmunoglobulinas se administran por vía intravenosa, ya que pueden administrarse rápidamente volúmenes más grandes por vía intravenosa para proporcionar los niveles fisiológicos de IgG necesarios para el tratamiento eficaz de diversas enfermedades, tales como las inmunodeficiencias primarias (PID), la púrpura trombocitopénica inmunitaria (idiopática) (ITP) y el síndrome de Kawasaki. Debido a la naturaleza de la administración i.v., la terapia por esta vía es un proceso lento y oportuno, lo que genera problemas con el cumplimiento del paciente.

La administración subcutánea (s.c.) de proteínas terapéuticas es una alternativa a la administración intravenosa. En comparación con las infusiones i.v., la administración s.c. tiene varias ventajas. Por ejemplo, puede reducir la incidencia de reacciones sistémicas, no requiere un acceso i.v. que a veces es difícil y brinda a los pacientes más independencia.

Con el fin de mejorar el cumplimiento del paciente, sería conveniente proporcionar la proteína en una formulación líquida lista para usar. Sin embargo, muchas proteínas terapéuticas humanas o humanizadas son inestables cuando se formulan a un pH neutro o casi neutro. Existe una variedad de rutas de degradación para las proteínas, especialmente en formulaciones líquidas, lo que implica inestabilidad tanto química como física. La inestabilidad química incluye desaminación, agregación, recorte de la estructura principal del péptido y oxidación de residuos de metionina. La inestabilidad física abarca muchos fenómenos, incluyendo, por ejemplo, la agregación. La inestabilidad de las proteínas es particularmente problemática para las proteínas lábiles que son inestables a un pH ligeramente ácido a neutro. Para combatir estos problemas, se han formulado inmunoglobulinas administrables por vía intravenosa a pH ácido, lo que aumenta efectivamente su estabilidad en la formulación (los productos que se formulan a pH ácido son, por ejemplo, Gamunex (Talecris), Gammagard Liquid (Baxter) o Privigen (CSL).

Para combatir estos problemas, las composiciones de proteínas terapéuticas a menudo se formulan a pH ácido, lo que aumenta efectivamente su estabilidad en la formulación. Desafortunadamente, las publicaciones científicas han informado que, por ejemplo, la administración intramuscular de preparaciones acuosas ácidas puede provocar dolor y potencialmente podría dar como resultado daño tisular (Steen *et al.*, 2001; Sluka *et al.*, 2000). En otros casos en los que se ha descubierto que las formulaciones acuosas no estabilizan adecuadamente las proteínas terapéuticas, se usan formulaciones liofilizadas que deben reconstituirse antes de la administración. En ambos casos, estos factores pueden provocar una experiencia de administración de fármacos menos satisfactoria y/o inconvenientes para el paciente, lo que da como resultado un cumplimiento reducido del paciente.

La patente estadounidense n.º 6.267.958 describe la formulación de anticuerpos monoclonales liofilizados con bajas concentraciones de tampón de histidina (es decir, 5-10 mM) a pH 6,0 o 7,0 y un disacárido (es decir, sacarosa o trehalosa) a una concentración molar que es de 100 a 1500 veces mayor que la concentración molar del anticuerpo monoclonal. Sin embargo, las formulaciones de anticuerpos monoclonales son inestables en ausencia del disacárido, tal como resulta evidente por el alto nivel de formación de agregados tras la reconstitución cuando se formulan con histidina sola.

La publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2010/0015157 describe la formulación de anticuerpos monoclonales con bajas concentraciones de tampón acetato de histidina (es decir, 10-20 mM) a pH de 5,5 a 6,5 con tensioactivos no iónicos y/o disacáridos (es decir, sacarosa o trehalosa). Sin embargo, las formulaciones de anticuerpos monoclonales son inestables en ausencia de tensioactivos no iónicos y/o disacáridos, tal como resulta evidente por la alta turbidez y el nivel de agregación de anticuerpos observados en las composiciones formuladas con histidina sola.

Como tal, existe una necesidad en la técnica de formulaciones y métodos de formulación que estabilicen estas

proteínas terapéuticas lábiles en composiciones acuosas a un pH ligeramente ácido a neutro. La presente invención satisface estas y otras necesidades proporcionando, entre otros aspectos, composiciones de inmunoglobulina formuladas con histidina a un pH ácido suave a neutro que estabilizan proteínas terapéuticas lábiles.

5 El documento WO 2006/083689 A2 se refiere a la formulación de anticuerpos anti a beta.

El documento WO 03/039485 A2 se refiere a la formulación farmacéutica líquida estable de anticuerpos IgG.

10 El documento EP 1 029 548 A1 se refiere al método para mantener la calidad de la disolución parenteral acuosa de trombomodulina durante el almacenamiento y la distribución.

El documento US 5 763 394 A se refiere a la formulación acuosa de la hormona de crecimiento humana.

15 El documento WO 2007/019232 A2 se refiere a formulaciones de inmunoconjugados.

El documento WO 2009/009406 A1 se refiere a formulaciones de anticuerpos.

Breve resumen de invención

20 Según la invención, la composición comprende histidina desde 150 mM hasta 350 mM. Cualquier composición divulgada que comprende una concentración de histidina fuera de este intervalo es sólo con fines de referencia.

25 La presente invención se basa en parte en el sorprendente hallazgo de que la inclusión de histidina en una composición de inmunoglobulina formulada a pH ligeramente ácido a neutro significativamente estabiliza la formulación.

30 Ventajosamente, las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas en el presente documento permanecen estables durante largos periodos a temperaturas (por ejemplo, durante un año o más) sin la inclusión de excipientes adicionales tales como tensioactivos no iónicos y sacáridos.

35 A diferencia de las composiciones de anticuerpos monoclonales descritas anteriormente que se formulan usando bajas concentraciones de histidina (es decir, de 5 mM a 20 mM) a pH ligeramente ácido a neutro, las composiciones de inmunoglobulina acuosas proporcionadas en el presente documento que se formulan con concentraciones de moderadas a altas de histidina (es decir, de 50 mM a 500 mM) son estables a pH ligeramente ácido a neutro en ausencia de tensioactivos (por ejemplo, tensioactivos no iónicos tales como polisorbato 80) y sacáridos (por ejemplo, disacáridos tales como sacarosa y trehalosa). El uso de menos componentes para la formulación de inmunoglobulinas puede ser beneficioso, ya que la falla o insuficiencia renal aguda se ha relacionado con el uso de IGIV formulada con sacarosa, maltosa y glucosa (MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 25 de junio de 1999; 48 (24): 518-21; Kwan *et al.* Hong Kong Med J. febrero de 2005; 1(1):45-9). De manera similar, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes a los que se les administra IVIG formulada con polisorbato 80. De hecho, Hizentra® (inmunoglobulina subcutánea (humana), líquido al 20 %; CSL Behring AG, Berna, Suiza) está contraindicado en pacientes que han tenido una reacción anafiláctica o sistémica grave a la administración de inmunoglobulina humana o a componentes de Hizentra, tales como polisorbato 80. (Información de prescripción de Hizentra). Además, la capacidad de formular inmunoglobulinas de manera estable a un pH ligeramente ácido a neutro permite la fabricación de composiciones farmacéuticas que pueden administrarse por vía subcutánea (s.c.) o intramuscular (i.m.) sin el dolor y el potencial de daño tisular que se asocia con la administración s.c. e i.m. de composiciones formuladas a pH ácido.

50 En un aspecto, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: (a) una inmunoglobulina; (b) histidina desde 50 mM hasta 500 mM; (c) desde 0 mM hasta 10 mM de un catión de metal alcalino; y (d) un pH desde 5,5 hasta 7,0.

55 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la composición contiene histidina desde 150 mM hasta 350 mM.

En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la composición contiene histidina desde 225 mM hasta 275 mM.

60 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la composición contiene desde 0 mM hasta 1 mM de un catión de metal alcalino.

En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la composición contiene iones cloruro desde 10 mM hasta 400 mM.

65 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la composición contiene iones cloruro desde 100 mM hasta 200 mM.

En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, el pH de la composición es desde 5,5 hasta 6,5.

- 5 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, el pH de la composición es 6,1±0,2.

En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la composición comprende además un antioxidante.

- 10 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la composición no contiene un tensioactivo o azúcar.

- 15 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la composición se almacena bajo un gas inerte.

En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la composición se almacena bajo un gas inerte seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, argón, dióxido de carbono, helio, kriptón y xenón.

- 20 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la composición se almacena bajo nitrógeno.

- 25 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la composición se almacena bajo argón.

En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la inmunoglobulina es una inmunoglobulina policlonal.

- 30 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la inmunoglobulina es una inmunoglobulina monoclonal.

En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgG.

- 35 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la inmunoglobulina se enriquece a partir de plasma humano agrupado.

- 40 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la inmunoglobulina es una inmunoglobulina recombinante.

En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina es de 50±5 g/l.

- 45 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina es de menos de 50 g/l.

En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina es de al menos 50 g/l.

- 50 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina es de desde 50 g/l hasta 150 g/l.

- 55 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina es de 100±10 g/l.

En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina es de al menos 100 g/l.

- 60 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina es de 150±15 g/l.

En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina es de desde 150 g/l hasta 250 g/l.

- 65 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina es de desde 150 g/l hasta 250 g/l.

proporcionadas anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina es de 200 ± 20 g/l.

En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina es de al menos 200 g/l.

5 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la composición es estable durante al menos 1 mes cuando se almacena a desde 38 °C hasta 42 °C.

10 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la composición es estable durante al menos 3 meses cuando se almacena a desde 38 °C hasta 42 °C.

15 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la composición es estable durante al menos 6 meses cuando se almacena a desde 38 °C hasta 42 °C.

20 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la composición es estable durante al menos 6 meses cuando se almacena a desde 28 °C hasta 32 °C.

25 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la composición es estable durante al menos 1 año cuando se almacena a desde 28 °C hasta 32 °C.

En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la composición es estable durante al menos 2 años cuando se almacena a desde 28 °C hasta 32 °C.

30 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado permanezca por debajo del 2 %.

35 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado sea de desde el 0 % hasta el 2 % y el porcentaje de inmunoglobulina en el estado monomérico sea de desde el 85 % hasta el 100 %.

40 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, una composición que tiene los mismos componentes, pero formulada a pH 4,8, es estable durante menos de 1 mes cuando se almacena a desde 38 °C hasta 42 °C.

45 En una realización específica de las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas anteriormente, una composición que tiene los mismos componentes, pero formulada a pH 4,8, es estable durante menos de 6 meses cuando se almacena a desde 28 °C hasta 32 °C.

50 En un aspecto, la presente descripción proporciona un método para estabilizar una composición de inmunoglobulina, comprendiendo el método formular la composición a un pH entre 5,5 y 7,0, en el que la composición formulada comprende: (a) una inmunoglobulina; (b) histidina desde 50 mM hasta 500 mM; y (c) desde 0 mM hasta 10 mM de un catión de metal alcalino.

En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la composición formulada contiene histidina desde 150 mM hasta 350 mM.

55 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la composición formulada contiene histidina desde 225 mM hasta 275 mM.

En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la composición formulada contiene desde 0 mM hasta 1 mM de un catión de metal alcalino.

60 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la composición formulada contiene iones cloruro desde 10 mM hasta 400 mM.

65 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la composición formulada contiene iones cloruro desde 100 mM hasta 200 mM.

- En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, el pH de la composición formulada es desde 5,5 hasta 6,5.
- 5 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, el pH de la composición formulada es $6,1 \pm 0,2$.
- En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la composición formulada comprende además un antioxidante.
- 10 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la composición formulada no contiene un tensioactivo o azúcar.
- En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la composición formulada se almacena bajo un gas inerte.
- 15 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la composición formulada se almacena bajo un gas inerte seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, argón, dióxido de carbono, helio, kriptón y xenón.
- 20 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la composición formulada se almacena bajo nitrógeno.
- En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la composición formulada se almacena bajo argón.
- 25 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la inmunoglobulina es una inmunoglobulina policlonal.
- En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la inmunoglobulina es una inmunoglobulina monoclonal.
- 30 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgG.
- 35 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la inmunoglobulina se enriquece a partir de plasma humano agrupado.
- En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la inmunoglobulina es una inmunoglobulina recombinante.
- 40 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina en la composición formulada es de 50 ± 5 g/l.
- 45 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina en la composición formulada es de menos de 50 g/l.
- En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina en la composición formulada es de al menos 50 g/l.
- 50 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina en la composición formulada es de desde 50 g/l hasta 150 g/l.
- En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina en la composición formulada es de 100 ± 10 g/l.
- 55 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina en la composición formulada es de al menos 100 g/l.
- En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina en la composición formulada es de 150 ± 15 g/l.
- 60 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina en la composición formulada es de desde 150 g/l hasta 250 g/l.
- 65 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina en la composición formulada es de 200 ± 20 g/l.

En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la concentración de la inmunoglobulina en la composición formulada es de al menos 200 g/l.

- 5 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la composición formulada es estable durante al menos 1 mes cuando se almacena a desde 38 °C hasta 42 °C.

En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la composición formulada es estable durante al menos 3 meses cuando se almacena a desde 38 °C hasta 42 °C.

- 10 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la composición formulada es estable durante al menos 6 meses cuando se almacena a desde 38 °C hasta 42 °C.

- 15 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la composición formulada es estable durante al menos 6 meses cuando se almacena a desde 28 °C hasta 32 °C.

En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la composición formulada es estable durante al menos 1 año cuando se almacena a desde 28 °C hasta 32 °C.

- 20 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la composición formulada es estable durante al menos 2 años cuando se almacena a desde 28 °C hasta 32 °C.

En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la composición formulada se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado permanezca por debajo del 2 %.

- 25 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, la composición formulada se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado sea de desde el 0 % hasta el 2 % y el porcentaje de inmunoglobulina en el estado monomérico sea de desde el 85 % hasta el 100 %.

- 30 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, una composición de inmunoglobulina que tiene los mismos componentes que la composición formulada, pero formulada a pH 4,8, es estable durante menos de 1 mes cuando se almacena a desde 38 °C hasta 42 °C.

- 35 En una realización específica de los métodos proporcionados anteriormente, una composición de inmunoglobulina que tiene los mismos componentes que la composición formulada, pero formulada a pH 4,8, es estable durante menos de 6 meses cuando se almacena a desde 28 °C hasta 32 °C.

Breve descripción de dibujos

- 40 Figura 1. Agregación de formulaciones de IgG al 20 % después de 6 meses de almacenamiento a de 38 °C a 42 °C.

Figura 2. Alteración del color de composiciones de inmunoglobulina a partir del estudio IGSC73 formuladas con prolina, histidina (pH 6,1) o glicina y almacenadas a de 28 °C a 32 °C bajo (2A) atmósfera normal, (2B) nitrógeno, o (2C) argón durante hasta 12 meses.

- 45 Figura 3. Alteración del color de composiciones de inmunoglobulina a partir del estudio IGSC74 formuladas con prolina, histidina (pH 4,8) o glicina y almacenadas a de 28 °C a 32 °C bajo (3A) atmósfera normal, (3B) nitrógeno o (3C) argón durante hasta 12 meses.

50 Descripción detallada de la invención

I. Introducción

- 55 Las preparaciones terapéuticas de inmunoglobulinas a menudo se formulan a pH ácido o como composiciones liofilizadas debido a su naturaleza lábil en disolución acuosa a pH neutro o casi neutro. Tal como se comentó anteriormente, estas formulaciones son menos convenientes, pueden provocar dolor y/o daño tisular tras la administración y probablemente reduzcan el cumplimiento del paciente. Ventajosamente, la presente invención proporciona medios para formular de manera estable inmunoglobulinas en disolución acuosa a un pH neutro o casi neutro. En un aspecto, la presente descripción proporciona composiciones de inmunoglobulina estabilizadas mediante la adición de una cantidad moderada de histidina (por ejemplo, histidina de 50 mM a 500 mM, preferiblemente histidina de 150 mM a 350 mM) a formulaciones a pH ligeramente ácido a neutro (por ejemplo, de 5,5 a 7,0).

- 65 La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que las composiciones de inmunoglobulina pueden estabilizarse mediante la adición de niveles moderados de histidina a formulaciones a un pH ligeramente ácido a neutro en ausencia de un catión de metal alcalino (por ejemplo, Na⁺ o K⁺). En particular, las formulaciones de

histidina a pH ligeramente ácido a neutro proporcionadas en el presente documento son significativamente más estables que composiciones similares formuladas a pH ácido, así como composiciones de inmunoglobulina formuladas con prolina o glicina a pH ácido. Ventajosamente, la capacidad de formular inmunoglobulinas de manera estable a un pH ligeramente ácido a neutro proporciona formulaciones que no son dolorosas al administrar y no tienen los mismos riesgos de daño tisular.

Los nuevos estudios proporcionados en el presente documento demuestran que las preparaciones de inmunoglobulinas derivadas de plasma purificadas formuladas en glicina 0,25 M podrían estabilizarse mediante la adición de cloruro de sodio de manera dependiente del pH. Los ejemplos 1 y 2 muestran que estas preparaciones de inmunoglobulinas, que tenían una concentración final de entre aproximadamente 90 g/l y aproximadamente 220 g/l, se estabilizaron durante al menos 24 meses cuando se almacenaron a una temperatura de 28 °C a 32 °C, y durante al menos 6 meses cuando se almacena a una temperatura de 38 °C a 42 °C. La máxima estabilidad se observó con la adición de cloruro de sodio 150 mM.

En estas condiciones, la adición de cloruro de sodio a las formulaciones a valores de pH iguales o superiores a 7,0 dio como resultado tasas de agregación y fragmentación considerablemente más altas de las inmunoglobulinas, en comparación con las muestras formuladas a un pH entre 5,5 y 7,0 (tabla 3). De manera similar, se observó previamente que el cloruro de sodio desestabilizaba significativamente las formulaciones de inmunoglobulinas con valores de pH ácidos (inferiores a 5,5).

Ventajosamente, se muestra en el presente documento (por ejemplo, en los ejemplos 3 a 17) que el uso de histidina estabiliza las formulaciones de inmunoglobulina a un pH ligeramente ácido a neutro en ausencia de cloruro de sodio. Cabe señalar que las formulaciones pueden contener iones cloruro proporcionados por el ácido clorhídrico usado para ajustar el pH de tampones de histidina y la propia formulación final.

II. Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, una composición acuosa "estable en almacenamiento" se refiere a una disolución de proteína (por ejemplo, una disolución de inmunoglobulina) que se ha formulado con histidina para aumentar la estabilidad de la proteína en disolución, por ejemplo, en al menos el 20 %, a lo largo de un tiempo de almacenamiento dado. En el contexto de la presente invención, una disolución de proteína lábil (por ejemplo, disolución de inmunoglobulina) formulada a un pH ligeramente ácido a neutro puede hacerse "estable en almacenamiento" mediante la adición de histidina como agente estabilizante. La estabilidad de la formulación de inmunoglobulina puede medirse, por ejemplo, monitorizando la formación de agregados, pérdida de actividad enzimática global, pérdida de título antigénico o formación de productos de degradación, durante un periodo de tiempo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tiempo de estabilidad" se refiere a la duración de tiempo en la que una composición se considera estable. Por ejemplo, el tiempo de estabilidad para una composición puede referirse a la duración de tiempo durante la cual el nivel de agregación y/o degradación de proteínas en la composición permanece por debajo de un umbral determinado (por ejemplo, el 1 %, el 2 %, el 3 %, el 4 %, el 5 %, el 6 %, el 7 %, el 8 %, el 9 %, el 10 %, el 11 %, el 12 %, el 13 %, el 14 %, el 15 %, el 16 %, el 17 %, el 18 %, el 19 %, el 20 %, etc.), la duración de tiempo durante la cual una composición mantiene una actividad enzimática por encima de un umbral determinado (por ejemplo, el 100 %, el 95 %, el 90 %, el 85 %, el 80 %, el 75 %, el 70 %, el 65 %, el 60 %, el 55 %, el 50 %, etc. de la cantidad de actividad presente en la composición al inicio del periodo de almacenamiento), o la duración de tiempo durante la cual una composición mantiene un título antigénico (por ejemplo, el 100 %, el 95 %, el 90 %, el 85 %, el 80 %, el 75 %, el 70 %, el 65 %, el 60 %, el 55 %, el 50 %, etc. del título antigénico presente en la composición al inicio del periodo de almacenamiento).

En el contexto de la presente invención, una composición acuosa estable en almacenamiento de una proteína terapéutica (por ejemplo, una composición de inmunoglobulina) formulada con histidina a pH ligeramente ácido a neutro tendrá un tiempo de estabilidad más largo que una composición de la misma proteína terapéutica formulada a pH ácido con histidina o pH ligeramente ácido a neutro sin histidina. Una composición acuosa estable en almacenamiento de una proteína terapéutica (por ejemplo, una composición de inmunoglobulina), tal como se proporciona en el presente documento, tendrá un tiempo de estabilidad que es, por ejemplo, al menos el 20 % mayor que el tiempo de estabilidad para la misma composición formulada en ausencia de una histidina o formulada a pH ácido con histidina, o formulada a pH ácido con glicina o prolina, o al menos el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 95 %, el 100 %, el 110 %, el 120 %, el 130 %, el 140 %, el 150 %, el 160 %, el 170 %, el 180 %, el 190 % mayor, o al menos 2 veces mayor, o al menos 2,5 veces, 3,0 veces, 3,5 veces, 4,0 veces, 4,5 veces, 5,0 veces, 5,5 veces, 6,0 veces, 6,5 veces, 7,0 veces, 7,5 veces, 8,0 veces, 8,5 veces, 9,0 veces, 9,5 veces, 10 veces, o más veces mayor que el tiempo de estabilidad para la misma composición formulada en ausencia de una histidina o formulada a pH ácido con histidina, o formulada a pH ácido con glicina o prolina. En una realización, la composición de inmunoglobulina puede ser estable en condiciones de almacenamiento durante desde el 25 % hasta el 1000 % más larga cuando se formula con histidina a pH ligeramente ácido a neutro, tal como se proporciona en el presente documento, en comparación con la estabilidad de la misma inmunoglobulina formulada abajo en ausencia de una histidina o formulada a pH

ácido con histidina, o formulada a pH ácido con glicina o prolina. En otras realizaciones, la composición puede ser estable durante desde el 50 % hasta el 1000 %, desde el 100 % hasta el 1000 %, desde el 200 % hasta el 1000 %, desde el 300 % hasta el 1000 %, desde el 400 % hasta el 1000 %, desde el 500 % hasta el 1000 %, desde el 600 % hasta el 1000 %, o desde el 700 % hasta el 1000 %, cuando se formula según la presente invención.

Tal como se usa en el presente documento, el término “estable” se refiere a un estado de una composición de proteína (por ejemplo, una disolución de inmunoglobulina) adecuada para administración farmacéutica. En el contexto de la presente invención, una disolución de inmunoglobulina se considera generalmente estable cuando el nivel de agregación y/o degradación de inmunoglobulina en la composición permanece por debajo de un umbral determinado (por ejemplo, por debajo del 1 %, del 2 %, del 3 %, del 4 %, del 5 %, del 6 %, del 7 %, del 8 %, del 9 %, del 10 %, del 11 %, del 12 %, del 13 %, del 14 %, del 15 %, del 16 %, del 17 %, del 18 %, del 19 %, del 20 %, etc.) o cuando el título antigénico permanece por encima de un umbral determinado (por ejemplo, por encima del 100 %, del 95 %, del 90 %, del 85 %, del 80 %, del 75 %, del 70 %, del 65 %, del 60 %, del 55 %, del 50 %, etc. del título antigénico presente en la composición al inicio de un periodo de almacenamiento).

La norma de la Farmacopea Europea (Farm. Eur.) para inmunoglobulinas humanas normales es que la composición tiene: (i) un contenido de dímero y monómero igual o mayor que el 85 % del área total de un cromatograma convencional; y (ii) un contenido total de polímero y agregado de no más del 10 % del área total del cromatograma. Para IGIV, la suma de las áreas máximas del monómero y el dímero representa no menos del 95 % y la cantidad máxima de polímeros y agregados no es de más del 2 %. Por consiguiente, en una realización, una composición proporcionada en el presente documento se considera que es estable cuando al menos el 85 % del contenido de inmunoglobulina es monomérico y no más del 2 % del contenido de inmunoglobulina se agrega.

Tal como se usa en el presente documento, “almacenamiento” significa que una formulación no se administra inmediatamente a un sujeto una vez preparada, pero se mantiene durante un periodo de tiempo en condiciones particulares (por ejemplo, a una temperatura particular, bajo una atmósfera particular, protegida de la luz, etc.) antes del uso. Por ejemplo, una formulación líquida puede mantenerse durante días, semanas, meses o años, antes de la administración a un sujeto bajo temperaturas variadas tales como temperatura refrigerada (de 0° a 10 °C) o temperatura ambiente (por ejemplo, temperatura entre 20 y 25° C).

Para los propósitos de la presente invención, cuando se hace referencia a una concentración de un componente individual de una composición, las expresiones “no más de X” y “desde 0 hasta X” son equivalentes y se refieren a cualquier concentración entre y que incluye 0 y X. Por ejemplo, las expresiones “una concentración de no más del 2 %” y “una concentración de desde el 0 % hasta el 2 %” son equivalentes e incluyen el 0 %, el 1 % y el 2 %.

Para los propósitos de la presente invención, cuando se hace referencia a una concentración de un componente individual de una composición, las expresiones “no menos de X” se refieren a cualquier concentración X o mayor. Por ejemplo, la expresión “una concentración de no menos del 98 %” incluye del 98 %, del 99 % y del 100 %.

Para los propósitos de la presente invención, cuando se hace referencia a una concentración de un componente individual de una composición, las expresiones “entre X e Y” y “desde X hasta X” son equivalentes y se refieren a cualquier concentración entre y que incluye X e Y. Por ejemplo, las expresiones “una concentración de entre el 49 % y el 51 %” y “una concentración de desde el 49 % hasta el 51 %” son equivalentes e incluyen el 49 %, el 50 % y el 51 %.

Tal como se usa en el presente documento, una “sal de cloruro de metal alcalino” se refiere a una sal inorgánica de un metal alcalino y cloro. Para los propósitos de la presente invención, la sal de cloruro de metal alcalino será una sal farmacéuticamente aceptable, lo más comúnmente cloruro de sodio o de potasio. En una realización preferida, la sal es cloruro de sodio.

Asimismo, un “catión de metal alcalino” se referirá lo más comúnmente a un catión de sodio (Na⁺) o catión de potasio (K⁺) y puede ser aportado por una sal de cloruro de metal alcalino u otra fuente. En el contexto de la presente invención, un ion hidrógeno no se considera un catión de metal alcalino y, por tanto, la inclusión de ácido clorhídrico no contribuirá al contenido de catión de metal alcalino de la formulación.

Tal como se usa en el presente documento, un “anticuerpo” se refiere a un polipéptido sustancialmente codificado por un gen de inmunoglobulina o genes de inmunoglobulina, o fragmentos de los mismos, que se unen específicamente a y reconocen un analito (antígeno). Los genes de inmunoglobulina reconocidos incluyen los genes de región constante kappa, lambda, alfa, gamma, delta, épsilon y mu, así como innumerables genes de región variable de inmunoglobulina. Las cadenas ligeras se clasifican en kappa o lambda. Las cadenas pesadas se clasifican en gamma, mu, alfa, delta o épsilon, que a su vez definen las clases de inmunoglobulinas, IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, respectivamente.

Una unidad estructural de inmunoglobulina (anticuerpo) a modo de ejemplo se compone de dos pares de cadenas polipeptídicas, teniendo cada par una cadena “ligera” (aproximadamente 25 kD) y una cadena “pesada” (aproximadamente 50-70 kD). El extremo N-terminal de cada cadena define una región variable de

aproximadamente 100 a 110 o más aminoácidos principalmente responsables del reconocimiento de antígenos. Los términos cadena ligera variable (VL) y cadena pesada variable (VH) se refieren a estas cadenas ligeras y pesadas respectivamente. En una realización a modo de ejemplo particular, la inmunoglobulina consistirá en una preparación de inmunoglobulina aislada de plasma combinado (preferiblemente plasma humano) que comprende

Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" denota un intervalo aproximado de más o menos el 10 % de un valor especificado. Por ejemplo, la expresión "aproximadamente el 20 %" abarca un intervalo del 18 al 22 %. Tal como se usa en el presente documento, aproximadamente también incluye la cantidad exacta. Por tanto, "aproximadamente el 20 %" significa "aproximadamente el 20 %" y también "el 20 %".

Por "cantidad o dosis terapéuticamente eficaz" o "cantidad o dosis suficiente/eficaz", se entiende una dosis que produce los efectos para los que se administra. La dosis exacta dependerá del propósito del tratamiento y un experto en la técnica podrá determinarla usando técnicas conocidas (véase, por ejemplo, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); y Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

Tal como se usa en el presente documento, un "agente estabilizante" se refiere a una sustancia química, distinta de una sal de cloruro de metal alcalino, que ayuda en la estabilización de un agente terapéutico en una formulación acuosa bajo un pH ligeramente ácido a neutro. Los ejemplos de agentes estabilizantes adecuados para las formulaciones y métodos proporcionados en el presente documento incluyen, sin limitación, agentes de tamponamiento (por ejemplo, TRIS, HEPES, fosfato de potasio o de sodio, aminoácidos, etc.), osmolitos (por ejemplo, azúcares, alcoholes de azúcar, etc.), agentes de carga (por ejemplo, aminoácidos, etc.), sales divalentes, tensioactivos y similares.

Tal como se usa en el presente documento, "aminoácidos" se refiere a cualquier aminoácido natural o no natural farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos no limitativos de aminoácidos incluyen isoleucina, alanina, leucina, asparagina, lisina, ácido aspártico, metionina, cisteína, fenilalanina, ácido glutámico, treonina, glutamina, triptófano, glicina, valina, prolina, selenocisteína, serina, tirosina, arginina, histidina, ornitina, taurina y similares.

Puede usarse cualquier azúcar tal como mono, di o polisacáridos, o glucanos solubles en agua, incluyendo, por ejemplo, fructosa, glucosa, manosa, sorbosa, xilosa, maltosa, lactosa, sacarosa, dextrano, trehalosa, pululano, dextrina, ciclodextrina, almidón soluble, hidroxietilalmidón y carboximetilcelulosa.

Tal como se usa en el presente documento, un "alcohol de azúcar" se refiere a un hidrocarburo que tiene entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 átomos de carbono y al menos un grupo hidroxilo. Los ejemplos no limitativos de alcoholes de azúcar que pueden usarse en las formulaciones proporcionadas en el presente documento incluyen manitol, sorbitol, inositol, galactitol, dulcitol, xilitol y arabitól.

Tal como se usa en el presente documento, el término "actividad" se refiere a una actividad o actividades funcionales de un polipéptido o porción del mismo asociado con una proteína de longitud completa (completa). Las actividades funcionales incluyen, pero no se limitan a, actividad biológica, actividad catalítica o enzimática, antigenicidad (es decir, la capacidad de unirse o competir con un polipéptido para unirse a un anticuerpo antipolipéptido), inmunogenicidad, capacidad de formar multímeros y la capacidad de unirse específicamente a un receptor o ligando para el polipéptido.

III. Formulaciones

Entre otros aspectos, la presente invención proporciona formulaciones estabilizadas de inmunoglobulinas para administración terapéutica. Las siguientes realizaciones se basan en parte en el descubrimiento inesperado de que la formulación de inmunoglobulinas con histidina a un pH ligeramente ácido a neutro estabiliza las inmunoglobulinas que de otro modo son lábiles a estos valores de pH, y/o lábiles cuando se formulan con histidina a un pH ácido, y/o lábil cuando se formula en presencia de cationes de metales alcalinos.

Tal como reconocerá un experto en la técnica, las composiciones de inmunoglobulina formuladas a un pH particular pueden contener contraiones residuales aportados por uno o más agentes modificadores del pH. Por ejemplo, las composiciones estables en almacenamiento proporcionadas en el presente documento pueden contener aniones cloruro aportados por ácido clorhídrico, aniones acetato aportados por ácido acético glacial, cationes sodio aportados por hidróxido de sodio y similares. En el contexto de la presente invención, una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento que consiste o consiste esencialmente en: una inmunoglobulina e histidina puede comprender además uno o más contraiones, según lo requiera el procedimiento de formulación a un pH particular.

Cualquier inmunoglobulina puede estabilizarse mediante las formulaciones proporcionadas en el presente documento. Los ejemplos no limitativos de preparaciones de inmunoglobulinas que pueden estabilizarse incluyen

preparaciones de inmunoglobulinas derivadas de plasma, preparaciones policlonales o monoclonales recombinantes, minicuerpos, diacuerpos, tricuerpos, fragmentos de anticuerpos tales como Fv, Fab y F(ab)2 o anticuerpos fragmentados tales como Fv de cadena sencilla monovalentes o multivalentes (scFv, sc(Fv)2, minicuerpos, diacuerpos y tricuerpos tales como dímeros de scFv) en los que las regiones variables de un anticuerpo se unen mediante un ligador tal como un ligador peptídico, y similares. Los anticuerpos recombinantes incluyen anticuerpos murinos, anticuerpos de roedores, anticuerpos humanos, anticuerpos humanos quiméricos (por ejemplo, quimeras humanas/murinas), anticuerpos humanizados (por ejemplo, anticuerpos murinos humanizados) y similares. En realizaciones preferidas, el anticuerpo recombinante es un anticuerpo humano, humano quimérico o humanizado adecuado para administración a un humano. En una realización preferida, la inmunoglobulina es una inmunoglobulina de longitud completa o casi de longitud completa, que generalmente será más lábil que fragmentos modificados por ingeniería genética de los mismos.

Generalmente, las formulaciones de inmunoglobulina estables en almacenamiento proporcionadas en el presente documento se estabilizarán a temperatura ambiente (es decir, entre 20 °C y 25 °C) durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, en una realización, una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento será estable cuando se almacena a temperatura ambiente durante al menos aproximadamente 2 meses. En otra realización, la composición será estable durante al menos aproximadamente 3 meses. En aún otra realización, la composición será estable durante al menos aproximadamente 1 mes, o al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, o más meses. En una realización preferida, la composición será estable durante al menos aproximadamente 6 meses. En una realización más preferida, la composición será estable durante al menos aproximadamente 1 año. En una realización más preferida, la composición será estable durante al menos aproximadamente 2 años.

En una realización, la composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento será estable durante al menos seis meses a una temperatura entre aproximadamente 28 °C y aproximadamente 32 °C. En una realización específica, la composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento será estable durante al menos un año a una temperatura entre aproximadamente 28 °C y aproximadamente 32 °C. En una realización más específica, la composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento será estable durante al menos dos años a una temperatura entre aproximadamente 28 °C y aproximadamente 32 °C. En otra realización, la composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento será estable durante al menos un mes a una temperatura entre aproximadamente 38 °C y aproximadamente 42 °C. En una realización específica, la composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento será estable durante al menos tres meses a una temperatura entre aproximadamente 38 °C y aproximadamente 42 °C. En una realización más específica, la composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento será estable durante al menos un año a una temperatura entre aproximadamente 38 °C y aproximadamente 42 °C.

En una realización, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado no sea de más del 10 %. En una realización preferida, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado no sea de más del 9 %. En una realización más preferida, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado no sea de más del 8 %. En una realización más preferida, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado no sea de más del 7 %. En una realización más preferida, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado no sea de más del 6 %. En una realización más preferida, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado no sea de más del 5 %. En una realización más preferida, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado no sea de más del 4 %. En una realización más preferida, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado no sea de más del 3 %. En una realización más preferida, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado no sea de más del 2 %.

En una realización, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado no sea de más del 10 % y el porcentaje de inmunoglobulina en el estado monomérico no sea de menos del 85 %. En una realización preferida, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado no sea de más del 9 % y el porcentaje de inmunoglobulina en el estado monomérico no sea de menos del 85 %. En una realización preferida, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado no sea de más del 8 % y el porcentaje de inmunoglobulina en el estado monomérico no sea de menos del 85 %. En una realización preferida, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado no sea de más del 7 % y el porcentaje de inmunoglobulina en el estado monomérico no sea de menos del 85 %. En una realización preferida, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado no sea de más del 6 % y el porcentaje de inmunoglobulina en el estado monomérico no sea de menos del 85 %. En una realización preferida, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado no sea de más del 5 % y el porcentaje de inmunoglobulina en el estado monomérico no sea de menos del 85 %. En una realización preferida, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado no sea de más del 4 % y el porcentaje de inmunoglobulina en el estado

monomérico no sea de menos del 85 %. En una realización preferida, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado no sea de más del 3 % y el porcentaje de inmunoglobulina en el estado monomérico no sea de menos del 85 %. En una realización más preferida, la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado no sea de más del 2 % y el porcentaje de inmunoglobulina en el estado monomérico no sea de menos del 85 %.

Después de la formulación, las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas en el presente documento se esterilizan por filtración normalmente y se dispensan en un recipiente de contención estéril, que se cierra herméticamente, por ejemplo, usando un tapón de goma. Las composiciones de inmunoglobulina en los recipientes herméticos están protegidas preferiblemente de la luz ambiental mediante almacenamiento en un lugar oscuro, el uso de un material de recipiente tintado (normalmente vidrio o plástico), y/o cubriendo la superficie del recipiente con una sustancia opaca.

En determinadas realizaciones, el aire de espacio de cabeza en el recipiente de contención se reemplaza con un gas inerte. El gas inerte ayuda a mantener una atmósfera inerte por encima de la composición líquida. En una realización, el líquido se recubre con gas inerte. En otra realización el líquido se desgasifica antes de recubrirlo con gas inerte, lo que significa que el oxígeno residual en la atmósfera puede variar. En el contexto de la presente invención, cuando una composición de inmunoglobulina se almacena en un recipiente en el que el aire de espacio de cabeza se ha reemplazado con un gas inerte, la composición se ha recubierto con gas inerte, o la composición se desgasifica antes de recubrir con gas inerte, se dice que la composición se "almacena bajo gas inerte." Los ejemplos no limitativos de gases inertes que pueden usarse junto con la presente invención incluyen, nitrógeno, argón, dióxido de carbono, helio, kriptón y xenón. En una realización particular, el gas inerte es nitrógeno. En otra realización particular, el gas inerte es argón.

A. Formulaciones generales de inmunoglobulina

En un caso, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización particular, la composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 1 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

Ventajosamente, se ha encontrado que la formulación de inmunoglobulinas con concentraciones moderadas de histidina (por ejemplo, de 50 mM a 500 mM) a pH ligeramente ácido a neutro estabiliza la composición de inmunoglobulina en ausencia de agentes estabilizantes y de carga tradicionales, tales como tensioactivos (por ejemplo, tensioactivos no iónicos), azúcares y alcoholes de azúcar.

Por consiguiente, en un caso específico, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 1 mM de un catión de metal alcalino; no más del 0,01 % de un tensioactivo; no más de 1 mM de un azúcar; no más de 1 mM de un alcohol de azúcar; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En otro caso específico, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización particular, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa

estable en almacenamiento que consiste en una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 1 mM de un catión de metal alcalino; no más del 0,01 % de un tensioactivo; no más de 1 mM de un azúcar; no más de 1 mM de un alcohol de azúcar; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

La formulaciones de histidina proporcionadas por la presente invención pueden usarse para estabilizar cualquier composición de inmunoglobulina, incluyendo pero sin limitarse a: composiciones de inmunoglobulina aisladas a partir de plasma agrupado (por ejemplo, plasma humano agrupado); composiciones de inmunoglobulina aisladas a partir de secreciones mamarias; composiciones de inmunoglobulina aisladas a partir de fuentes aviares (por ejemplo, composiciones que contienen IgY aisladas a partir de la yema de huevos de gallina); e inmunoglobulinas recombinantes (por ejemplo, anticuerpos monoclonales o policlonales). En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulinas estable en almacenamiento aisladas a partir de plasma agrupado (por ejemplo, plasma humano agrupado). En una realización particular, la composición de inmunoglobulina aislada a partir de plasma agrupado comprende al menos el 90 % de inmunoglobulinas IgG. En una realización específica, la composición de inmunoglobulina aislada a partir de plasma agrupado comprende al menos el 95 % de inmunoglobulinas IgG. En una realización más específica, la composición de inmunoglobulina aislada a partir de plasma agrupado comprende al menos el 98 % de inmunoglobulinas IgG. En determinadas realizaciones, la composición de inmunoglobulina aislada a partir de plasma agrupado comprende inmunoglobulinas IgA y/o IgM. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

1. Histidina

En una realización, la concentración de histidina en una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento proporcionada en el presente documento está entre 50 mM y 500 mM. En otra realización, la concentración de histidina en la formulación estará entre 100 mM y 400 mM. En otra realización, la concentración de histidina en la formulación estará entre 200 mM y 300 mM. En otra realización, la concentración de histidina en la formulación estará entre 225 mM y 275 mM. En otra realización, la concentración de histidina en la formulación estará entre 240 mM y 260 mM. En una realización particular, la concentración de histidina será de 250 mM. En otras determinadas realizaciones, la concentración de histidina en la formulación será de 5±0,5 mM, 10±1 mM, 15±1,5 mM, 20±2 mM, 25±2,5 mM, 50±5 mM, 75±7,5 mM, 100±10 mM, 125±12,5 mM, 150±15 mM, 175±17,5 mM, 200±20 mM, 225±22,5 mM, 250±25 mM, 275±27,5 mM, 300±30 mM, 325±32,5 mM, 350±35 mM, 375±37,5 mM, 400±40 mM, 425±42,5 mM, 450±45 mM, 475±47,5 mM, 500±50 mM o más. En aún otras realizaciones, la concentración de histidina en la formulación será de 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 50 mM, 75 mM, 100 mM, 125 mM, 150 mM, 175 mM, 200 mM, 225 mM, 250 mM, 275 mM, 300 mM, 325 mM, 350 mM, 375 mM, 400 mM, 425 mM, 450 mM, 475 mM, 500 mM o más.

Por consiguiente, en un caso, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 100 mM y 400 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En un caso específico, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 100 mM y 400 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización particular, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En un caso más específico, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste en: una inmunoglobulina; histidina entre 100 mM y 400 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra

tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 240 mM y 260 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización particular, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste en: una inmunoglobulina; histidina entre 240 mM y 260 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina; histidina 250 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina 250 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización particular, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste en: una inmunoglobulina; histidina 250 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

2. pH

Las composiciones de inmunoglobulina estables en almacenamiento proporcionadas por la presente invención se formulan a pH ligeramente ácido a neutro. Generalmente, esto incluye valores de pH entre 5,5 y 7,0. En una realización preferida, el valor de pH está entre 5,5 y 6,5. Sin embargo, el intervalo de valores de pH al que cualquier composición de inmunoglobulina individual se estabiliza mediante la inclusión de histidina en la formulación puede variar, dependiendo de las propiedades de la inmunoglobulina particular.

Por ejemplo, en una realización, una formulación estable en almacenamiento tendrá un pH entre 5,5 y 7,0. En otra realización, una formulación estable en almacenamiento tendrá un pH entre 5,5 y 6,5. En otras realizaciones, el pH de la formulación estabilizante estará entre 6,0 y 7,0. En otra realización, el pH de la formulación estabilizante estará entre 5,5 y 6,0. En una realización, el pH de la formulación estabilizante estará entre 6,0 y 6,5. En otra realización, el pH de la formulación estabilizante estará entre 6,5 y 7,0. En otra realización, la formulación estabilizante tendrá un pH de $6,0 \pm 0,4$. En otra realización, la formulación estabilizante tendrá un pH de $6,0 \pm 0,3$. En otra realización, la formulación estabilizante tendrá un pH de $6,0 \pm 0,2$. En otra realización, la formulación estabilizante tendrá un pH de $6,0 \pm 0,1$. En otra realización, la formulación estabilizante tendrá un pH de $6,1 \pm 0,5$. En otra realización, la formulación estabilizante tendrá un pH de $6,1 \pm 0,4$. En otra realización, la formulación estabilizante tendrá un pH de $6,1 \pm 0,3$. En otra realización, la formulación estabilizante tendrá un pH de $6,1 \pm 0,2$. En otra realización, la formulación estabilizante

tendrá un pH de $6,1 \pm 0,1$. En otras realizaciones, el pH de la formulación estabilizante puede ser $5,5 \pm 0,2$, o $5,6 \pm 0,2$, $5,7 \pm 0,2$, $5,8 \pm 0,2$, $5,9 \pm 0,2$, $6,0 \pm 0,2$, $6,1 \pm 0,2$, $6,2 \pm 0,2$, $6,3 \pm 0,2$, $6,4 \pm 0,2$, $6,5 \pm 0,2$, $6,6 \pm 0,2$, $6,7 \pm 0,2$, $6,8 \pm 0,2$, $6,9 \pm 0,2$, o $7,0 \pm 0,2$. En otras realizaciones, el pH de la formulación estabilizante puede ser $5,5 \pm 0,1$, o $5,6 \pm 0,1$, $5,7 \pm 0,1$, $5,8 \pm 0,1$, $5,9 \pm 0,1$, $6,0 \pm 0,1$, $6,1 \pm 0,1$, $6,2 \pm 0,1$, $6,3 \pm 0,1$, $6,4 \pm 0,1$, $6,5 \pm 0,1$, $6,6 \pm 0,1$, $6,7 \pm 0,1$, $6,8 \pm 0,1$, $6,9 \pm 0,1$, o $7,0 \pm 0,1$. En aún otras realizaciones, el pH de la formulación estabilizante puede ser 5,5, o 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, o 7,0.

Por consiguiente, en un caso, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 6,5. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En un caso específico, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; y un pH entre 5,5 y 6,5. En una realización particular, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En un caso más específico, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste en: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 6,5. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 6,5. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; y un pH entre 5,5 y 6,5. En una realización particular, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste en: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 6,5. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH de $6,1 \pm 0,4$. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un

de una cualquiera de las variaciones (Var.) 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2.

Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización particular, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste en: una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización particular, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

Tabla 1. Combinaciones particulares de concentración de histidina y pH útiles para la formulación de inmunoglobulinas.

Histidina (mM)								
pH	5-500	100-400	200-300	225-275	250±10	250	50±5	100±10
5,5-7,0	Var. 1	Var. 57	Var. 113	Var. 169	Var. 225	Var. 281	Var. 337	Var. 393
5,5-6,5	Var. 2	Var. 58	Var. 114	Var. 170	Var. 226	Var. 282	Var. 338	Var. 394
5,5-6,0	Var. 3	Var. 59	Var. 115	Var. 171	Var. 227	Var. 283	Var. 339	Var. 395
6,0-7,0	Var. 4	Var. 60	Var. 116	Var. 172	Var. 228	Var. 284	Var. 340	Var. 396
6,0-6,5	Var. 5	Var. 61	Var. 117	Var. 173	Var. 229	Var. 285	Var. 341	Var. 397
6,1±0,5	Var. 6	Var. 62	Var. 116	Var. 174	Var. 230	Var. 286	Var. 342	Var. 398
6,1±0,4	Var. 7	Var. 63	Var. 119	Var. 175	Var. 231	Var. 287	Var. 343	Var. 399
6,1±0,3	Var. 8	Var. 64	Var. 120	Var. 176	Var. 232	Var. 288	Var. 344	Var. 400
6,1±0,2	Var. 9	Var. 65	Var. 121	Var. 177	Var. 233	Var. 289	Var. 345	Var. 401
6,1±0,1	Var. 10	Var. 66	Var. 122	Var. 178	Var. 234	Var. 290	Var. 346	Var. 402
6,1	Var. 11	Var. 67	Var. 123	Var. 179	Var. 235	Var. 291	Var. 347	Var. 403
5,5±0,2	Var. 12	Var. 68	Var. 124	Var. 180	Var. 236	Var. 292	Var. 348	Var. 404
5,6±0,2	Var. 13	Var. 69	Var. 125	Var. 181	Var. 237	Var. 293	Var. 349	Var. 405
5,7±0,2	Var. 14	Var. 70	Var. 126	Var. 182	Var. 238	Var. 294	Var. 350	Var. 406
5,8±0,2	Var. 15	Var. 71	Var. 127	Var. 183	Var. 239	Var. 295	Var. 351	Var. 407
5,9±0,2	Var. 16	Var. 72	Var. 128	Var. 184	Var. 240	Var. 296	Var. 352	Var. 408
6,0±0,2	Var. 17	Var. 73	Var. 129	Var. 185	Var. 241	Var. 297	Var. 353	Var. 409
6,2±0,2	Var. 18	Var. 74	Var. 130	Var. 186	Var. 242	Var. 298	Var. 354	Var. 410

ES 2 959 479 T3

6,3±0,2	Var. 19	Var. 75	Var. 131	Var. 187	Var. 243	Var. 299	Var. 355	Var. 411
6,4±0,2	Var. 20	Var. 76	Var. 132	Var. 188	Var. 244	Var. 300	Var. 356	Var. 412
6,5±0,2	Var. 21	Var. 77	Var. 133	Var. 189	Var. 245	Var. 301	Var. 357	Var. 413
6,6±0,2	Var. 22	Var. 78	Var. 134	Var. 190	Var. 246	Var. 302	Var. 358	Var. 414
6,7±0,2	Var. 23	Var. 79	Var. 135	Var. 191	Var. 247	Var. 303	Var. 359	Var. 415
6,8±0,2	Var. 24	Var. 80	Var. 136	Var. 192	Var. 248	Var. 304	Var. 360	Var. 416
6,9±0,2	Var. 25	Var. 81	Var. 137	Var. 193	Var. 249	Var. 305	Var. 361	Var. 417
7,0±0,2	Var. 26	Var. 82	Var. 138	Var. 194	Var. 250	Var. 306	Var. 362	Var. 418
5,5±0,1	Var. 27	Var. 83	Var. 139	Var. 195	Var. 251	Var. 307	Var. 363	Var. 419
5,6±0,1	Var. 28	Var. 84	Var. 140	Var. 196	Var. 252	Var. 308	Var. 364	Var. 420
5,7±0,1	Var. 29	Var. 85	Var. 141	Var. 197	Var. 253	Var. 309	Var. 365	Var. 421
5,8±0,1	Var. 30	Var. 86	Var. 142	Var. 198	Var. 254	Var. 310	Var. 366	Var. 422
5,9±0,1	Var. 31	Var. 87	Var. 143	Var. 199	Var. 255	Var. 311	Var. 367	Var. 423
6,0±0,1	Var. 32	Var. 88	Var. 144	Var. 200	Var. 256	Var. 312	Var. 368	Var. 424
6,2±0,1	Var. 33	Var. 89	Var. 145	Var. 201	Var. 257	Var. 313	Var. 369	Var. 425
6,3±0,1	Var. 34	Var. 90	Var. 146	Var. 202	Var. 258	Var. 314	Var. 370	Var. 426
6,4±0,1	Var. 35	Var. 91	Var. 147	Var. 203	Var. 259	Var. 315	Var. 371	Var. 427
6,5±0,1	Var. 36	Var. 92	Var. 148	Var. 204	Var. 260	Var. 316	Var. 372	Var. 428
6,6±0,1	Var. 37	Var. 93	Var. 149	Var. 205	Var. 261	Var. 317	Var. 373	Var. 429
6,7±0,1	Var. 38	Var. 94	Var. 150	Var. 206	Var. 262	Var. 318	Var. 374	Var. 430
6,8±0,1	Var. 39	Var. 95	Var. 151	Var. 207	Var. 263	Var. 319	Var. 375	Var. 431
6,9±0,1	Var. 40	Var. 96	Var. 152	Var. 208	Var. 264	Var. 320	Var. 376	Var. 432
7,0±0,1	Var. 41	Var. 97	Var. 153	Var. 209	Var. 265	Var. 321	Var. 377	Var. 433
5,5	Var. 42	Var. 98	Var. 154	Var. 210	Var. 266	Var. 322	Var. 378	Var. 434
5,6	Var. 43	Var. 99	Var. 155	Var. 211	Var. 267	Var. 323	Var. 379	Var. 435
5,7	Var. 44	Var. 100	Var. 156	Var. 212	Var. 268	Var. 324	Var. 380	Var. 436
5,8	Var. 45	Var. 101	Var. 157	Var. 213	Var. 269	Var. 325	Var. 381	Var. 437
5,9	Var. 46	Var. 102	Var. 158	Var. 214	Var. 270	Var. 326	Var. 382	Var. 438
6	Var. 47	Var. 103	Var. 159	Var. 215	Var. 271	Var. 327	Var. 383	Var. 439
6,2	Var. 48	Var. 104	Var. 160	Var. 216	Var. 272	Var. 328	Var. 384	Var. 440
6,3	Var. 49	Var. 105	Var. 161	Var. 217	Var. 273	Var. 329	Var. 385	Var. 441
6,4	Var. 50	Var. 106	Var. 162	Var. 218	Var. 274	Var. 330	Var. 386	Var. 442
6,5	Var. 51	Var. 107	Var. 163	Var. 219	Var. 275	Var. 331	Var. 387	Var. 443
6,6	Var. 52	Var. 108	Var. 164	Var. 220	Var. 276	Var. 332	Var. 388	Var. 444
6,7	Var. 53	Var. 109	Var. 165	Var. 221	Var. 277	Var. 333	Var. 389	Var. 445
6,8	Var. 54	Var. 110	Var. 166	Var. 222	Var. 278	Var. 334	Var. 390	Var. 446
6,9	Var. 55	Var. 111	Var. 167	Var. 223	Var. 279	Var. 335	Var. 391	Var. 447
7	Var. 56	Var. 112	Var. 168	Var. 224	Var. 280	Var. 336	Var. 392	Var. 448

Tabla 2. Combinaciones particulares de concentración de histidina y pH útiles para la formulación de inmunoglobulinas.

Histidina [mM]									
pH	150±15	175±17,5	200±20	225±22,5	275±27,5	300±30	350±35	400±40	500±50

ES 2 959 479 T3

5,5-7,0	Var. 449	Var. 505	Var. 561	Var. 617	Var. 673	Var. 729	Var. 785	Var. 841	Var. 897
5,5-6,5	Var. 450	Var. 506	Var. 562	Var. 618	Var. 674	Var. 730	Var. 786	Var. 842	Var. 898
5,5-6,0	Var. 451	Var. 507	Var. 563	Var. 619	Var. 675	Var. 731	Var. 787	Var. 843	Var. 899
6,0-7,0	Var. 452	Var. 508	Var. 564	Var. 620	Var. 676	Var. 732	Var. 788	Var. 844	Var. 900
6,0-6,5	Var. 453	Var. 509	Var. 565	Var. 621	Var. 677	Var. 733	Var. 789	Var. 845	Var. 901
6,1±0,5	Var. 454	Var. 510	Var. 566	Var. 622	Var. 678	Var. 734	Var. 790	Var. 846	Var. 902
6,1±0,4	Var. 455	Var. 511	Var. 567	Var. 623	Var. 679	Var. 735	Var. 791	Var. 847	Var. 903
6,1±0,3	Var. 456	Var. 512	Var. 568	Var. 624	Var. 680	Var. 736	Var. 792	Var. 848	Var. 904
6,1±0,2	Var. 457	Var. 513	Var. 569	Var. 625	Var. 681	Var. 737	Var. 793	Var. 849	Var. 905
6,1±0,1	Var. 458	Var. 514	Var. 570	Var. 626	Var. 682	Var. 738	Var. 794	Var. 850	Var. 906
6,1	Var. 459	Var. 515	Var. 571	Var. 627	Var. 683	Var. 739	Var. 795	Var. 851	Var. 907
5,5±0,2	Var. 460	Var. 516	Var. 572	Var. 628	Var. 684	Var. 740	Var. 796	Var. 852	Var. 908
5,6±0,2	Var. 461	Var. 517	Var. 573	Var. 629	Var. 685	Var. 741	Var. 797	Var. 853	Var. 909
5,7±0,2	Var. 462	Var. 518	Var. 574	Var. 630	Var. 686	Var. 742	Var. 798	Var. 854	Var. 910
5,8±0,2	Var. 463	Var. 519	Var. 575	Var. 631	Var. 687	Var. 743	Var. 799	Var. 855	Var. 911
5,9±0,2	Var. 464	Var. 520	Var. 576	Var. 632	Var. 688	Var. 744	Var. 800	Var. 856	Var. 912
6,0±0,2	Var. 465	Var. 521	Var. 577	Var. 633	Var. 689	Var. 745	Var. 801	Var. 857	Var. 913
6,2±0,2	Var. 466	Var. 522	Var. 578	Var. 634	Var. 690	Var. 746	Var. 802	Var. 858	Var. 914
6,3±0,2	Var. 467	Var. 523	Var. 579	Var. 635	Var. 691	Var. 747	Var. 803	Var. 859	Var. 915
6,4±0,2	Var. 468	Var. 524	Var. 580	Var. 636	Var. 692	Var. 748	Var. 804	Var. 860	Var. 916
6,5±0,2	Var. 469	Var. 525	Var. 581	Var. 637	Var. 693	Var. 749	Var. 805	Var. 861	Var. 917
6,6±0,2	Var. 470	Var. 526	Var. 582	Var. 638	Var. 694	Var. 750	Var. 806	Var. 862	Var. 918
6,7±0,2	Var. 471	Var. 527	Var. 583	Var. 639	Var. 695	Var. 751	Var. 807	Var. 863	Var. 919
6,8±0,2	Var. 472	Var. 528	Var. 584	Var. 640	Var. 696	Var. 752	Var. 808	Var. 864	Var. 920
6,9±0,2	Var. 473	Var. 529	Var. 585	Var. 641	Var. 697	Var. 753	Var. 809	Var. 865	Var. 921
7,0±0,2	Var. 474	Var. 530	Var. 586	Var. 642	Var. 698	Var. 754	Var. 810	Var. 866	Var. 922
5,5±0,1	Var. 475	Var. 531	Var. 587	Var. 643	Var. 699	Var. 755	Var. 811	Var. 867	Var. 923
5,6±0,1	Var. 476	Var. 532	Var. 588	Var. 644	Var. 700	Var. 756	Var. 812	Var. 868	Var. 924
5,7±0,1	Var. 477	Var. 533	Var. 589	Var. 645	Var. 701	Var. 757	Var. 813	Var. 869	Var. 925
5,8±0,1	Var. 478	Var. 534	Var. 590	Var. 646	Var. 702	Var. 758	Var. 814	Var. 870	Var. 926
5,9±0,1	Var. 479	Var. 535	Var. 591	Var. 647	Var. 703	Var. 759	Var. 815	Var. 871	Var. 927
6,0±0,1	Var. 480	Var. 536	Var. 592	Var. 648	Var. 704	Var. 760	Var. 816	Var. 872	Var. 928
6,2±0,1	Var. 481	Var. 537	Var. 593	Var. 649	Var. 705	Var. 761	Var. 817	Var. 873	Var. 929
6,3±0,1	Var. 482	Var. 538	Var. 594	Var. 650	Var. 706	Var. 762	Var. 818	Var. 874	Var. 930
6,4±0,1	Var. 483	Var. 539	Var. 595	Var. 651	Var. 707	Var. 763	Var. 819	Var. 875	Var. 931
6,5±0,1	Var. 484	Var. 540	Var. 596	Var. 652	Var. 708	Var. 764	Var. 820	Var. 876	Var. 932
6,6±0,1	Var. 485	Var. 541	Var. 597	Var. 653	Var. 709	Var. 765	Var. 821	Var. 877	Var. 933
6,7±0,1	Var. 486	Var. 542	Var. 598	Var. 654	Var. 710	Var. 766	Var. 822	Var. 878	Var. 934
6,8±0,1	Var. 487	Var. 543	Var. 599	Var. 655	Var. 711	Var. 767	Var. 823	Var. 879	Var. 935
6,9±0,1	Var. 488	Var. 544	Var. 600	Var. 656	Var. 712	Var. 768	Var. 824	Var. 880	Var. 936
7,0±0,1	Var. 489	Var. 545	Var. 601	Var. 657	Var. 713	Var. 769	Var. 825	Var. 881	Var. 937
5,5	Var. 490	Var. 546	Var. 602	Var. 658	Var. 714	Var. 770	Var. 826	Var. 882	Var. 938
5,6	Var. 491	Var. 547	Var. 603	Var. 659	Var. 715	Var. 771	Var. 827	Var. 883	Var. 939

5,7	Var. 492	Var. 548	Var. 604	Var. 660	Var. 716	Var. 772	Var. 828	Var. 884	Var. 940
5,8	Var. 493	Var. 549	Var. 605	Var. 661	Var. 717	Var. 773	Var. 829	Var. 885	Var. 941
5,9	Var. 494	Var. 550	Var. 606	Var. 662	Var. 718	Var. 774	Var. 830	Var. 886	Var. 942
6	Var. 495	Var. 551	Var. 607	Var. 663	Var. 719	Var. 775	Var. 831	Var. 887	Var. 943
6,2	Var. 496	Var. 552	Var. 608	Var. 664	Var. 720	Var. 776	Var. 832	Var. 888	Var. 944
6,3	Var. 497	Var. 553	Var. 609	Var. 665	Var. 721	Var. 777	Var. 833	Var. 889	Var. 945
6,4	Var. 498	Var. 554	Var. 610	Var. 666	Var. 722	Var. 778	Var. 834	Var. 890	Var. 946
6,5	Var. 499	Var. 555	Var. 611	Var. 667	Var. 723	Var. 779	Var. 835	Var. 891	Var. 947
6,6	Var. 500	Var. 556	Var. 612	Var. 668	Var. 724	Var. 780	Var. 836	Var. 892	Var. 948
6,7	Var. 501	Var. 557	Var. 613	Var. 669	Var. 725	Var. 781	Var. 837	Var. 893	Var. 949
6,8	Var. 502	Var. 558	Var. 614	Var. 670	Var. 726	Var. 782	Var. 838	Var. 894	Var. 950
6,9	Var. 503	Var. 559	Var. 615	Var. 671	Var. 727	Var. 783	Var. 839	Var. 895	Var. 951
7	Var. 504	Var. 560	Var. 616	Var. 672	Var. 728	Var. 784	Var. 840	Var. 896	Var. 952

3. Contraiones

5 Generalmente, las composiciones de inmunoglobulina estables en almacenamiento proporcionadas en el presente documento también contendrán contraiones, tanto aniones como cationes, aportados por reactivos modificadores del pH tales como ácido clorhídrico, ácido acético glacial e hidróxido de sodio. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, las composiciones de inmunoglobulina estables en almacenamiento proporcionadas en el presente documento comprenderán además aniones cloruro o acetato aportados por sus respectivos ácidos usados para ajustar el pH de la disolución. En una realización, la composición de inmunoglobulina con comprender iones cloruro entre 10 mM y 400 mM.

15 La cantidad de contraiones presente en una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento proporcionada en el presente documento dependerá de la cantidad de agente modificador del pH (por ejemplo, ácido clorhídrico (HCl), ácido acético, hidróxido de sodio, etc.) usado para formular la composición de inmunoglobulina a un pH deseado. Los factores que pueden contribuir a la variabilidad en la cantidad de un agente modificador del pH usado para este propósito incluyen la identidad y concentración de las inmunoglobulinas que se formulan, el pH deseado (es decir, cuanto más bajo sea el pH deseado, más ácido será necesario para la formulación), y la concentración de histidina en la formulación. Por ejemplo, se encontró que la cantidad de HCl necesaria para formular las composiciones de inmunoglobulina IgG al 20 % descritas en los ejemplos a continuación con histidina 250 mM a pH 6,1, dio como resultado en una composición de inmunoglobulina final que contiene aproximadamente iones cloruro 155 mM. En determinados casos donde el pH de la composición está ajustándose con un ácido, el uso de hidróxido de sodio puede ser necesario si el pH cae por debajo del pH deseado (es decir, retrovaloración del pH usando hidróxido de sodio).

25 Por consiguiente, en una realización, la composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento contendrá no más de 500 mM de iones cloruro. En otra realización, la composición contendrá no más de 400 mM de iones cloruro. En otra realización, la composición contendrá no más de 300 mM de iones cloruro. En otra realización, la composición contendrá no más de 200 mM de iones cloruro. En aún otra realización, la composición contendrá no más de 100 mM de iones cloruro. En una realización, la concentración de iones cloruro en una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento proporcionada en el presente documento está entre 1 mM y 400 mM. En otra realización, la concentración de iones cloruro está entre 10 mM y 400 mM. En otra realización, la concentración de iones cloruro está entre 10 mM y 300 mM. En otra realización, la concentración de iones cloruro está entre 10 mM y 200 mM. En otra realización, la concentración de iones cloruro está entre 10 mM y 100 mM. En una realización, la concentración de iones cloruro está entre 50 mM y 400 mM. En otra realización, la concentración de iones cloruro está entre 50 mM y 300 mM. En otra realización, la concentración de iones cloruro está entre 50 mM y 200 mM. En una realización, la concentración de iones cloruro está entre 100 mM y 400 mM. En otra realización, la concentración de iones cloruro está entre 100 mM y 300 mM. En otra realización, la concentración de iones cloruro está entre 100 mM y 200 mM. En aún otras realizaciones, la concentración de iones cloruro es de 10±1 mM, 20±2 mM, 30±3 mM, 40±4 mM, 50±5 mM, 60±6 mM, 70±7 mM, 80±8 mM, 90±9 mM, 100±10 mM, 125±12,5 mM, 150±15 mM, 175±17,5 mM, 200±20 mM, 225±22,5 mM, 250±25 mM, 300±30 mM, 350±35 mM, 400±40 mM, 450±45 mM, o 500±50 mM.

45 En un caso, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; iones cloruro entre 10 mM y 400 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina

está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

5 En un caso específico, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; iones cloruro entre 10 mM y 400 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización particular, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la composición contiene no más de 1
10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

15 En un caso más específico, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento que consiste en una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; iones cloruro entre 10 mM y 400 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de
20 inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

25 En un caso, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; iones cloruro entre 100 mM y 200 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de
30 inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

35 En un caso específico, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; iones cloruro entre 100 mM y 200 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización particular, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la composición contiene no más de 1
40 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

45 En un caso más específico, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento que consiste en: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; iones cloruro entre 100 mM y 200 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la
50 composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

55 En una realización, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2; e iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización específica, la
60 composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

65 En una realización específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2; e iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización particular, la composición contiene no más de 10 mM de un

catión de metal alcalino. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento que consiste en: una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2; e iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2; e iones cloruro entre 100 mM y 200 mM. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En un caso específico, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2; e iones cloruro entre 100 mM y 200 mM. En una realización particular, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento que consiste en una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2; e iones cloruro entre 100 mM y 200 mM. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

4. Concentración de inmunoglobulina

Generalmente, las formulaciones de histidina proporcionadas en el presente documento son útiles para estabilizar composiciones de inmunoglobulina que tienen un amplio intervalo de concentraciones de proteína. Por ejemplo, las formulaciones de histidina proporcionadas en el presente documento son bien adecuadas para estabilizar: bajas concentraciones de inmunoglobulina que se usan en la formulación farmacéutica de anticuerpos monoclonales (por ejemplo, 10-40 g/l o menos); concentraciones moderadas de inmunoglobulina que se usan en la formulación farmacéutica de inmunoglobulinas intravenosas (por ejemplo, 40-150 g/l); y altas concentraciones de inmunoglobulina que se usan en la formulación farmacéutica de inmunoglobulinas administradas por vía subcutánea o por vía intramuscular (por ejemplo, 150-250 g/l o más). Generalmente, el límite superior de concentraciones de inmunoglobulina que pueden estabilizarse que pueden que pueden estabilizarse mediante los métodos y formulaciones proporcionadas en el presente documento sólo se limita al límite de solubilidad de las inmunoglobulinas que se formulan o la concentración máxima que puede lograrse mediante el procedimiento de fabricación particular que está empleándose. Por consiguiente, en una realización, la concentración de inmunoglobulina de una disolución acuosa estable en almacenamiento proporcionada en el presente documento está entre 1 g/l y 250 g/l.

a. Baja concentración de inmunoglobulina

En un caso, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa de baja concentración estable en almacenamiento que comprende: menos de 40 g/l de una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización particular, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa de baja concentración estable en almacenamiento que comprende: menos de 40 g/l de una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa de baja concentración estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: menos de 40 g/l de una inmunoglobulina y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa de baja concentración estable en almacenamiento que consiste en: menos de 40 g/l de una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la concentración de la inmunoglobulina en la composición de inmunoglobulina acuosa de baja concentración estable en almacenamiento está entre 10 g/l y 40 g/l. En otra realización, la concentración de la inmunoglobulina es de entre 20 g/l y 30 g/l. En una realización, la concentración de la inmunoglobulina es de menos de 40 g/l. En una realización, la concentración de la inmunoglobulina es de no más de 40 g/l. En otra realización, la concentración de la inmunoglobulina es de no más de 30 g/l. En otra realización, la concentración de la inmunoglobulina es de no más de 20 g/l. En otra realización, la concentración de la inmunoglobulina es de no más de 10 g/l. En una realización específica, la concentración de la inmunoglobulina es de 10 ± 1 g/l, $15 \pm 1,5$ g/l, 20 ± 2 g/l, $25 \pm 2,5$ g/l, 30 ± 3 g/l, $35 \pm 3,5$ g/l o 40 ± 4 g/l. En aún otras realizaciones, la concentración de la inmunoglobulina es de 1 g/l, 2 g/l, 3 g/l, 4 g/l, 5 g/l, 6 g/l, 7 g/l, 8 g/l, 9 g/l, 10 g/l, 11 g/l, 12 g/l, 13 g/l, 14 g/l, 15 g/l, 16 g/l, 17 g/l, 18 g/l, 19 g/l, 20 g/l, 21 g/l, 22 g/l, 23 g/l, 24 g/l, 25 g/l, 26 g/l, 27 g/l, 28 g/l, 29 g/l, 30 g/l, 31 g/l, 32 g/l, 33 g/l, 34 g/l, 35 g/l, 36 g/l, 37 g/l, 38 g/l, 39 g/l o 40 g/l.

b. Concentración moderada de inmunoglobulina

En otro caso, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: entre 40 g/l y 150 g/l de una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final

no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización particular, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: entre 40 g/l y 150 g/l de una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: entre 40 g/l y 150 g/l de una inmunoglobulina y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste en: entre 40 g/l y 150 g/l de una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica la concentración de la inmunoglobulina en la composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento está entre 40 g/l y 60 g/l. En otra realización específica, la concentración de la inmunoglobulina es de entre 90 g/l y 110 g/l. En determinadas realizaciones, la concentración de la inmunoglobulina es de 45±4,5 g/l, 50±5 g/l, 55±5,5 g/l, 60±6 g/l, 65±6,5 g/l, 70±7 g/l, 75±7,5 g/l, 80±8 g/l, 85±8,5 g/l, 90±9 g/l, 95±9,5 g/l, 100±10 g/l, 110±11 g/l, 120±12 g/l, 130±13 g/l, 140±14 g/l o 150±15 g/l. En aún otras realizaciones, la concentración de la inmunoglobulina es de 40 g/l, 45 g/l, 50 g/l, 55 g/l, 60 g/l, 65 g/l, 70 g/l, 75 g/l, 80 g/l, 85 g/l, 90 g/l, 95 g/l, 100 g/l, 105 g/l, 110 g/l, 115 g/l, 120 g/l, 125 g/l, 130 g/l, 135 g/l, 140 g/l, 145 g/l o 150 g/l.

c. Alta concentración de inmunoglobulina

En un caso, la presente descripción proporciona una composición acuosa de alta concentración de inmunoglobulina estable en almacenamiento que comprende: más de 150 g/l de una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización particular, la presente invención proporciona una composición acuosa de alta concentración de inmunoglobulina estable en almacenamiento que comprende: más de 150 g/l de una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la presente invención proporciona una composición acuosa de alta concentración de inmunoglobulina estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: más de 150 g/l de una inmunoglobulina y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición acuosa de alta concentración de inmunoglobulina estable en almacenamiento que consiste en: más de 150 g/l de una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización, la concentración de la inmunoglobulina en la composición acuosa de alta concentración de inmunoglobulina estable en almacenamiento es de al menos 150 g/l. En una realización específica, la concentración de inmunoglobulina es de al menos 175 g/l. En otra realización específica, la concentración de inmunoglobulina es de al menos 200 g/l. En otra realización específica, la concentración de inmunoglobulina es de al menos 225 g/l. En una realización, la concentración de la inmunoglobulina es de entre 150 g/l y 250 g/l. En otra realización, la concentración de la inmunoglobulina es de entre 175 g/l y 225 g/l. En determinadas realizaciones, la concentración de la inmunoglobulina es de 150±15 g/l, 160±16 g/l, 170±17 g/l, 180±18 g/l, 190±19 g/l, 200±20 g/l, 210±21 g/l, 220±22 g/l, 230±23 g/l, 240±24 g/l o 250±25 g/l. En aún otras realizaciones, la concentración de la inmunoglobulina es de 150 g/l, 160 g/l, 170 g/l, 180 g/l, 190 g/l, 200 g/l, 210 g/l, 220 g/l, 230 g/l, 240 g/l, 250 g/l o más.

5. Administración

En determinadas realizaciones, las composiciones estables en almacenamiento proporcionadas en el presente documento se formularán para administración parenteral que incluyen, pero no se limitan a, administración intradérmica, subcutánea, por implante transdérmico, intracaverosa, intravítrea, transescleral, intracerebral, intratecal, epidural, intravenosa, intracardiaca, intramuscular, intraósea, intraperitoneal y por inyección de nanocélulas. En una realización preferida, las composiciones proporcionadas en el presente documento se formularán para administración intravenosa. En otra realización preferida, las composiciones proporcionadas en el presente documento se formularán para administración subcutánea. En aún otra realización preferida, las composiciones proporcionadas en el presente documento se formularán para administración intramuscular. En aún otra realización, la formulación es adecuada para administración intravenosa, así como administración o bien subcutánea o bien intramuscular, o ambas.

6. Excipientes

En determinadas realizaciones, las composiciones de inmunoglobulina acuosas estables en almacenamiento proporcionadas en el presente documento comprenden además uno o más excipientes. Los ejemplos no limitativos de excipientes que pueden incluirse en las formulaciones proporcionadas en el presente documento incluyen tensioactivos no iónicos, agentes de carga (por ejemplo, azúcares y alcoholes de azúcar), antioxidantes, polisacáridos, y polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, poli(ácido acrílico), poli(óxido de etileno), poli(etilenglicol), poli(vinilpirrolidona), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y almidón).

En una realización, el excipiente es un agente para ajustar la osmolaridad de la composición. Los ejemplos no limitativos de agentes de osmolaridad incluyen manitol, sorbitol, glicerol, sacarosa, glucosa, dextrosa, levulosa, fructosa, lactosa, polietilenglicoles, fosfatos, cloruro de calcio, gluconoglucoheptonato de calcio, dimetilsulfona, y similares.

En un caso, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; un antioxidante; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización

específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización particular, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; un antioxidante; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa de baja concentración estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; un antioxidante; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste en: una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; un antioxidante; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En un caso, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; un azúcar y/o alcohol de azúcar, y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono.

En una realización particular, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; un azúcar y/o alcohol de azúcar; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono.

En una realización específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa de baja concentración estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; un azúcar y/o alcohol de azúcar; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste en: una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; un azúcar y/o alcohol de azúcar; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono.

B. Inmunoglobulinas derivadas de plasma

Se usan preparaciones de inmunoglobulinas concentradas (especialmente IgG) aisladas a partir de plasma humano agrupado para tratar una variedad de afecciones médicas, incluyendo inmunodeficiencias, enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, e infecciones agudas. Un producto de IgG, inmunoglobulina intravenosa o IVIG, se formula para administración intravenosa, por ejemplo, a una concentración de IgG a o aproximadamente al 10 %. También pueden formularse inmunoglobulinas concentradas para administración subcutánea o intramuscular, por ejemplo, a una concentración de IgG a o aproximadamente al 20 %.

Generalmente, preparaciones de inmunoglobulinas derivadas de plasma formuladas según la presente invención pueden prepararse a partir de cualquier material de partida adecuado, por ejemplo, plasma recuperado o plasma fuente. En un ejemplo típico, se recoge sangre o plasma de donantes sanos. Las inmunoglobulinas se aíslan a partir de la sangre o el plasma mediante procedimientos adecuados, tales como, por ejemplo, precipitación (fraccionamiento con alcohol o fraccionamiento con polietilenglicol), métodos cromatográficos (cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de afinidad, cromatografía de inmunoafinidad, etc.) ultracentrifugación, y preparación electroforética, y similares. (Véase, por ejemplo, Cohn *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 68:459-75 (1946); Oncley *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 71 :541-50 (1949); Barandun *et al.*, Vox Sang. 7:157-74 (1962); Koblet *et al.*, Vox Sang. 13:93-102 (1967); patentes estadounidenses n.ºs 5.122.373 y 5.177.194; PCT/US10/36470; y WO 2010/138736).

En muchos casos, las inmunoglobulinas se preparan a partir de composiciones que contienen gamma globulina producidas mediante fraccionamiento con alcohol y/o intercambio iónico y métodos de cromatografía de afinidad bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la fracción de Cohn II purificada se usa comúnmente como punto de partida para la purificación adicional de inmunoglobulinas. La pasta de fracción de Cohn II de partida es normalmente IgG a aproximadamente el 95 % y está compuesta por los cuatro subtipos de IgG. Los diferentes subtipos están presentes en la fracción II en aproximadamente la misma razón a la que se encuentra en el plasma humano agrupado a partir del que se obtienen. La fracción II se purifica adicionalmente antes de la formulación para dar un producto administrable. Por ejemplo, la pasta de fracción II puede disolverse en una disolución alcohólica acuosa purificada fría y se retiran las impurezas mediante precipitación y filtración. Tras la filtración final, la suspensión de inmunoglobulina puede someterse a diálisis o a diafiltración (por ejemplo, usando membranas de ultrafiltración que tienen un límite de peso molecular nominal de menos de o igual a 100.000 dalton) para retirar el alcohol. La disolución puede concentrarse o diluirse para obtener la concentración de proteína deseada y puede purificarse adicionalmente mediante técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica.

Además, pueden usarse etapas preparativas adicionales para enriquecer un isotipo o subtipo de inmunoglobulina particular. Por ejemplo, puede usarse cromatografía de proteína A, proteína G o proteína H Sepharose para enriquecer una mezcla de inmunoglobulinas para IgG, o para subtipos específicos de IgG. Véase, generalmente, Harlow y Lane, *Using Antibodies*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1999); Harlow y Lane, *Anticuerpos*, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1988); y la patente estadounidense n.º 5.180.810.

Tal como reconocerá un experto en la técnica, las composiciones de inmunoglobulina aisladas a partir de plasma agrupado contienen impurezas arrastradas del plasma de partida. Normalmente, las composiciones de inmunoglobulina derivada de plasma farmacéuticamente aceptables contendrán al menos el 90 % de inmunoglobulinas, preferiblemente al menos el 95 % de inmunoglobulinas, más preferiblemente al menos el 98 % de inmunoglobulinas; lo más preferiblemente al menos el 99 % de inmunoglobulinas, expresadas en función del contenido de proteína total. Por ejemplo, GAMMAGARD® LIQUID (Baxter International; Deerfield, IL) es una composición de inmunoglobulina derivada de plasma formulada a 100 g/l de proteína. Según las especificaciones, al menos el 98 % de la proteína es inmunoglobulina, la concentración de inmunoglobulina A (IgA) promedio es de 37 µg/ml, e inmunoglobulina M está presente en cantidades traza (información de prescripción de GAMMAGARD® LIQUID). Por consiguiente, a menos que se especifique lo contrario, una composición de inmunoglobulina proporcionada en el presente documento que comprende; que consiste esencialmente en; o que consiste en "una inmunoglobulina derivada de plasma" puede contener hasta el 10 % de impurezas de proteínas plasmáticas arrastradas durante el procedimiento de fabricación.

En una realización particular, la composición de inmunoglobulina aislada a partir de plasma agrupado comprende al

menos el 90 % de inmunoglobulinas IgG. En una realización específica, la composición de inmunoglobulina aislada a partir de plasma agrupado comprende al menos el 95 % de inmunoglobulinas IgG. En una realización más específica, la composición de inmunoglobulina aislada a partir de plasma agrupado comprende al menos el 98 % de inmunoglobulinas IgG. En una realización aún más específica, la composición de inmunoglobulina aislada a partir de plasma agrupado comprende al menos el 99 % de inmunoglobulinas IgG. En determinadas realizaciones, la composición de inmunoglobulina IgG aislada a partir de plasma agrupado comprende además inmunoglobulinas IgA y/o IgM.

En otra realización, la composición de inmunoglobulina aislada a partir de plasma agrupado comprende al menos el 10 % de IgA. En una realización específica, la composición de inmunoglobulina aislada a partir de plasma agrupado comprende al menos el 25 % de IgA. En una realización más específica, la composición de inmunoglobulina aislada a partir de plasma agrupado comprende al menos el 50 % de IgA. En aún otras realizaciones, la composición de inmunoglobulina aislada a partir de plasma agrupado comprende al menos el 5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 %, o más IgA. En determinadas realizaciones, la composición de inmunoglobulina IgA aislada a partir de plasma agrupado comprende además inmunoglobulinas IgG y/o IgM.

En otra realización, la composición de inmunoglobulina aislada a partir de plasma agrupado comprende al menos el 10 % de IgM. En una realización específica, la composición de inmunoglobulina aislada a partir de plasma agrupado comprende al menos el 25 % de IgM. En una realización más específica, composición de inmunoglobulina aislada a partir de plasma agrupado comprende al menos el 50 % de IgM. En aún otras realizaciones, la composición de inmunoglobulina aislada a partir de plasma agrupado comprende al menos el 5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 %, el 40 %, el 45 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 %, o más IgM. En determinadas realizaciones, la composición de inmunoglobulina IgM aislada a partir de plasma agrupado comprende además inmunoglobulinas IgG y/o IgA.

En otra realización, la composición de inmunoglobulina derivada de plasma estable en almacenamiento es una preparación de inmunoglobulina hiperinmune. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la preparación hiperinmune puede ser una preparación de inmunoglobulina antitetánica, anti-D, antivariela, antirrábica, anti-CMV, anti-hepatitis A o anti-hepatitis B.

Por consiguiente, en un caso, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina derivada de plasma; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG.

En una realización particular, la composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento comprende: una inmunoglobulina derivada de plasma; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 1 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

Ventajosamente, se ha encontrado que la formulación de inmunoglobulinas derivadas de plasma con concentraciones moderadas de histidina (por ejemplo, de 50 mM a 500 mM) a pH ligeramente ácido a neutro estabiliza la composición de inmunoglobulina en ausencia de agentes estabilizantes y de carga tradicionales, tales como tensioactivos (por ejemplo, tensioactivos no iónicos), azúcares, y alcoholes de azúcar.

Por consiguiente, en un caso específico, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende una inmunoglobulina derivada de plasma; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 1 mM de un catión de metal alcalino; no más del 0,01 % de un tensioactivo; no más de 1 mM de un azúcar; no más de 1 mM de un alcohol de azúcar; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En otro caso específico, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina derivada de plasma; histidina entre 50 mM y 500 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización particular, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

Las composiciones acuosas de IgG derivada de plasma estables en almacenamiento proporcionadas en el presente documento son estables a temperatura ambiente (es decir, de 20 °C a 25 °C) durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, en una realización, la composición de IgG acuosa estable en almacenamiento es estable durante al menos aproximadamente 2 meses. En otra realización, la composición será estable durante al menos aproximadamente 3 meses. En aún otra realización, la composición será estable durante al menos aproximadamente 1 mes, o al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, o más meses. En una realización preferida, la composición será estable durante al menos aproximadamente 6 meses. En una realización más preferida, la composición será estable durante al menos aproximadamente 1 año. En una realización más preferida, la composición será estable durante al menos aproximadamente 2 años.

1. Histidina

En una realización, la concentración de histidina en una composición de inmunoglobulina derivada de plasma estable en almacenamiento proporcionada en el presente documento está entre 50 mM y 500 mM. En otra realización, la concentración de histidina en la formulación estará entre 100 mM y 400 mM. En otra realización, la concentración de histidina en la formulación estará entre 200 mM y 300 mM. En otra realización, la concentración de histidina en la formulación estará entre 225 mM y 275 mM. En otra realización, la concentración de histidina en la formulación estará entre 240 mM y 260 mM. En una realización particular, la concentración de histidina será de 250 mM. En otras determinadas realizaciones, la concentración de histidina en la formulación será de 50±5 mM, 75±7,5 mM, 100±10 mM, 125±12,5 mM, 150±15 mM, 175±17,5 mM, 200±20 mM, 225±22,5 mM, 250±25 mM, 275±27,5 mM, 300±30 mM, 325±32,5 mM, 350±35 mM, 375±37,5 mM, 400±40 mM, 425±42,5 mM, 450±45 mM, 475±47,5 mM, 500±50 mM o más. En aún otras realizaciones, la concentración de histidina en la formulación será de 50 mM, 75 mM, 100 mM, 125 mM, 150 mM, 175 mM, 200 mM, 225 mM, 250 mM, 275 mM, 300 mM, 325 mM, 350 mM, 375 mM, 400 mM, 425 mM, 450 mM, 475 mM, 500 mM o más.

Por consiguiente, en un caso, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina derivada de plasma; histidina entre 100 mM y 400 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En un caso específico, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina derivada de plasma; histidina entre 100 mM y 400 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización particular, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En un caso más específico, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste en: una inmunoglobulina derivada de plasma; histidina entre 100 mM y 400 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene

5

10

20

30

40

60

65

realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste en: una inmunoglobulina derivada de plasma; histidina entre 200 mM y 300 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH de 6,1. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina derivada de plasma; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina derivada de plasma y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización particular, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste en: una inmunoglobulina derivada de plasma; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización particular, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

3. Contraaniones

En un caso, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina derivada de plasma; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; iones cloruro entre 10 mM y 400 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En un caso específico, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina derivada de plasma; histidina entre 50 mM y 500 mM; iones cloruro entre 10 mM y 400 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización particular, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida

composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento que consiste en: una inmunoglobulina derivada de plasma; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2; e iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina derivada de plasma; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2; e iones cloruro entre 100 mM y 200 mM. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina derivada de plasma; una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2; e iones cloruro entre 100 mM y 200 mM. En una realización particular, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento que consiste en: una inmunoglobulina derivada de plasma; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2; e iones cloruro entre 100 mM y 200 mM. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

4. Concentración de inmunoglobulina

Generalmente, las formulaciones de histidina proporcionadas en el presente documento son útiles para estabilizar composiciones de inmunoglobulina derivada de plasma que tienen un amplio intervalo de concentraciones de proteína. Por ejemplo, las formulaciones de histidina proporcionadas en el presente documento son bien adecuadas para estabilizar: bajas concentraciones de inmunoglobulina, por ejemplo, 10-40 g/l o menos; concentraciones moderadas de inmunoglobulina que se usan en la formulación farmacéutica de inmunoglobulinas intravenosas (por ejemplo, 40-150 g/l); y altas concentraciones de inmunoglobulina que se usan en la formulación farmacéutica de inmunoglobulinas administradas por vía subcutánea o por vía intramuscular (por ejemplo, 150-250 g/l o más). Generalmente, el límite superior de concentraciones de inmunoglobulina que pueden estabilizarse mediante los métodos y las formulaciones proporcionados en el presente documento sólo se limita por el límite de solubilidad de las inmunoglobulinas que se formulan o la concentración máxima que pueden lograrse mediante el procedimiento de fabricación particular que está empleándose. Por consiguiente, en una realización, la concentración de inmunoglobulina de una disolución acuosa estable en almacenamiento proporcionada en el presente documento está entre 1 g/l y 250 g/l. Las concentraciones de inmunoglobulina pueden referirse en cuanto a g/l o porcentaje, con una concentración de inmunoglobulina de 10 g/l correspondiente a una concentración de proteína del 1 %.

a. Baja concentración de inmunoglobulina

En un caso, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa de baja concentración estable en almacenamiento que comprende: menos de 40 g/l de una inmunoglobulina derivada de plasma; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización particular, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa de baja concentración estable en almacenamiento que comprende: menos de 40 g/l de una inmunoglobulina derivada de plasma; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa de baja concentración estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: menos de 40 g/l de una inmunoglobulina derivada de plasma y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa de baja concentración estable en almacenamiento que consiste en: menos de 40 g/l de una inmunoglobulina derivada de plasma; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

b. Concentración moderada de inmunoglobulina

En otro caso, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: entre 40 g/l y 150 g/l de una inmunoglobulina derivada de plasma; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización particular, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: entre 40 g/l y 150 g/l de una inmunoglobulina derivada de plasma; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las

variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: entre 40 g/l y 150 g/l de una inmunoglobulina derivada de plasma y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste en: entre 40 g/l y 150 g/l de una inmunoglobulina derivada de plasma; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

c. Alta concentración de inmunoglobulina

En un caso, la presente descripción proporciona una composición acuosa de alta concentración de inmunoglobulina estable en almacenamiento que comprende: más de 150 g/l de una inmunoglobulina derivada de plasma; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización particular, la presente invención proporciona una composición acuosa de alta concentración de inmunoglobulina estable en almacenamiento que comprende: más de 150 g/l de una inmunoglobulina derivada de plasma; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la presente invención proporciona una composición acuosa de alta concentración de inmunoglobulina estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: más de 150 g/l de una inmunoglobulina derivada de plasma y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952 tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención

hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición acuosa de alta concentración de inmunoglobulina estable en almacenamiento que consiste en: más de 150 g/l de una inmunoglobulina derivada de plasma; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, la inmunoglobulina derivada de plasma es una composición de inmunoglobulina que contiene IgG. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

C. Inmunoglobulinas recombinantes

En un aspecto, la presente invención proporciona preparaciones de inmunoglobulina recombinante estables en almacenamiento. Los métodos para obtener anticuerpos recombinantes, tales como anticuerpos humanos recombinantes, se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, un anticuerpo humano deseado que tiene una actividad de unión para un antígeno deseado puede obtenerse mediante la inmunización de linfocitos humanos *in vitro* con el antígeno deseado o una célula que expresa el antígeno deseado y la fusión de los linfocitos inmunizados con células de mieloma humanas. Un anticuerpo humano deseado también puede obtenerse inmunizando un animal transgénico que tiene todos los repertorios genéticos de anticuerpos humanos con un antígeno (véanse las publicaciones internacionales n.^{os} WO 93/12227, WO 92/03918, WO 94/02602, WO 94/25585, WO 96/34096, WO 96/33735). También se conocen métodos para obtener un anticuerpo humano mediante cribado usando una biblioteca de anticuerpos humanos. Por ejemplo, pueden seleccionarse fagos que se unen a un antígeno expresando las regiones variables de un anticuerpo humano como fragmentos de anticuerpo de cadena sencilla (scFv) sobre superficies de fago mediante un método de presentación en fagos. Las secuencias de ADN que codifican para las regiones variables del anticuerpo humano que se une al antígeno pueden determinarse analizando los genes de los fagos seleccionados. Puede obtenerse un anticuerpo humano completo preparando un vector de expresión adecuado que contiene las secuencias de ADN determinadas de los fragmentos de scFv que se unen al antígeno. Estos métodos ya se han conocido bien de los documentos WO 92/01047, WO 92/20791, WO 93/06213, WO 93/11236, WO 93/19172, WO 95/01438 y WO 95/15388.

En la técnica también se conocen bien métodos para la expresión de inmunoglobulinas recombinantes. Por ejemplo, pueden expresarse anticuerpos recombinantes en cultivo tisular o celular después de transformar un gen recombinante para el constructo en un huésped adecuado. Las células eucariotas adecuadas para su uso como huéspedes incluyen células animales, vegetales y fúngicas. Las células animales conocidas incluyen (1) células de mamíferos tales como células CHO, COS, mieloma, BHK (riñón de hámster bebé), HeLa y Vero; (2) células de anfibios tales como ovocitos de *Xenopus*; o (3) células de insectos tales como sf9, sf21 y Tn5. Las células vegetales conocidas incluyen células de *Nicotiana* tal como *Nicotiana tabacum*, que pueden usarse como cultivos de callos. Los hongos conocidos incluyen levaduras tales como *Saccharomyces spp.*, por ejemplo, *Saccharomyces cerevisiae* y hongos filamentosos tales como especies de *Aspergillus*, por ejemplo, *Aspergillus niger*. Pueden usarse células procariotas como sistemas productores usando células bacterianas. Las células bacterianas conocidas incluyen *E. coli* y *Bacillus subtilis*. Los anticuerpos pueden obtenerse transformando estas células con un gen de anticuerpo de interés y cultivando las células transformadas *in vitro*.

En una realización de la presente invención, los medios usados para expresar una proteína recombinante pueden estar libres de proteínas animales y estar químicamente definidos. Los métodos para preparar medios de cultivo libres de proteínas animales y químicamente definidos se conocen en la técnica, por ejemplo, en los documentos US 2008/0009040 y US 2007/0212770. "Libre de proteínas" y términos relacionados se refieren a proteínas que provienen de una fuente exógena o distinta de las células del cultivo, que naturalmente desprenden proteínas durante el crecimiento. En otra realización, el medio de cultivo está libre de polipéptidos. En otra realización, el medio de cultivo está libre de suero. En otra realización, el medio de cultivo está libre de proteínas animales. En otra realización, el medio de cultivo está libre de componentes animales. En otra realización, el medio de cultivo contiene proteína, por ejemplo, proteína animal de suero tal como suero fetal bovino. En otra realización, el cultivo tiene proteínas recombinantes añadidas de manera exógena. En otra realización, las proteínas provienen de un animal certificado libre de patógenos. El término "definido químicamente" tal como se usa en el presente documento significará que el medio no comprende ningún suplemento indefinido, tal como, por ejemplo, extractos de componentes animales, órganos, glándulas, plantas o levaduras. Por consiguiente, cada componente de un medio químicamente definido está definido con precisión. En una realización preferida, los medios están libres de componentes animales y libres de proteínas.

Normalmente, un anticuerpo recombinante formulado tal como se proporciona en el presente documento es específico para un polipéptido asociado con una enfermedad o trastorno. Los ejemplos no limitativos de tales polipéptidos incluyen factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), inhibidor de la ruta del factor tisular (TFPI); alfa-1-antitripsina; cadena A de insulina; cadena B de insulina; proinsulina; hormona estimuladora folicular; calcitonina; hormona luteinizante; glucagón; factores de coagulación tales como factor II (protrombina), factor III (factor tisular plaquetario), factor V, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X, factor XI, factor XII, factor XIII y factor de von Willebrand; factores anticoagulantes tales como antitrombina III (ATIII), proteína C; factor natriurético auricular; surfactante pulmonar; un activador de plasminógeno, tal como urocinasa u orina humana o activador de plasminógeno de tipo tisular (t-PA); bombesina; trombina; factor de crecimiento hematopoyético; factor de necrosis tumoral alfa y beta; encefalinasa; RANTES (regulado por activación de células T normalmente expresadas y secretadas); proteína inflamatoria de macrófagos humanos (MIP-1-alfa); una albúmina sérica tal como albúmina sérica humana; sustancia inhibidora mülleriana; cadena A de relaxina; cadena B de relaxina; prorelaxina; péptido asociado a gonadotropina de ratón; una proteína microbiana, tal como beta-lactamasa; ADNasa; IgE; un antígeno asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA), tal como CTLA-4; inhibina; activina; factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); receptores de hormonas o factores de crecimiento; proteína A o D; factores reumatoides; un factor neurotrófico tales como factor neurotrófico derivado de hueso (BDNF), neurotrofina-3, -4, -5 o -6 (NT-3, NT-4, NT-5 o NT-6), o un crecimiento nervioso factor tal como NGF-b; factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); factor de crecimiento de fibroblastos tal como aFGF y bFGF; factor de crecimiento epidérmico (EGF); factor de crecimiento transformante (TGF) tal como TGF-alfa y TGF-beta, incluyendo TGF-b1, TGF-b2, TGF-b3, TGF-b4 o TGF-b5; un factor de necrosis tumoral (TNF) tal como TNF-alfa o TNF-beta; factores de crecimiento similares a la insulina I y II (IGF-I e IGF -II); des(1-3)-IGF-I (IGF-I cerebral), proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina; proteínas CD tales como CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD22 y CD40; eritropoyetina; factores osteoinductivos; inmunotoxinas; una proteína morfogenética ósea (BMP); un interferón tal como interferón alfa, beta y gamma; factores estimulantes de colonias (CSF), por ejemplo, M-CSF, GM-CSF y G-CSF; interleucinas (IL), por ejemplo, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9 e IL-10; superóxido dismutasa; receptores de células T; proteínas de membrana superficial; factor acelerador de la descomposición; antígeno viral tal como, por ejemplo, una porción de la envoltura del SIDA; proteínas de transporte; receptores de migración; adhesinas; proteínas reguladoras; integrinas tales como CD11a, CD11b, CD11c, CD18, una ICAM, VLA-4 y VCAM; un antígeno asociado a tumor tal como receptor HER2, HER3 o HER4; y fragmentos de cualquiera de los polipéptidos enumerados anteriormente.

En un caso, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina recombinante; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, el anticuerpo es un anticuerpo anti-MIF recombinante. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización particular, la composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento comprende: una inmunoglobulina recombinante; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 1 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, el anticuerpo es un anticuerpo anti-MIF recombinante. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En un caso específico, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende una inmunoglobulina recombinante; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 1 mM de un catión de metal alcalino; no más del 0,01 % de un tensioactivo; no más de 1 mM de un azúcar; no más de 1 mM de un alcohol de azúcar; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, el anticuerpo es un anticuerpo anti-MIF recombinante. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En otro caso específico, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina recombinante; histidina entre 50 mM y 500 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización particular, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, el anticuerpo es un anticuerpo anti-MIF

recombinante. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En un caso más específico, la presente descripción proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste en una inmunoglobulina recombinante; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 1 mM de un catión de metal alcalino; no más del 0,01 % de un tensioactivo; no más de 1 mM de un azúcar; no más de 1 mM de un alcohol de azúcar; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, el anticuerpo es un anticuerpo anti-MIF recombinante. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización particular, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende: una inmunoglobulina recombinante; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, el anticuerpo es un anticuerpo anti-MIF recombinante. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste esencialmente en: una inmunoglobulina recombinante y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, el anticuerpo es un anticuerpo anti-MIF recombinante. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la presente invención proporciona una composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que consiste en: una inmunoglobulina recombinante; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la composición contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la composición comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, la composición de inmunoglobulina está contenida en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, la composición se almacena bajo nitrógeno. En otra realización específica, la composición se almacena bajo argón. En aún otra realización específica, la composición se almacena bajo dióxido de carbono. En una realización particular, el anticuerpo es un anticuerpo anti-MIF recombinante. En una realización específica, la composición final no contiene un tensioactivo o azúcar.

IV. Métodos para estabilizar composiciones de inmunoglobulina

Entre otros aspectos, la presente invención proporciona métodos para estabilizar composiciones de inmunoglobulina para administración terapéutica. Las siguientes realizaciones se basan en parte en el descubrimiento inesperado de que la formulación de inmunoglobulinas con histidina a un pH ligeramente ácido a neutro estabiliza las inmunoglobulinas que de otro modo son lábiles a estos valores de pH, y/o lábiles cuando se formulan con histidina a un pH ácido, y/o lábiles cuando se formulan en presencia de cationes de metales alcalinos.

Cualquier inmunoglobulina puede estabilizarse mediante los métodos proporcionados en el presente documento. Los ejemplos no limitativos de preparaciones de inmunoglobulinas que pueden estabilizarse incluyen preparaciones de inmunoglobulinas derivadas de plasma, preparaciones policlonales o monoclonales recombinantes, minicuerpos, diacuerpos, tricuerpos, fragmentos de anticuerpos tales como Fv, Fab y F(ab)2 o anticuerpos fragmentados tales como Fv monovalentes o multivalentes de cadena sencilla (scFv, sc(Fv)2, minicuerpos, diacuerpos y tricuerpos tales como dímeros de scFv) en los que las regiones variables de un anticuerpo se unen mediante un ligador tal como un ligador peptídico, y similares. Los anticuerpos recombinantes incluyen anticuerpos murinos, anticuerpos de roedores, anticuerpos humanos, anticuerpos humanos quiméricos (por ejemplo, quimeras humanas/murinas), anticuerpos humanizados (por ejemplo, anticuerpos murinos humanizados) y similares. En realizaciones preferidas, el anticuerpo recombinante es un anticuerpo humano, humano quimérico o humanizado adecuado para administración a un humano. En una realización preferida, la inmunoglobulina es una inmunoglobulina de longitud completa o casi de longitud completa, que generalmente será más lábil que fragmentos modificados por ingeniería genética de los

mismos.

Generalmente, los métodos proporcionados en el presente documento estabilizan formulaciones de inmunoglobulinas a temperatura ambiente (es decir, entre 20 °C y 25 °C) durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, en una realización, los métodos estabilizan una composición de inmunoglobulina almacenada a temperatura ambiente durante al menos aproximadamente 2 meses. En otra realización, los métodos estabilizan una composición de inmunoglobulina almacenada a temperatura ambiente durante al menos aproximadamente 3 meses. En aún otra realización, los métodos estabilizan una composición de inmunoglobulina almacenada a temperatura ambiente durante al menos aproximadamente 1 mes, o al menos aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, o más meses. En una realización preferida, los métodos estabilizan una composición de inmunoglobulina almacenada a temperatura ambiente durante al menos aproximadamente 6 meses. En una realización más preferida, los métodos estabilizan una composición de inmunoglobulina almacenada a temperatura ambiente durante al menos aproximadamente 1 año. En una realización más preferida, los métodos estabilizan una composición de inmunoglobulina almacenada a temperatura ambiente durante al menos aproximadamente 2 años.

En una realización, los métodos estabilizan una composición de inmunoglobulina durante al menos seis meses cuando se almacena a una temperatura entre aproximadamente 28 °C y aproximadamente 32 °C. En una realización específica, los métodos estabilizan una composición de inmunoglobulina durante al menos un año cuando se almacena a una temperatura entre aproximadamente 28 °C y aproximadamente 32 °C. En una realización más específica, los métodos estabilizan una composición de inmunoglobulina durante al menos dos años cuando se almacena a una temperatura entre aproximadamente 28 °C y aproximadamente 32 °C. En otra realización, los métodos estabilizan una composición de inmunoglobulina durante al menos seis meses cuando se almacena a una temperatura entre aproximadamente 38 °C y aproximadamente 42 °C. En una realización específica, los métodos estabilizan una composición de inmunoglobulina durante al menos un año cuando se almacena a una temperatura entre aproximadamente 38 °C y aproximadamente 42 °C. En una realización más específica, los métodos estabilizan una composición de inmunoglobulina durante al menos dos años cuando se almacena a una temperatura entre aproximadamente 38 °C y aproximadamente 42 °C.

En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden además dispensar la composición en un recipiente de contención estéril y cerrando el recipiente de manera hermética, por ejemplo, usando un tapón de goma. Las composiciones de inmunoglobulina en los recipientes herméticos se protegen preferiblemente de la luz ambiental mediante almacenamiento en un lugar oscuro, el uso de un material de recipiente tintado (normalmente vidrio o plástico), y/o cubriendo la superficie del recipiente con una sustancia opaca.

En determinadas realizaciones, los métodos comprenden además llenar el espacio de cabeza en el recipiente de contención con un gas inerte (es decir, reemplazar el aire de espacio de cabeza en el recipiente de contención con un gas inerte). El gas inerte ayuda a mantener una atmósfera inerte por encima de la composición líquida. Cuando una composición de inmunoglobulina se almacena en un recipiente en el que el aire de espacio de cabeza se ha reemplazado con un gas inerte, la composición se dice que está "almacenada bajo gas inerte." Por consiguiente, en una realización, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden una etapa de almacenar la composición de inmunoglobulina estable en almacenamiento bajo gas inerte. Los ejemplos no limitativos de gases inertes que pueden usarse junto con los métodos de la presente invención incluyen, nitrógeno, argón y dióxido de carbono. En una realización particular, el gas inerte es nitrógeno. En otra realización particular, el gas inerte es argón. En aún otra realización particular, el gas inerte es dióxido de carbono.

A. Formulaciones generales de inmunoglobulina

En un caso, la presente descripción proporciona un método para estabilizar una composición de inmunoglobulina acuosa, comprendiendo el método formular una composición de inmunoglobulina con histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización, el método comprende además almacenar la composición de inmunoglobulina en un recipiente de contención hermético bajo un gas inerte. En una realización específica, el gas inerte es nitrógeno. En otra realización específica, el gas inerte es argón. En aún otra realización específica, el gas inerte es dióxido de carbono. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En un caso particular, la presente descripción proporciona un método para estabilizar una composición de inmunoglobulina acuosa, comprendiendo el método formular una composición de inmunoglobulina con: histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 1 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización, el método comprende además almacenar la composición de inmunoglobulina en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, el gas inerte es nitrógeno. En otra realización específica, el gas inerte es argón. En aún otra realización específica, el gas inerte es dióxido de carbono. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la formulación final comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 1 mM de un catión de metal alcalino; no más del 0,01 % de un tensioactivo; no más de 1 mM de

un azúcar; no más de 1 mM de un alcohol de azúcar; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

5 En otra realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización particular, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la formulación contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

10 En un caso más específico, la presente descripción proporciona un método para estabilizar una composición de inmunoglobulina acuosa, comprendiendo el método formular una composición de inmunoglobulina con: histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 1 mM de un catión de metal alcalino; no más del 0,01 % de un tensioactivo; no más de 1 mM de un azúcar; no más de 1 mM de un alcohol de azúcar; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización, el método comprende además almacenar la composición de inmunoglobulina en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, el gas inerte es nitrógeno. En otra realización específica, el gas inerte es argón. En aún otra realización específica, el gas inerte es dióxido de carbono. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

20 Los métodos proporcionados por la presente invención pueden usarse para estabilizar cualquier composición de inmunoglobulina, incluyendo pero sin limitarse a: composiciones de inmunoglobulina aisladas a partir de plasma agrupado (por ejemplo, plasma humano agrupado); composiciones de inmunoglobulina aisladas a partir de secreciones mamarias; composiciones de inmunoglobulina aisladas a partir de fuentes aviares (por ejemplo, composiciones que contienen IgY aisladas a partir de la yema de huevos de gallina); e inmunoglobulinas recombinantes (por ejemplo, anticuerpos monoclonales o policlonales).

25 1. Histidina

Por consiguiente, en un caso, la presente descripción proporciona un método para estabilizar una composición de inmunoglobulina acuosa, comprendiendo el método formular una composición de inmunoglobulina con: histidina entre 100 mM y 400 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, el método comprende además almacenar la composición de inmunoglobulina en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, el gas inerte es nitrógeno. En otra realización específica, el gas inerte es argón. En aún otra realización específica, el gas inerte es dióxido de carbono. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

35 En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 100 mM y 400 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización particular, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

40 En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; histidina entre 100 mM y 400 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

45 En una realización, la formulación final comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

50 En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización particular, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

55 En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

60 En una realización, la formulación final comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 225 mM y 275 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

65 En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre

225 mM y 275 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización particular, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

5 En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; histidina entre 225 mM y 275 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

10 En una realización, la formulación final comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 240 mM y 260 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino.

15 En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 240 mM y 260 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización particular, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

20 En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; histidina entre 240 mM y 260 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

25 En una realización, la formulación final comprende: una inmunoglobulina; histidina 250 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

30 En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina 250 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización particular, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

35 En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; histidina 250 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

2. pH

40 Las composiciones de inmunoglobulina estables en almacenamiento proporcionadas por la presente invención se formulan a pH ligeramente ácido a neutro. Generalmente, esto incluye valores de pH entre 5,5 y 7,0. En una realización preferida, el valor de pH está entre 5,5 y 6,5. Sin embargo, el intervalo de valores de pH a los que cualquier composición de inmunoglobulina individual se estabiliza mediante la inclusión de histidina en la formulación puede variar, dependiendo de las propiedades de la inmunoglobulina particular.

Por ejemplo, en una realización, los métodos comprenden formular inmunoglobulinas a un pH entre 5,5 y 7,0. En otra realización, los métodos comprenden formular inmunoglobulinas a un pH entre 5,5 y 6,5. En otras realizaciones, los métodos comprenden formular inmunoglobulinas a un pH entre 6,0 y 7,0. En otra realización, los métodos comprenden formular inmunoglobulinas a un pH entre 5,5 y 6,0. En una realización, los métodos comprenden formular inmunoglobulinas a un pH entre 6,0 y 6,5. En otra realización, los métodos comprenden formular inmunoglobulinas a un pH entre 6,5 y 7,0. En otra realización, los métodos comprenden formular inmunoglobulinas a un pH de $6,0 \pm 4$. En otra realización, los métodos comprenden formular inmunoglobulinas a un pH de $6,0 \pm 3$. En otra realización, los métodos comprenden formular inmunoglobulinas a un pH de $6,0 \pm 2$. En otra realización, los métodos comprenden formular inmunoglobulinas a un pH de $6,0 \pm 1$. En otra realización, los métodos comprenden formular inmunoglobulinas a un pH de $6,1 \pm 5$. En otra realización, los métodos comprenden formular inmunoglobulinas a un pH de $6,1 \pm 4$. En otra realización, los métodos comprenden formular inmunoglobulinas a un pH de $6,1 \pm 3$. En otra realización, los métodos comprenden formular inmunoglobulinas a un pH de $6,1 \pm 2$. En otra realización, los métodos comprenden formular inmunoglobulinas a un pH de $6,1 \pm 1$. En otras realizaciones, los métodos comprenden formular inmunoglobulinas a un pH de $5,5 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$, $5,7 \pm 0,2$, $5,8 \pm 0,2$, $5,9 \pm 0,2$, $6,0 \pm 0,2$, $6,1 \pm 0,2$, $6,2 \pm 0,2$, $6,3 \pm 0,2$, $6,4 \pm 0,2$, $6,5 \pm 0,2$, $6,6 \pm 0,2$, $6,7 \pm 0,2$, $6,8 \pm 0,2$, $6,9 \pm 0,2$, o $7,0 \pm 0,2$. En otras realizaciones, los métodos comprenden formular inmunoglobulinas a un pH de $5,5 \pm 0,1$, o $5,6 \pm 0,1$, $5,7 \pm 0,1$, $5,8 \pm 0,1$, $5,9 \pm 0,1$, $6,0 \pm 0,1$, $6,1 \pm 0,1$, $6,2 \pm 0,1$, $6,3 \pm 0,1$, $6,4 \pm 0,1$, $6,5 \pm 0,1$, $6,6 \pm 0,1$, $6,7 \pm 0,1$, $6,8 \pm 0,1$, $6,9 \pm 0,1$, o $7,0 \pm 0,1$. En aún otras realizaciones, los métodos comprenden formular inmunoglobulinas a un pH de 5,5, o 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, o 7,0.

Por consiguiente, en un caso, la presente descripción proporciona un método para estabilizar una composición de

- 5 inmunoglobulina acuosa, comprendiendo el método formular una composición de inmunoglobulina con: histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 6,5. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, el método comprende además almacenar la composición de inmunoglobulina en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, el gas inerte es nitrógeno. En otra realización específica, el gas inerte es argón. En aún otra realización específica, el gas inerte es dióxido de carbono. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 10 En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; y un pH entre 5,5 y 6,5. En una realización particular, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 15 En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 6,5. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 20 En una realización, la formulación final comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 6,5. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 25 En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; y un pH entre 5,5 y 6,5. En una realización particular, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 30 En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 6,5. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 35 En una realización, la formulación final comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH de $6,1 \pm 0,4$. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 40 En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; y un pH de $6,1 \pm 0,4$. En una realización particular, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 45 En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH de $6,1 \pm 0,4$. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 50 En una realización, la formulación final comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH de $6,1 \pm 0,3$. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 55 En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; y un pH de $6,1 \pm 0,3$. En una realización particular, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 60 En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH de $6,1 \pm 0,3$. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 65 En una realización, la formulación final comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH de $6,1 \pm 0,2$. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no

contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; y un pH de $6,1 \pm 0,2$. En una realización particular, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH de $6,1 \pm 0,2$. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización, la formulación final comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH de $6,1 \pm 0,1$. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; y un pH de $6,1 \pm 0,1$. En una realización particular, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH de $6,1 \pm 0,1$. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización, la formulación final comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH de 6,1. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; y un pH de 6,1. En una realización particular, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; histidina entre 200 mM y 300 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH de 6,1. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En determinadas realizaciones, el método comprende formular una composición de inmunoglobulina con una combinación de concentración de histidina y pH seleccionada de una cualquiera de las variaciones (Var) 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2.

Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona un método para estabilizar una composición de inmunoglobulina acuosa, comprendiendo el método formular una composición de inmunoglobulina con: no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, el método comprende además almacenar la composición de inmunoglobulina en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, el gas inerte es nitrógeno. En otra realización específica, el gas inerte es argón. En aún otra realización específica, el gas inerte es dióxido de carbono. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización particular, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización particular, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización particular, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un

tensioactivo o azúcar.

3. Contraaniones

- 5 En un caso, la presente descripción proporciona un método para estabilizar una composición de inmunoglobulina acuosa, comprendiendo el método formular una composición de inmunoglobulina con: histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; iones cloruro entre 10 mM y 400 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización, el método comprende además almacenar la composición de inmunoglobulina en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, el gas inerte es nitrógeno. En otra realización específica, el gas inerte es argón. En aún otra realización específica, el gas inerte es dióxido de carbono. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 10 En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; iones cloruro entre 10 mM y 400 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización particular, la composición contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 15 En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; iones cloruro entre 10 mM y 400 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 20 En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; iones cloruro entre 10 mM y 400 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 25 En una realización, la formulación final comprende: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; iones cloruro entre 100 mM y 200 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 30 En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; iones cloruro entre 100 mM y 200 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización particular, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 35 En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; iones cloruro entre 100 mM y 200 mM; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 40 En una realización, la formulación final comprende: una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2; e iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 45 En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2; e iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización particular, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 50 En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2; e iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 55 En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2; e iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 60 En una realización, la formulación final comprende: una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2; e iones cloruro entre 100 mM y 200 mM. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 65 En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; una combinación

de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2; e iones cloruro entre 100 mM y 200 mM. En una realización particular, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2; e iones cloruro entre 100 mM y 200 mM. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

4. Concentración de inmunoglobulina

Generalmente, los métodos proporcionados en el presente documento son útiles para estabilizar composiciones de inmunoglobulina que tienen un amplio intervalo de concentraciones de proteína. Por ejemplo, los métodos proporcionados en el presente documento son bien adecuados para estabilizar: bajas concentraciones de inmunoglobulina que se usan en la formulación farmacéutica de anticuerpos monoclonales (por ejemplo, 10-40 g/l o menos); concentraciones moderadas de inmunoglobulina que se usan en la formulación farmacéutica de inmunoglobulinas intravenosas (por ejemplo, 40-150 g/l); y altas concentraciones de inmunoglobulina que se usan en la formulación farmacéutica de inmunoglobulinas administradas por vía subcutánea o por vía intramuscular (por ejemplo, 150-250 g/l o más). Generalmente, el límite superior de concentraciones de inmunoglobulina que pueden estabilizarse mediante los métodos y formulaciones proporcionados en el presente documento se limita sólo por el límite de solubilidad de las inmunoglobulinas que se formulan o la concentración máxima que puede lograrse mediante el procedimiento de fabricación particular que está empleándose. Por consiguiente, en una realización, la concentración de inmunoglobulina de una disolución acuosa estable en almacenamiento proporcionada en el presente documento está entre 1 g/l y 250 g/l.

a. Baja concentración de inmunoglobulina

En un caso, la presente descripción proporciona un método para estabilizar una composición de inmunoglobulina acuosa, comprendiendo el método formular una composición que comprende menos de 40 g/l de inmunoglobulina con: histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, el método comprende además almacenar la composición de inmunoglobulina en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, el gas inerte es nitrógeno. En otra realización específica, el gas inerte es argón. En aún otra realización específica, el gas inerte es dióxido de carbono. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización particular, la formulación final comprende: menos de 40 g/l de una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: menos de 40 g/l de una inmunoglobulina y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM.

En una realización más específica, la formulación final consiste en: menos de 40 g/l de una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, el método comprende formular la inmunoglobulina a una concentración entre 10 g/l y 40 g/l. En otra realización, la concentración de la inmunoglobulina es de entre 20 g/l y 30 g/l. En una realización, la concentración de la inmunoglobulina es de menos de 40 g/l. En una realización, la concentración de la inmunoglobulina es de no más de 40 g/l. En otra realización, la concentración de la inmunoglobulina es de no más de 30 g/l. En otra realización, la concentración de la inmunoglobulina es de no más de 20 g/l. En otra realización, la

concentración de la inmunoglobulina es de no más de 10 g/l. En una realización específica, la concentración de la inmunoglobulina es de 10±1 g/l, 15±1,5 g/l, 20±2 g/l, 25±2,5 g/l, 30±3 g/l, 35±3,5 g/l o 40±4 g/l. En aún otras realizaciones, la concentración de la inmunoglobulina es de 1 g/l, 2 g/l, 3 g/l, 4 g/l, 5 g/l, 6 g/l, 7 g/l, 8 g/l, 9 g/l, 10 g/l, 11 g/l, 12 g/l, 13 g/l, 14 g/l, 15 g/l, 16 g/l, 17 g/l, 18 g/l, 19 g/l, 20 g/l, 21 g/l, 22 g/l, 23 g/l, 24 g/l, 25 g/l, 26 g/l, 27 g/l, 28 g/l, 29 g/l, 30 g/l, 31 g/l, 32 g/l, 33 g/l, 34 g/l, 35 g/l, 36 g/l, 37 g/l, 38 g/l, 39 g/l o 40 g/l.

b. Concentración moderada de inmunoglobulina

En otro caso, la presente descripción proporciona un método para estabilizar una composición de inmunoglobulina acuosa, comprendiendo el método formular una composición que comprende entre 40 g/l y 150 g/l de inmunoglobulina con: histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, el método comprende además almacenar la composición de inmunoglobulina en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, el gas inerte es nitrógeno. En otra realización específica, el gas inerte es argón. En aún otra realización específica, el gas inerte es dióxido de carbono. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización particular, la formulación final comprende: entre 40 g/l y 150 g/l de una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: entre 40 g/l y 150 g/l de una inmunoglobulina y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la formulación final consiste en: entre 40 g/l y 150 g/l de una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, el método comprende formular la inmunoglobulina a una concentración entre 40 g/l y 60 g/l. En otra realización específica, la concentración de la inmunoglobulina es de entre 90 g/l y 110 g/l. En determinadas realizaciones, la concentración de la inmunoglobulina es de 45±4,5 g/l, 50±5 g/l, 55±5,5 g/l, 60±6 g/l, 65±6,5 g/l, 70±7 g/l, 75±7,5 g/l, 80±8 g/l, 85±8,5 g/l, 90±9 g/l, 95±9,5 g/l, 100±10 g/l, 110±11 g/l, 120±12 g/l, 130±13 g/l, 140±14 g/l o 150±15 g/l. En aún otras realizaciones, la concentración de la inmunoglobulina es de 40 g/l, 45 g/l, 50 g/l, 55 g/l, 60 g/l, 65 g/l, 70 g/l, 75 g/l, 80 g/l, 85 g/l, 90 g/l, 95 g/l, 100 g/l, 105 g/l, 110 g/l, 115 g/l, 120 g/l, 125 g/l, 130 g/l, 135 g/l, 140 g/l, 145 g/l o 150 g/l.

c. Alta concentración de inmunoglobulina

En un caso, la presente descripción proporciona un método para estabilizar una composición de inmunoglobulina acuosa, comprendiendo el método formular una composición que comprende más de 150 g/l de una inmunoglobulina con: histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, el método comprende además almacenar la composición de inmunoglobulina en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, el gas inerte es nitrógeno. En otra realización específica, el gas inerte es argón. En aún otra realización específica, el gas inerte es dióxido de carbono. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización particular, la formulación final comprende: más de 150 g/l de una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: más de 150 g/l de una inmunoglobulina y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la formulación final consiste en: más de 150 g/l de una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, el método comprende formular la inmunoglobulina a una concentración de al menos 150 g/l. En una realización específica, la concentración de inmunoglobulina es de al menos 175 g/l. En otra realización específica, la concentración de inmunoglobulina es de al menos 200 g/l. En otra realización específica, la concentración de inmunoglobulina es de al menos 225 g/l. En una realización, la concentración de la inmunoglobulina es de entre 150 g/l y 250 g/l. En otra realización, la concentración de la inmunoglobulina es de entre 175 g/l y 225 g/l. En determinadas realizaciones, la concentración de la inmunoglobulina es de 150±15 g/l, 160±16 g/l, 170±17 g/l, 180±18 g/l, 190±19 g/l, 200±20 g/l, 210±21 g/l, 220±22 g/l, 230±23 g/l, 240±24 g/l o 250±25 g/l. En aún otras realizaciones, la concentración de la inmunoglobulina es de 150 g/l, 160 g/l, 170 g/l, 180 g/l, 190 g/l, 200 g/l, 210 g/l, 220 g/l, 230 g/l, 240 g/l, 250 g/l o más.

5. Administración

En determinadas realizaciones, las composiciones estables en almacenamiento proporcionadas en el presente documento se formularán para administración parenteral incluyendo, pero sin limitarse a, administración intradérmica, subcutánea, por implante transdérmico, intracaverosa, intravítrea, transescleral, intracerebral, intratecal, epidural, intravenosa, intracardíaca, intramuscular, intraósea, intraperitoneal y por inyección de nanocélulas. En una realización preferida, las composiciones proporcionadas en el presente documento se formularán para administración intravenosa. En otra realización preferida, las composiciones proporcionadas en el presente documento se formularán para administración subcutánea. En aún otra realización preferida, las composiciones proporcionadas en el presente documento se formularán para administración intramuscular. En aún otra realización, la formulación es adecuada para administración intravenosa, así como administración o bien subcutánea o bien intramuscular, o ambas.

6. Excipientes

En determinadas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden además una etapa de formulación de añadir uno o más excipientes a la composición de inmunoglobulina. Los ejemplos no limitativos de excipientes que pueden incluirse en las formulaciones proporcionadas en el presente documento incluyen tensioactivos no iónicos, agentes de carga (por ejemplo, azúcares y alcoholes de azúcar), antioxidantes, polisacáridos, y polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, poli(ácido acrílico), poli(óxido de etileno), poli(etilenglicol), poli(vinilpirrolidona), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y almidón).

En una realización, el excipiente es un agente para ajustar la osmolaridad de la composición. Los ejemplos no limitativos de agentes de osmolaridad incluyen manitol, sorbitol, glicerol, sacarosa, glucosa, dextrosa, levulosa, fructosa, lactosa, polietilenglicoles, fosfatos, cloruro de calcio, gluconoglucoheptonato de calcio, dimetilsulfona, y similares.

En un caso, la presente descripción proporciona un método para estabilizar una composición de inmunoglobulina acuosa, comprendiendo el método formular una composición de inmunoglobulina con: histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; un antioxidante; y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, el método comprende además almacenar la composición de inmunoglobulina en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, el gas inerte es nitrógeno. En otra realización específica, el gas inerte es argón. En aún otra realización específica, el gas inerte es dióxido de carbono. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización particular, la formulación final comprende: una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; un antioxidante; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización específica, la formulación final no

contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; un antioxidante; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; un antioxidante; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización específica, la formulación final no contiene un tensioactivo o azúcar.

En un caso, la presente descripción proporciona un método para estabilizar una composición de inmunoglobulina acuosa, comprendiendo el método formular una composición de inmunoglobulina con: histidina entre 50 mM y 500 mM; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; un azúcar y/o alcohol de azúcar, y un pH entre 5,5 y 7,0. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM. En una realización, el método comprende además almacenar la composición de inmunoglobulina en un recipiente de contención hermético bajo gas inerte. En una realización específica, el gas inerte es nitrógeno. En otra realización específica, el gas inerte es argón. En aún otra realización específica, el gas inerte es dióxido de carbono.

En una realización particular, la formulación final comprende: una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; un azúcar y/o alcohol de azúcar; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM.

En una realización específica, la formulación final consiste esencialmente en: una inmunoglobulina; un azúcar y/o alcohol de azúcar; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 10 mM de un catión de metal alcalino. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM.

En una realización más específica, la formulación final consiste en: una inmunoglobulina; no más de 10 mM de un catión de metal alcalino; un azúcar y/o alcohol de azúcar; y una combinación de histidina/pH seleccionada del grupo que consiste en las variaciones 1 a 952, tal como se proporciona en la tabla 1 y la tabla 2. En una realización específica, la formulación final contiene no más de 1 mM de un catión de metal alcalino. En otra realización específica, la formulación final comprende además iones cloruro entre 10 mM y 400 mM.

V. Ejemplos

Ejemplo 1

Para determinar el papel que tienen el pH y la concentración de sal en una composición de IgG al 20 % derivada de plasma, se realizó un estudio de estabilidad de dos años. Este estudio reveló que la inclusión de cloruro de sodio y/o la formulación a un pH neutro a ligeramente ácido impartió un efecto estabilizador sobre la composición de IgG al 20 %.

Brevemente, dos composiciones de IgG preparadas a partir de plasma agrupado según el procedimiento Gammagard Liquid descrito en Teschner *et al.* (Vox Sang. Enero de 2007; 92 (1): 42-55) se concentraron hasta una concentración final de proteína del 20 %. Luego, estas preparaciones se dividieron en varias muestras que se formularon diferencialmente a un pH de 6,5, 7,0 o 7,5 con y sin cloruro de sodio aproximadamente 50 mM. Luego, las formulaciones acuosas se almacenaron a entre 28 °C y 32 °C durante 24 meses. Después del periodo de incubación de dos años, se investigó la distribución de tamaño molecular de la IgG en las diversas formulaciones mediante cromatografía de exclusión molecular de alta resolución (HP-SEC), cuyos resultados se proporcionan en la tabla 3.

Tabla 3. Distribución de tamaño molecular de formulaciones de IgG al 20 % (IGSC61 e IGSC63) después de dos años de almacenamiento a de 28 °C a 32 °C.

Muestra		T (°C)	Polímeros	Oligo/dímeros	Monómeros	Fragmentos
IGSC61						
pH 6,5	24 meses	28-32	3,57	20,68	68,92	6,83
pH 7,0	24 meses	28-32	10,32	19,78	60,96	8,94
pH 7,5	24 meses	28-32	11,76	20,01	57,70	10,53
pH 6,5 3 g/l NaCl	24 meses	28-32	3,16	20,52	69,75	6,57
pH 7,0 3 g/l NaCl	24 meses	28-32	9,53	19,68	61,69	9,11
pH 7,5 3 g/l NaCl	24 meses	28-32	10,26	20,25	58,97	10,53
IGSC63						
pH 6,5	24 meses	28-32	2,34	20,99	68,84	7,83
pH 7,0	24 meses	28-32	3,48	20,95	64,37	11,20
pH 7,5	24 meses	28-32	6,00	23,23	58,39	12,39
pH 6,5 3 g/l NaCl	24 meses	28-32	1,92	19,33	70,36	8,40
pH 7,0 3 g/l NaCl	24 meses	28-32	2,63	21,10	64,98	11,29
pH 7,5 3 g/l NaCl	24 meses	28-32	5,51	23,13	59,24	12,12

Los resultados mostrados en la tabla 3 indican que, dentro del intervalo de pH de 6,5 a 7,5, los aumentos en el pH dan como resultado una mayor agregación de la preparación de IgG, tal como muestra el porcentaje creciente de polímeros de IgG en las formulaciones a pH 7,0 y 7,5 en comparación con las formulaciones a pH 6,5. La inclusión de cloruro de sodio 50 mM en cada formulación estabiliza las especies de IgG de menor peso molecular, lo que da como resultado una reducción de casi el 14 % en el nivel de polímeros de IgG en las muestras. Esto contrasta con las composiciones de IgG formuladas con un pH bajo (de 4,4 a 4,9), que se desestabilizan mediante la adición de cloruro de sodio.

Ejemplo 2

Para caracterizar adicionalmente el efecto estabilizador que tiene el cloruro de sodio sobre las composiciones de IgG formuladas con un pH ligeramente ácido a neutro, se realizó un estudio de estabilidad acelerado. Para el estudio acelerado, se usaron temperaturas elevadas (de 38 °C a 42 °C) para simular periodos de tiempo más prolongados a temperatura ambiente (de 20 °C a 25 °C). Brevemente, una composición de IgG al 20 %, preparada como en el ejemplo 1, se dividió en muestras que se formularon con concentraciones de sal crecientes (0 mM, 50 mM, 100 mM y 150 mM) a pH ligeramente ácido a neutro (pH 5,5, 6,0, 6,5, 7,0 y 7,5). Luego, las formulaciones acuosas se almacenaron a entre 38 °C y 42 °C durante 6 meses. Después del periodo de incubación de 6 meses, se investigó la distribución de tamaño molecular de IgG en las diversas formulaciones mediante cromatografía de exclusión molecular de alta resolución (HP-SEC). El porcentaje de agregados de IgG presentes en las distintas formulaciones se muestra en la figura 1.

Tal como se observa en la figura 1, la estabilidad de la preparación de inmunoglobulina depende tanto del pH como de la concentración de sal de la formulación. La adición de cloruro de sodio 100 mM o 150 mM en la formulación proporcionó estabilidad adicional, en comparación con los efectos protectores observados para el cloruro de sodio 50 mM en el ejemplo 1, a pH entre 6,0 y 7,5. Significativamente, la inclusión de cloruro de sodio 150 mM en las formulaciones de composiciones de IgG a pH entre 6,0 y 7,5 redujo la agregación de IgG en más del 50 % en promedio. Se observó una estabilización óptima en formulaciones que contenían cloruro de sodio 150 mM a pH 6,5, en las que la formación de agregados se redujo más del 50 % en comparación con las formulaciones con cloruro de sodio 50 mM y aproximadamente el 60 % en comparación con las formulaciones sin cloruro de sodio. Según observaciones anteriores, la adición de cloruro de sodio en formulaciones de IgG a un pH más bajo (5,5) produce un efecto desestabilizador.

Ejemplo 3 - Preparación de muestras para el estudio IGSC73

Hizentra® (inmunoglobulina subcutánea al 20 % (humana); CSL Behring) es una preparación de inmunoglobulina al 20 % para administración subcutánea. Este producto está formulado a pH bajo (pH 4,8) empleando prolina como estabilizador. Varios informes han indicado que el uso de prolina como estabilizador de disoluciones de inmunoglobulina es superior al uso de glicina o histidina (Maeder *et al.*, Biologicals. Enero de 2011; 39 (1): 43-9; Bolli *et al.*, Biologicals. Enero de 2010;38(1):150-7).

El propósito de este estudio es comparar la estabilidad de formulaciones de inmunoglobulina al 20 % usando glicina 0,25 M, prolina 0,25 M o histidina 0,25 M. Las formulaciones líquidas se incubaron a de 28 °C a 32 °C y de 38 °C a

42 °C durante hasta un año bajo una atmósfera de aire, nitrógeno o argón.

En el primer experimento (IGSC73), se combinaron tres recipientes finales de Gammagard Liquid (preparados a partir de plasma agrupado según el procedimiento de Gammagard Liquid descrito en Teschner *et al.* (Vox Sang. Enero de 2007; 92 (1): 42-55)) con los números de lote P00809NG, P00909NG y P01009NG y se ajustó el pH a de 4,5 a 4,8. La composición de los lotes de material de partida se proporciona en la tabla 4. Los parámetros del lote P00409NG también se muestran en esta tabla, ya que este lote se usó en otros experimentos descritos a continuación.

Tabla 4. Composiciones de lotes de inmunoglobulina IgG de partida.

		P00409NG FC	P00809NG FC	P00909NG FC	P01009NG FC
Proteína (g/l)		10,6196	10,6431	11,8626	11,1902
IgA (%)		0,0029	0,0027	0,0032	0,003
MSD (HPLC) (% de área)	Agregados	0,0499	0,0938	0,0413	0,0385
	Oligo/dímeros	8,8804	7,9121	8,2818	8,4671
	Monómeros	90,9821	91,9354	91,6040	91,4253
	Fragmentos	0,0876	0,1052	0,0730	0,0691
Actividad amidolítica (nmol/ml.min)		<10	<10	<10	<10

Luego, la agrupación se dividió en tres partes de 500 ml cada una para formular la preparación al 20 % de proteína en glicina, histidina o prolina. Para la formulación que contenía glicina, la agrupación de inmunoglobulinas se concentró simplemente hasta el 20 % usando un dispositivo de ultrafiltración/diafiltración equipado con una membrana de polietersulfona de 0,2 m² (Pellicon Mini 30K B-30V). Para preparar las formulaciones de prolina e histidina, las alícuotas agrupadas se sometieron a diafiltración diez veces a una concentración de proteína del 5 % frente a prolina 0,25 M (pH 4,8) o histidina 0,25 M (pH 6,0) antes de concentrar las muestras hasta el 20 % de proteína usando un dispositivo de ultrafiltración/diafiltración equipado con una membrana de polietersulfona de 0,2 m² (Pellicon Mini 30K B-30V). La distribución de tamaño molecular (MSD) de las formulaciones al 20 % después de la ultrafiltración/diafiltración se proporciona en la tabla 5. Los datos demuestran que las etapas de ultrafiltración/diafiltración no alteran drásticamente la distribución de tamaño molecular de las preparaciones de inmunoglobulina. El uso de prolina como estabilizador parece tener un efecto potenciador de la agregación. Luego, todas las formulaciones se esterilizaron por filtración usando un Millipak 20 (Millipore), se dividieron en alícuotas en viales bajo una atmósfera de aire y se cerraron con tapones adecuados para liofilización. Se prepararon un total de 18 viales tal como se describe en la tabla 6 y la tabla 7.

Tabla 5. Distribución de tamaño molecular de las tres formulaciones de aminoácido (IGSC73) después de intercambio de tampón y concentración hasta el 20 %.

MSD (HPLC) (% de área)		Prolina	Histidina	Glicina
	Agregados	0,48	0,11	0,15
	Oligo/dímeros	8,96	10,82	9,04
	Monómeros	90,25	88,80	90,52
	Fragmentos	0,31	0,27	0,29

Tabla 6. Variación de aminoácido y pH en cada formulación.

Identificación de muestra	1F	2F	3F
Aminoácido	Prolina	Histidina	Glicina
pH	4,8	6,1	4,8
Concentración de Tween 80 (mg/l)	0	0	0
Atmósfera	Aire	Aire	Aire

Tabla 7. Variación de atmósfera usada para almacenamiento.

Identificación de muestra	4F	5F	6F	7F	8F	9F
Aminoácido	Prolina	Histidina	Glicina	Prolina	Histidina	Glicina

pH	4,8	6,1	4,8	4,8	6,1	4,8
Concentración de Tween 80 (mg/l)	0	0	0	0	0	0
Atmósfera	N2	N2	N2	Argón	Argón	Argón

*Muestras con los números de identificación 10F a 18F se corresponden con las formulaciones

1F a 9F, pero se almacenan bajo exposición de luz a de 38 °C a 42 °C.

Ejemplo 4 - Estudio IGSC73 - Atmósfera normal; de 28 °C a 32 °C

- 5 Para determinar el efecto estabilizador de cada formulación de aminoácido, las muestras 1F, 2F, y 3F, formuladas sin polisorbato 80 y almacenadas bajo aire, se almacenaron a de 28 °C a 32 °C protegidas de la luz durante hasta un año. La distribución de tamaño molecular de las muestras se determinó después de 1, 3, 6 y 12 meses. Tal como se observa en la tabla 8, el nivel de agregados de inmunoglobulina en muestras formuladas con histidina a pH 6,1 se redujo significativamente en comparación con las formulaciones de prolina y glicina. Se observaron niveles
- 10 ligeramente inferiores de fragmentación de inmunoglobulina en las formulaciones de histidina en comparación con las otras dos muestras.

Tabla 8. Distribución de tamaño de masa de las formulaciones (IGS73) almacenadas bajo atmósfera normal a de 28 °C a 32 °C.

			MSD (HPLC)				
		Código de muestra	T (°C)	Agregados % de área	Oligo/dímeros % de área	Monómeros % de área	Fragmentos % de área
Prolina pH 4.8	Aire	1F Inicio	2 - 8	0.48	8.96	90.25	0.31
		1F 1M	28 - 32	0.56	9.73	89.17	0.49
		1F 3M	28 - 32	0.62	9.83	88.85	0.70
		1F 6M	28 - 32	1.01	11.53	85.88	1.53
		1F 12M	28 - 32	1.43	11.62	84.34	2.10
Histidina pH 6.1		2F Inicio	2 - 8	0.11	10.82	88.8	0.27
		2F 1M	28 - 32	0.20	12.44	86.96	0.41
		2F 3M	28 - 32	0.26	12.58	86.44	0.72
		2F 6M	28 - 32	0.45	13.79	84.36	1.39
		2F 12M	28 - 32	0.96	13.10	83.99	1.95
Glicina pH 4.8		3F Inicio	2 - 8	0.15	9.04	90.51	0.29
		3F 1M	28 - 32	0.22	10.54	88.77	0.47
		3F 3M	28 - 32	0.39	10.61	88.19	0.81
		3F 6M	28 - 32	0.75	12.61	85.15	1.48
		3F 12M	28 - 32	1.41	12.58	83.88	2.14

Ejemplo 5 - Estudio IGSC73 - Atmósfera de nitrógeno; de 28 °C a 32 °C

- 20 Para determinar el efecto estabilizador de cada formulación de aminoácido, las muestras 4F, 5F, y 6F, formuladas sin polisorbato 80 y almacenadas bajo nitrógeno, se almacenaron a de 28 °C a 32 °C protegidas de la luz durante hasta un año. La distribución de tamaño molecular de las muestras se determinó después de 1, 3, 6 y 12 meses. Tal como se observa en la tabla 9, el almacenamiento de las muestras bajo nitrógeno redujo el nivel de agregación de
- 25 inmunoglobulina en las muestras formuladas con prolina y glicina en un 14 % y un 28 %, respectivamente, en comparación con las muestras 1F y 3F almacenadas bajo una atmósfera normal durante 12 meses. En particular, el almacenamiento de la formulación de histidina bajo nitrógeno redujo el nivel de agregación de inmunoglobulina en casi un 50 % en comparación con la muestra 2F almacenada bajo una atmósfera normal durante 12 meses. Significativamente, el nivel de agregación de inmunoglobulina en la muestra formulada con histidina almacenada
- 30 bajo nitrógeno (5F) fue de menos de la mitad de los niveles de agregación para las formulaciones de prolina y glicina almacenadas de manera similar (4F y 6F, respectivamente). Incluso de manera más interesante, el nivel de fragmentación de inmunoglobulina en la formulación de histidina almacenada bajo nitrógeno se redujo en comparación con la muestra formulada con histidina almacenada bajo aire. Los niveles de fragmentación de las formulaciones de prolina y glicina no se vieron afectados por el almacenamiento bajo nitrógeno.

- 35 Tabla 9. Distribución de tamaño de masa de las formulaciones (IGSC73) almacenadas bajo nitrógeno a de 28 °C a 32 °C.

				MSD (HPLC)				
		Código de muestra	T (°C)	Agregados % de área	Oligodímeros % de área	Monómeros % de área	Fragmentos % de área	
Prolina pH 4.8	Nitrógeno	4 F	Inicio	2 - 8	0.48	9.04	90.15	0.33
		4 F	1 M	28 - 32	0.56	10.00	88.96	0.49
		4 F	3 M	28 - 32	0.63	10.05	88.49	0.84
		4 F	6 M	28 - 32	0.87	11.71	85.9	1.52
		4 F	12 M	28 - 32	1.24	11.47	85.18	2.11
Histidina pH 6.1		5 F	Inicio	2 - 8	0.11	10.76	88.89	0.24
		5 F	1 M	28 - 32	0.20	12.40	87.06	0.35
		5 F	3 M	28 - 32	0.21	12.40	86.8	0.59
		5 F	6 M	28 - 32	0.33	14.10	84.38	1.19
		5 F	12 M	28 - 32	0.49	13.28	84.55	1.67
Glicina pH 4.8		6 F	Inicio	2 - 8	0.17	9.36	90.2	0.27
		6 F	1 M	28 - 32	0.27	10.32	88.95	0.46
		6 F	3 M	28 - 32	0.35	10.71	88.13	0.82
		6 F	6 M	28 - 32	0.60	12.47	85.46	1.46
		6 F	12 M	28 - 32	1.02	11.93	84.87	2.17

Ejemplo 6 - Estudio IGSC73 - Atmósfera de argón; de 28 °C a 32 °C

- 5 Para determinar el efecto estabilizador de cada formulación de aminoácido, las muestras 7F, 8F, y 9F, formuladas sin polisorbato 80 y almacenadas bajo argón, se almacenaron a de 28 °C a 32 °C protegidas de la luz durante hasta un año. La distribución de tamaño molecular de las muestras se determinó después de 1, 3, 6 y 12 meses. Tal como se observa para las formulaciones almacenadas bajo nitrógeno, el almacenamiento de las formulaciones de prolina y glicina bajo argón dio como resultado una reducción de menos del 30 % en el nivel de agregados de inmunoglobulina, en comparación con las muestras 1F y 3F almacenadas bajo una atmósfera normal durante 12 meses (tabla 10). Asimismo, el almacenamiento de la formulación de histidina bajo argón redujo el nivel de agregación de inmunoglobulina en un 50 % en comparación con la muestra 2F almacenada bajo una atmósfera normal durante 12 meses. De nuevo, el nivel de agregación de inmunoglobulina en la muestra formulada con histidina almacenada bajo argón (8F) fue de menos de la mitad de los niveles de agregación para las formulaciones de prolina y glicina almacenadas de manera similar (7F y 9F, respectivamente). De manera similar, el nivel de fragmentación de inmunoglobulina en la formulación de histidina almacenada bajo argón se redujo de nuevo en comparación con la muestra formulada con histidina almacenada bajo aire. De nuevo los niveles de fragmentación de las formulaciones de prolina y glicina no se vieron afectados por el almacenamiento bajo argón.
- 20 Tabla 10. Distribución de tamaño de masa de las formulaciones (IGSC73) almacenadas bajo argón a de 28 °C a 32 °C.

				MSD (HPLC)				
		Código de muestra	T (°C)	Agregados % de área	Oligo/dímeros % de área	Monómeros % de área	Fragmentos % de área	
Prolina pH 4.8	Argón	7 F	Inicio	2 - 8	0.48	9.12	90.09	0.31
		7 F	1 M	28 - 32	0.56	10.00	88.95	0.50
		7 F	3 M	28 - 32	0.59	10.17	88.32	0.91
		7 F	6 M	28 - 32	0.90	11.96	85.60	1.54
		7 F	12 M	28 - 32	1.39	11.67	84.82	2.12
Histidina pH 6.1		8 F	Inicio	2 - 8	0.12	10.71	88.91	0.26
		8 F	1 M	28 - 32	0.20	12.43	87.04	0.33
		8 F	3 M	28 - 32	0.25	12.25	86.77	0.72
		8 F	6 M	28 - 32	0.34	13.97	84.44	1.25
		8 F	12 M	28 - 32	0.48	13.09	84.79	1.63
Glicina pH 4.8		9 F	Inicio	2 - 8	0.17	9.46	90.13	0.25
		9 F	1 M	28 - 32	0.26	10.45	88.83	0.46
		9 F	3 M	28 - 32	0.35	10.78	88.01	0.85
		9 F	6 M	28 - 32	0.59	12.35	85.60	1.47
		9 F	12 M	28 - 32	1.03	11.90	84.90	2.18

Ejemplo 7 - Estudio IGSC73 - Atmósfera normal; de 38 °C a 42 °C

Para determinar el efecto estabilizador de cada formulación de aminoácido en condiciones más estresantes, las muestras 10F, 11F y 12F, formuladas sin polisorbato 80 y almacenadas bajo aire, se almacenaron a de 38 °C a 42 °C protegidas de la luz durante hasta cinco semanas. La distribución de tamaño molecular de las muestras se determinó después de 1, 2, y 5 semanas. Tal como se observa en la tabla 11, el nivel de agregados de inmunoglobulina en muestras formuladas con histidina a pH 6,1 se redujo significativamente en comparación con las formulaciones de prolina y glicina. Se observaron niveles ligeramente inferiores de fragmentación de inmunoglobulina en las formulaciones de histidina en comparación con las otras dos muestras.

Tabla 11. Distribución de tamaño de masa de las formulaciones (IGSC73) almacenadas bajo una atmósfera normal a de 38 °C a 42 °C. *MSD se midió después de cinco semanas de incubación de estas muestras.

				MSD (HPLC)				
		Código de muestra	T (°C)	Agregados % de área	Oligodímeros % de área	Monómeros % de área	Fragmentos % de área	
Prolina pH 4.8	Aire	10 F = 1 F*	2 - 8	0.48	8.96	90.25	0.31	
		10 F	1 W	2.14	7.78	89.48	0.60	
		10 F	2 W	3.14	7.35	88.79	0.71	
		10 F*	38 - 42	4.84	7.91	86.13	1.12	
Histidina pH 6.1		11 F = 2 F	Inicio	2 - 8	0.11	10.82	88.8	0.27
		11 F	1 W	38 - 42	0.45	10.04	89.01	0.50
		11 F	2 W	38 - 42	0.70	8.39	90.41	0.49
		11 F	4 W*	38 - 42	1.42	10.18	87.41	0.99
Glicina pH 4.8		12 F = 3 F	Inicio	2 - 8	0.15	9.04	90.51	0.29
		12 F	1 W	38 - 42	1.64	8.35	89.48	0.53
		12 F	2 W	38 - 42	2.32	7.67	89.42	0.59
		12 F	4 W*	38 - 42	4.24	8.74	85.88	1.14

Ejemplo 8 - Estudio IGSC73 - Atmósfera de nitrógeno; de 38 °C a 42 °C

Para determinar el efecto estabilizador de cada formulación de aminoácido en condiciones más estresantes, las muestras 13F, 14F y 15F, formuladas sin polisorbato 80 y almacenadas bajo nitrógeno, se almacenaron a de 38 °C a 42 °C protegidas de la luz durante hasta cuatro semanas. Las distribuciones de tamaño molecular de las muestras se determinaron después de 1, 2 y 4 semanas. Tal como se observa en la tabla 12, el almacenamiento de las muestras bajo nitrógeno redujo el nivel de agregación de inmunoglobulina en las muestras formuladas con prolina e histidina, pero no las formuladas con glicina, en comparación con las muestras almacenadas bajo una atmósfera normal (comparar la tabla 11 y la tabla 12 a las 2 semanas). Significativamente, el nivel de agregación de inmunoglobulina en la muestra formulada con histidina almacenada bajo nitrógeno (14F) fue de menos de un tercio de los niveles de agregación para las formulaciones de prolina y glicina almacenadas de manera similar (13F y 15F, respectivamente). Los niveles de fragmentación de las formulaciones de prolina e histidina no se vieron afectados por el almacenamiento bajo nitrógeno, aunque se observó un ligero aumento en la cantidad de fragmentación de inmunoglobulina en la formulación de glicina.

Tabla 12. Distribución de tamaño de masa de las formulaciones (IGSC73) almacenadas bajo nitrógeno a de 38 °C a 42 °C.

				MSD (HPLC)				
		Código de muestra	T (°C)	Agregados % de área	Oligodímeros % de área	Monómeros % de área	Fragmentos % de área	
Prolina pH 4.8	Nitrógeno	13 F = 4 F	Inicio	2 - 8	0.43	9.04	90.15	0.33
		13 F	1 W	38 - 42	2.09	7.96	89.37	0.58
		13 F	2 W	38 - 42	2.80	7.50	89.17	0.73
		13 F	4 W	38 - 42	4.49	7.83	86.56	1.12
Histidina pH 6.1		14 F = 5 F	Inicio	2 - 8	0.11	10.76	88.89	0.24
		14 F	1 W	38 - 42	0.45	10.07	88.99	0.50
		14 F	2 W	38 - 42	0.64	8.51	90.37	0.48
		14 F	4 W	38 - 42	1.20	10.27	87.81	0.72
Glicina pH 4.8		15 F = 6 F	Inicio	2 - 8	0.17	9.36	90.2	0.27
		15 F	1 W	38 - 42	1.53	8.35	89.65	0.47
		15 F	2 W	38 - 42	2.38	7.57	89.32	0.73
		15 F	4 W	38 - 42	3.87	8.37	86.62	1.14

Ejemplo 9 - Estudio IGSC73 - Atmósfera de argón; de 38 °C a 42 °C

Para determinar el efecto estabilizador de cada formulación de aminoácido en condiciones más estresantes, las muestras 16F, 17F y 18F, formuladas sin polisorbato 80 y almacenadas bajo argón, se almacenaron a de 38 °C a 42 °C protegidas de la luz durante hasta cuatro semanas. La distribución de tamaño molecular de las muestras se determinó después de 1, 2 y 4 semanas. Tal como se observa en la tabla 13, el almacenamiento de las tres formulaciones bajo argón dio como resultado una ligera reducción en el nivel de agregados de inmunoglobulina en comparación con las muestras almacenadas bajo una atmósfera normal durante 12 meses. Tal como se observa para las muestras almacenadas bajo nitrógeno, el nivel de agregación de inmunoglobulina en la muestra formulada con histidina almacenada bajo argón (17F) fue de menos de un tercio de los niveles de agregación para las formulaciones de prolina y glicina almacenadas de manera similar (16F y 18F, respectivamente). El nivel de fragmentación de inmunoglobulina en la formulación de histidina almacenada bajo argón se redujo de nuevo en comparación con la muestra formulada con histidina almacenada bajo aire. Los niveles de fragmentación de las formulaciones de prolina y glicina se aumentaron ligeramente en comparación con aquellas almacenadas bajo una atmósfera normal.

Tabla 13. Distribución de tamaño de masa de las formulaciones (IGSC73) almacenadas bajo argón a de 38 °C a 42 °C.

		MSD (HPLC)						
		Código de muestra	T (°C)	Agregados % de área	Oligo/dímeros % de área	Monómeros % de área	Fragmentos % de área	
Prolina pH 4.8	Argón	16 F = 7 F	Inicio	2 - 8	0.48	9.12	90.09	0.31
		16 F	1 W	38 - 42	2.09	8.04	89.28	0.6
		16 F	2 W	38 - 42	2.92	7.43	88.89	0.77
		16 F	4 W	38 - 42	4.64	7.96	86.26	1.14
Histidina pH 6.1		17 F = 8 F	Inicio	2 - 8	0.12	10.71	88.91	0.26
		17 F	1 W	38 - 42	0.45	10.31	88.86	0.38
		17 F	2 W	38 - 42	0.67	8.63	90.27	0.42
		17 F	4 W	38 - 42	1.24	10.24	87.77	0.74
Glicina pH 4.8		18 F = 9 F	Inicio	2 - 8	0.17	9.46	90.13	0.25
		18 F	1 W	38 - 42	1.68	8.57	89.26	0.49
		18 F	2 W	38 - 42	2.45	7.58	89.36	0.62
		18 F	4 W	38 - 42	4.06	8.44	86.38	1.12

Ejemplo 10 - Estudio IGSC73 - Densidad óptica; de 38 °C a 42 °C

Para determinar el efecto de cada formulación de aminoácido sobre la alteración del color de la composición de inmunoglobulina, la densidad óptica (DO) de cada muestra se monitorizó a 350 nm para las muestras almacenadas bajo una atmósfera normal, nitrógeno y argón a de 28 °C a 32 °C durante hasta 12 meses. Tal como se da a conocer en la bibliografía, los valores de DO para todas las lecturas, excepto aquellas tomadas en el momento 0, se han corregido por la DO a 500 nm para tener en cuenta el aire atrapado en la disolución altamente concentrada.

Tal como resulta evidente en las figuras 2A, 2B y 2C, la formulación de histidina a pH 6,1 (■) comienza a desarrollar una fuerte alteración del color después de tres meses bajo una atmósfera normal. Sin embargo, el uso de gas inerte protege significativamente la formulación de histidina de esta alteración del color.

Ejemplo 11 - Preparación de muestras para el estudio IGSC74

La formulación de la muestra para el estudio IGSC74 se realizó como para el estudio IGSC73, descrito en el ejemplo 3, excepto por los siguientes cambios: i.) se combinaron cuatro recipientes finales de Gammagard Liquid (preparados a partir de plasma agrupado según el procedimiento de Gammagard Liquid, descrito en Teschner *et al.* (Vox Sang. Enero de 2007; 92 (1): 42-55)) con los números de lote P00409NG, P00809NG, P00909NG y P01009NG y se ajustó el pH a de 4,5 a 4,8; y ii.) la muestra estabilizada con histidina se formuló a pH 4,8, en lugar de 6,1. Las muestras se numeraron como para el estudio IGSC73 en el ejemplo 3 (1F a 18F).

La distribución de tamaño molecular (MSD) de las formulaciones al 20 % después de la ultrafiltración/diafiltración se proporciona en la tabla 14. Los datos demuestran de nuevo que las etapas de ultrafiltración/diafiltración no alteraron drásticamente la distribución de tamaño molecular de las preparaciones de inmunoglobulina. De manera similar, el uso de prolina como estabilizador de nuevo pareció tener un efecto potenciador de la agregación.

Tabla 14. Distribución de tamaño molecular de las tres formulaciones de aminoácido (IGSC74) después de intercambio de tampón y concentración hasta el 20 %.

MSD (HPLC) (% de área)				
		Prolina	Histidina	Glicina
	Agregados	0,46	0,10	0,11
	Oligo/dímeros	7,22	6,53	7,26
	Monómeros	92,02	93,14	92,33
	Fragmentos	0,30	0,23	0,30

Ejemplo 12 - Estudio IGSC74 - Atmósfera normal; de 28 °C a 32 °C

Para determinar el efecto estabilizador de cada formulación de aminoácido, las muestras 1F, 2F y 3F, formuladas sin polisorbato 80 y almacenadas bajo aire, se almacenaron a de 28 °C a 32 °C protegidas de la luz durante hasta un año. Las distribuciones de tamaño molecular de las muestras se determinaron después de 1, 3, 6 y 12 meses. Tal como se observa en la tabla 15, la formulación de histidina a pH 4,8 tuvo niveles significativamente mayores de agregados de inmunoglobulina y fragmentos después del almacenamiento durante 12 meses, en comparación con las formulaciones de prolina y glicina. Esto contrasta totalmente con las composiciones de inmunoglobulina formuladas con histidina a pH 6,1, que presentaron estabilidad aumentada a lo largo del tiempo en comparación con las formulaciones de prolina y glicina. En particular, el nivel de agregación de inmunoglobulina y fragmentación de las formulaciones de prolina y glicina fue prácticamente idéntico para el estudio IGSC73 e IGSC74.

Tabla 15. Distribución de tamaño de masa de las formulaciones (IGSC74) almacenadas bajo una atmósfera normal a de 28 °C a 32 °C.

				MSD (HPLC)				
		Código de muestra		T (°C)	Agregados % de área	Oligo/dímeros % de área	Monómeros % de área	Fragmentos % de área
Prolina pH 4.8	Aire	1 F	Inicio	2-8	0.46	7.22	92.02	0.30
		1 F	1 M	28-32	0.54	10.63	88.39	0.45
		1 F	3 M	28-32	0.62	11.10	87.53	0.75
		1 F	6 M	28-32	0.88	11.82	85.77	1.53
		1 F	12 M	28-32	1.41	11.21	85.35	2.02
Histidina pH 4.8		2 F	Inicio	2-8	0.10	6.53	93.14	0.23
		2 F	1 M	28-32	0.79	9.15	89.56	0.51
		2 F	3 M	28-32	1.57	9.67	87.7	1.07
		2 F	6 M	28-32	2.68	10.09	85.42	1.81
		2 F	12 M	28-32	5.04	9.14	83.14	2.68
Glicina pH 4.8		3 F	Inicio	2-8	0.11	7.26	92.33	0.30
		3 F	1 M	28-32	0.24	10.96	88.33	0.46
		3 F	3 M	28-32	0.36	11.62	87.24	0.77
		3 F	6 M	28-32	0.71	12.61	85.14	1.54
		3 F	12 M	28-32	1.36	12.42	84.09	2.14

Ejemplo 13 - Estudio IGSC74 - Atmósfera de nitrógeno; de 28 °C a 32 °C

Para determinar el efecto estabilizador de cada formulación de aminoácido, las muestras 4F, 5F y 6F, formuladas sin polisorbato 80 y almacenadas bajo nitrógeno, se almacenaron a de 28 °C a 32 °C protegidas de la luz durante hasta un año. Las distribuciones de tamaño molecular de las muestras se determinaron después de 1, 3, 6 y 12 meses. En

cuanto a las formulaciones almacenadas bajo una atmósfera normal, la formulación de histidina a pH 4,8 tuvo niveles significativamente mayores de agregados de inmunoglobulina y fragmentos después del almacenamiento durante 12 meses, en comparación con las formulaciones de prolina y glicina (tabla 16). El nivel de agregación de inmunoglobulina y fragmentación de las formulaciones de prolina y glicina almacenadas bajo nitrógeno fue muy similar para el estudio IGSC73 e IGSC74.

Tabla 16. Distribución de tamaño de masa de las formulaciones (IGSC74) almacenadas bajo nitrógeno a de 28 °C a 32 °C.

		MSD (HPLC)						
		Código de muestra		T (°C)	Agregados % de área	Oligo/dímeros % de área	Monómeros % de área	Fragmentos % de área
Prolina pH 4.8	Nitrógeno	4 F	Inicio	2 - 8	0.45	7.26	91.96	0.33
		4 F	1 M	28 - 32	0.51	10.48	88.61	0.40
		4 F	3 M	28 - 32	0.58	10.76	87.83	0.84
		4 F	6 M	28 - 32	0.79	11.77	86.01	1.44
		4 F	12 M	28 - 32	1.10	11.11	85.77	2.02
Histidina pH 4.8		5 F	Inicio	2 - 8	0.10	6.59	93.07	0.24
		5 F	1 M	28 - 32	0.70	8.92	89.9	0.47
		5 F	3 M	28 - 32	1.41	9.43	88.07	1.09
		5 F	6 M	28 - 32	2.45	10.03	85.7	1.83
		5 F	12 M	28 - 32	4.44	9.19	83.62	2.74
Glicina pH 4.8		6 F	Inicio	2 - 8	0.12	7.28	92.33	0.27
		6 F	1 M	28 - 32	0.23	10.96	88.32	0.48
		6 F	3 M	28 - 32	0.35	11.56	87.38	0.72
		6 F	6 M	28 - 32	0.57	12.36	85.58	1.49
		6 F	12 M	28 - 32	0.98	11.83	85.07	2.12

Ejemplo 14 - Estudio IGSC74 - Atmósfera de argón; de 28 °C a 32 °C

Para determinar el efecto estabilizador de cada formulación de aminoácido, las muestras 7F, 8F y 9F, formuladas sin polisorbato 80 y almacenadas bajo argón, se almacenaron a de 28 °C a 32 °C protegidas de la luz durante hasta un año. Las distribuciones de tamaño molecular de las muestras se determinaron después de 1, 3, 6 y 12 meses. En cuanto a las formulaciones almacenadas bajo una atmósfera normal y nitrógeno, la formulación de histidina a pH 4,8 tuvo niveles significativamente mayores de agregados de inmunoglobulina y fragmentos después del almacenamiento durante 12 meses, en comparación con las formulaciones de prolina y glicina (tabla 17). El nivel de agregación de inmunoglobulina y fragmentación de las formulaciones de prolina y glicina almacenadas bajo argón fue similar para el estudio IGSC73 e IGSC74.

Tabla 17. Distribución de tamaño de masa de las formulaciones (IGSC74) almacenadas bajo argón a de 28 °C a 32 °C.

				MSD (HPLC)				
		Código de muestra	T (°C)	Agregados % de área	Oligo/dímeros % de área	Monómeros % de área	Fragmentos % de área	
Prolina pH 4.8	Argón	7 F	Inicio	2-8	0.44	7.37	91.96	0.24
		7 F	1 M	28-32	0.51	10.48	88.59	0.42
		7 F	3 M	28-32	0.57	11.07	87.73	0.63
		7 F	6 M	28-32	0.84	12.00	85.7	1.47
		7 F	12 M	28-32	1.22	11.26	85.51	2.00
Histidina pH 4.8		8 F	Inicio	2-8	0.10	6.76	92.92	0.21
		8 F	1 M	28-32	0.79	8.93	89.75	0.53
		8 F	3 M	28-32	1.58	9.74	87.66	1.03
		8 F	6 M	28-32	2.57	10.13	85.49	1.82
		8 F	12 M	28-32	4.67	9.18	83.41	2.74
Glicina pH 4.8		9 F	Inicio	2-8	0.11	7.61	92.01	0.27
		9 F	1 M	28-32	0.25	10.86	88.41	0.47
		9 F	3 M	28-32	0.37	11.75	87.04	0.84
		9 F	6 M	28-32	0.71	12.7	85.03	1.55
		9 F	12 M	28-32	1.23	12.09	84.56	2.12

Ejemplo 15 - Estudio IGSC74 - Atmósfera normal; de 38 °C a 42 °C

Para determinar el efecto estabilizador de cada formulación de aminoácido en condiciones más estresantes, las muestras 10F, 11F y 12F, formuladas sin polisorbato 80 y almacenadas bajo aire, se almacenaron a de 38 °C a 42 °C protegidas de la luz durante hasta cuatro semanas. Las distribuciones de tamaño molecular de las muestras se determinaron después de 1, 2 y 4 semanas. Tal como se observa en la tabla 18, la formulación de histidina a pH 4,8 no es nada estable y se detuvo el análisis después de dos semanas. En comparación con el estudio IGSC73, las preparaciones estabilizadas con glicina y prolina muestran menos agregación. Especialmente la formulación con prolina solo tiene el 3,8 % de agregados al final del estudio, mientras que en IGSC73 el contenido de agregados se elevó hasta el 4,8 %. No obstante, la inmunoglobulina estabilizada con prolina tiende más a la agregación que la IgG estabilizada con glicina. El contenido de oligo/dímero es ligeramente menor en la formulación de prolina.

Tabla 18. Distribución de tamaño de masa de las formulaciones (IGSC73) almacenadas bajo una atmósfera normal a de 38 °C a 42 °C.

				MSD (HPLC)				
		Código de muestra	T (°C)	Agregados % de área	Oligo/dímeros % de área	Monómeros % de área	Fragmentos % de área	
Prolina pH 4.8	Aire	10 F = 1 F	Inicio	2 - 8	0.46	7.22	92.02	0.30
		10 F	1 W	38 - 42	1.73	7.52	90.39	0.36
		10 F	2 W	38 - 42	2.01	8.74	88.64	0.61
		10 F	4 W	38 - 42	3.82	8.28	86.99	0.91
Histidina pH 4.8		11 F = 2 F	Inicio	2 - 8	0.10	6.53	93.14	0.23
		11 F	1 W	38 - 42	14.68	5.57	79.14	0.61
		11 F	2 W	38 - 42	15.58	5.68	77.91	0.82
		11 F	4 W	38 - 42				
Glicina pH 4.8		12 F = 3 F	Inicio	2 - 8	0.11	7.26	92.33	0.30
		12 F	1 W	38 - 42	1.34	7.85	90.44	0.38
		12 F	2 W	38 - 42	1.84	9.27	88.22	0.67
		12 F	4 W	38 - 42	3.65	8.77	86.57	1.01

Ejemplo 16 - Estudio IGSC74 - Atmósfera de nitrógeno; de 38 °C a 42 °C

Para determinar el efecto estabilizador de cada formulación de aminoácido en condiciones más estresantes, las muestras 13F, 14F y 15F, formuladas sin polisorbato 80 y almacenadas bajo nitrógeno, se almacenaron a de 38 °C a 42 °C protegidas de la luz durante hasta cuatro semanas. Las distribuciones de tamaño molecular de las muestras se determinaron después de 1, 2 y 4 semanas. Tal como se observa en la tabla 19, la formulación de histidina muestra inestabilidad a pH 4,8 incluso bajo gas inerte. Cuando se usa nitrógeno como gas inerte, de nuevo la IgG formulada con glicina es la más estable. En comparación con la IgG estabilizada con prolina, se agrega menos. El contenido de oligo/dímero está casi el mismo nivel.

Tabla 19. Distribución de tamaño de masa de las formulaciones (IGSC74) almacenadas bajo nitrógeno a de 38 °C a 42 °C.

				MSD (HPLC)				
		Código de muestra	T (°C)	Agregados % de área	Oligo/dímeros % de área	Monómeros % de área	Fragmentos % de área	
Prolina pH 4.8	Nitrógeno	13 F = 4 F	Inicio	2 - 8	0.45	7.26	91.96	0.33
		13 F	1 W	38 - 42	1.70	7.69	90.20	0.41
		13 F	2 W	38 - 42	2.05	9.03	88.28	0.64
		13 F	4 W	38 - 42	3.56	8.24	87.29	0.91
Histidina pH 4.8		14 F = 5 F	Inicio	2 - 8	0.10	6.59	93.07	0.24
		14 F	1 W	38 - 42	14.15	5.51	79.70	0.64
		14 F	2 W	38 - 42	16.21	5.83	77.20	0.76
		14 F	4 W	38 - 42				
Glicina pH 4.8		15 F = 6 F	Inicio	2 - 8	0.12	7.28	92.33	0.27
		15 F	1 W	38 - 42	1.28	8.09	90.23	0.40
		15 F	2 W	38 - 42	1.76	9.46	88.11	0.67
		15 F	4 W	38 - 42	3.07	8.64	87.35	0.94

Ejemplo 17 - Estudio IGSC74 - Atmósfera de argón; de 38 °C a 42 °C

Para determinar el efecto estabilizador de cada formulación de aminoácido en condiciones más estresantes, las muestras 16F, 17F y 18F, formuladas sin polisorbato 80 y almacenadas bajo argón, se almacenaron a de 38 °C a 42 °C protegidas de la luz durante hasta cuatro semanas. Las distribuciones de tamaño molecular de las muestras se determinaron después de 1, 2 y 4 semanas. Tal como se observa en la tabla 20, la formulación de histidina muestra inestabilidad a pH 4,8 incluso bajo gas inerte. Con una superposición de argón, las formulaciones con glicina o prolina dan los mismos resultados de distribución de tamaño molecular que bajo una atmósfera normal.

Tabla 20. Distribución de tamaño de masa de las formulaciones (IGSC74) almacenadas bajo argón a de 38 °C a 42 °C.

				MSD (HPLC)				
		Código de muestra	T (°C)	Agregados % de área	Oligodímeros % de área	Monómeros % de área	Fragmentos % de área	
Prolina pH 4.8	Argón	16 F = 7 F	Inicio	2 - 8	0.44	7.37	91.96	0.24
		16 F	1 W	38 - 42	1.68	7.69	90.25	0.38
		16 F	2 W	38 - 42	2.19	9.08	88.03	0.70
		16 F	4 W	38 - 42	3.53	8.51	87.23	0.93
Histidina pH 4.8		17 F = 8 F	Inicio	2 - 8	0.10	6.76	92.92	0.21
		17 F	1 W	38 - 42	14.81	5.56	79.11	0.51
		17 F	2 W	38 - 42	18.92	5.62	74.76	0.70
		17 F	4 W	38 - 42				
Glicina pH 4.8		18 F = 9 F	Inicio	2 - 8	0.11	7.61	92.01	0.27
		18 F	1 W	38 - 42	1.33	8.3	89.91	0.46
		18 F	2 W	38 - 42	2.07	9.52	87.77	0.65
		18 F	4 W	38 - 42	3.57	8.89	86.53	1.01

Ejemplo 18 - Estudio IGSC73 - Densidad óptica; de 38 °C a 42 °C

Para determinar el efecto de cada formulación de aminoácido sobre la alteración del color de la composición de inmunoglobulina, la densidad óptica (DO) de cada muestra se monitorizó a 350 nm para las muestras almacenadas bajo una atmósfera normal, nitrógeno y argón a de 28 °C a 32 °C durante hasta 12 meses. Tal como se da a conocer en la bibliografía, los valores de DO para todas las lecturas, excepto aquellas tomadas en el momento 0, se han corregido por la DO a 500 nm para tener en cuenta el aire atrapado en la disolución altamente concentrada.

Tal como resulta evidente en las figuras 3A, 3B y 3C, la formulación de histidina a pH 4,8 (■) comienza a desarrollar una alteración del color mucho más fuerte después de tres meses bajo una atmósfera normal, pero bajo gas inerte el color solo es la mitad de intenso. En comparación con la formulación de histidina a pH 6,1, la alteración del color es menos pronunciada bajo una atmósfera normal y aproximadamente la misma bajo gas inerte. Esto confirma la observación de que la alteración del color no está correlacionada con el nivel de agregados. La alteración del color bajo gas inerte, especialmente bajo nitrógeno, también es menos pronunciada para disoluciones formuladas con prolina y glicina en este estudio en comparación con las mismas formulaciones bajo una atmósfera normal.

REIVINDICACIONES

1. Composición de inmunoglobulina acuosa estable en almacenamiento que comprende:
 - 5 (a) una inmunoglobulina
 - (b) histidina desde 150 mM hasta 350 mM;
 - 10 (c) desde 0 mM hasta 10 mM de un catión de metal alcalino; y
 - (d) un pH desde 5,5 hasta 7,0.
2. Composición según la reivindicación 1, que contiene histidina desde 225 mM hasta 275 mM.
- 15 3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, que contiene desde 0 mM hasta 1 mM de un catión de metal alcalino.
4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición contiene iones cloruro desde 10 mM hasta 400 mM, o en la que la composición contiene iones cloruro desde 100 mM hasta 200 mM.
- 20 5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el pH de la composición es desde 5,5 hasta 6,5, o en la que el pH de la composición es $6,1 \pm 0,2$.
- 25 6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición comprende además un antioxidante.
7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición no contiene un tensioactivo o azúcar.
- 30 8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición se almacena bajo un gas inerte, o en la que el gas inerte se selecciona del grupo que consiste en nitrógeno, argón, dióxido de carbono, helio, kriptón y xenón.
- 35 9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la inmunoglobulina es una inmunoglobulina policlonal.
10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la inmunoglobulina es una inmunoglobulina monoclonal, o en la que la inmunoglobulina es una inmunoglobulina recombinante.
- 40 11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgG.
- 45 12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la inmunoglobulina se enriquece a partir de plasma humano agrupado.
13. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que:
 - 50 a) la concentración de la inmunoglobulina es de 50 ± 5 g/l;
 - b) la concentración de la inmunoglobulina es de menos de 50 g/l;
 - c) la concentración de la inmunoglobulina es de al menos 50 g/l;
 - 55 d) la concentración de la inmunoglobulina es de desde 50 g/l hasta 150 g/l;
 - e) la concentración de la inmunoglobulina es de 100 ± 10 g/l;
 - 60 f) la concentración de la inmunoglobulina es de al menos 100 g/l;
 - g) la concentración de la inmunoglobulina es de 150 ± 15 g/l;
 - h) la concentración de la inmunoglobulina es de desde 150 g/l hasta 250 g/l;
 - 65 i) la concentración de la inmunoglobulina es de 200 ± 20 g/l; o

j) la concentración de la inmunoglobulina es de al menos 200 g/l.

- 5 14. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que la composición es estable durante al menos 1 mes cuando se almacena a desde 38 °C hasta 42 °C, o en la que la composición es estable durante al menos 3 meses cuando se almacena a desde 38 °C hasta 42 °C; o en la que la composición es estable durante al menos 6 meses cuando se almacena a desde 38 °C hasta 42 °C.
- 10 15. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que la composición es estable durante al menos 6 meses cuando se almacena a desde 28 °C hasta 32 °C; o en la que la composición es estable durante al menos 1 año cuando se almacena a desde 28 °C hasta 32 °C; o en la que la composición es estable durante al menos 2 años cuando se almacena a desde 28 °C hasta 32 °C.
- 15 16. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que:
a) la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado permanezca por debajo del 2 %; o
20 b) la composición se considera estable siempre que el porcentaje de inmunoglobulina en el estado agregado sea de desde el 0 % hasta el 2 % y el porcentaje de inmunoglobulina en el estado monomérico sea de desde el 85 % hasta el 100 %.

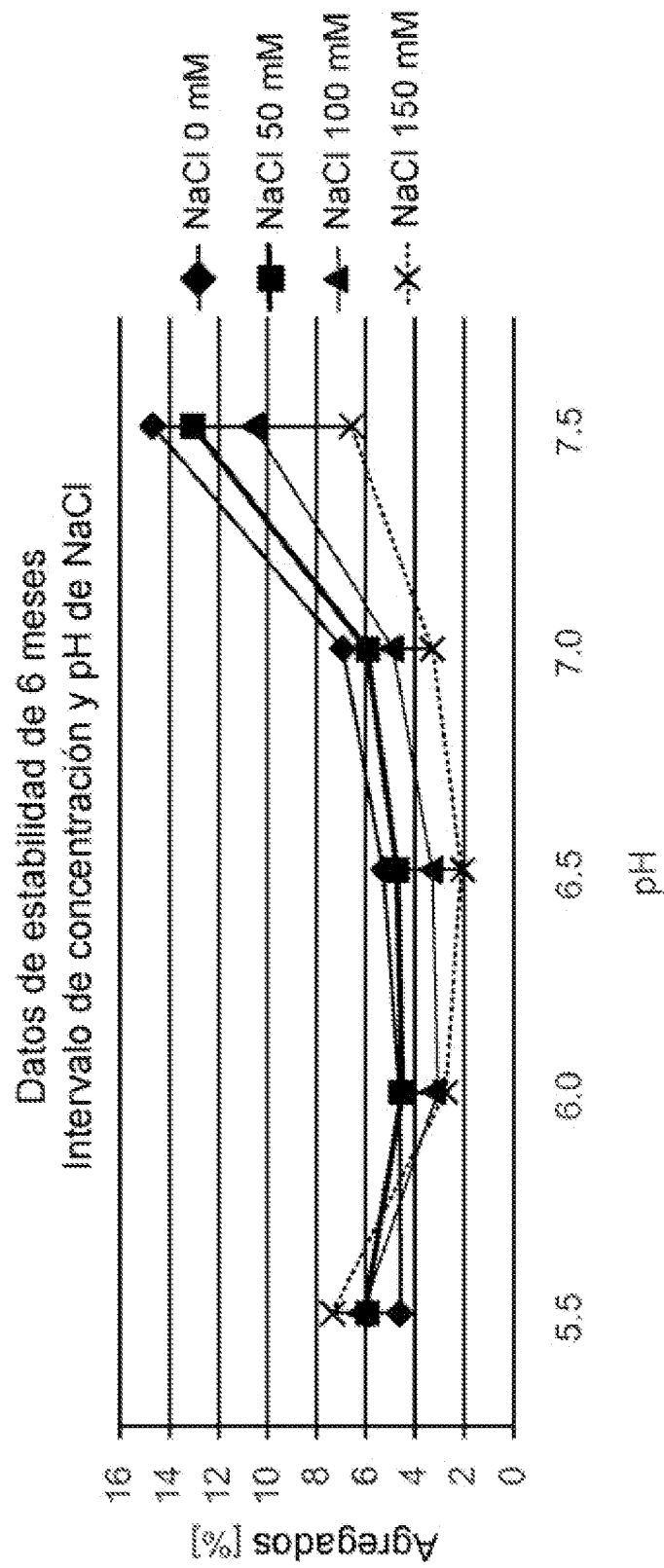


FIG. 1

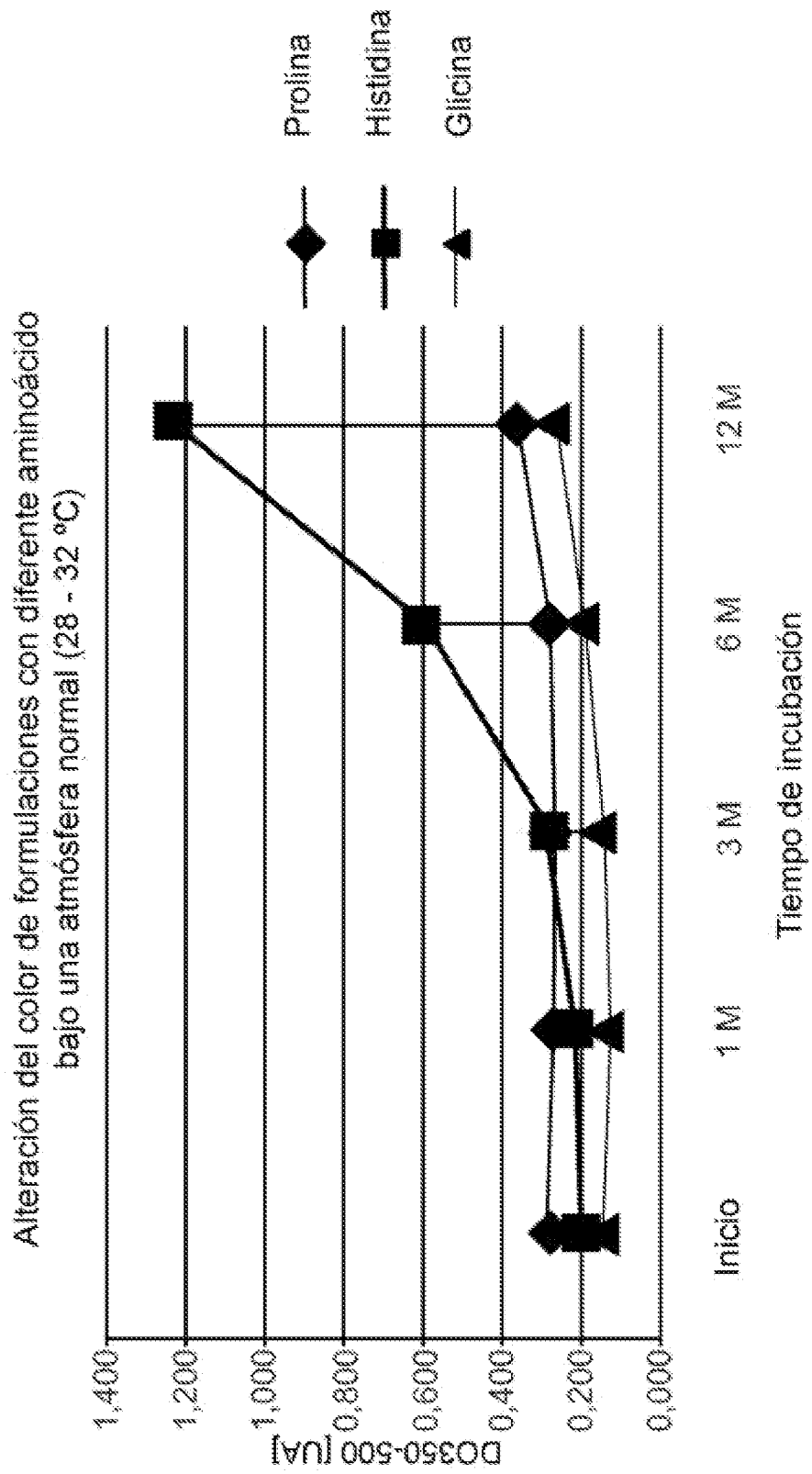


FIG. 2A

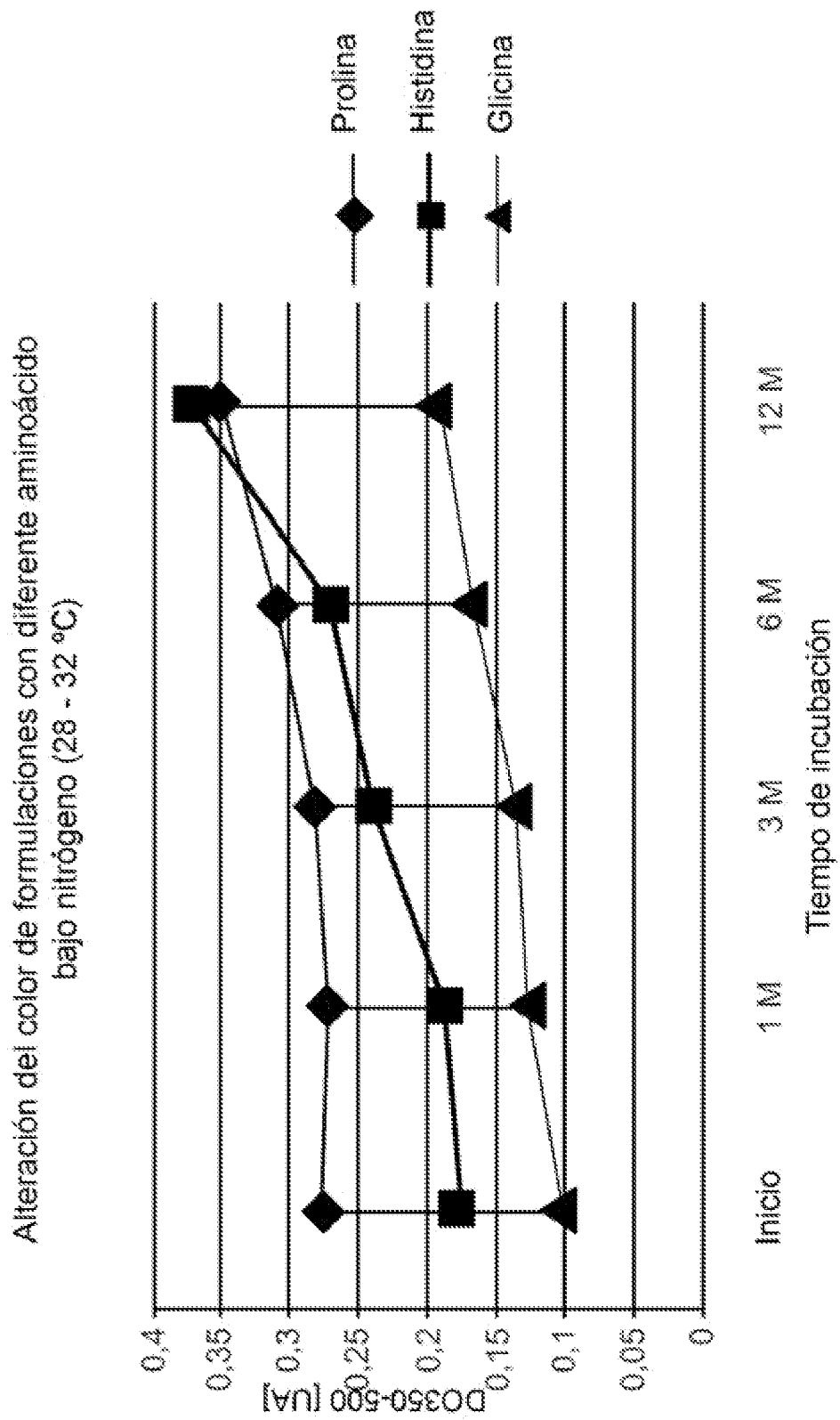


FIG. 2B

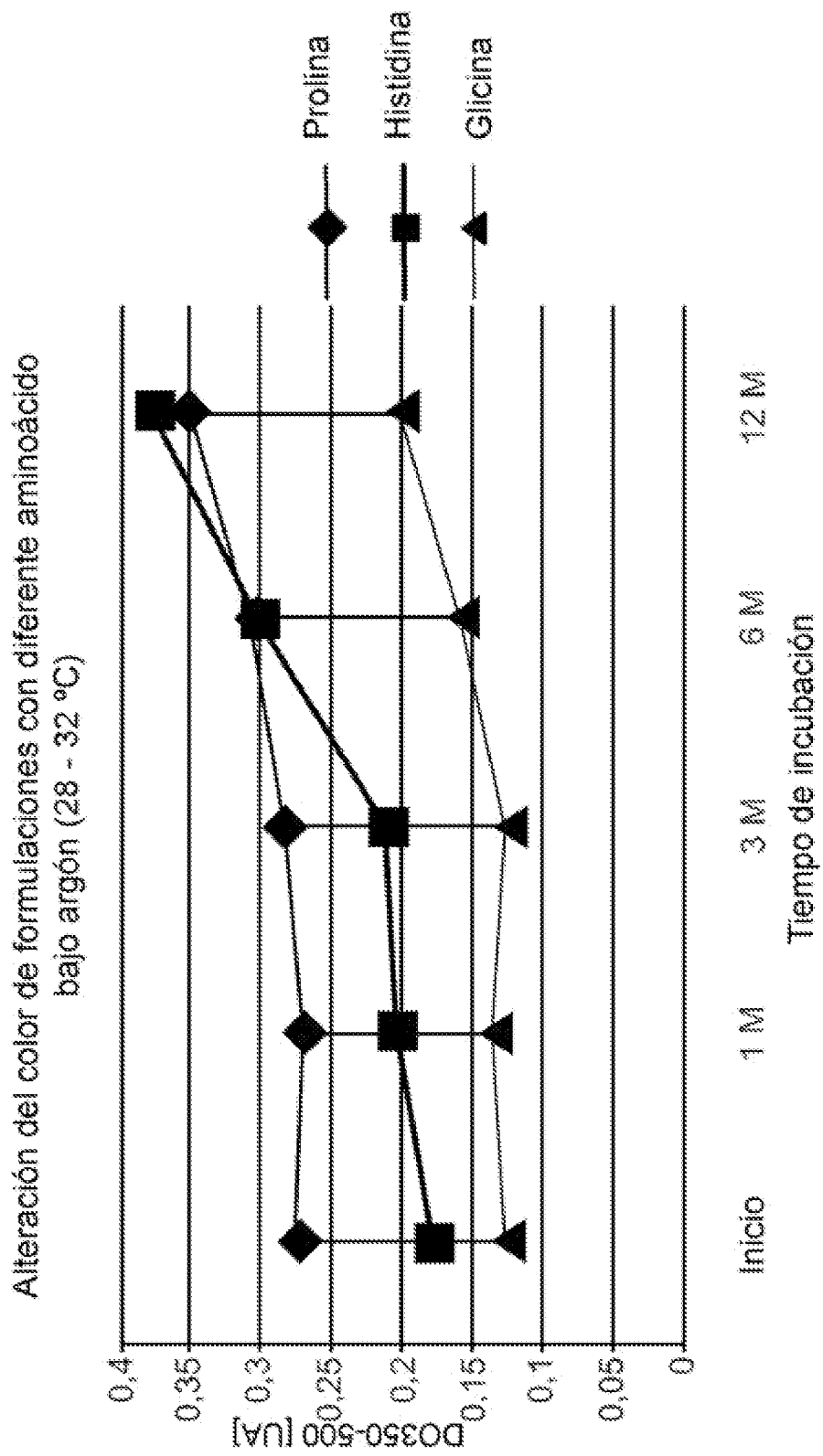


FIG. 2C

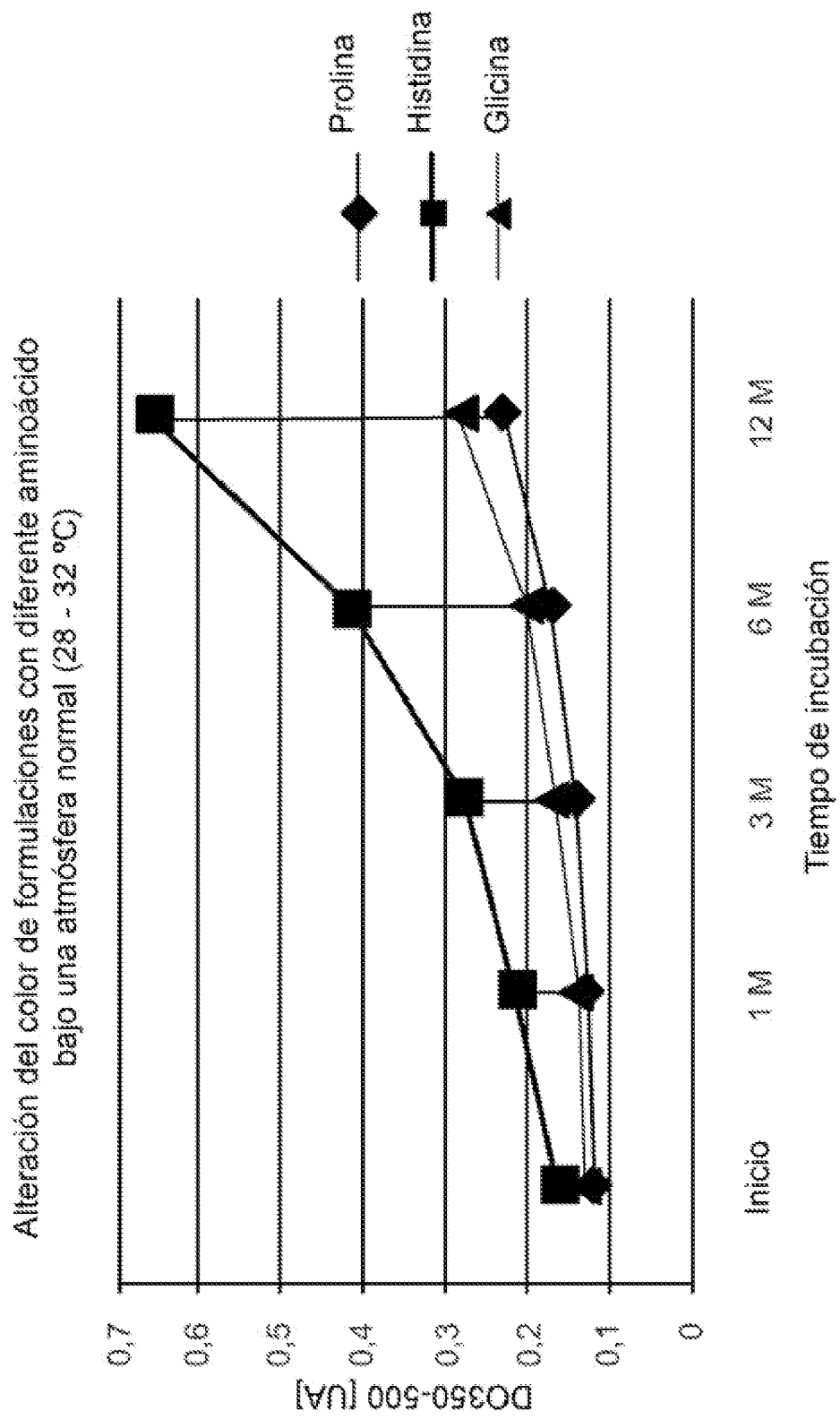


FIG. 3A

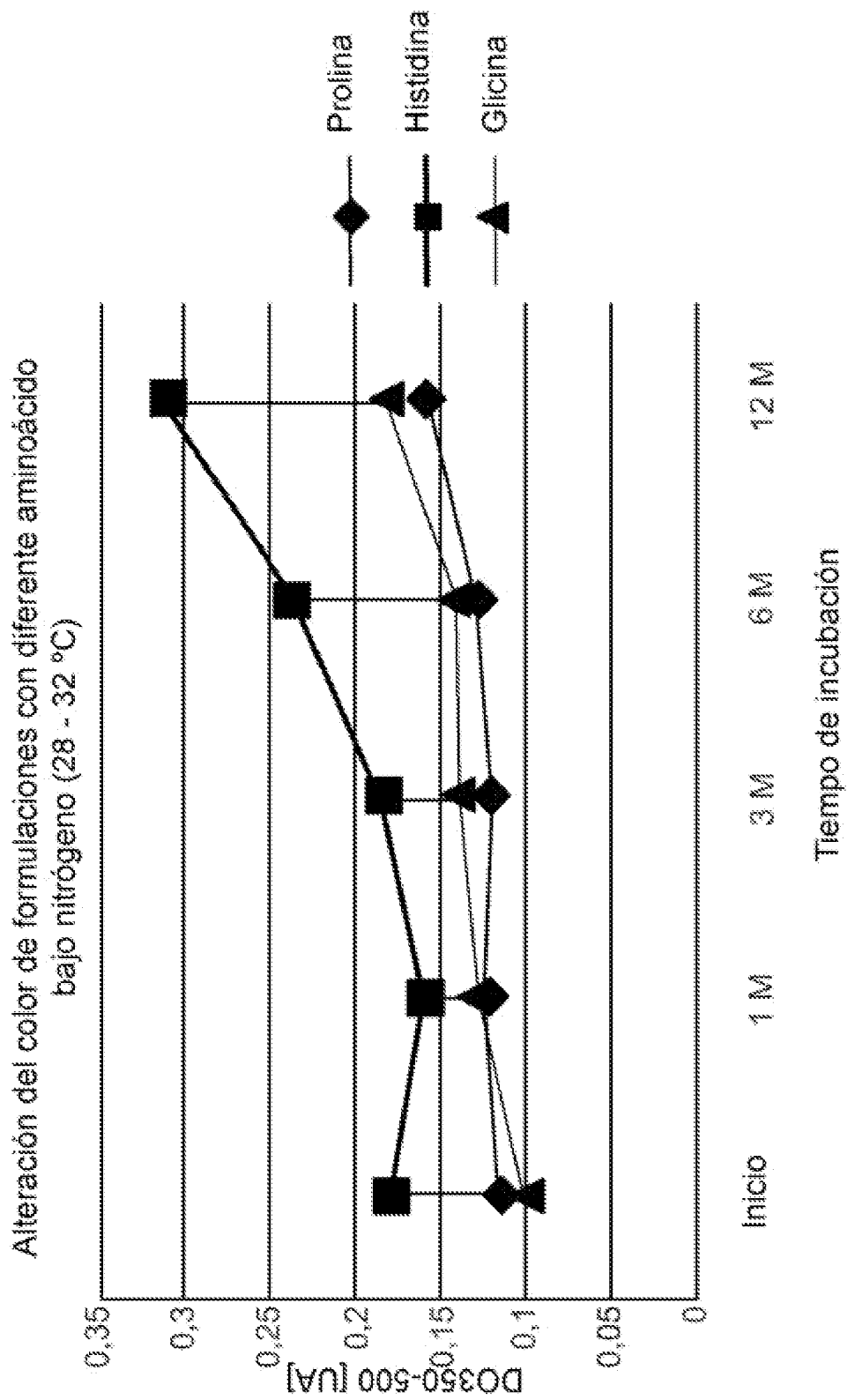


FIG. 3B

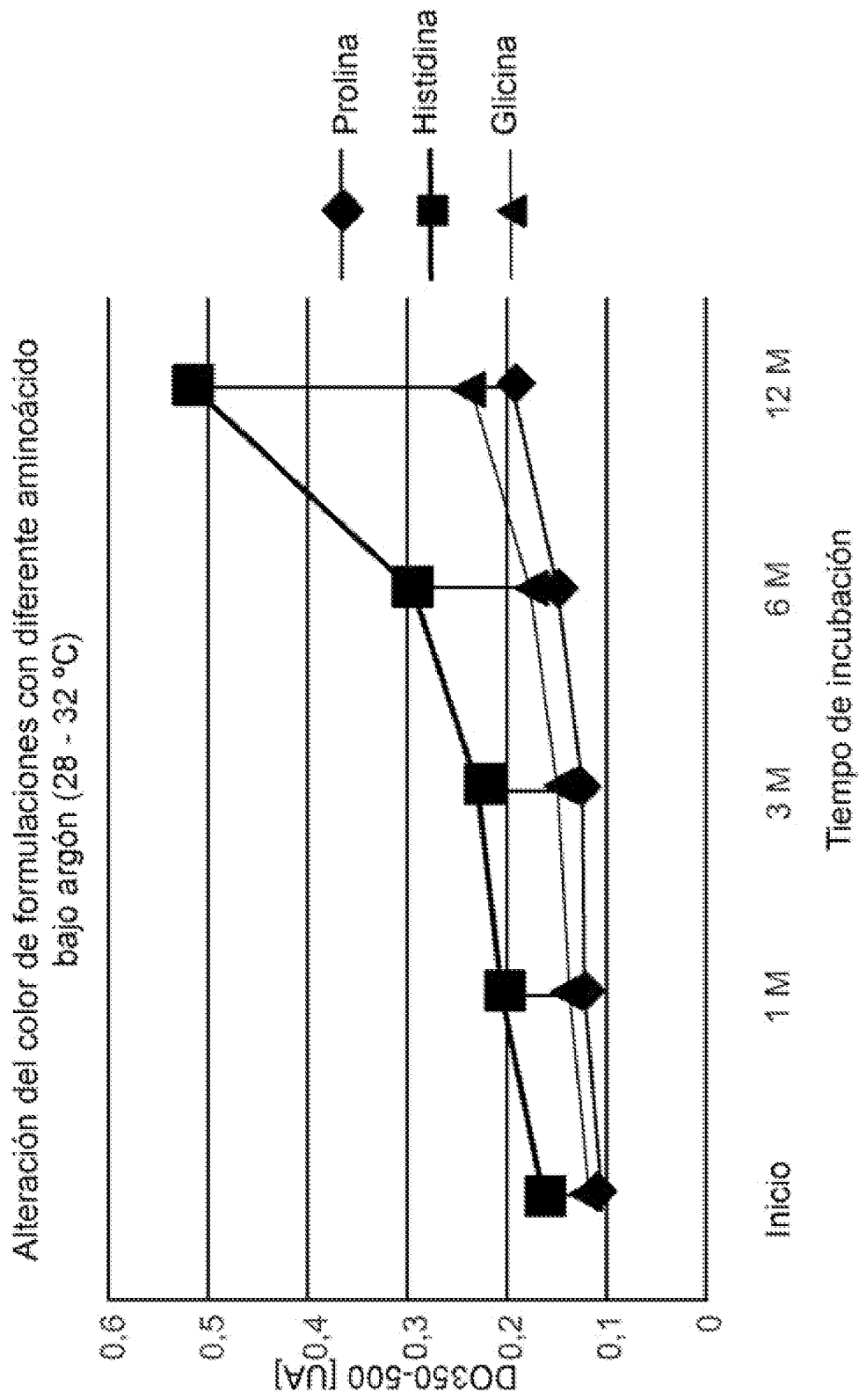


FIG. 3C