

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 929 631**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

C07K 16/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2017 E 17150114 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2022 EP 3202393**

54 Título: **Administración intradérmica de una composición de inmunoglobulina G**

30 Prioridad:

05.02.2016 US 201662292075 P

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

30.11.2022

73 Titular/es:

**GRIFOLS WORLDWIDE OPERATIONS LIMITED
(100.0%)**

**Grange Castle Business Park ,Grange Castle,
Clondalkin
Dublin 22, IE**

72 Inventor/es:

**ARORA, VIKRAM;
CRUMRINE, RALPH CHRISTIAN;
BERGSTRAND, KRISTINE;
LI, HONGBIN y
WILLIS, TODD W.**

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 929 631 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

Administración intradérmica de una composición de inmunoglobulina G

5 ANTECEDENTES

Sector

10 La presente memoria descriptiva está relacionada con un procedimiento para la administración de preparaciones de IgG por vía intradérmica (ID) a un paciente con necesidad de las mismas y a una composición para la administración de preparaciones de IgG por vía ID a un paciente.

Descripción de la técnica relacionada

15 La inmunoglobulina G (IgG) es el isotipo de inmunoglobulina más abundante en el suero humano, que comprende aproximadamente el 80% de todas las inmunoglobulinas. Las preparaciones de IgG están indicadas para el tratamiento de varias enfermedades, tales como inmunodeficiencia primaria, en particular, agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas, púrpura trombocitopénica idiopática, como adyuvante en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki y en trasplante de médula ósea, hipogammaglobulinemia asociada con la leucemia linfocítica crónica, como parte del tratamiento de la infección por VIH en pacientes pediátricos, entre otros.

20 La solicitud de patente PCT WO 2005/086773 A2 divulga formulaciones que comprenden una o más sustancias para la administración intradérmica, donde dichas sustancias son anticuerpos monoclonales de la familia IgG para el tratamiento y la prevención de enfermedades autoinmunes e inflamatorias que incluyen inmunodeficiencias como el VIH-I y -II. Dichas formulaciones se administran mediante métodos de administración intradérmica que comprenden la inyección con microagujas.

25 Scott B et al. (Scott A. Burton et al. "Rapid intradermal delivery of liquid formulations using a hollow microstructured array" Pharm. Res. Vol. 28, no. 1, p. 31-40) divulga una formulación de IgG a 57 mg de IgG/ml.

30 RESUMEN

La presente invención se refiere a una composición que comprende IgG para la utilización en el tratamiento de una inmunodeficiencia en un sujeto con necesidad del mismo por una vía intradérmica (ID) mediante la utilización de un dispositivo ID que se puede retirar que comprende agujas en la que la composición de IgG tiene una concentración de IgG del 15% al 30% (p/v) y un pH de la composición de IgG es de 4,5 a 8,0.

En algunas realizaciones de la composición, el pH es aproximadamente 6,5.

40 En algunas realizaciones, en las que el volumen de la composición de IgG es de hasta 10 mL por sitio de administración en la piel, más preferentemente el volumen de la composición de IgG está entre 2 mL y 8 mL por sitio de administración en la piel. Aún más preferentemente el volumen de la composición de IgG está entre 4 mL y 6 mL por sitio de administración en la piel.

45 En algunas realizaciones de la composición, la preparación de IgG comprende una o más proteínas plasmáticas adicionales.

En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente pediátrico.

50 En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente no pediátrico.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

La presente memoria descriptiva se describe, a continuación, con referencia a las siguientes figuras.

55 La figura 1 muestra un gráfico de líneas de la farmacocinética de la IgG humana en plasma a 0-24 horas en cerdos de granja jóvenes a los que se administró una preparación de IgG (20 mg/kg) por vías IV (n=4), SC (n=4) e ID (n=3). La figura 2 muestra un gráfico de líneas de la farmacocinética de la IgG humana en plasma a 0-240 horas en cerdos de granja jóvenes a los que se administró una preparación de IgG (20 mg/kg) por vías IV (n=4), SC (n=4) e ID (n=3).

60 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Actualmente hay una demanda elevada de inmunoglobulina G (IgG) que sea polivalente con un amplio espectro de anticuerpos humanos y tenga una funcionalidad total (capacidad de neutralización, opsonización, semivida conservada) con moléculas intactas (integridad del fragmento de Fc cristalizable) y una distribución normal de subclases de IgG idéntica o equivalente al plasma natural.

Las vías de administración terapéutica habituales de las preparaciones de IgG incluyen intravenosa (IV), subcutánea (SC) e intramuscular (IM). Además, la IgG se puede administrar mediante otras vías, tales como la oral, nasal (inhhalada) o tópica. La administración IV se ha convertido en una estrategia estándar para la suplementación con IgG en muchos países, incluyendo los Estados Unidos.

Sin embargo, aunque la administración IV ofrece las indicaciones terapéuticas más útiles, por ejemplo, para el tratamiento de inmunodeficiencias primarias o para inmunodeficiencia común variable (déficit de las subclases de IgG e IgA), inmunodeficiencias secundarias o adquiridas (por ejemplo, infección por virus, tales como citomegalovirus, herpes zóster, inmunodeficiencia humana) y enfermedades de origen autoinmune (púrpura trombocitopénica, síndrome de Kawasaki, por ejemplo), las terapias de administración de proteínas derivadas de plasma tales como IgG (inmunoglobulina G) a pacientes mediante la vía de administración IV se puede asociar con efectos adversos relacionados con la infusión, tales como enrojecimiento facial ("flushing"), fiebre, escalofríos y diarrea. Las infusiones IV también requieren la administración por parte de personal con experiencia y cualificado.

La alternativa actual a la vía de administración IV de IgG a los pacientes es la vía subcutánea (SC). Sin embargo, la vía SC se ha asociado con una progresión lenta hacia la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$), área bajo la curva de plasma (AUC) baja, así como dolor e incomodidad.

La vía intradérmica (ID), también conocida como administración transdérmica o permeación percutánea, es una vía de administración no invasiva que es ventajosa para la administración de muchos fármacos y/o agentes biológicos. La administración ID también supera muchos de los desafíos asociados con la inyección subcutánea, reduciendo enormemente la incomodidad del paciente, la ansiedad por las agujas, el riesgo de lesiones por pinchazos de agujas al personal que administra las inyecciones y asuntos relacionados con la eliminación de objetos punzantes. Además, los sistemas ID permiten la autoadministración, proporcionan liberación sostenida de fármacos y agentes biológicos durante periodos de tiempo de hasta una semana, y mejoran el grado de cumplimiento del paciente. Además, los sistemas de administración ID son, generalmente, baratos.

A pesar de estas muchas ventajas, la administración ID de fármacos está limitada a clases de moléculas compatibles con la absorción a través de la piel. La administración de proteínas terapéuticas no es habitualmente viable con la administración ID tradicional, dado que la piel proporciona una barrera protectora eficaz contra estas moléculas, incluso en presencia de excipientes potenciadores de la absorción. Por ejemplo, ha sido difícil explotar la vía ID para administrar macromoléculas.

Además, aunque se ha avanzado mucho en el desarrollo de sistemas para la administración ID, la mayor parte de los dispositivos disponibles comercialmente que proporcionan sistemas de administración ID de formulaciones líquidas permanecen limitados a volúmenes relativamente pequeños, habitualmente inferiores a 200 µl. Esto hace que los sistemas intradérmicos no se consideren como alternativa viable para la terapia con IgG, en la que deben administrarse gramos de proteínas diariamente.

Sin embargo, Burton y otros (Burton S.A. y otros, Pharmaceutical Research, Vol. 28, ejemplar 1, págs. 31-40, (2011)) dieron a conocer la administración intradérmica en cerdo de hasta 1,5 ml de una variedad de formulaciones que incluían un anticuerpo policlonal a una concentración de 57 mg/ml durante 5-20 minutos utilizando un dispositivo de administración con microaguja. La cantidad de anticuerpo policlonal administrada con este sistema (aproximadamente 85 mg) es aún muy baja para considerarse como una opción para una terapia con IgG en la que, por ejemplo, la prescripción para un paciente con miositis es habitualmente de 0,4 a 40 g/kg durante cinco días, la cual puede repetirse cada 4-6 semanas.

La presente memoria descriptiva da a conocer un procedimiento para la administración ID de proteínas plasmáticas, en general, y de IgG, en particular. El procedimiento de la presente memoria descriptiva supera los problemas y limitaciones mencionados anteriormente.

Composición

En algunas realizaciones, la composición es una IgG para la utilización en el tratamiento de una inmunodeficiencia en un sujeto con necesidad del mismo por una vía intradérmica (ID) mediante la utilización de un dispositivo ID que se puede retirar que comprende agujas en la que la composición de IgG tiene una concentración de IgG del 15% al 30% (p/v) y un pH de la composición de IgG es de 4,5 a 8,0. En algunas realizaciones, la composición para el tratamiento de inmunodeficiencia tiene un pH de aproximadamente 6,5. En algunas realizaciones, la inmunodeficiencia es inmunodeficiencia primaria. En algunas realizaciones, la inmunodeficiencia es inmunodeficiencia primaria en un paciente pediátrico.

En algunas realizaciones, el pH es aproximadamente 4,5, 4,75, 5,0, 5,25, 5,5, 5,75, 6,0, 6,25, 6,5, 6,75, 7,0, 7,25, 7,5, 7,75 u 8,0. En algunas realizaciones, el pH es aproximadamente 6,5. El pH de la preparación de IgG no deja cicatriz en la piel en el sitio de administración y se tolera bien.

En algunas realizaciones, la composición se administra en un sitio de administración en la piel que es próximo al

lugar en el que se desea el tratamiento. En algunas realizaciones, la composición se administra en un sitio de administración en la piel que es distal al lugar en el que se desea el tratamiento. En algunas realizaciones, el sitio de administración en la piel es el lugar en el que es conveniente administrar un fármaco. En algunas realizaciones, el sitio de administración en la piel es el lugar en el que es conveniente la administración de un fármaco y próximo al lugar en el que se desea el tratamiento. En algunas realizaciones, el sitio de administración en la piel es el lugar en el que es conveniente la administración de un fármaco y distal al lugar en el que se desea el tratamiento. En algunas realizaciones, el sitio de administración en la piel es conveniente para la auto administración. En algunas realizaciones, el sitio de administración en la piel es conveniente para la administración de fármacos para la persona que administra un fármaco.

En algunas realizaciones, la composición se administra a un volumen de hasta aproximadamente 10 ml por sitio. En algunas realizaciones, el volumen se encuentra entre aproximadamente 2 ml y aproximadamente 8 ml por sitio. En algunas realizaciones, el volumen se encuentra entre aproximadamente 4 ml y aproximadamente 6 ml por sitio. En algunas realizaciones, el volumen es aproximadamente 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ó 15 ml por sitio.

En algunas realizaciones, el volumen es dependiente de las características de la solución de inyección. En algunas realizaciones, el volumen es dependiente de la viscosidad de la preparación de IgG. En algunas realizaciones, el volumen es dependiente de la concentración de IgG en la preparación de IgG. En algunas realizaciones, el volumen es dependiente de la limitación del dispositivo de inyección ID seleccionado.

En algunas realizaciones, la duración y frecuencia de administración de la composición depende, sin limitación, de la cantidad de IgG administrada, de la rapidez con la que se administra la preparación de IgG y la farmacocinética y farmacodinámica de la preparación de IgG. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la duración del tratamiento puede oscilar entre aproximadamente 1 día y aproximadamente 28 días. En algunas realizaciones, la duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 1, 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 ó 28 días. En algunas realizaciones, la duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 52 semanas. En algunas realizaciones, la duración del tratamiento puede ser de aproximadamente 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 ó 30 semanas. En algunas realizaciones, la duración del tratamiento es indefinida, por ejemplo, durante la vida de un paciente. En algunas realizaciones, la frecuencia de administración es diaria. En algunas realizaciones, la frecuencia de administración es una, dos, tres o cuatro veces al día. En algunas realizaciones, la frecuencia de administración es diaria y la duración del tratamiento es indefinida. En algunas realizaciones, la frecuencia de administración una, dos, tres o cuatro veces al día y la duración del tratamiento es indefinida.

En algunas realizaciones, la composición comprende una preparación de IgG para el tratamiento de una enfermedad. En algunas realizaciones, la enfermedad comprende inmunodeficiencia primaria. En algunas realizaciones, la inmunodeficiencia primaria comprende agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas y púrpura trombocitopénica idiopática. En algunas realizaciones, la inmunodeficiencia primaria es una inmunodeficiencia primaria pediátrica. En algunas realizaciones, la inmunodeficiencia primaria pediátrica es hipogammaglobulinemia asociada con leucemia linfocítica crónica. En algunas realizaciones, la inmunodeficiencia primaria pediátrica es hipogammaglobulinemia asociada con leucemia linfocítica crónica como parte del tratamiento de una infección por HIV en pacientes pediátricos.

En algunas realizaciones, la inmunodeficiencia es una inmunodeficiencia común variable. En algunas realizaciones, la inmunodeficiencia común variable es deficiencia de subclase IgG. En algunas realizaciones, la inmunodeficiencia es una inmunodeficiencia secundaria o adquirida. En algunas realizaciones, la inmunodeficiencia secundaria o adquirida es debida a infección, por ejemplo, por virus, tales como citomegalovirus, virus del herpes zóster, virus de inmunodeficiencia humano. En algunas realizaciones, la inmunodeficiencia secundaria o adquirida es debida a una enfermedad de origen autoinmune, por ejemplo, púrpura trombocitopénica, síndrome de Kawasaki. En algunas realizaciones, la preparación de IgG se puede utilizar como adyuvante en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki y en trasplante de médula ósea.

En algunas realizaciones, la edad del sujeto es de aproximadamente 18 años a aproximadamente 70 años. La edad del sujeto puede ser 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 ó 70 años. En algunas realizaciones, la edad del sujeto es inferior a aproximadamente 18 años. En algunas realizaciones, la edad del sujeto es superior a aproximadamente 70 años. En algunas realizaciones, la composición permite el tratamiento de pacientes pediátricos. En algunas realizaciones, la edad del paciente pediátrico puede oscilar entre aproximadamente 1 día y aproximadamente 18 años. En algunas realizaciones, el sexo del sujeto es masculino. En algunas realizaciones, el sexo del sujeto es femenino.

En algunas realizaciones, la composición se puede administrar en un hospital, una residencia de ancianos, un geriátrico o un centro de atención pediátrica. En algunas realizaciones, la composición se puede administrar en casa. En algunas realizaciones, la composición se puede auto administrar, administrar por personal sanitario o administrar por un miembro de la familia.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Administración de una preparación de IgG a cerdos por vía IV, SC e ID

5 Se administró IgG (20 mg/kg) a cerdos de granja jóvenes (20-25 kg) por vía IV (n=4), SC (n=4) e ID (n=3). Se obtuvieron muestras de sangre venosa a los 2, 30 y 60 minutos; 3 y 6 horas y, a continuación, a diario, durante 10 días después de la administración de IgG para la medición de IgG específica de humanos por inmunoensayo.

10 Tal como se muestra en la figura 1, la vía ID tuvo una absorción más rápida de IgG en el compartimento del plasma, en comparación con la vía SC. La concentración plasmática de IgG alcanzó la $C_{m\acute{a}x}$ en 1 hora después de la administración por la vía ID, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ por la vía SC no se consiguió en 24 horas. La figura 1 y la figura 2 muestran el transcurso de tiempo de la IgG en plasma después de la administración por vía IV, ID y SC. Los mismos datos farmacocinética plasmáticos se muestran a las 0-24 horas (figura 1) así como en un eje X comprimido durante 10 días (figura 2). Claramente, a partir de las 24 horas de este modelo experimental, los niveles plasmáticos de la
15 IgG son similares, independientemente de la vía de administración. De este modo, la semivida de eliminación ($T_{1/2}$) para todas las vías es muy similar.

Ejemplo 2. Influencia del pH de la preparación de IgG sobre el sitio de administración

20 Para evaluar la influencia del pH de la preparación de IgG sobre el sitio de administración, se administraron 2 ml de formulaciones de IgG, Gamunex® e IGSC al 20% (Grifols Therapeutics Inc., Estados Unidos) ambas a pH 4,0, e IGIM-S/D (Grifols Therapeutics Inc., Estados Unidos) a pH 6,5, a cerdos de granja jóvenes.

25 Tres días después de la administración de 2 ml de IgG, el pH de administración bajo provoca cicatrices en la piel en el sitio de administración mientras que la IgG de pH neutro parece tener buena tolerancia.

Ejemplo 3. Tratamiento pediátrico

30 El procedimiento según la presente memoria descriptiva se puede utilizar para el tratamiento de un paciente pediátrico con una inmunodeficiencia primaria. El peso del paciente es de aproximadamente 25 kg. El intervalo de dosis típico para dicho paciente de aproximadamente 300 a aproximadamente 800 mg/kg de peso corporal durante aproximadamente 4 semanas. Esto se puede conseguir utilizando el presente procedimiento con una administración ID de aproximadamente 2 ml o aproximadamente 4 ml de una preparación concentrada de IgG. La preparación concentrada de IgG tiene una concentración de IgG aproximadamente del 16,5% o aproximadamente del 20% (p/v).
35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende IgG para la utilización en el tratamiento de una inmunodeficiencia en un sujeto con necesidad del mismo por una vía intradérmica (ID) mediante la utilización de un dispositivo ID que se puede retirar que comprende agujas en la que la composición de IgG tiene una concentración de IgG del 15% al 30% (p/v) y un pH de la composición de IgG es de 4,5 a 8,0.
2. Composición para la utilización, según la reivindicación 1, en la que el pH de la composición de IgG es 6,5.
- 10 3. Composición para la utilización, según la reivindicación 1, en la que el volumen de la composición de IgG es de hasta 10 ml por sitio de administración en la piel.
4. Composición para la utilización, según la reivindicación 3, en la que el volumen de la composición de IgG es de entre 2 ml y 8 ml por sitio de administración en la piel.
- 15 5. Composición para la utilización, según la reivindicación 3, en la que el volumen de la composición de IgG es de entre 4 ml y 6 ml por sitio de administración en la piel.
- 20 6. Composición para la utilización, según la reivindicación 1, en la que la composición de IgG comprende una o más proteínas plasmáticas adicionales.
7. Composición para la utilización, según la reivindicación 1, en la que el sujeto es un paciente pediátrico.
- 25 8. Composición para la utilización, según la reivindicación 1, en la que el sujeto es un paciente no pediátrico.

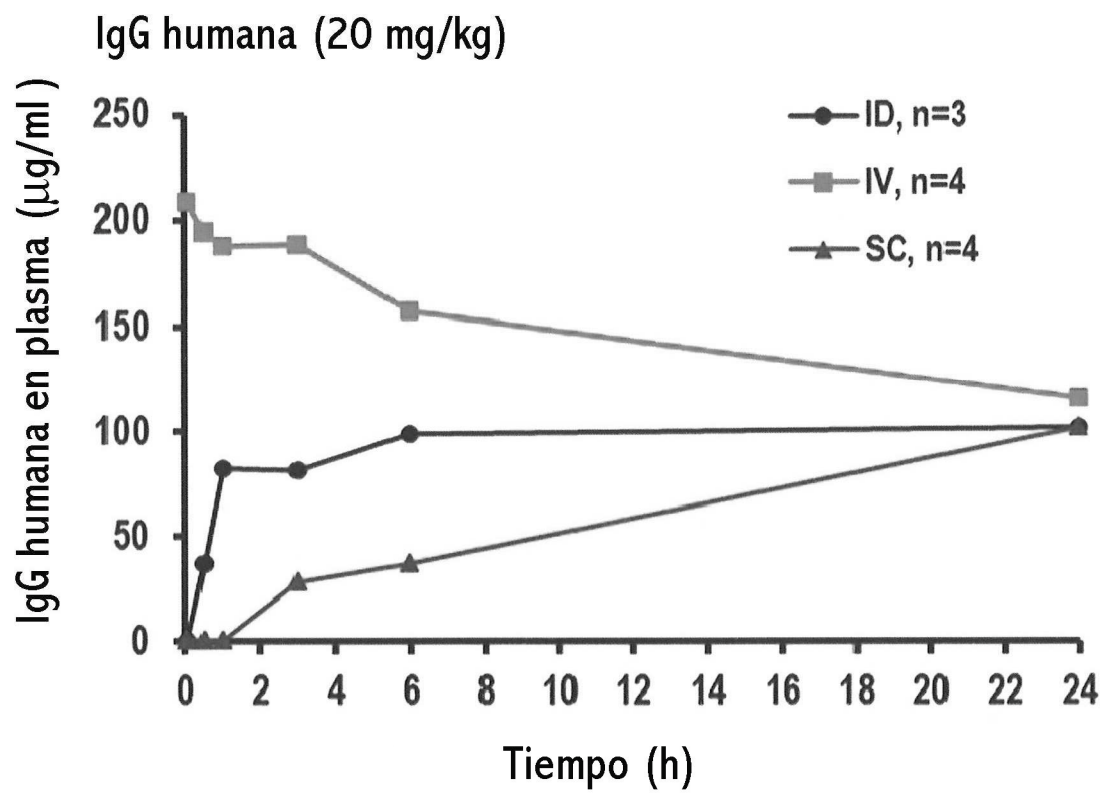


FIG. 1

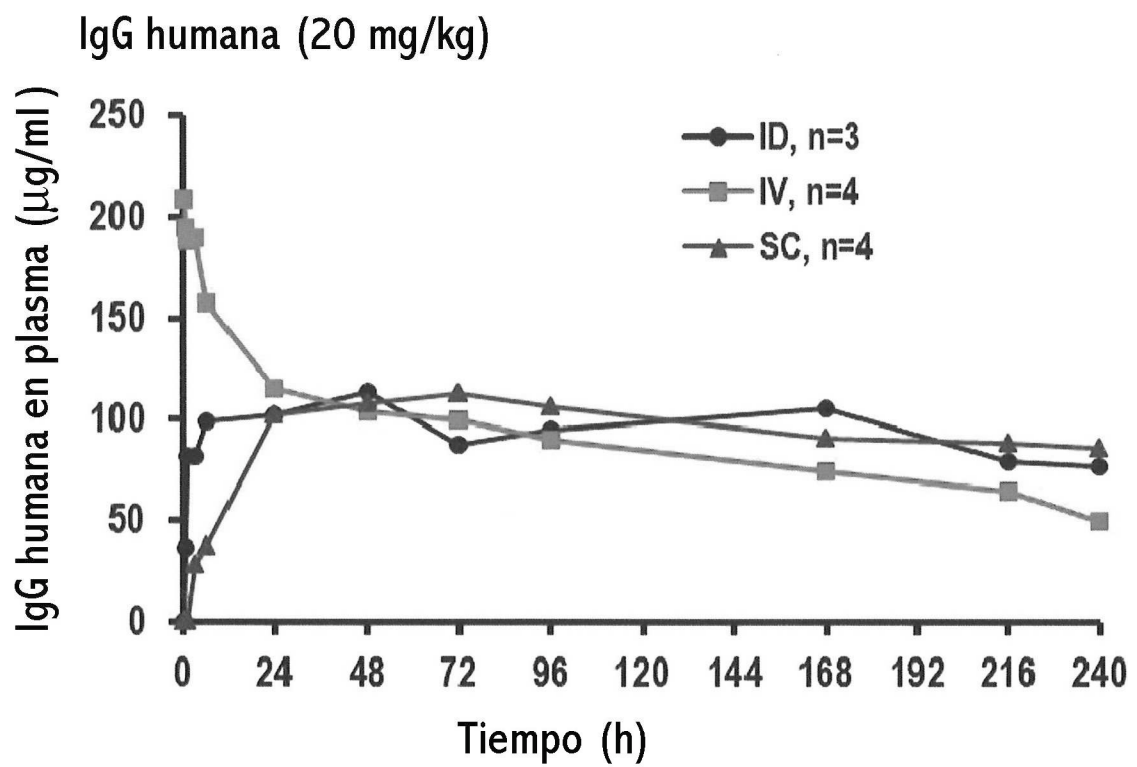


FIG. 2

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 2005086773 A2

Literatura no patente citada en la descripción

- **SCOTT A. BURTON et al.** Rapid intradermal delivery of liquid formulations using a hollow microstructured array. *Pharm. Res.*, vol. 28 (1), 31-40
- **BURTON S.A. et al.** *Pharmaceutical Research*, 2011, vol. 28 (1), 31-40